

**KRÓNIKUS NEM-FERTŐZŐ BETEGSÉGEK  
MEGELŐZÉSÉNEK ÉS KEZELÉSÉNEK KÉRDÉSEI,  
KÜLÖNÖS TEKINTETTEL AZ EURÓPAI UNIÓ SZEREPÉRE  
ÉS LEHETŐSÉGEIRE**

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

DR. VARGA ORSOLYA EDIT



DEBRECENI EGYETEM ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR  
NÉPEGÉSZSÉG- ÉS JÁRVÁNYTANI INTÉZET

DEBRECEN, 2022

## **BEVEZETÉS**

### **A krónikus nem-fertőző megbetegedések okozta betegségteher az Európai Unió tagállamaiban**

A krónikus nem-fertőző betegségek (noncommunicable disease, rövidítve NCD) rendszerint sokáig, gyakran évtizedekig tartó megbetegedések, amelyek genetikai, fiziológiai, környezeti és egészségmagatartási tényezők összetett hatásaként jelennek meg. Az NCD-k a megfelelő egészségmagatartással jelentős mértékben megelőzhetők; ugyanakkor a dohányzás, a mozgásszegény életmód, a nem kiegyensúlyozott táplálkozás vagy a túlzott alkoholfogyasztás jelentősen növelik kialakulásuk kockázatát. Az NCD-k aránytalanul nagy mértékben sújtják az alacsony és közepes jövedelmű országok lakosságát, illetve általában a rosszabb társadalmi-gazdasági helyzetben élőket.

A magas halálozással járó NCD-k fő típusai a szív- és érrendszeri betegségek (pl. szívroham, stroke), daganatos betegedések (pl. tüdőrák), krónikus légzőszervi betegségek (pl. krónikus obstruktív tüdőbetegség, asztma) és a cukorbetegség (diabetes mellitus, rövidítve DM). Ezek az Európai Unió (European Union, rövidítve EU) országaiban tapasztalt betegségteher 80%-áért felelősek, és az elkerülhető korai halálozások vezető okai.

### **Betegségteher mérési módszerei**

A tényeken alapuló egészségügyi politika, amelyet az "Egészséget minden szakpolitikába" (Health in All Policies, rövidítve HiAP) elv is támogat, világossá teszi a betegségek, sérülések és kockázati tényezők okozta betegségteher koherens és összehasonlítható becslésének szükségességét. A népesség elöregedésével és a rendszerint nem halálos kimenetelű megbetegedések (pl. fogszuvasodás) növekvő jelentőségével párhuzamosan a népesség egészségének olyan mérésére van szükség, amely a megbetegedést és a halálozást kombinálja, és figyelembe veszi az egészségi állapothoz kapcsolható életminőséget. A népesség egészségének legfontosabb kompozit mérőszáma a rokkantsággal korrigált életévek mennyisége (Disability-Adjusted Life Year, rövidítve DALY), amely kulcsfontosságú mérőszám a betegségteher számszerűsítésében. A DALY számszerűsíti a különbséget egy tökéletes egészségben leélt élet és az aktuális egészségi állapot között, amelyet a betegség miatt elvesztett egészséges életévek számának (Years Lived with Disability, rövidítve YLD) és az idő előtt elvesztett életévek számának (Years of Life Lost, rövidítve YLL) összege adja meg. A DALY-érték segítségével a betegségek, sérülések és kockázati tényezők okozta

egészségveszteség számszerűsíthető különböző időpontokban, életkor, nem és földrajzi elhelyezkedés szerint.

### **A krónikus nem-fertőző betegségek problémájának megközelítése, különös tekintettel az Európai Unióra**

Az NCD-k etiológiája összetett, a klasszikus –fenn említett- rizikótényezőkön túl társadalmi-gazdasági változók is összefüggésbe hozhatók ezen krónikus betegségek előfordulásával, így pl. a társadalmi-gazdasági státusz, iskolai végzettség, etnikai hovatartozás és a nem. A társadalmi-gazdasági státusz meghatározza az egészséget az egészségügyi ellátáson, a környezeti expozíción és az egészségmagatartáson keresztül. Az egészség terén megmutatkozó egyenlőtlenségek nem egyszerűen a véletlen művei, azt nagymértékben befolyásolják az egyének, a kormányok, egyéb döntéshozók és a közösségek egészségügyi döntései. Azaz, az egészség terén mutatkozó egyenlőtlenségek kezelése olyan tényezők - közpolitikán keresztül történő- kezelését jelenti, amelyek az adott ország lakosságának egészségére kedvezőtlen hatást gyakorolnak.

Az Egyesült Nemzetek Szervezete, az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, rövidítve WHO) és regionális irodái számos stratégiát kezdeményeztek a NCD-k betegségterhének kezelésére, de – a „Dohányzás-ellenőrzési Keretegyezmény” kivételével - ezen erőfeszítések nem kötelező erejű egyezményként vagy egyéb számonkérhető jogszabályként jelennek meg, hanem cselekvési tervek és ajánlások formájában. Jelenleg az EU-ban mind a tagállamok, mind az EU jogalkotási hatáskörrel és felelősséggel rendelkeznek az NCD-k megelőzését célzó szakpolitikák megalkotására. Az EU működéséről szóló szerződés (Treaty on the Functioning of the European Union, rövidítve TFEU) hangsúlyozza az egészség kiemelkedő fontosságát, kimondva, hogy "Valamennyi uniós politika és tevékenység meghatározása és végrehajtása során biztosítani kell az emberi egészségvédelem magas szintjét." (TFEU 168. cikkének (1) bekezdése). Az egészségügyért való felelősség azonban nem egyenlően oszlik meg az EU és a tagállamok között: az egészségvédelem és az egészségügyi rendszerek funkcióinak biztosítása elsősorban a tagállamok hatáskörébe tartozik, maga az EU csak néhány területen rendelkezik kifejezetten hatáskörrel, pl. a közegészségügyben (168. cikk). Jelenleg a TFEU 168. cikke nem biztosít jogalapot a nemzeti jogszabályok uniós szintű harmonizációjára az NCD-k megelőzése és kezelése területén, viszont lehetőséget biztosít az EU számára az egészségügy területén nem kötelező erejű, támogató intézkedések meghozatalára nem kötelező erejű szakpolitikák, köztük iránymutatások, zöld könyvek vagy nemzetközi kötelezettségvállalások formájában.

## **Cukorbetegség betegségterhe és problémájának megközelítése az Európai Unióban**

A legnagyobb betegségterhellel járó NCD-k közül ki kell emelni a cukorbetegséget, mivel ennek a betegségnek a betegségterhe globálisan várhatóan tovább növekszik, ellentétben a fenn említett három másik leggyakoribb betegségcsoport csökkenő trendjével. A DM előfordulása az EU-ban 2000 óta (6,63%-ról) 2019-re (10,66%-ra) növekedett, és a következő évtizedekben várhatóan tovább emelkedik majd. Ez a növekedés jelentős hatással van a korai halálozási arányokra és az életminőségre, valamint a gazdasági terhek növekedésére. A DM kezelésére fordított várható összes kiadás 2030-ra globálisan a 490 milliárd USD-t is eléri. Ez a romló tendencia azonban nem elkerülhetetlen, a 2-es típusú cukorbetegség (type 2 diabetes mellitus, rövidítve T2DM), mint a leggyakoribb DM típus, amely világszerte az esetek 90%-át teszi ki, hatékonyan megelőzhető az egészséget meghatározó tényezők és kockázati tényezők kezelésével. Az elhízással szembeni fellépés például kulcselem a DM megelőzése terén, lévén az elhízás a T2DM legjelentősebb kockázati tényezője, vélhetően az esetek 80-85%-ában felelős a T2DM kialakulásáért.

