

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum,
Pécs,¹ Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Budapest,² RxTarget Kft., Szolnok,³ Szent István Egyetem, Budapest,⁴
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest⁵

A 2-es típusú hazai cukorbetegek többlethalálózásának nem és korcsoport szerinti értékelése

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

Összefoglalás

A 2-es típusú diabetes (T2DM) prevalenciája jelentősen növekedett az elmúlt 2 évtizedben Magyarországon, ami jelentős társadalmi és egészségügyi teher kialakulásához vezetett, ezért a diabetes hatásának felmérése a magyar T2DM-es populáció halálózására mindinkább szükséges. Retrospektív tanulmányunkban a NEAK (Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő) adatbázisa alapján felmértük a 2016-ban ismert T2DM-es betegek kor- és nemfüggő többlethalálózását a nem diabeteses populációhoz viszonyítva. A NEAK adatbázisban 2016-ban összesen 744 192 T2DM-es beteget tartottak nyilván, melynek 54,41%-a volt nő. Átlagos életkoruk 66,02 év volt. A legmagasabb T2DM-halálózást férfiaknál 70–74 éves korban ($n=2721$), nőknél 85 év felett találtunk ($n=4525$). A teljes férfi T2DM-es populációban a halálózás esélye férfiakban 42%-kal, nőknél 56%-kal volt magasabb 2016-ban, mint a magyar népesség nem diabeteses populációjában. A női T2DM-es populációban a halálózási esély majdnem minden korban magasabb volt, mint a férfiakban. Mindemellett a halálózási kockázati arány (RR) a korrall fordítottan változott, míg a 35–39 éves korcsoportban a T2DM-es nőknél az RR-érték 3,22, férfiaknál 2,25 ($p<0,0001$ mindkét esetben) volt, addig ez a kockázati arány 85 év felett már csak 1,07 ($p=0,0020$) és 1,14 ($p<0,0001$) volt. A T2DM-es csoportban észlelt nem- és korfüggő többletmortalitási kockázat mértéke megegyezett a hasonló metodikát alkalmazó publikációk eredményeivel (UK, USA, Svédország, Németország). Hátterében többek között a női és férfi nem között fennálló biológiai és genetikai adottságok állhatnak. Kutatásunk eredményei arra hívják fel a figyelmet, hogy nők körében és a fiatalabb populációban a cukorbetegség korai felismerésére, a kardiovaszkuláris kockázat felmérésére és mérséklésére nagyobb hangsúlyt kell fektetni.

■ **Kulcsszavak:** 2-es típusú diabetes, halálózás, halálózási kockázati arány, adatbázis-elemzés, nem- és korfüggő halálózás

Analysis of age- and sex dependent excess mortality in Hungarian type 2 diabetes population

Summary: The prevalence of type 2 diabetes (T2DM) has increased significantly in the last 2 decades in Hungary, which has led to a relevant growth of social and healthcare burden, emphasizes the necessity of assessing the impact of diabetes on excess mortality of Hungarian T2DM population. In our retrospective study, we assessed the age- and sex-dependent

Közlésre érkezett: 2021. július 27. • Közlésre elfogadva: 2021. augusztus 5.

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

PTE KK, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum
7624 Pécs, Pacsirta u. 1.
E-mail: wittmann.istvan@pte.hu

excess mortality of T2DM patients compared to the non-diabetes population in 2016 using the NHIF (National Health Insurance Fund) database. In 2016, 744,192 T2DM patients were registered in the NHIF database, 54.41% were female. Mean age of total T2DM population was 66.02 years. The highest T2DM mortality was found in 70–74 years age cohort ($n = 2,721$) among males and in the 85+ age cohort ($n = 4,525$) among females. Relative risk (RR) of mortality was 42% higher in male and 56% higher in female T2DM population in 2016 compared to male and female Hungarian non-T2DM population, respectively. T2DM females as compared to males had higher mortality risk in most age-decades. Mortality risk proved to be age-dependent: while RR of mortality was 3.22 for female and 2.25 for male T2DM patients ($p < 0.0001$ in both cases) in the 35–39 years age cohort, the RR was only 1.07 ($p = 0.002$) and 1.14 ($p < 0.0001$) over 85 years. Our data are consistent with results of investigations performed in different countries (UK, USA, Sweden, Germany), using similar methods. Excess mortality risk of females vs. males may be related to the different biological and genetic characteristics of the two sexes. For achieving a better trend in excess mortality, early detection of T2DM and proper management of cardiovascular risk are of great importance, especially among females and patients with younger age.

■ **Keywords:** type 2 diabetes, mortality, mortality risk, database analysis, sex and age-dependent mortality

DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 (Nº3) 161–173. 2021. szeptember

DOI: 10.24121/dh.2021.15

Rövidítések

AMI: akut miokardiális infarktus; **MRR:** mortalitási arány (mortality rate ratio); **SMR:** standard mortality rate

A 2-es típusú diabetes (T2DM) előkelő helyet foglal el a civilizációs betegségek sorában, prevalenciája világszerte tovább növekedett az elmúlt évtizedekben, egyes országokban megközelítette a 10%-ot.¹ A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatbázisa alapján a kezelésben részesülő cukorbetegek száma a 2001-ben ismert 422 707 főről 2016-ban 743 797-re nőtt.² A cukorbetegek számának emelkedése együtt jár a cukorbetegség okozta morbiditás és mortalitás növekedésével. A diabetes hosszú távú, a kardiovaszkuláris kockázatra és mortalitás emelkedésére kifejtett hatása jól ismert, történeti háttérét Kengne és munkatársai egy átfogó tanulmányban részletezik.³

Már a XIX. század közepén (1864) felvetette Seegen a diabetes és az angina pectoris kapcsolatát.⁴ A bostoni Joslin Diabetes Központ 1970-es évek elején közölt vizsgálatában leírták, hogy a cukorbeteg halálozásának 20%-áért a szív-érrendszeri és vesemegbetegedések felelősek.⁵

A modern antidiabetikumok felfedezésével a cukorbeteg élettartama jelentősen megnőtt, így mindinkább nyilvánvalóvá vált a diabetes kardiovaszkuláris szövődményeinek szerepe a megnövekedett halálozásban. A diabetes egyértelmű hatását a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás emelkedésére elsőként a Framingham study eredményei alapján írták le.⁶ Garcia 1974-ben megjelent

közleménye szerint a diabetes előfordulása a Framingham-populációban 16 éves utánkövetés alatt 34,7/1000 és 25,3/1000 fő volt férfiakban és nőkben, ez a különbség szignifikánsnak bizonyult. A fenti utánkövetési időszak alatt a koszorúér-megbetegedés előfordulását 1,84-szer magasabbnak mérték diabetes jelenléte esetén, az akut cerebrovaszkuláris események (stroke) esélye 2,38-szor volt nagyobb. Érdekes módon, eme szövődmények esetében a nemek közti különbséget nem találták szignifikánsnak (1,64 vs. 2,25 és 2,35 vs. 2,41 CHD és stroke esetében). A teljes mortalitás 2,92-szer magasabb volt diabetes jelenléte esetén. Kannel további részletesebb elemzéseket is közölt a Framingham-populáció diabeteses betegeinek kardiovaszkuláris szövődményeiről.^{7,8} Kannel megerősítette Garcia eredményeit és azt a tényt is nyilvánvalóvá tette, hogy a kardiovaszkuláris események kockázata nők esetében ugyan magasabb, mint férfiakban, az abszolút incidencia alacsonyabb, csupán az arányok terén mértek magasabb kockázatot.^{7,8}

Az 1993-ban publikált DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) kimutatta, hogy az intenzív glikémiás kontroll csökkenti a mikrovaskuláris komplikációk (retinopathia, nephropathia és neuropathia) előfordulását és progresszióját T1DM-ben.⁹ Ugyanekkor még nem volt bizonyos, hogy az intenzív glikémiás kontroll T2DM-ben is hasonló eredményre vezet-e.