A DM betegségterhének csökkentéséhez, a háttérben meghúzódó egyenlőtlenségek csökkentéséhez, valamint a DM-ban szenvedők életminőségének javításához vezető út összetett. Az EU a DM-t az NCD-k részeként kezeli, azonban egy újabb kísérlet - a „Blueprint for Action on Diabetes in the European Union by 2030” –a St Vincent deklaráció kudarcát követően ismét megkísérli a DM-t egészségpolitikai fókuszba terelni. 1989-ben az olaszországi St Vincent-ben 45 európai állam közös stratégiát dolgozott ki a DM-re vonatkozóan, amelyet St Vincent deklarációnak neveztek el. A deklarációval összhangban számos uniós tagállam indított nemzeti DM terveket, illetve az EU indított több DM fókuszú kezdeményezést; azonban a lendület 2012 körül megtorpant. A Blueprint for Actions céljai három pillér köré szerveződnek:

- i) Az első pillér a kockázati tényezők csökkentését írja le. A DM kialakulásának kockázatát csökkentő legfontosabb intézkedések közé tartozik a tudatosság és ismeretek növelése.
- ii) A második pillér az integrált ellátást jelenti, ami hatékonyabb ellátáshoz vezet. Az integrált ellátást azonban nehéz megvalósítani, mivel az egészségügyi alrendszerek saját életet élnek egy országon belül.
- iii) A harmadik pillér a hozzáférésről szól. Az egyenlőtlenségeket csökkenteni kell, mindenki számára megfelelő hozzáférést kell biztosítani a cukorbetegség ellátásához és a betegséggel kapcsolatos oktatáshoz Európában.

A Blueprint for Action on Diabetes a három pilléren túl beszél lehetővé tévő tényezőkről. Ide tartozik a kutatás és az innováció, melyek kulcsfontosságúak a DM-mel élő betegek jobb életminőségének kialakításában. Az innovációba való befektetés kulcsfontosságú, amit nem szabad pusztán költségként tekinteni most, amikor végre megnyílt a digitális ajtó az egészségügyi ellátásban. A digitalizáció jelentős támogatást nyújthat a cukorbetegségben élőknek.

### **Gyermekkori kariesz betegségterhe és problémájának megközelítése az Európai Unióban**

Napjainkban a fogszuvasodás egy olyan megelőzhető, alacsony mortalitással járó NCD-nek számít, amely a lakosság többségét egész élete során érinti, komoly életminőségromlást okozva. Mivel a betegség nem jár jelentős halálozással, a betegségterhet YLD-vel szokás leírni. A fogszuvasodás a leggyakoribb krónikus megbetegedés a gyermekek között. A Global Burden of Disease (GBD) adatbázis szerint a tejfogak szuvasodása esetén az 5 év alatti korosztályban a 100 000 lakosra vetített, rokkantsággal megélt életevek aránya világszerte 14,37. Az EU-ban a tagállamok között jól elkülönül egy magas és egy alacsony YLD értékű országcsoporthoz, a kedvezőtlen adatok leginkább Közép- és Kelet-Európa korábbi szocialista országaiban jellemzőek, a legalacsonyabb értékek Dániában és az Egyesült Királyságban fordulnak elő. A maradó fogak szuvasodására vonatkozóan az 5-14 éves gyermekek esetében az YLD arány 19,59 az EU-ban.

A kora gyermekkori fogszuvasodás (early childhood caries, rövidítve ECC) a 6 év alatti gyermekek tejfogainak betegsége. Az ECC világszerte jelentős népegészségügyi problémát jelent a gyermekek körében, és különösen az alacsony és közepes jövedelmű országokban vált elterjedtté, elsősorban a kariogén élelmiszerek rendszeres fogyasztása miatt.

Sikeres prevenciós programokban egyaránt szükséges a fogszuvasodás kialakulásának és progressziójának megakadályozása. A sikeres prevenciós programok és népegészségügyi intézkedések végrehajtásához elengedhetetlen, hogy a nemzeti és nemzetközi értékeléshez rendelkezésre álljanak a betegségterh becslésére szolgáló mérőszámok. Ezen mutatók standardizálása teszi lehetővé a pontos nemzetközi összehasonlítást is.

A WHO ajánlásának megfelelően használt, nemzetközileg elérhető mutató a DMFT (Decayed, Missing due to caries, and Filled Teeth in the permanent teeth – rövidítve szuvas, hiányzó és tömött fogak) pontszám, amelyet a már maradó fogakkal bíró, 12 éves gyermekek orális egészségének leírására általánosan használnak. A fogszuvasodás gyakoriságát a tejfogakban általában a dmft-index segítségével értékelik.

**Felelős kutatás az Európai Unióban, különös tekintettel az állatkísérletekre**

Bár Geoffrey Rose 1985-ben rámutatott, hogy a kizárólag a magas betegségkockázatú egyénekre irányuló megelőző beavatkozásoknak korlátozott hatása lesz a teljes népesség egészségére, az ilyen beavatkozásoknak mégis fontos szerepe van. A betegségek szűrésére, leküzdésére szolgáló innovatív termékek az egyéni alapú megelőző programok központi elemei.

Az új orvostechnológiai megoldások, eszközök és módszerek elengedhetetlenek az alkalmazott eljárások, beavatkozások hatékonyabbá tételéhez. A szabadalmak –mint a szellemi tulajdonjogok védelmének formája- a találmányok, az innováció védelmére szolgálnak, amely révén a szabadalom jogosultjai élvezhetik a kizárólagos hasznosítás előnyeit. Míg a szabadalom megadása az újdonság és a feltalálói tevékenység megállapításától függ, a szabadalmaztatás trendje jelzi egy kutatási terület technológiai fejlődését.

Az EU jelentős összeggel támogatja az egészségügyi témájú kutatásokat. Az előttünk álló keretprogramban, a Horizon Europe (2021-2027)-ben a Health Cluster teljes kerete 8.246 millió EUR, ami támogatja az NCD-k kutatását is. Valamennyi kutatási tevékenység esetében az etika a kutatás szerves részét képezi, az etikai elveknek való megfelelés kulcsfontosságúnak tekinthető a valódi kutatási kiválóság eléréséhez. Az európai kutatás alapidokumentuma, a "European Code of Conduct for Research Integrity" (Európai Kutatási Integritás Magatartási Kódex) a kutatás során tanúsítandó magatartás alapidokumentuma, tartalma kiterjed a kutatás tárgyára, a kutatással kapcsolatos kommunikációra, az eredmények közzétételére és a szerzőségére. A European Code of Conduct for Research Integrity általános megfogalmazásokat tartalmaz, azonban a kutatásetika néhány területe (pl. adatvédelem, állatkísérletek) ma már letisztult, jogszabályokkal van körbezártva.

Az általános adatvédelmi rendelet (General Data Protection Regulation, rövidítve GDPR) elfogadása 2016-ban nagy felfordulást okozott a kutatási projektekben. Az adatvédelem a projekt tervezés és lebonyolítás egyik fontos elemévé vált, ami esetenként külön szakember felügyeletét igényelte/igényli.

Az állatok kutatásban való felhasználását a 2010/63-as uniós irányelv szabályozza. A jogszabály két etikai pillére az ártalom–haszon elemzése, illetve a helyettesítés, csökkentés és tökéletesítés elve (Replacement, Reduction and Refinement, rövidítve 3R), amelyek az engedélyezési eljáráson keresztül jelennek meg. Ugyan az irányelv ambíciózus volt az implementálása idején, számos kérdés maradt megválaszolatlanul.

## CÉLKITŰZÉS

A három részre tagolható kutatásokban az alábbi célokat tűztük ki.

### I. DM megelőzésével és kezelésével kapcsolatos témakörben:

- 1) Áttekintsük az Európában már létező, a betegségterhekkel kapcsolatos kutatásokat, összegyűjtjük a mortalitásra, morbiditásra, kompozit mutatókra és az adatforrás típusára vonatkozó információkat.
- 2) Megvizsgáljuk a DM betegségterhének időbeli változását a szlovákiai felnőtt lakosság körében az Európai Lakossági Egészségfelmérés három hulláma során, valamint hogy felmérjük a DM és a társadalmi-gazdasági és/vagy életmódbeli jellemzők közötti kapcsolatot.
- 3) Összetett adatbázist hozunk létre összehasonlító és asszociációs vizsgálatokhoz, hogy jobban megértsük a romák rendkívül kedvezőtlen egészségi állapotának hátterét, különösen a kardiometabolikus betegségek magas betegségterhét.
- 4) Megvizsgáljuk, hogy a táplálkozásra és fizikai aktivitásra irányuló szakpolitikák, nemzeti diabétesztervek és nemzeti diabéteszregiszterek hogyan viszonyulnak a DM előfordulási gyakoriságához az EU tagállamaiban, figyelembe véve a demográfiai és társadalmi-gazdasági státuszt, valamint az életmódbeli döntéseket.
- 5) Twitter üzenetek tartalom-, szentiment és a hálózati jellemzőinek elemzésével feltérképezzük az élelmiszerek csomagolásának elején található tápértékjelölési rendszerről az EU-ban folyó nyilvános diskurzust.
- 6) Összegezzük az ismereteket a rekombináns humán epidermális növekedési faktor hatásáról a diabéteszes lábfekély gyógyulásában.
- 7) Megvizsgáljuk a T2DM megelőzésére első vonalbeli monoterápiaként alkalmazott metformin gyógyszeres kezelés területi eloszlását a társadalmi-gazdasági státusszal és a T2DM halálozással összefüggésben Magyarországon, járási szinten.
- 8) Összefoglaljuk a precíziós orvoslás elősegítése érdekében a nagy adatelemzés alkalmazásával kapcsolatos legfontosabb kihívásokat, különös tekintettel az EU-ban hatályos jogszabályi kihívásokra.
- 9) Áttekintsük a preklinikai DM kutatás állatmodelljeit és elemezzük azok prediktív validitását.

### II. Gyermekkori fogszuvasodás megelőzésével és kezelésével kapcsolatos témakörben:

- 1) Elemezzük a gyermekkori karieszre vonatkozó innovációkat szabadalom-analízissel.
- 2) Vizsgáljuk az 5 éven aluli gyermekek karieszre vonatkozó betegségterhét az EU tagállamokban, valamint összevetjük azt egyes környezeti tényezőkkel és a cukorfogyasztással.
- 3) Elemezzük az EU tagállamainak gyermekkori kariesz prevenciós és menedzselési gyakorlatát.
- 4) Elemezzük az orális egészségfejlesztési programok klinikai hatékonyságát és költséghatékonyságát.

### III. Felelős kutatás témakörben:

- 1) Elemezzük a " Proof of Concept" preklinikai állatmodellek validálását és vizsgáljuk, hogyan lehet a toxikológiai és biztonságossági vizsgálatokban ismert alternatív módszert alkalmazni.
- 2) Bemutassuk a -2010/63/EU irányelv által előírt, az állatok tudományos eljárásokban való felhasználására vonatkozó projektengedélyezési eljárás során alkalmazandó- kísérletek súlyosságának osztályozást, valamint az állatok által ténylegesen tapasztalt súlyosságot leíró jelentés használatát.
- 3) Áttekintsünk olyan kutatási integritást támogató lehetőségeket, amelyekkel kapcsolatot lehet teremteni a publikált eredmények és az állatetikai bizottságok által kiadott engedélyek között.
- 4) Áttekintsük az állatetikai bizottságok teljesítményét értékelő tanulmányok eredményeit.



## MÓDSZEREK

Kutatásaink során kvalitatív és kvantitív vizsgálatokat végeztünk.

A kvalitatív módszerek nem számszerű mérésekkel dolgoznak és nem törekednek általános érvényességű megállapításra, hanem a jelenségek, folyamatok megértésére használják őket. Így például lehetővé teszik annak meghatározását, hogy "hogyan" és "miért" kerülnek a bizonyítékok az orvosi gyakorlatba, vagy a kvantitatív kutatásból származó "milyen" bizonyítékok kerülnek a gyakorlatba. Hagyományosan a kvalitatív kutatások alárendeltebb szerepet kapnak az orvostudományban. A kvalitatív módszertan ugyan egyre elfogadottabbá válik az orvosi szakirodalomban, és a kvalitatív kutatások megjelennek a legjelentősebb folyóiratokban (pl. JAMA, Lancet) is, bár arányuk az orvosi folyóiratokban ma is alacsony. A kvalitatív kutatások fontos módszertani típusai a narratív közlemények (pl. literature review, amennyiben az összegzés kizárólag narratívan történik), vagy a dokumentumok tartalomelemzése. A társadalomtudományokban gyakran alkalmazott módszer a kérdőíves adatfelvételen alapuló vizsgálat, amely a kérdőív típusától függően lehet kvalitatív vagy kvantitatív. Mivel a kutatásaink során használt kérdőívekben nyílt végű kérdések is találhatóak voltak, így azok (részben) kvalitatív kutatásnak minősülnek.

A kvantitatív kutatás az adatokat számszerűsíti, rendszerint statisztikai elemzést használ, és általában nagyobb populációkat ír le. Kvantitatív kutatásainkban már létező statisztikai és adminisztratív adatbázisokat használtunk, amelyek elemzésének előnye relatív olcsóságuk, illetve a nagy mintaelemszám. Az általunk használt főbb adatbázisok: Európai Lakossági Egészségfelmérés (European Health Interview Survey, rövidítve EHIS), GBD és a The Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). Big data adatbázisnak tekintendő a Twitter, amely nem felmérés alapú, kutatási célú adatbázis, hanem az egyének mindennapi üzenetváltásai során keletkező szöveges és egyéb adatait tartalmazza.

Vegyes módszertani kutatások: A kvantitatív és a kvalitatív módszerek között nem létezik egyértelmű határvonal. Sőt, tulajdonképpen a legtöbb kutatás egyaránt tartalmaz kvalitatív és kvantitatív jellemzőket. A számok nem beszélnek önmagukért, azokat magyarázni kell. Ugyanakkor minden kvalitatív adat számokkal is leírható. Munkáinkban kvantitatív tartalomelemzést és szabadalmi analízist használtunk, amelyek a megfelelő teljesítményű számítógépek és specializált softwarek (Orbit Intelligence- szabadalmi analízis, Nvivo – szövegelemzés) segítségével számos kutatócsoport számára elérhetővé váltak. Ide soroljuk a szisztematikus áttekintő közleményeket és a meta-analíziseket is, mivel narratív és numerikus összegzés is történt ezen vizsgálatainkban.

A következő fejezetben a Disszertáció alapjául szolgáló közlemények bemutatásra kerülnek, ahol szerepelnek a specifikus módszertani megjegyzések.

## **EREDMÉNYEK**

A disszertáció Eredmények 1. alfejezete a cukorbetegség megelőzésével és kezelésével, a 2. alfejezete a gyermekkori fogszuvasodás megelőzésével és kezelésével-, a 3. alfejezete a felelős kutatással, különös tekintettel az állatkísérletek etikai és gyakorlati kihívásaival kapcsolatos munkáinkat mutatja be.

### **Cukorbetegség megelőzésével és kezelésével kapcsolatos eredmények**

Arra való tekintettel, hogy az EU-n belül a Blueprint for Actions a legfrissebb, cukorbetegségekre fókuszáló európai egészségpolitikai dokumentum; az ezen dokumentum által alkalmazott kategorizációt fogjuk használni releváns munkáink bemutatása során.

#### ***Cukorbetegség rizikófaktorainak csökkentése***

A DM betegségterhére vonatkozóan öt közleményünk született: a, a WHO Európai Régiójában az életminőséggel korrigált NCD-k okozta betegségterhet –beleértve a DM-t - írja le; b, a Szlovákiában tapasztalt DM gyakoriság változást vizsgálja 2009 és 2019 között a különböző rizikófaktorokkal összefüggésben; c, Magyarországon az inzulinrezisztencia gyakoriság bemutatása különböző társadalmi-gazdasági tényezők viszonylatában; d, az EU tagállamokban implementált egyes szakpolitikák és a DM előfordulás kapcsolatát vizsgálja; valamint, e, az Európai Unióban az élelmiszerek csomagolásának elején található tápértékjelölésről szóló Twitter üzenetek elemzése.

#### ***a, Életminőséggel korrigált betegségteher vizsgálatok az Európai Régióban***

Egy, a közelmúltban publikált szisztematikus áttekintő közleményünkben a következő kérdésekkel foglalkoztunk:

- Hány és milyen NCD betegségteher-értékeléseket végeztek Európában, és mely országokban?
- Milyen halálozási és megbetegedési adatforrásokat használtak az NCD betegségteher-értékelések bemeneti adataiként?

Az NCD betegségteher tanulmányokat a nemzetközi elektronikus szakirodalmi adatbázisokban szisztematikus kerestük. Minden olyan tanulmányt bevontunk az elemzésbe, amely a WHO Európai Régióhoz tartozó országokban egy vagy több NCD egészségügyi hatásának számszerűsítésére a DALY-mérőszámot használta. A vizsgálati protokoll regisztráltásra került a szisztematikus áttekintések nemzetközi prospektív nyilvántartásában

(The International Prospective Register of Systematic Reviews, rövidítve PROSPERO) CRD42020177477 számmal.