Az 1970-es évek végén az Egyesült Királyságban a UKPDS vizsgálatot (United Kingdom Prospective Diabetes Study) azzal a céllal indították, hogy választ adjon ezen kérdésekre.¹⁰ A vizsgálat eredményei szerint az intenzív glükózsökkentő kezeléssel 6 mmol/l alá csökkentett vércukorszint esetén a mikrovaskuláris szövődmények esélye mintegy negyedével lett kisebb, de a konvencionális terápiához képest nem találtak szignifikáns változást a makrovaskuláris szövődmények és a mortalitás kockázatában.¹¹

A diabeteses többletmortalitás vizsgálatának módszertani lehetőségei

A diabetes mortalitásfokozó hatására tehát számos irodalmi adat áll rendelkezésre.^{6,12,13,14} A fellelhető közlemények metodikailag két megközelítést alkalmaztak a nagyobb mortalitás kimutatására. Egyes kutatások az adott ország regisztereiben fellelhető cukorbeteg populációján belül mért adott évi teljes halálozási kockázatot hasonlították a teljes populáció nem diabeteses csoportjának mortalitási rátájához. Ezt a két számot összehasonlítva egy mortalitási arányt, az úgynevezett „mortality rate ratio”-t (MRR) kapjuk, természetesen az eredményeket korra és nemre korrigálva prezentálják. Ennek a megközelítésnek előnye, hogy az adott év teljes diabeteses populációjának mortalitása értékelhető a nem diabeteses populáció tükrében.

A másik megközelítés szerint a regiszterekbe újonnan bekerült (diagnosztizált) diabeteses betegeket a diagnózis pillanatában korra, nemre és lakhelyre azonos két-öttszörös létszámú, nem diabeteses kontrollpopulációval párosítják, és az így képzett diabeteses és kontrollpopulációt adott ideig együtt követik, s a túléléseket hasonlítják össze és kockázati aránnyal (hazard ratio – HR) fejezik ki a különbséget.^{15,16,17} Ezzel a megközelítéssel a diabetes okozta mortalitási többlet nagyon pontosan meghatározható egy adott időszak alatt, viszont nem fejezi ki a diabetesben szenvedők teljes csoportjának mortalitási többletét, hiszen csak az új betegekre fókuszál, a korábban diagnosztizált betegek csoportjára nem. Pontosabb képet a két megközelítés együttese adhat egy adott ország diabeteses populációjáról.

Bár a magyar, újonnan diagnosztizált T2DM-es betegek 2010–2014 közötti többletmortalitása (és

kardiovaszkuláris rizikója) alakulásáról már közlünk adatokat,¹⁶ a teljes T2DM-es betegpopuláció kor és nem szempontból való részletes elemzése ez idáig nem történt meg. A jelen vizsgálatunk célja a 2016. január 1. és 2016. december 31-e között regisztrált (2009 óta diagnosztizált) T2DM-es betegek nem- és kortól függő mortalitási arányának és többletkockázatának részletes értékelése volt a nem diabeteses magyar populációhoz viszonyítva. Tanulmányoztuk e többletkockázat lehetséges nemi és korfüggő okát is, irodalmi kutatás alapján.

A vizsgálat módszertana

Kutatásunkat a magyar Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatbázisa alapján végeztük, amely a hazai fekvő- és járóbeteg-szakellátás, illetve a receptkiváltással kapcsolatos jelentéseket összegezi. A NEAK a kutatási eredményeket aggregált, anonim módon biztosította.

A NEAK adatbázisában 2016-ban nyilvántartott T2DM-es populáció meghatározásához 6 éves szűrési periódust használtunk, tehát T2DM-es betegek tekintettünk 2016-ban minden olyan személyt, aki antidiabetikus terápiában részesült a 2009. január 1. és 2016. december 31-e közötti időszakban és 2016. január elsején életben volt. Azokat az antidiabetikus kezelésben (ATC A10) részesülő betegeket tekintettük T2DM-es betegeknek, akik nem feleltek meg a T1DM-betegségre meghatározott kritériumoknak (korábban közölt felmérésünk szerint),² továbbá kizártuk a PCOS-ben (polycystás ovarium szindrómában) szenvedőket (BNO: E2820) és a gesztációs cukorbetegeket (BNO: O2440).

A NEAK adatbázisban nyilvántartott E10-14 BNO és az antidiabetikus kezelés A10 ATC kódjának rögzítése biztosította azt, hogy a hazai diabetesellátásban érintett T2DM-es betegek mindegyike bevonásra kerülhessen a tanulmányunkba. Az elhalálozás dátumát ugyancsak a NEAK adatbázisa biztosította, azonban ez az adatbázis nem tartalmazza a halál pontos okát, ezért elemzésünk során csak az összhalálozást vizsgáltuk.

A 2016-ban ismert (tehát 2009 óta diagnosztizált és 2016. január 1-jén életben lévő prevalens) T2DM-es betegek számának és halálozásának nem és 5 éves korcsoport szerinti megoszlását elemeztük. Ezt követően az adott 5 éves korcsoporton

belül az újonnan diagnosztizált T2DM-es betegek teljes magyar populációhoz viszonyított arányát is meghatároztuk (KSH adatbázis 2016-ra továbbvetett évközi magyar lakosságszáma).

Külön megállapítottuk az elhunyt és a prevalens populáció arányát. Ezt a halálozási arányt, vagyis a korszpecifikus mortalitási rátát vetettük össze a KSH adatbázis alapján 2016-ban kalkulált, nem cukorbeteg populáció halálozási arányával (mortalitási rátájával), így megkaptuk a T2DM-es betegek többlethalálózását (mortalitási ráta arány – mortality rate ratio; MRR) az adott nem- és korcsoporton belül. Ez a szám más szóval azt jelenti, hogy mennyivel nagyobb eséllyel haláloznak el egy adott korú és nemű T2DM-es betegek, mint hasonló korú és nemű, de T2DM-ben nem szenvedő egyének. A kockázati arány (HR) meghatározásánál 95%-os konfidenciaintervallumot és p-értéket is számoltunk.