Az elemzett 163 tanulmány közül 96 (59%) egy országra vonatkozott, 67 (41%) pedig több országra vonatkozó betegségteher-tanulmány volt. Az egy országra kiterjedő vizsgálatok közül 67 (70%) a betegségteher becslésének elemzéséből állt, saját DALY-k, YLD-k vagy YLL-k kiszámításával foglalkozott, míg 29 (30%) másodlagos elemzésből állt, amely pusztán a GBD eredményeit használta fel. Az egy országra kiterjedő betegségteher-vizsgálatokat 22 európai országban végezték. A legtöbb egy országra kiterjedő értékelést Spanyolországban, az Egyesült Királyságban, valamint Hollandiában végezték. Hatvanhárom (94%) több országra kiterjedő betegségteher-tanulmányban használták a GBD-eredményeket.

1997 és 2010 között az olyan tanulmányok száma, amelyeket saját DALY-, YLD- vagy YLL-számítással végeztek, következetesen magasabb volt, mint a GBD-becslések felhasználásával másodlagos elemzéseket végző tanulmányok száma. 2010 után a GBD-eredményekre alapuló másodlagos elemzéseket végző tanulmányok száma folyamatosan nőtt.

Az összesen 163 betegségteher tanulmányból 74 mutatott be átfogó betegségteher-vizsgálatot, 89 pedig NCD-specifikus értékelést. Ebből három foglalkozott DM-mel.

A betegségteher-vizsgálatok különböző típusú adatforrásokat használtak a bemeneti adatok összegyűjtésekor. A halálozási adatokat főként (49%) a népmozgalmi statisztikákból származtatták. A morbiditási adatokat gyakran (40%) rutinszerű adminisztratív és felmérési adatállományokból nyerték, beleértve a betegségregisztereket és a kórházi záró rekordokat.

### ***b, A cukorbetegség és rizikótényezőinek prevalenciája Szlovákiában***

Közleményünk célja az volt, hogy felmérje a DM időbeli változását a szlovákiai felnőtt lakosság körében a három EHIS hullám során, valamint hogy elemezze a DM és a társadalmi-gazdasági és/vagy életmódbeli jellemzők közötti kapcsolatot.

A keresztmetszeti vizsgálatokat a 2009-ben (n = 4972), 2014-ben (n = 5490) és 2019-ben (n = 5527) végzett szlovákiai EHIS-ekből származó egyéni alapú mikroadatok felhasználásával végeztük. A kérdőíves felmérésekből származó mikroadatokat a 2009. és 2014. évi európai lakossági egészségfelmérés esetében az Eurostattól, a 2019. évi európai lakossági egészségfelmérés esetében pedig a Szlovák Köztársaság Statisztikai Hivatalától szereztük be. Vizsgálati változóink a 2009-es, 2014-es és 2019-es EHIS-ekben hasonló módon feltett kérdéseken alapultak. Azok a válaszadók, akik "igen" választ adtak a kérdésre: "Az elmúlt 12 hónap során volt-e Önnek cukorbetegsége?" a DM-es csoportba soroltuk, beleértve a DM bármely típusát. Az önbevalláson alapuló szociodemográfiai és életmódbeli jellemzőket

független változóként elemeztük. Többváltozós logisztikus regressziót alkalmaztunk a DM-re mint függő változóra, amely az EHIS 2009-es, 2014-es és 2019-es hullámaira vonatkozó változókat is tartalmazta.

Elemzésünk szerint a DM-betegek prevalenciája 2009 és 2019 között felfelé tolódott. Az eredmények azt mutatták, hogy az urbanizáció mértéke nem függött össze a DM kockázatával. Vizsgálatunk alátámasztotta az elhízás illetve a túlsúly és a magasabb DM-kockázat közötti összefüggést, amely a három hullámban szignifikánsnak mutatkozott. A munkaviszony, mint foglalkoztatási státusz szignifikánsan kisebb valószínűséggel kapcsolódott DM-mel, mint az egyéb foglalkoztatási státuszú referenciacsoport esetében. A gyümölcs- és zöldségfogyasztás gyakran a DM elleni egészségügyi szakpolitikák középpontjában áll. Keresztmetszeti elemzéseinkben azonban a fogyasztásuk nem mutatott következetes összefüggést a DM előfordulásával, nem volt összefüggés a gyümölcsfogyasztás gyakorisága és a DM jelenléte között. Ami a fizikai aktivitást és a mozgást illeti, 2014-ben és 2019-ben negatív összefüggést találtunk a DM kockázata és a napi legalább 10 perces vagy hetente legalább egy-hatszori gyaloglás között a "soha" referenciakategóriához képest.

### ***c, Az inzulinrezisztencia prevalenciája a magyar általános és roma népességben***

A 2020-as vizsgálat célja az volt, hogy egy olyan komplex adatbázist hozzon létre, amely lehetővé teszi az Északkelet-Magyarországon élő általános és roma lakosságból származó résztvevőkön végzett három lépcsős felmérés során (kérdőíves felmérés, fizikális vizsgálati és laboratóriumi felmérés) nyert adatok elemzését.

Vizsgálatunkban meghatároztuk a metabolikus szindróma (MetS) és az inzulinrezisztencia (IR) prevalenciáját. A felmérésünkben használt kérdőív fő része az EHIS 2. hullámára épülő (EHIS 2 a 2013-2015 közötti időszakra vonatkozott, a 2014-es magyarországi felmérésben használták) kérdőív volt, amely négy modulból épült föl: a) egészségi állapot, b) egészségügyi ellátás igénybevétele, c) egészséget meghatározó tényezők és d) társadalmi-gazdasági változók. Az antropometriai vizsgálatban magasság, testsúly, derékkörfogat és vérnyomásmérés történt. A laborvizsgálatban biokémiai változókat, például az éhgyomri inzulin-, glükóz-, triglicerid- és HDL-C-szintet mérték, illetve kiegészítő indexek kerültek számításra.

A létrehozott adatbázisba végül több mint félmillió adatpont került be 765 résztvevő (397 fő az általános magyar lakosságból (Hungarian general, rövidítve HG) és 368 fő a magyarországi roma (Hungarian roma, rövidítve HR) népességből) teljes nyilvántartásából. Jelen vizsgálatunkban a MetS prevalenciája mindkét vizsgált populációban igen magas volt

(HG 39,8%, HR 44,0%), a roma férfiak körében a legmagasabb (46,4%); de sem a nők, sem a férfiak esetében nem volt kimutatható statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között.

A MetS-prevalenciát korcsoportok szerint meghatározva ki tudtuk mutatni, hogy a MetS korábban jelentkezik a romák körében, mint a HG populációban; míg a 20-34 éves korcsoportban nincs szignifikáns különbség a MetS-prevalenciában a HG és a HR populáció között (29,6%, illetve 26,4%), addig a 35-49 éves korcsoportban a HR populációban szignifikánsan magasabb, mint a HG populációban (46,7% vs. 31,6%). A 20-34 éves korcsoportra vonatkozó prevalenciaértékekhez képest a 35-49 éves korcsoportban a romák körében a MetS prevalenciájának szignifikáns növekedése figyelhető meg, míg a HG populáció esetében ez csak az idősebb korcsoportban (50-64 év) mutatható ki. A különböző MetS-komponensek prevalenciáját tekintve szignifikáns különbség csak a csökkent HDL-C-koncentráció gyakoriságában volt kimutatható, amely a romák körében elérte az 56%-ot (47,4% a férfiaknál és 59,0% a nőknél), a HG-populációban összességében és a HG-férfiak és -nők esetében ezek az értékek 36,3%, 32,2%, illetve 39,6% voltak.

Mivel a triglicerid-glükóz index (triglyceride glucose, rövidítve TyG-index) rendelkezett a legjobb indikatív erővel (4,69-es határérték 77%-os érzékenységgel és 84%-os specificitással) az IR előrejelzésére, a MetS-kockázat becslésére mindkét populációban az IR-prevalenciát a TyG segítségével határoztuk meg. Azt találtuk, hogy a HG- és a HR-populációban ez 42,3%, illetve 40,5% volt. Az IR prevalenciája összhangban van a MetS prevalenciájával - a HG populációban kissé magasabb és a HR populációban kissé alacsonyabb, de a különbségek nem voltak szignifikánsak.