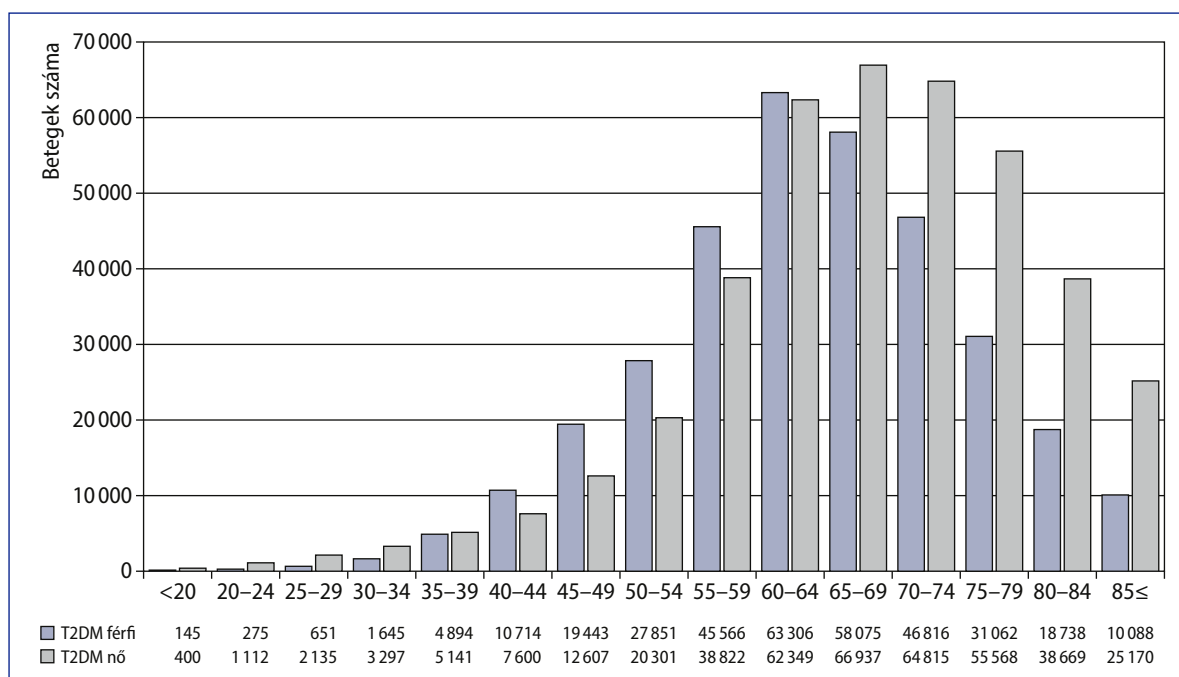
A tanulmányt a Pécsi Tudományegyetem Orvostudományi Központjának Regionális Kutatási-Etikai Bizottsága jóváhagyásával végeztük (engedély száma: 6962/2017). A vizsgálati protokollt a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő is

felülvizsgálta és engedélyezte (NEAK azonosítószám: S04/161/2016). Az elemzést az R-statisztikai program 3.4.2 (2017-09-28) verziójával végeztük.

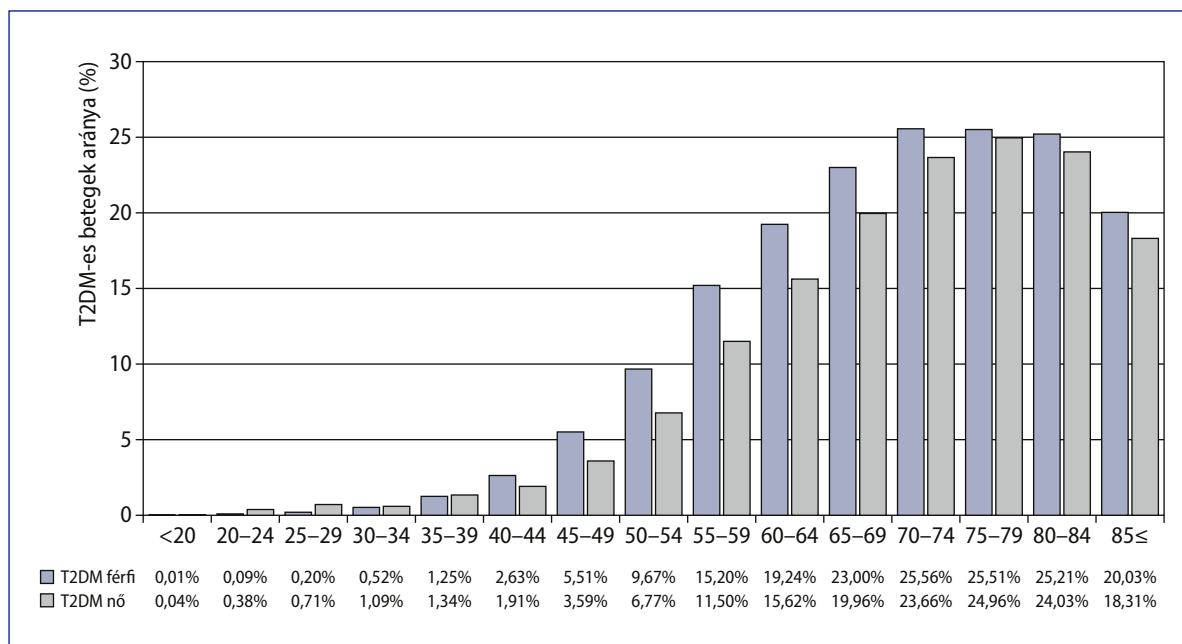
Eredmények

A NEAK adatbázisban 2016-ban összesen 744 192 T2DM-es beteget tartottak nyilván a metodikában részletezett definíció alapján, 54,41%-uk ($n=404\,923$) volt nő. A nem T2DM-es populáció mérete 9069831 volt, ugyanebben az évben. Átlagéletkoruk 66,02 év volt (nők: 67,57 év, férfiak 64,16 év). Férfiak esetében a 60–64 éves korcsoportban volt a legtöbb diagnosztizált T2DM-es beteg ($n=63\,306$ fő), míg nőknél a 65–69-es korcsoportban ($n=66\,937$) (1. ábra). A 65 év alatti korcsoportokban a T2DM-es betegek száma magasabb volt férfiakban, míg ezen életkor felett a nők esetében találtunk több beteget.

A teljes magyar populációhoz mérten a férfiak körében a T2DM aránya 70 és 80 év között meghaladta a 25%-ot 2016-ban, míg nőknél a 75–84 éves életkor között a 25%-ot (2. ábra).



1. ábra. A 2016-ban a NEAK adatbázisában nyilvántartott T2DM-es betegek száma nemenként és korcsoportonként



2. ábra. A 2016-ban a NEAK adatbázisában nyilvántartott T2DM-es betegek aránya a teljes populációban nemenként és korcsoportonként

A legmagasabb T2DM-halálzási esetszámot férfiaknál 70–74 éves korban ($n=2721$), nőknél 85 év felett találtunk ($n=4525$). A 70 év feletti férfi, T2DM-es populáció több mint 5%-a halálózott el 2016-ban, míg nőknél 5%-ot meghaladó halálzási arányt 75 év felett rögzítettünk, ami a 85 év fölötti korcsoportban 17,98% volt (35 év alatt a halálózást nem ábrázoltuk) (3. ábra).

A teljes férfi T2DM-es populációban a halálózás esélye 42%-kal volt magasabb 2016-ban, mint a magyar népesség nem diabetese (nem T2DM) populációjában. A női T2DM-es populációban a halálózás esélye magasabb, 56% volt ugyanebben az évben. A 40–45 éves korcsoportot leszámítva a T2DM női populáció halálzási esélye minden korban nagyobb volt, mint a férfiaké.

A halálzási kockázati arány (RR) az életkor növekedésével fordítottan változott (4. ábra). Míg a 35–39 éves korcsoportban a nők RR-értéke 3,22 (95%-os CI: 2,55–4,08; $p<0,0001$), a férfiaké 2,25 (95%-os CI: 1,44–3,52; $p<0,0001$) volt, addig ez a kockázati arány 85 év felett már csak 1,07 (95%-os CI: 1,03–1,12; $p=0,0020$) és 1,14 (95%-os CI: 1,11–1,17; $p<0,0001$) volt.