### ***d, Szakpolitikák hatása a cukorbetegség előfordulására az EU tagállamaiban***

Tanulmányunk azt vizsgálta, hogy a táplálkozási és fizikai aktivitási szakpolitikák, a nemzeti diabétesztervek és a nemzeti diabéteszregiszterek milyen hatással vannak a DM előfordulására az EU tagállamaiban, figyelembe véve a demográfiai és társadalmi-gazdasági státuszt, valamint az életmódbeli döntéseket. A tanulmány általános hipotézise az volt, hogy az EU azon tagállamaiban, amelyekben egy vagy több, az egészséges táplálkozással és a fizikai aktivitással foglalkozó szakpolitikát implementáltak, valamint nemzeti diabétesztervet és/vagy diabétesz-nyilvántartást fogadtak el, alacsonyabb a DM prevalenciája.

A tanulmányban négy adatforrást használtunk: a World Cancer Research Fund International (WCRFINT) NOURISHING és MOVING szakpolitikai adatbázisát, a European Coalition for Diabetes "Diabetes in Europe policy puzzle: the state we are in" című jelentését

és az EHIS 2014-et. Pont-biserialis korrelációelemzést használtuk annak érdekében, hogy jelezzük az egyes tagállamok táplálkozási és testmozgási szakpolitikai és nemzeti tervei és/vagy regiszterei, valamint a DM előfordulási gyakorisága közötti összefüggések meglétét és irányát. Chi-négyzet tesztet használtunk a DM-mel összefüggő jelentős változók (nem, munkaügyi státusz, iskolai végzettség stb.) meghatározására, majd többszintű logisztikus regressziót végeztünk, egyéni és országos szintű változókra korrigálva.

Statisztikai elemzéseink azt mutatták, hogy szignifikáns összefüggés van a cukorbetegség előfordulása és a vizsgált változók - nem, életkor, iskolai végzettség, foglalkoztatási státusz, a válaszadó háztartásának havi nettó jövedelme, BMI, gyümölcs- és zöldségfogyasztás gyakorisága - között. Bár néhány releváns szakpolitikát minden tagállamban implementáltak, nagy eltérések voltak ezek típusai és száma tekintetében.

Eredményeink azt is mutatták, hogy a szakpolitikák nagyobb száma/különböző típusai nem feltétlen jártak együtt alacsonyabb DM prevalenciával, csak gyenge korrelációt találtunk a DM prevalenciája és a preventív szakpolitikák jelenléte között (point biserialis korreláció). A betegségek előfordulási gyakoriságának országok közötti megfigyelt változékonysága demográfiai, társadalmi-gazdasági és életmódbeli jellemzőkből adódott, és nem a különböző megelőző intézkedések elérhetőségében és számában mutatkozó különbségeknek tulajdonítható. A szakpolitikák egyik típusa sem mutatott szignifikáns összefüggést a DM előfordulásának valószínűségével.

Az egyetlen olyan szakpolitikai terület, amelyet egységesen, minden tagállamban szabályoztak az élelmiszerek jelölésére vonatkozó, ami egy uniós rendelet (Az Európai Parlament és a Tanács 1169/2011/EU rendelete (2011. október 25.) a fogyasztók élelmiszerekkel kapcsolatos tájékoztatásáról) implementálásának eredménye.

### ***e, Az élelmiszerek csomagolásának elején található tápértékjelölésre vonatkozó tartalmi-, hálózati- és szentimentelemzés***

A XXI. század kezdete óta, az ultrafeldolgozott élelmiszerek széles körű fogyasztásának csökkentésére több kezdeményezés jelent meg, amelyek a tudatosabb élelmiszerválasztáson alapulnak. Ebbe a körbe tartozik a csomagolás elején található tápértékjelölés (front-of-pack nutrition labelling, rövidítve FOPL). Az Európai Bizottság javaslatot tett a kötelező FOPL harmonizálására az EU "Farm to Fork Strategy" nevű stratégiájával összefüggésben, 2022 végéig kívánja a FOPL szabályozást áttekinteni és egy egységes FOPL formát elfogadni.

Ennek a kutatásnak az volt a célja, hogy felmérje az EU tagállamokban a FOPL-ról folytatott nyilvános diskurzust tweetek tartalomelemzésén, szentimentelemzésén és a hálózati

jellemzők feltérképezésén keresztül. A tweetek keresése a Twitter Application programming interface (API) segítségével történt, idő- és nyelvi korlátozás nélkül. A tartalmat a QSR Nvivo szoftvercsomag segítségével kódoltuk és témák szerint elemeztük. Az automatikus hangulatelemzést a QSR Nvivo, a hálózatelemzést a Gephi 0.9.2 programmal végeztük.

A keresés összesen 4073 tweetet eredményezett, amelyek közül 2278 (56%) eredeti tweet, 1321 válasz-tweet (32%) és 474 idézett tweet (12%) volt. Ezeket a tweeteket 2819 különböző accountról küldték el. Kétszázhuszonkilenc account (4,6%) intézmény vagy szervezet, 278 (6,8%) pedig magánszemély tulajdonában volt. A tweeteket főként az Egyesült Királyságból, Spanyolországból és Franciaországból küldték. A Twitteren folytatott vitákból kirajzolódó témák közé tartoznak az élelmiszerek címkézésének típusai, az élelmiszeripar, az egészséges élelmiszerek vs. egészségtelen élelmiszerek az élelmiszerek címkézésével összefüggésben, az uniós szabályozás, a politikai konfliktus, valamint a tudomány és az oktatás. A Nutri-Score dominált a Twitteren folytatott vitákban. A FOPL témát a Twitter-felhasználók általában negatívan ítélték meg, az élelmiszeriparral kapcsolatban inkább pozitív érzelmek, míg a politikai konfliktusokról szóló diskurzusokkal kapcsolatban negatív érzelmek voltak megfigyelhetők. Hálózatelemzésünk az országok közötti korlátozott kommunikációt jelzi, a tweetek főként az országokon belülre korlátozódtak. A legtöbb kapcsolat/legélénkebb diskurzus Franciaországban volt megfigyelhető.

### ***Integrált ellátás***

A témához kapcsolódva egy közleményt mutatunk be, ami a diabéteszes lábfekélyek (diabetic foot ulcers, rövidítve DFU) kezelésében használt humán rekombináns epidermális növekedési faktor (recombinant human epidermal growth factor, rövidítve rhEGF) alkalmazását vizsgálta, szisztematikus áttekintő közlemény és meta-analízis módszertanát követve. CRD42019126404 regisztrációs számmal regisztráltuk a PROSPERO-n. Olyan randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatokat vontunk be, amelyek a rhEGF (intraléziós injekció, lokális gél, krém) beadásának hatását értékelték DFU-s betegeknél.

Az elemzés elsődleges kimenete a DFU-k teljes gyógyulási aránya volt. Alcsoportelemzést végeztünk, amelyben a tanulmányokat a beadási mód (intralézionális injekció versus lokális) alapján osztottuk fel. Ezenkívül logit-regresszió segítségével elemeztük a teljes gyógyulási arány és a gyógyszer beadásának módja közötti összefüggéseket, hogy eldöntsük, melyik az optimális útvonal a rhEGF alkalmazásához. Kiszámítottuk az esélyhányadost (OR) és a 95%-os konfidenciaintervallumot (95% CI). Ha az OR magasabb, mint 1 volt, az azt jelezte, hogy a rhEGF-kezelés előnyben részesítendő a placebóval szemben.



A bevont tanulmányokat hat országban - Iránban, Indiában, Kínában, Dél-Koreában, Kubában és Mexikóban - végezték, és 2008 és 2018 között publikálták őket. Ezekben a vizsgálatokban a betegek a szokásos diabéteszes lábkezelés mellett rhEGF- vagy placebointervenciót kaptak. A rhEGF- és placebokezeléseket intraléziós injekcióval vagy helyi alkalmazással adták be. Az összes vizsgálatba összesen 610 beteget vontak be, és 540 beteg töltötte ki a vizsgálati időszakot, közülük 307-en rhEGF-kezelésben, 233-an pedig placebokezelésben részesültek. Valamennyi betegnél 1. vagy 2. típusú DM-et diagnosztizáltak, illetve DFU-t állapítottak meg náluk. A betegek életkora 18 és 82 év között volt. A DM átlagos időtartama 9,05 és 17,3 év között volt, a fekélyek átlagos időtartama pedig 4,3 és 59,7 hét között volt. A teljes gyógyulási arányt az összes bevont tanulmányban vizsgálták. Ezenkívül a gyógyulási sebességet, az 50%-os csökkenés eléréséig eltelt időt, a teljes fekélygyógyulásig eltelt időt és a granulációs választ is vizsgálta néhány közlemény.