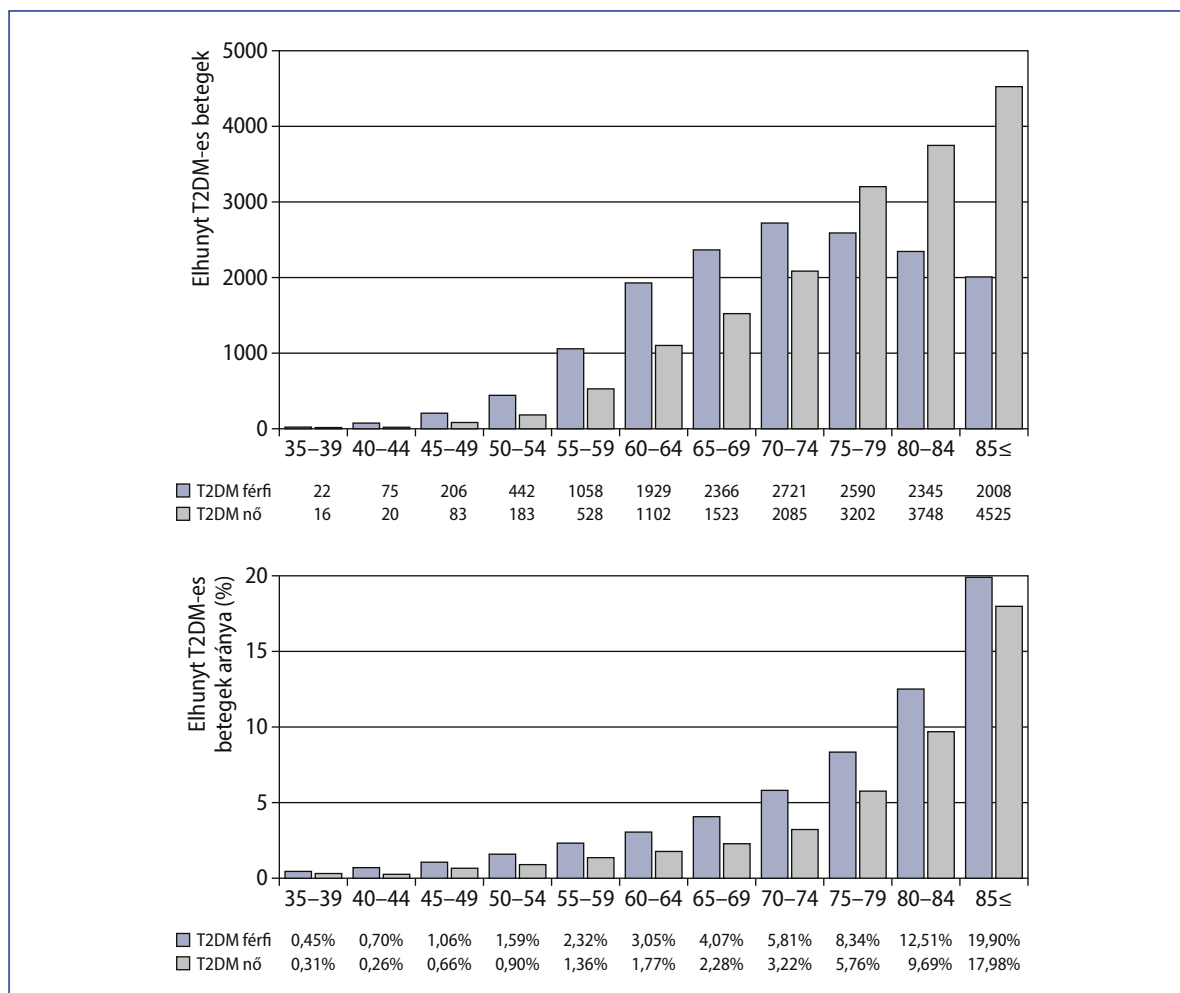
A 35 év alatti mortalitást és mortalitási többletet nem tudtuk értékelni 2016-ban, mivel a halálzási események száma 5 éves korcsoportonként alacsonyabb volt 10-nél, így a NEAK ezen eredményeket nem tette elérhetővé adatvédelmi szempontokból. Ugyanakkor a teljes T2DM-es populáció többletmortalitásának kalkulációjában e fiatal korcsoportok is részt vettek.

Megbeszélés

Tanulmányunk főbb megállapításai az alábbiak:

1. A T2DM-es betegpopuláció halálzási esélye a nők körében nagyobb, mint férfiaknál.
2. Ez a többlethalálzási kockázatonövekedés korfüggő, fiatalabb betegeknek a nem T2DM-es populációhoz viszonyított halálzási esélye nagyobb, mint az idősebb betegeknek.

Tanulmányunk arra irányult, hogy megvizsgáljuk, magasabb-e T2DM-es nőkben a nem T2DM-es populációhoz viszonyított halálzási kockázat, mint férfiakban, s a halálózás relatív esélye nagyobb-e fiatalokban, mint az idősebb betegek



3. ábra. A 2016-ban a NEAK adatbázisában nyilvántartott T2DM-es betegek éves halálozása és a halálozás aránya a T2DM-es populáción belül nemként és korcsoportonként

esetén? Adatainkat más országok hasonló vizsgálati eredményeivel vetettük egybe.

A T2DM-es betegek többlethalálozása

Norhammar svéd regiszterből nyert adatai, kutatásunkat megelőző időszakban (2006–2013), 1,29 és 1,27 között változó többletmortalitást mutatnak.¹³ Lind és mtsai a kanadai Ontario tartomány és az angol The Health Improvement Network (THIN) teljes, 20 évesnél idősebb populációján belül hasonlították össze a T2DM-es és nem T2DM-es populációk MRR-értékeit 1996 és 2009

között.¹² Az Ontario tartomány életkorra korrigált MMR-értéke 1,90-ről 1,51-re csökkent a vizsgált 14 év alatt, míg az angol THIN adatbázisban a ráta aránya 2,14-ről 1,65 között változott ugyan-ezen időszak alatt. Pildava és munkatársai 2000 és 2012 között a lettországi diabeteses betegek mortalitástöbbletét elemezték.¹⁸ A korra standardizált mortalitási arány 1,71-ről 1,23-ra csökkent a vizsgált időszakban. Férfiaknál 1,60-ről 1,22-re, míg nőknél eleve magasabb értékről, 1,78-ről 1,29-re csökkent a többletmortalitás. Magliano és munkatársai az ausztrál Baker intézetben rendszeres időközönként felméri a T2DM-es populáció

Életkor	Nem	Populáció száma		Halálozások száma		Halálozás aránya		Rate Ratio (95%-os CI)		p
		T2DM	non-T2DM	T2DM	non-T2DM	T2DM	non-T2DM			
35-39	férfi	4894	vs. 386728	22	vs. 514	0,45%	vs. 0,13%		3,38 (2,21-5,18)	<0,0001
	nő	5141	vs. 378389	16	vs. 268	0,31%	vs. 0,07%			
40-44	férfi	10714	vs. 396051	75	vs. 860	0,70%	vs. 0,22%		3,22 (2,55-4,08)	<0,0001
	nő	7600	vs. 390179	20	vs. 456	0,26%	vs. 0,12%			
45-49	férfi	19443	vs. 333150	206	vs. 1545	1,06%	vs. 0,46%		2,28 (1,98-2,64)	<0,0001
	nő	12607	vs. 338578	83	vs. 688	0,66%	vs. 0,20%			
50-54	férfi	27851	vs. 260275	442	vs. 2374	1,59%	vs. 0,91%		1,74 (1,57-1,92)	<0,0001
	nő	20301	vs. 279620	183	vs. 1076	0,90%	vs. 0,38%			
55-59	férfi	45566	vs. 254175	1058	vs. 3991	2,32%	vs. 1,57%		1,48 (1,38-1,58)	<0,0001
	nő	38822	vs. 298814	528	vs. 1909	1,36%	vs. 0,64%			
60-64	férfi	63306	vs. 265648	1929	vs. 6119	3,05%	vs. 2,30%		1,32 (1,26-1,39)	<0,0001
	nő	62349	vs. 336936	1102	vs. 3161	1,77%	vs. 0,94%			
65-69	férfi	58075	vs. 194389	2366	vs. 6181	4,07%	vs. 3,18%		1,28 (1,22-1,34)	<0,0001
	nő	66937	vs. 268355	1523	vs. 3530	2,28%	vs. 1,32%			
70-74	férfi	46816	vs. 136380	2721	vs. 5622	5,81%	vs. 4,12%		1,41 (1,35-1,47)	<0,0001
	nő	64815	vs. 209175	2085	vs. 4181	3,22%	vs. 2,00%			
75-79	férfi	31062	vs. 90689	2590	vs. 5530	8,34%	vs. 6,10%		1,37 (1,31-1,43)	<0,0001
	nő	55568	vs. 167033	3202	vs. 5686	5,76%	vs. 3,40%			
80-84	férfi	18738	vs. 55588	2345	vs. 5598	12,51%	vs. 10,07%		1,24 (1,19-1,30)	<0,0001
	nő	38669	vs. 122280	3748	vs. 8168	9,69%	vs. 6,68%			
85≤	férfi	10088	vs. 40272	2008	vs. 7476	19,90%	vs. 18,56%		1,07 (1,03-1,12)	=0,002
	nő	25170	vs. 112302	4525	vs. 17706	17,98%	vs. 15,77%			
Összesen*	férfi	339269	vs. 4342636	15775	vs. 47872	4,65%	vs. 1,10%		1,42 (1,30-1,47)	<0,0001
	nő	404923	vs. 4727195	17025	vs. 47370	4,20%	vs. 1,00%			

* korra korrigált

1,0 1,5 2,0 2,5 3,0 3,5 4,0 4,5 5,0

 AT2DM betegekben nagyobb a mortalitás

4. ábra. A 2016-ban a NEAK adatbázisában nyilvántartott T2DM-es betegek nemenkénti és korcsoportonként vizsgált többletelhalozása a nem cukorbeteg magyar populációhoz viszonyítva

többlemortalitási kockázatát. Azt találták, hogy 1997 és 2010 között a standardizált mortalitási arány (SMR) férfiaknál 1,40-ről 1,21-re, női diabeteses betegeknél 1,56-ról 1,22-re csökkent.¹⁹ A bevezetőben részletezett, 2001 és 2016 között diagnosztizált 40 év feletti magyar T2DM-es betegeket vizsgáló tanulmányban azt találtuk, hogy a cukorbeteg nők többlemortalitási aránya (MRR) 2016-ra ismét 1,43-ra emelkedett, míg férfiaknál 1,28-as szintre emelkedett.¹⁴ A növekedés 2011 és 2016 között mindkét nem esetén szignifikáns volt. Egy másik, a bevezetőben részletezett magyar tanulmányban a 2010–2013 között diagnosztizált T2DM-es betegek kontrollcsoporthoz viszonyított halálózása 26%-kal volt magasabb 2,4 éves utánkövetés mellett.¹⁶

Az idézett irodalmi adatok szerint a T2DM-es populációnak magasabb a mortalitása, mint a nem diabeteses populációnak, egyes országokban ez a többletkockázat csökken, viszont más országokban emelkedik. Ezen publikációkkal összevetve eredményeinket azt láthatjuk, hogy a magyar T2DM-es betegek többlemortalitása is magasabb volt 2016-ban, mint a nem T2DM-es populációé.

A diabeteses többlethalálozás hátterében számos kórok áll. A T2DM okozta halálozás legnagyobb részéért a kardiovaszkuláris morbiditás megnövekedése a felelős.²⁰ Ezen belül a miokardiális infarktus az egyik leggyakoribb kardiovaszkuláris halálozási ok.²¹

Sharma és mtsai a TECOS vizsgálat utólagos elemzése alapján a vizsgálat 3 éve során észlelt 1,084 haláleset 49%-ában találtak kardiovaszkuláris, 31%-ában nem kardiovaszkuláris eredetűnek és 20%-ban ismeretlen maradt a közvetlen halálok.²² A kardiovaszkuláris eredetű halálozáson belül 21% AMI vagy stroke, 27% hirtelen szívhalál, 12%-ban szívelégtelenség szerepelt.

Sattar és munkatársai 2019-ben a svéd T2DM-regiszter alapján felsorolják a T2DM-halálozás okait, a kontrollpopuláció tükrében.²³ A kardiovaszkuláris ok részaránya az életkor emelkedésével párhuzamosan egyre nagyobb, 90 év felett több mint 50%-os tényezővé válik a diabeteses eredetű halálozás tekintetében.

A malignus daganat az 50–70-es korcsoport halálozásában játszik jelentős szerepet, az 50–60 év közötti tartományban nagyobb jelentőségű, mint a kardiovaszkuláris morbiditás.

Összességében tehát a kardiovaszkuláris ok a T2DM halálozásában nagyobb szerepet játszik, mint a nem cukorbeteg populáció esetén, és fontos szerepe van a T2DM-es betegek többlethalálozásában.

A mortalitásnövekedés korfüggősége

A cukorbeteg magasabb mortalitási kockázatát részletesen elemeztük az előző fejezetben.^{12,13,15} Ez a többletkockázat a nemzetközi vizsgálatok alapján korfüggőnek bizonyult.^{24,25}

Tanulmányunk alapján a fiatalabb korban kialakult cukorbetegség hatása a kardiovaszkuláris eseményekre és a halálózásra nagyobb, mint az idősebb korban diagnosztizált T2DM esetében. A 35–40 éves korcsoportban a mortalitás kockázata több mint háromszor nagyobb T2DM esetében, mint anélkül, míg ugyanez a kockázatkülönbség a 85 év feletti korcsoportban csak 7% és 14% a férfiak, illetve a nők esetében.

Sattar és munkatársai a már idézett svéd T2DM-regisztert felhasználva az 1998–2012 között diagnosztizált T2DM-es betegek korfüggő mortalitási és kardiovaszkuláris kockázatát elemezték a kontrollcsoport tükrében.²³ A 40 év alatti cukorbeteg populációban a mortalitás kockázata közel kétszer akkora volt, mint a nem T2DM-es csoportban, míg 70 év felett nem volt különbség a kontrollcsoporthoz képest, vagy kifejezetten alacsonyabb kockázatot mértek a cukorbeteg körében (a 80 év feletti HR-érték 0,74, míg a 90 feletti korcsoportban a HR-érték 0,68 volt).

Harding egy ausztrál T2DM-es populációban ugyancsak korfüggő, az életkorral fordítottan arányos többlemortalitást mért a 2010–2014-es időszakban, 3,57 és 0,99, valamint 4,59 és 1,03 között változott az SMR a 10–19 éves és 90 év feletti korcsoportok között férfi és női populációban.¹⁹ Ugyanilyen korfüggő, a korral fordítottan arányos többletkockázatot mértek a kardiovaszkuláris események, konkrétan a miokardiális infarktus és a stroke előfordulása esetén is. Az infarktus kockázata 40 év alatt 235%-kal, a stroke-é pedig 263%-kal volt nagyobb (közel azonos mértékű emelkedés, mint a mi vizsgálatunkban), ugyanakkor a 70 év feletti életkor esetén csak 21–29%-kal nagyobb AMI- és 11–43%-kal magasabb stroke-kockázatot találtak.