A teljes gyógyulási arányra vonatkozó összesített OR 4,005 (95%-os CI: (+2,248; +7,135),  $p < 0,001$ ) volt, az intraléziós injekció és a helyi alkalmazás alcsoportos OR-jai pedig 3,599 (95%-os CI: (+1,213; +10,677),  $p = 0,021$ ) és 4,176 (95%-os CI: (+2,112; +8,256),  $p < 0,001$ ). Heterogenitást találtunk a közleményekben ( $I^2 = 15,17$ ,  $p = 0,317$ ), ami jelen volt mind az intraléziós injekció, mind a helyi alkalmazás alcsoportjában ( $I^2 = 24,56$ ,  $p = 0,25$ , illetve  $I^2 = 33,26$ ,  $p = 0,213$ ) is. A rhEGF alkalmazás gyakorisága és a teljes gyógyulási arány közötti korrelációra vonatkozó metaregressziós elemzés lineáris korrelációt mutatott, bár ez nem volt szignifikáns.

### ***Hozzájárulás***

A témában publikált közleményünk célja az volt, hogy egy ökológiai vizsgálatban jellemezzük a T2DM megelőzésére első vonalbeli monoterápiaként alkalmazott metformin gyógyszeres kezelés területi eloszlását a társadalmi-gazdasági státusszal (deprivációs szint) és a T2DM halálozással összefüggésben Magyarországon, járási szinten. A társadalmi-gazdasági státusz metformin gyógyszeres megelőzésre gyakorolt hatásának leírásán túlmenően az eredmények várhatóan segítenek a megelőző beavatkozások hiányosságainak azonosításában, amelyek hozzájárulhatnak a T2DM mortalitás növekedéséhez egyes régiókban.

A metforminra vonatkozó receptek adatait és a kiváltott metforminra vonatkozó adatokat az Országos Egészségbiztosítási Pénztár Igazgatóságától szereztük be az egyes alapellátási praxisokra vonatkozóan a 2018-as és 2019-es év egészére vonatkozóan. A metforminrecepteket és a kiváltásokat csak azon betegek esetében gyűjtöttük össze, akik prediabéteszre monoterápiaként metformint kaptak. Az adatokat járási szinten összesítettük és

a halálozási adatokhoz hasonlóan rétegeztük (azaz ötéves korcsoportok és nemek szerint). Területalapú, járási szintű Deprivációs Index (DI) értékek állnak rendelkezésre, amelyek a társadalmi-gazdasági státuszról nyújtanak információt 2011-es évre, a legutóbbi magyarországi népszámlálás évére vonatkozóan.

A legmagasabb halálozási kockázatú járások a délnyugati (Somogy, Tolna, Baranya) és az északkeleti (Borsod-Abaúj-Zemplén) megyékben, valamint egy további, Magyarország középső részén található megyében (Fejér) voltak. Úgy tűnik, hogy a legmagasabb halálozási kockázatot mutató járások többsége az ország hátrányosabb helyzetű területein található, és ezt támasztják alá a kockázatelemzés eredményei is, amelyek szignifikáns (bár nem lineáris) összefüggést mutatnak a relatív halálozás és a hátrányos helyzet között. A halálozási kockázat az I. és II. tercilis között nem különbözik jelentősen, míg a leghátrányosabb helyzetű (III.) tercilisben a halálozási kockázat jelentősen, mintegy 24%-kal (relatív halálozási DI III.: 1,236 [1,178-1,296]) magasabb az országos átlagnál.

Magyarországon 2018-2019-ben évente 1 720 137,5 metforminreceptet írtak fel, és csak 1 118 983,5-öt, azaz 65,1%-ot (konfidenciaintervallum (CI): 64,967-65,137) váltották ki. A felírás gyakorisága 20,901/100 fő (CI: 20,879-20,923), a kiváltás gyakorisága pedig 13,597/100 fő (CI: 13,579-13,615) volt.

A metformin felírásának és kiváltásának nagyobb relatív gyakoriságával (100 főre vonatkoztatott felírás és kiváltás hányadosa) rendelkező járások területi eloszlása hasonló mintázatot mutatott, mint a területi egyenlőtlenségek a halálozási kockázat esetén. Magyarország északkeleti, keleti és délnyugati részein volt magasabb a felírás és a kiváltás gyakorisága. Ezekben a területeken magasabb relatív compliance-t is találtak, míg Magyarország középső részén (Budapest (főváros), Pest és Fejér megye) alacsonyabb relatív kiváltási arányt figyeltünk meg. A metformin felírásának kisebb relatív kiváltási arányával rendelkező járások a metformin felírásának kisebb gyakoriságával rendelkező járásokhoz hasonlóan mutatkoztak. A kockázatelemzés szignifikáns pozitív lineáris összefüggést mutatott a receptek felírásának relatív gyakorisága, a kiváltások gyakorisága, valamint a metformin kiváltási aránya és a depriváció között. A magas deprivációval jellemezhető területeken (III. tercilis) 100 főre 24,211 metforminreceptet adtak ki, azaz a relatív felírási gyakoriság 16%-kal magasabb volt az országos átlagnál. Ugyanebben a tercilisben a kiváltások gyakorisága 17,297/100 fő volt, azaz 27%-kal magasabb, mint az országos szint; míg a kiváltási arány 71,5% volt, azaz 10%-kal magasabb, mint az országos kiváltási arány. A kevésbé hátrányos helyzetű területeken a metformin felírásának gyakorisága 12%-kal (18,376/100 fő), a kiváltásé 17%-kal (11,303/100 fő), míg a kiváltási arány 5,5%-kal (61,462/100 fő) volt alacsonyabb az országos átlagnál.

A leghátrányosabb helyzetű területeken a metformin felírásának, valamint kiváltásának relatív gyakorisága szignifikánsan magasabb volt az országos átlagértékeknél, ami arra utal, hogy a magasabb T2DM-halálozás nem a kedvezőtlenebb preventív metforminkezelés és/vagy a fokozott primer non-compliance következménye, hanem más, a deprivációval összefüggő tényezők állnak mögötte.

Általánosságban elmondható, hogy a társadalmi-gazdasági depriváció összefügg a magasabb T2DM mortalitással és a magasabb szintű metforminhasználattal, de mindkét tekintetben azonosíthatóak kivételek e statisztikai összefüggés alól.

### ***Lehetővé tevő tényezők***

A fent tárgyalt három terület (rizikófaktorok csökkentése, integrált ellátás, hozzáférés biztosítása) céljainak eléréséhez fontos, hogy az ezeket segítő, ún. „lehetővé tevő tényezőket” biztosítsuk. A Blueprint for Actions számos tényezőt tart szükségesnek: a DM-mel élők nagyobb mértékű bevonását a szakpolitikai döntések meghozatalába, az egészségügyi rendszerek digitalizálását, a big data szélesebb körű felhasználását, illetve olyan alap- és transzlációs DM kutatás folytatását, amelyek a klinikumban hasznosítható felismerésekhez vezetnek. Ezen három lehetővé tevő tényezőtől kettővel, a big data alkalmazásával és a DM kutatásokkal foglalkoztunk.

### ***a, Big data***

A big data fogalom kibővült, és ma már nem csupán a nagy adatmennyiségre vagy az adatok jellemzőire utal, hanem az adatok elemzésére és értelmezésére való képességünkre is. A big data mindennapi alkalmazása számos kihívást hozott magával. A kihívások jobb megértése és a precíziós orvoslás elősegítése érdekében a big data alkalmazásával kapcsolatos legfontosabb feladatokat azonosítottuk egy narratív review-ban. A legfontosabb koncepcionális és infrastrukturális kihívásokat konkrét példákkal szemléltettük, itt azonban a betegadatok tulajdonjogi kérdéseire, azok megosztására illetve a vizsgálati eredmények megismételhetőségére fókuszálunk.