A kardiovaszkuláris kockázat életkorfüggő hatását cukorbetegség esetében már két évtizeddel korábban leírták.²⁶ Még a sztatín-éra előtt, az 1996–1998-as 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 a T2DM-esek csoportjában, mint a kontrollpopulációban, míg idősebb korcsoportokban (45 év felett) ugyanezen események kockázata csak 3,8 és 3,7 volt.²⁶ *Tancredi, Sattar*hoz hasonlóan, a svéd T2DM-regiszter adatbázisában az 55 év alatti T2DM-es betegek mortalitását 181%-kal magasabbnak, míg 75 év felett csak 25%-kal emelkedettebbnek találta.¹⁵

A T2DM és a szív-érrendszeri betegségek kialakulása szorosan összefügg az öregedési folyamatokkal. Az elhízás gyakorisága az életkorral emelkedik, a testzsírarány növekedése, különös tekintettel az öregedéssel gyakran együtt járó abdominális jellegű elhízás, hozzájárulhat az inzulinrezisztencia kialakulásához.²⁷

A T2DM kialakulásában közismerten szerepet játszik az inzulinérzékenység csökkenése idősebb korban, de a béta-sejtek funkcionális tömegének megváltozása vagy elégtelen kompenzációja is gyakoribb a kor növekedésével.²⁸ Az öregedés korrelál a béta-sejtek proliferációs képességének csökkenésével is,²⁹ és az is ismert, hogy a mitokondrium-funkciók korfüggő csökkenése hozzájárul az inzulinrezisztencia kialakulásához időskorban.³⁰

Más betegségek is szorosan összefüggnek az öregedéssel, mint például a koszorúér-betegség, rosszindulatú daganatok, kognitív rendellenesség és D-vitamin-hiány.³¹

Összegezve, a korral emelkedik az obezitás, a T2DM, a kardiovaszkuláris betegségek előfordulása, a mortalitás kockázata, ugyanakkor a cukorbetegség jelenléte esetén ezek a kockázatok a nem T2DM-es populációhoz képest a korral fordítottan arányos összefüggést mutatnak, azaz minél fiatalabb korban alakul ki a diabetes, annál nagyobb a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás rizikója.

Mivel magyarázható ez az ellentétes összefüggés? *Tancredi* és munkatársai tanulmányában a szerzők részletesen elemezték a fiatalabb T2DM-es populáció magasabb mortalitási kockázatát, s azt a magasabb dohányzási aránnyal (T2DM: 38%

és kontroll: 24%) és az elhízás szignifikánsan nagyobb előfordulási gyakoriságával magyarázták (56% és 14%).¹⁵

Sattar is kiemelte a fiatalabb korcsoportok magasabb BMI-értékét a T2DM diagnózisakor,³² emellett a rosszabb lipidprofil, köztük a magasabb trigliceridszint, valamint az alacsonyabb szocioökonomiai státusz jelentőségét is hangsúlyozta a magasabb kardiovaszkuláris kockázat hátterében.

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 a CV kockázat nagyobb relatív növekedéséhez vezet.

Egy korábbi, a NEAK adatbázisán végzett tanulmányunkban a sztatín-adherencia tekintetében is korfüggő különbséget találtunk, azaz a fiatalabb korcsoportokban 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.³² Vizsgálatunkban a fiatalabb kohorszok alacsonyabb sztatínhasználata, a kezelés alacsonyabb adherenciája további kiemelt tényező lehet a magasabb eséllyel előforduló kardiovaszkuláris események hátterében, minthogy a sztatínhasználat és a túlélés közötti összefüggés jól ismert, főleg a fiatalabb populáció esetén.³³

Az alacsonyabb terápiás együttműködés a cukorbetegség kezelésénél is ahhoz vezethet, hogy a fiatalabb T2DM-es betegek glükózkontrollja rosszabb. Egy angol tanulmányban a 40 év alatti cukorbeteg HbA_{1c}-szintje átlagosan magasabb volt, mint a 40 év feletti populációban (HbA_{1c}: 8,9% és 8,3%, $p < 0,001$ az első 10 év során, de 9,2% és 8,5% a 11–20 éves utánkövetés során is).³⁴

A fiatalabb cukorbeteg körében mért többletmortalitást magyarázhatja továbbá a nephropathia és a végstádiumú vesebetegség kialakulásának magasabb esélye is.³⁵

Ezek az eredmények arra hívják fel a figyelmet, hogy a fiatalabb populációban a cukorbetegség szűrésére nagyobb hangsúlyt kell fektetni, a diagnosztizált cukorbetegknél pedig nagyobb erőfeszítést kell tenni a kardiovaszkuláris kockázat felmérésére és mérséklésére intenzívebb diabeteskezeléssel és megfelelő kardioprotektív eljárásokkal.

Nemi különbségek a kardiovaszkuláris morbiditási és mortalitási kockázat alakulásában

A T2DM-es nők többletmortalitása 56%-kal volt magasabb 2016-ban, mint a nem T2DM-es női populációé, míg férfiak esetén ugyanez a mortalitástöbblet 42%. A nők mortalitástöbblete egy kivételével (40–44 éves kohorsz) minden 5 évenként alkotott korcsoportban magasabb.

Azt is látjuk, hogy a T2DM-es populáción belül a férfiak esetében nagyobb arányban fordult elő a halálozás 2016-ban, azaz a betegek 4,65%-a halt meg a férfi T2DM-es betegek közül, míg nők esetében ez az arány 4,20% volt. Azaz, a T2DM-es populáción belül arányaiban több férfi halt meg, a nőknek azonban a T2DM-es betegek közül nagyobb esélye van a halálozásra, mint a férfiaknak.

Ez a látszólag ellentmondásos eredmény azt mutatja, hogy a nők esetében a diabetes nagyobb mértékben növeli a halálozás esélyét, mint a férfiak körében.

Vizsgálatunkéhoz hasonló eredményekre jutott *Tancredi*.¹⁵ A férfi T2DM-es betegek esetében a mortalitás kockázata (HR) 2,72 (95%-os CI: 2,50–2,96) és 1,17 (95%-os CI: 1,15–1,20) között változott, a fiatal és idősebb betegek körében (életkorral csökkent). Nők esetében ezt a kockázatot 4,70 (95%-os CI: 4,00–5,54) és 1,32 (95%-os CI: 1,28–1,35) között mérték, mindig nagyobb értékkel az adott korcsoportban, mint amit a férfiaknál.¹⁵

Wang egy 2019-ben publikált metanalízisében 49 prospektív, 2018 áprilisáig publikált tanulmányt elemzett, amiben a diabetes hatását vizsgálta többek közt a teljes és a kardiovaszkuláris eredetű halálozásra.³⁶ Azt találta, hogy a férfi diabeteses populációban a kockázatnövekedés a nem cukorbeteghez képest 74% volt, míg nőkben 93% (RRR férfi = 1,74, 95%-os CI: 1,66–1,82, RRR nő = 1,93, 95%-os CI: 1,80–2,06), vagyis 13%-kal magasabb diabetes okozta relatív kockázat-emelkedést mért az összes halálozásban nők esetében, mint férfiakban (RRR = 1,13, 95%-os CI: 1,07–1,19; $p < 0,001$).

Fontos eredménye *Wang* analízisének, hogy a női többletkockázat jelenlétét tumoros megbetegedés okozta halálozást illetően nem látta igazoltnak (RRR = 1,02, 95%-os CI: 0,99–1,06; $p = 0,60$).³⁶ Ilyen női nemre jellemző többletkockázat jelenlétét csak a kardiovaszkuláris eredetű

morbiditás okozta mortalitás esetén talált. Vagyis, a női többletmortalitási kockázat hátterében főleg kardiovaszkuláris megbetegedéshez vezető rizikótényezők játszhatnak szerepet. Munkacsoportunk 2020-as publikációjában a magyar T2DM-es betegek mortalitástöbbletének vizsgálatakor ugyancsak azt találtuk, hogy a cukorbeteg nők a nem cukorbeteghez képest nagyobb kockázatnövekedést mutatnak a halálozás tekintetében, mint a férfiak. Ez az arány 2001-ben 1,39 és 1,13 (MRR) volt, míg 2016-ban már 1,43 és 1,28, azaz 2001-ben 23,01%-kal és 2016-ban 16,26%-kal magasabb volt a diabetes mortalitást növelő hatása a teljes női T2DM-es populációt illetően, mint a férfiakban.¹⁴

Tovább növeli a magyar adatok konzekvens hasonlóságát a nemzetközi eredményekhez, hogy mind a jelen, mind a 2018-as,¹⁶ mind a 2020-as közleményünkben¹⁴ a női mortalitási kockázattöbblet minden vizsgált korcsoportban megmarad, mind ez az életkorral összefügg, fiatalabb korban diagnosztizált T2DM esetében nagyobb ez az arány. Azaz megállapíthatjuk, hogy *Tönnies*-hez hasonlóan a magyar női mortalitástöbblet az életkorral fordítottan arányosan változik, azaz fiatalabb korban a T2DM-es nők halálozásának esélye nagyobb, mint férfiakban és mint idősebb korban.

A női nem esetén mért magasabb kardiovaszkuláris és mortalitási kockázatnövekedés hátterében fennálló okok összetettek, mind a genetikai, mind a biológiai komponens jelentős szerepet játszik. A különbség teljes háttere máig nem tisztázott, bár számos diabetesben jelentőséggel rendelkező tényezőt vizsgáltak az elmúlt évtizedek során.

Az ösztrogén hormon jól ismert kardioprotektív szerepe menopauza után csökken, ami szerepet játszhat a többletkockázat kialakulásában.³⁷ Ugyanakkor a tesztoszteron is jelentős tényező lehet a kardiovaszkuláris kockázat kialakulásában diabetes esetén.³⁸

Különböző prediabeteses állapotok jellemzőek inkább a nemekre. Míg a férfiakra inkább jellemző az IFG (impaired fasting glucose), addig nők esetében az IGT (impaired glucose tolerance) előfordulása gyakoribb.³⁹ Míg az IFG-re inkább a megnövekedett hepatikus glükózkiáramlás és a korai inzulinszekréció károsodása jellemző, addig az IGT inkább a perifériás inzulinrezisztencia következménye.⁴⁰

Ismert, hogy az obezitás a kardiovaszkuláris kockázat emelkedésével jár,⁴¹ különösen igaz ez a T2DM-es betegekre. Jelentős mértékben járulhat hozzá a női CV többletkockázathoz az, hogy a diabetes diagnózisakor nők körében gyakrabban fordul elő magasabb BMI-érték, mint a férfiak körében.⁴² Egy 1,2 milliós populáción végzett metaanalízis alapján⁴³ a BMI minden egyes egységével (1 kg/m^2) 4–5%-kal emelkedik a koronáriamegbetegedés. Vagyis a diabetes felfedezésekor a nőknél észlelt magasabb BMI-átlag is hozzájárulhat a kardiovaszkuláris események gyakoribb előfordulásához. Mindezek mellett mind a lipidprofilban, mind a HbA_{1c} szintjében kimutatható a nemi eltérés a T2DM-es populációkban. A diabeteses nőknél *Franzini* mind a HbA_{1c} -érték, mind az LDL-C, HDL-C és éhgyomri vércukor esetében magasabb átlagos értéket és rosszabb célértékelési arányt talált nők körében, mint a férfiakban.⁴⁴

A nők esetén mért rosszabb metabolikus paramétereket és a nők célérték feletti nagyobb arányát erősítik meg más vizsgálatok is.^{45,46} Vagyis a diabeteses nők magasabb kockázatemelkedését részben a rosszabb metabolikus paraméterek és a célértékek elérésének kisebb aránya is magyarázhatja.

A cukorbeteg nők kardiovaszkuláris kockázattöbbletének elemzésekor azt a tényt is figyelembe kell venni, hogy a nők T2DM-jének felfedezési időpontjában az átlagéletkor magasabb.⁴⁷

Saját tanulmányunkban is magasabb, 67,57 éves átlagos életkort találtunk a 2016-ban ismert diabeteses nők esetében, ami több mint 3 évvel magasabb, mint amit férfiaknál láttunk (64,16 év). Azaz, a magyar T2DM-es populációban is fennállhat az a jelenség, hogy nők esetében a diabetes diagnózisának megállapítása később, a betegség progressziójának előrehaladottabb szakaszában történik, ami részben magyarázhatja a nők kockázattöbbletét. (Ugyanakkor fontos kiemelni azt is, hogy ennek a hipotézisnek ellentmond az a jelenség, hogy ezt csakis a CV rizikó során látjuk, míg például mindez a cukorbetegség tumorra kifejtett hatásánál nem áll fenn.)

Az is a nők hátrányát, azaz kockázattöbbletét erősítő tényező lehet, hogy a diabetes szövődményeinek kivédését szolgáló megelőző terápiákat nők körében ritkábban alkalmazzák (például aszpirin),⁴⁸ sőt az alkalmazott kezelésekkel kapcsolatos adherenciájuk is rosszabb.⁴⁹ *Bugiardini* szerint

a nők később realizálják az ischaemiás szívbetegség okozta tüneteiket, mint a férfiak, ezáltal a tünetek megjelenése és a hospitalizáció között eltelt idő nők esetében hosszabb.⁵⁰ Ez további tényező lehet a női cukorbetegség többletkockázatának kialakulásában. Tovább árnyalja a képet a nemi különbségek magyarázatában az a tény, hogy a nem diagnosztizált cukorbetegség aránya férfiakban nagyobb, mint nőkben.⁵¹ Előfordulhat az is, hogy emiatt férfiakban a T2DM szövődményes esetei valójában alulbecsültek, s a nemi különbségek csupán abból adódhatnak, hogy a férfi diabeteses betegek jelentős részét nem diagnosztizálják, így a többletmortalitás tekintetében az események jelentős részét nem mérjük.

Elemzésünk erősségei és gyengeségei

Retrospektív vizsgálatunk a 2009 óta diagnosztizált összes, 700 ezret meghaladó T2DM-es populáció többletmortalitását vizsgálta az egész nem T2DM-es magyar populációhoz képest. Ezen robusztus populációk és halálozási események elegendő statisztikai erőt biztosítottak elemzésünkben a részletes, 5 éves korcsoportonkénti többlethalálozás vizsgálatához. Vizsgálatunkba csak olyan betegeket vontunk be, akiknél 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 laboratóriumi vizsgálati eredményekről, továbbá nem rendelkezünk egyértelmű adatokkal a halálozás okairól, nem tudtunk részletesebb kockázati elemzést végezni, és nem volt lehetőségünk az elhízás hatásának értékelésére.

Összesítve megállapíthatjuk, hogy hazánkban 2016-ban a T2DM-ben szenvedő nők mortalitási kockázata nagyobb volt, mint a férfiaké. A többlethalálozás kockázata inverz összefüggést mutatott az életkorral, fiatalabb életkorban a halálozási kockázat nagyobb volt, mint magasabb életkorban. Adataink arra hívják fel a figyelmet, hogy hazánkban a T2DM-es populáción belül hangsúlyt kell fektetni a nők és a fiatalabb életkorúak megfelelő kezelésére a többlethalálózosi trend kedvező megváltoztatása érdekében.