Bármilyen betegadat, mivel az egészségügyi intézményekben tárolják, úgy tűnhet, hogy az adott intézményhez tartoznak; azonban az adatok a betegek tulajdonát képezik, és az adatokhoz való hozzáféréshez és azok klinikai területen kívüli felhasználásához a betegek beleegyezése szükséges. Ez megakadályozhatja a klinikai nyilvántartásokban már meglévő nagy mennyiségű adat gyors kiaknázását. Bár a retrospektív, hipotézisvezérelt kutatások - mint minden kutatás esetében - elvégezhetők bizonyos anonimizált adatokon, a vizsgálat befejezése

után az adatokat meg kell semmisíteni. A több ezer vagy több millió adatpontot használó, esetleg jelentős feldolgozást igénylő big data technikák esetében az ilyen értékes adatok projekt végén történő elvesztésének lehetősége az orvosi tudás fejlődése szempontjából etikailag ellentmondásos. A betegek az adatai tárolásához és felhasználásához való prospektív hozzájárulása talán megoldás lehet, mivel lehetővé teszi nagy adathalmazok felhalmozását, majd a hipotézisvezérelt kutatási kérdések megválaszolását ezen adatokra alapozva. Bár a retrospektív adatok hatalmas gazdagságának fel nem használása pazarlásnak tűnik, az új adatok felhalmozódásának sebessége az orvosi környezetben elég gyors ahhoz, hogy az ebből származó, beleegyezésen alapuló adatok sokkal értékesebbek legyenek. A betegek beleegyezésének megszerzéséhez szükséges lépések valószínűleg új munkaerőt igényelnek a helyszínen, a betegekkel való interakció miatt.

Alternatív megoldásként olyan lehetőségek is szóba jöhetnek, mint például a betegek általános hozzájárulása az adataik felhasználásához, de ehhez teljes körű tájékoztatáson alapuló beleegyezésre volna szükség. A GDPR megjelenése számos nehézséget okozott az adatok és a biológiai minták másodlagos kutatási célú felhasználása szempontjából, ami általános nyugtalanságot váltott ki a nemzetközi biobank- és adatbázis-kezelő közösségekben.

Miközben az új technológiák nagymértékben megnövelték az adatok előállítására vonatkozó képességeinket, a régi problémák továbbra is fennállnak, és a hipotézisgeneráló módszerek vitathatatlanul felerősítik őket. Egy alapvető tudományos alapelv szerint ahhoz, hogy egy eredmény megbízható legyen, reprodukálhatónak kell lennie. A narratív review-unkban a "big data" vizsgálatokat inkább hipotézisgeneráló, mint hipotézisvezérelt tanulmányokként határoztuk meg. A legjobb - valójában az egyetlen - módja a nagy adatokból származó megállapításokba vetett bizalom növelésének az, hogy a megfigyelések validálását növeljük, amihez független minták számának növelése szükséges. Ezért a megbízható, robusztus és valóban nagy orvosbiológiai/genomikai adathalmazok létrehozásához elengedhetetlen a laboratóriumok hálózatának vagy akár nagyobb nemzetközi konzorciumoknak a szintjén végzett tudományos munka.

### ***b, Állatmodellek validitása***

A DM kutatás témakörében 4, az állatmodellekre fókuszáló közleményt publikáltunk. Ezek egyrészt a DM kutatás állatmodelljeit tekintik át, másrészt azok prediktív validitását, illetve a prediktív validitás vizsgálhatóságára adnak választ.

Az első közleményben feltérképeztük a T2DM antidiabetikus gyógyszerek (oral antidiabetic drug, rövidítve OAD)) kutatására szolgáló állatmodellek kiválasztásának múltbeli

és jelenlegi tendenciáit, és értékeltük az eredményeket a transzlációs kutatásra gyakorolt hatásuk fényében. A Meva (MEDLINE Evaluator) orvostudományi adatbányászati webes szolgáltatáson kiterjesztett keresést végeztünk a MeSH kifejezések gyakoriságának megállapítására. 41 OAD-ot hét fő gyógyszerosztályból választottunk ki, nevezetesen: szulfonil-karbamidok, biguanidok, alfa-glükozidáz-gátlók, tiazolidindionok, dipeptidil-peptidáz 4 (dipeptidyl peptidase-4, rövidítve DPP-4) gátlók, glükagonszerű peptid-1 (glucagon-like peptide 1, rövidítve GLP-1) analógok, és a nátrium-glükóz ko-transzporter 2 (sodium-glucose cotransporter-2, rövidítve SGLT2) gátlók.

A T2DM állatmodelljeivel kapcsolatos kutatások száma jelentős növekedést mutatott 1965-től, 2014-ben tetőzött, és azóta csökkent. A rágszálómodelleken végzett terápiás gyógyszerekkel kapcsolatos vizsgálatok 1982-től kezdődően - amikor az egér- és patkányvizsgálatok együttesen 27%-ot tettek ki - kezdtek egyre népszerűbbé válni, míg 1988-ban és azóta minden évben a legnépszerűbb modellekké váltak. Bár 1992-ig az egerek voltak a leggyakrabban használt rágszálófajok, azóta a T2DM gyógyszerkísérleteiben a tenyésztett patkánytörzsek váltak a legnépszerűbb modellekké, a tenyésztett Wistar és Sprague-Dawley törzsek a legelterjedtebbek, amelyeket a beltenyésztett vad típusú C57BL/6 egerek követnek. Az 1992-es év nemcsak az állatmodelleken végzett gyógyszerkísérletekkel foglalkozó cikkek számának meredek emelkedését jelzi, hanem a nem rágszáló kísérleti állatok, különösen a kutyák és a nyulak használatának erőteljes csökkenését is. Ami a faj/törzs kiválasztásának következetességét illeti (a 25 talált állatfajból) a gyógyszerosztályokon belül, öt gyógyszerosztályból háromban a Wistar patkányok voltak a preferált törzsek. Összességében, hasonló állatmodell-választást találtunk a gyógyszerosztályokon belül - és azok között is, és az 1990-es évek óta túlnyomórészt outbred patkánytörzseket használnak.

A második, MetS-re fókuszáló közleményünkben 78 törzset (11 gerinces fajból) azonosítottunk 2010-ben. Ennek a szisztematikus áttekintő közleménynek nem pusztán az volt a célja, hogy számba vegye a felhasznált állatmodelleket, hanem hogy áttekintse, hogy azok hogyan járultak hozzá a humán MetS-sel kapcsolatos ismereteinkhez, és szisztematikusán értékelje a 11 fajból származó 78 állatmodell erősségeit és gyengeségeit.

A MetS és a DM állatmodelljei nagyban átfednek, hiszen magának a MetS-nak egyik komponense az IR, ahogy ez fent említésre került. A MetS állatmodelljei, mint például a leptinhiányos elhízott egerek, az elhízott spontán hipertóniás patkányok, a JCR: LA-cp patkányok és az Ossabaw és Göttingen minidisznók, hozzájárultak a patofiziológiai alapok megértéséhez és az új terápiák kifejlesztéséhez. A MetS etiológiája összetett, hátterében veleszületett (genetikai háttér; magzati hatások) és szerzett (egészségtelen táplálkozás és

életmód; öregedés; környezetszennyezés) tényezők egyaránt feltételezhetőek. Ezeket az ok-okozati összefüggéseket állatokon tesztelték, amelyeket a közleményünkben részletesen ismertettünk. A metabolikus szindróma patofiziológiájával kapcsolatos vizsgálatokban az állatmodellek elsősorban az IR-ra vonatkoztak, de a zsírszövet, hormonok, gyulladás és az oxidatív stressz szerepe is megjelent. A MetS terápiáit, így a gyógyszerek és az életmódváltozások hatását szintén állatokon tesztelték.

A preklinikai és a klinikai vizsgálatok közötti alacsony translációs arány miatt gyakran megkérdőjeleződik az állatmodellek értéke a farmakológiai projektekben. Így, annak ellenére, hogy a DM kutatásban az állatmodellek széles skáláját használják, gyakorlatilag nem rendelkezünk információval a translációs értékükről. Az állatmodellek megfelelőségét általában az emberi betegségek tekintetében meglévő információs értékük mentén értékelik, az ún. konstrukt és a prediktív validitásra fókuszálva. Egy állatmodell konstrukt validitása azt jelenti, hogy az mennyire pontosan rekonstruálja az emberekben meglévő betegség etiológiáját és mechanizmusait; a prediktív validitás pedig azt fejezi ki, hogy egy állatmodell mennyire képes megjósolni az emberekben a kezelésre adott választ. A prediktív validitás megítélése retrospective, az eredmények utólagos értékelésével lehetséges.