Irodalom

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. *Lancet* 2016; 387: 1513-1530. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00618-8
2. Jermendy G, Kiss Z, Roksztin 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. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107788
3. Kengne AP, Turnbull F, MacMahon S: The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53: 45-51. DOI: 10.1016/j.pcad.2010.02.010
4. Hegglin P: Über Kreislaufprobleme bei gestörtem Zuckerstoffwechsel, insbesondere im Coma diabeticum. *Basic Res Cardiol* 1940; 3: 1-53.
5. Marks H, Krall L: Onset, course, prognosis and mortality in diabetes mellitus (in: Marble A, White P, Bradley R, Krall L, editors: Joslin's diabetes mellitus. 11th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1971, pp. 209-254.
6. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB: Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974; 23: 105-111. DOI: 10.2337/diab.23.2.105
7. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035-2038. DOI: 10.1001/jama.241.19.2035
8. Kannel WB, McNamara PM, Feinleib M, Dawber TR: The unrecognized myocardial infarction. Fourteen-year follow-up experience in the Framingham study. *Geriatrics* 1970; 25: 75-87.
9. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al.: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401
10. King P, Peacock I, Donnelly R: The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 643-648. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
12. 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
13. 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
14. Jermendy G, Kiss Z, Roksztin G, Fábian 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; 163: 108134. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108134
15. 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
16. Kiss Z, Roksztin G, Abonyi-Tóth Z, Jermendy Gy, Kempler P, Aradi D, 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: 107. DOI: 10.1186/s12933-018-0751-7
17. Rawshani A, Rawshani A, Gudbjörnsdóttir S: Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 300-301. DOI: 10.1056/NEJMc1706292
18. Pildava S, Strēle I, Brīģis G: The mortality of patients with diabetes mellitus in Latvia 2000-2012. *Medicina (Kaunas)* 2014; 50: 130-136. DOI: 10.1016/j.medic.2014.06.005
19. Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Guiver T, Davidson S, Magliano DJ: Mortality trends among people with type 1 and type 2 diabetes in Australia: 1997-2010. *Diabetes Care* 2014; 37: 2579-2586. DOI: 10.2337/dc14-0096 Erratum: *Diabetes Care* 2015; 38: 733-734. DOI: 10.2337/dc15-er04
20. World Health Organization. Global report on diabetes, 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf [Accessed 31 May 2021]
21. 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 Erratum: *N Engl J Med* 2011; 364: 1280-1281. DOI: 10.1056/NEJMc1100698
22. Shama A, Green JB, Dunning A, Lokhnygina Y, Al-Khatib SM, Lopes RD, et al.: Causes of death in a contemporary cohort of patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: insights from the TECOS trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 1763-1770. DOI: 10.2337/dc17-1091
23. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, et al.: Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation* 2019; 139: 2228-2237. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037885
24. 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
25. Huo X, Gao L, Guo L, Xu W, Wang W, Zhi X, et al.: Risk of non-fatal cardiovascular diseases in early-onset vs. late-onset type 2 diabetes in China: a cross-sectional study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 115-124. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00508-2
26. 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. DOI: 10.2337/diacare.26.11.2999
27. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL: Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief* 2017; (288): 1-8.
28. Meneilly GS, Elliott T: Metabolic alterations in middle-aged and elderly obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 112-118. DOI: 10.2337/diacare.22.1.112
29. Maedler K, Schumann DM, Sauter N, Ellingsgaard H, Bosco D, Baertschiger R: Low concentration of interleukin-1 β induces FLICE-inhibitory protein-mediated beta-cell proliferation in human pancreatic islets. *Diabetes* 2006; 55: 2713-2722. DOI: 10.2337/db05-1430
30. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL: Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 2003; 300: 1140-1142. DOI: 10.1126/science.1082889
31. Lu L, Yu Z, Pan A, Hu FB, Franco OH, Li H, et al.: Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care* 2009; 32: 1278-1283. DOI: 10.2337/dc09-0209
32. Kiss Z, Nagy L, Reiber I, Paragh Gy, Molnar MP, Roksztin Gy, et al.: Persistence with statin therapy in Hungary. *Arch Med Sci* 2013; 9: 409-417. DOI: 10.5114/aoms.2013.35327
33. 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: 107. DOI: 10.1186/s12933-017-0587-6
34. Song SH, Hardisty CA: Early onset type 2 diabetes mellitus: a harbinger for complications in later years - clinical observation from a secondary care cohort. *QJM* 2009; 102: 799-806. DOI: 10.1093/qjmed/hcp121
35. Krakoff J, Lindsay RS, Looker HC, Nelson RG, Hanson RL, Knowler WC: Incidence of retinopathy and nephropathy in youth-onset compared with adult-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 76-81. DOI: 10.2337/diacare.26.1.76

36. Wang Y, O'Neil A, Jiao Y, Wang L, Huang J, Lan Y, et al.: Sex differences in the association between diabetes and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and meta-analysis of 5,162,654 participants. *BMC Med* 2019; 17: 136. DOI: 10.1186/s12916-019-1355-0
37. Barrett-Connor E: Sex differences in coronary heart disease why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation* 1997; 95: 252-264. DOI: 10.1161/01.cir.95.1.252
38. Robert A, Kloner MD, Carson C III, Kopecky S, Mohler ER III: Testosterone and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 545-557. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.005
39. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G: Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2016; 37: 278-316. DOI: 10.1210/er.2015-1137
40. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG: Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002; 19: 708-723. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.005
41. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-977. DOI: 10.1161/01.cir.67.5.968
42. Iglay K, Hannachi H, Howie PJ, Xu J, Li X, Engel SS, et al.: Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 1243-1252. DOI: 10.1185/03007995.2016.1168291
43. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB: Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: The Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1867-1872. DOI: 10.1001/archinte.162.16.1867
44. Franzini L, Ardigò D, Cavalot F, Miccoli R, Rivellese AA, Trovati M, et al.: Women show worse control of type 2 diabetes and cardiovascular disease risk factors than men: results from the MIND.IT Study Group of the Italian Society of Diabetology. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 235-241. DOI: 10.1016/j.numecd.2011.12.003
45. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Mantzoros CS, Böhm M, Krone W: Sex disparities in the treatment and control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1389-1391. DOI: 10.2337/dc08-0194
46. Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, Nathan DM, Cagliero E: Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 514-520. DOI: 10.2337/diacare.28.3.514
47. Krämer HU, Raum E, Rüter G, Schöttker B, Rothenbacher D, Rosemann T, et al.: Gender disparities in diabetes and coronary heart disease medication among patients with type 2 diabetes: results from the DIANA study. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 88. DOI: 10.1186/1475-2840-11-88
48. Winston GJ, Barr RG, Carrasquillo O, Bertoni AG, Shea S: Sex and racial/ethnic differences in cardiovascular disease risk factor treatment and control among individuals with diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2009; 32: 1467-1469. DOI: 10.2337/dc09-0260
49. Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman DG, Steinkellner A: Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health (Larchmt)* 2014; 21: 112-119. DOI: 10.1089/jwh.2012.3972
50. Bugiardini R, Ricci B, Cenko E, Vasiljevic Z, Kedev S, Davidovic G, et al.: Delayed care and mortality among women and men with myocardial infarction. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005968. DOI: 10.1161/JAHA.117.005968
51. Dwyer-Lindgren L, Mackenbach JP, van Lenthe FJ, Flaxman AD, Mokdad AH: Diagnosed and undiagnosed diabetes prevalence by county in the U.S., 1999-2012. *Diabetes Care* 2016; 39: 1556-1562. DOI: 10.2337/dc16-0678