A harmadik közleményünkben, a rosiglitazon esettanulmányban a cukorbetegség állatmodelljeinek prediktív validitását kívántuk meghatározni, elemezve, hogy mely állatmodellek prediktív validitása a legjobb rosiglitazon-kezelés során a cukorbetegség standard diagnosztikai paramétereinek (glikozilált hemoglobin, rövidítve HbA1c) és éhgyomri glükózszint) változásait nézve. A munka további célja az volt, hogy feltárja az alábbi négy kovariáns hatását a prediktív képességre: i) a cukorbetegség indukciós módja, ii) a gyógyszer beadásának módja, iii) az állatok neme és iv) a kísérletek során alkalmazott étrend. Szisztematikus áttekintés módszertanát követve 69 preklinikai és 62 klinikai közleményt válogattunk be, amelyek a rosiglitazon hatását vizsgálták. Az elemzéshez lineáris regressziós modelleket használtunk. Az elemzett vizsgálatokban 10 patkánytörzset, 11 egértörzset és 2 egyéb fajt használtak. Bár a Sprague Dawley patkányok és a C57BL/6 egerek tűntek a legmegfelelőbb állatmodellnek a rosiglitazon klinikai hatékonyságának vizsgálatára, a deviációs score tekintetében nem volt megfigyelhető statisztikai különbség a csoportok között. Az a törzs, amely a legkevésbé konzisztens eredményeket mutatta a rosiglitazon klinikai hatékonyságát illetően (mind a glükóz-, mind a HbA1c-szint változásait tekintve, 0,801, illetve 0,698 deviációs score-ral), az általánosan használt db/db egér volt.

Nem találtunk kapcsolatot az étrend és az állatmodellek teljesítménye között. Hasonlóképpen, az állatok neme sem befolyásolta az állati és emberi modellek közötti eltérést.

Az indukciós módszer viszont lényeges tényezőnek bizonyult, amely befolyásolhatta az állatmodellek eredményességét. Az adatok arra utalnak, hogy az intraperitoneális beadás rosszabb konzisztenciát eredményezhet az emberi és állati modellek között, mint a per os beadás.

A negyedik tanulmányunk a prediktív validitás megértésére irányuló hipotézist vizsgálta a) összehasonlítva öt (alogliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin, és vildagliptin) DPP4 inhibitor hatóanyag okozta preklinikai és klinikai glükózsztint-változásokat, valamint b) értékelve a T2DM preklinikai állatkísérletek módszertani és közlési gyakorlatát. Visszamenőlegesen értékeltük az állatmodellek prediktív értékét a DPP4 gyógyszerosztály 5 hatóanyagára 10 szisztematikus áttekintés és metaanalízis segítségével, 124 preklinikai és 47 klinikai vizsgálatra alapozva. A 2021-es közleményünkben kizárólag egereken és patkányokon végzett preklinikai vizsgálatot elemeztünk.

Annak megállapítása érdekében, hogy mely modellek teljesítettek a leghasonlóbban az emberekhez a DPP4-gátló kezelésre adott válaszreakcióban, először összehasonlítottuk a kezelés előtti vs. utáni glükózváltozásokat az egyes fajoknál az egyes DPP4-gátló gyógyszerek hatására, az állatokon és embereken végzett vizsgálatok (n=59, n=47) bevonásával. Az előtte-utána vizsgálatok legalább két időpontban mérik a betegséget: a beavatkozás megkezdése előtt és a beavatkozás után. Az alogliptin, a linagliptin és a szitagliptin esetében nem volt konzisztens és szignifikáns különbség az emberi eredmények és a patkányok és/vagy egerek között a glükózsztint-változások tekintetében. A vildagliptin esetében azonban az emberi és az állatokban mért glükózsztint-változások közötti különbség szignifikáns volt, bár az egerek és a patkányok között nem. Nem találtunk jelentős különbséget a DPP4 hatóanyagok indukálta glükóz vércukorszint változásban a fajok/törzsek között. Ez arra utalhat, hogy a T2DM egér- és patkánymodelleken végzett vizsgálatok hasonló mértékben hasznosak az emberi gyógyszerhatások előrejelzésében. Nem találtunk bizonyítékot arra, hogy bármilyen módon előállított állatmodell (pl. pancreas eltávolításával vagy diétával okozott cukorbetegség) eredményei kiemelkedő prediktív validitással bírtak volna. A kísérletben alkalmazott csoportok méretéről, a nemről, az életkorról, az eutanázia módszeréről és az állatok gondozására és jólétére vonatkozó jogszabályi előírásoknak való megfelelésről a cikkek megfelelő módon számoltak be; azonban a vizsgálati minta nagyságának indokoltsága (sample size calculation) általában elmaradt. Általános megfigyelésünk szerint szelektíven, leginkább hím és fiatal állatokat használtak a kísérletekben.

## **Gyermekkori fogszuvasodás terhének és menedzsmentjének a vizsgálata az EU-ban**

A gyermekkori kárieszt 4 közleményen keresztül vizsgáltuk, arra keresve a választ, hogy 1) milyen és mennyi szabadalmi bejegyzés irányul a tejfogak szuvasodásának megelőzésére, diagnosztikájára vagy kezelésére; 2) mekkora betegségterhet okoz a tejfogak szuvasodása az EU tagállamokban, 3) milyen megelőző-gyógyító tevékenységek érhetők el az EU tagállamokban, és 4) mennyire hatékony, illetve költséghatékony az orális egészség területén végrehajtott egészségfejlesztési programok végzése.

### ***Új technológiák a káriesz kezelésében: szabadalom-analízis***

A szabadalmi elemzéshez szabadalmakat és szabadalmi bejelentéseket gyűjtöttünk a szabadalmi adatbázisból, amihez az Orbit Intelligence software-t használtuk. A szabadalmi analízis magában foglalja a szabadalmi adatok elemzését, a tudományos szakirodalom elemzését, az adattisztítást, a szövegbányászatot, a gépi tanulást, a földrajzi adatok elemzését és az adatok vizualizálását. A keresőkifejezések kombinációját használtuk, amelyeket a MeSH tárgyszavak adatbázisának segítségével választottuk ki, például dental caries, dental cavity, caries, decay, cavity, cariosity, tooth decay vagy teeth decay. A szabadalmi dokumentumok címében, összefoglalóiban és igénypontjaiban kerestünk. Az elemzésbe bevont szabadalmak végső halmazát manuális válogatással határoztuk meg, amikor kiválasztottuk az összes szabadalmat, amelyek a tejfogak és szuvas elváltozásaik megelőzésére, diagnosztizására és kezelésére irányultak. A kiválasztott szabadalmak között a szabadalmak specifikussága alapján két csoportot különböztettünk meg: 1) speciális szabadalmak, amelyek kifejezetten a tejfogak szuvasodásának kezelésével, diagnosztikájával és megelőzésével kapcsolatosak; illetve 2) általános szabadalmak, amelyek lazán kapcsolódnak a tejfogszuvasodás megelőzéséhez, diagnosztikájához vagy kezeléséhez.

61 szabadalmat vontunk be az elemzésbe. Életkor szerinti csoportokat képeztünk, és százalékos arányukat összehasonlítottuk a kiválasztott szabadalmak teljes számával: (1) a kifejezetten a 6 év alatti gyermekekre vonatkozó szabadalmak aránya 39% volt, (2) a 6 év feletti, de még tejfogakkal rendelkező gyermekeket célzó innovációk szabadalmainak aránya 43% volt, (3) a nem kizárólag a gyermekek tejfogaira vonatkozó, felnőtteknél is használható szabadalmak aránya 18% volt az összes vizsgált szabadalom között.

A kiválasztott szabadalmakat funkciójukat tekintve megelőzési, diagnosztikai és kezelési kategóriákra bontottuk. A specifikus szabadalmak aránya 70,5%, az általános szabadalmaké 29,5% volt, tehát a nagyobb rész a tejfogakra és azok szuvasodásának kezelésére irányult. A szabadalmak jogi státusza a következőképp alakult: A vizsgált szabadalmak 27%-a



volt "megítelt", 19%-a "függőben lévő", 54%-a pedig "megszűnt". Funkcionális alkalmazási területüket tekintve a megelőzéssel kapcsolatos szabadalmak száma 37, a diagnózissal kapcsolatos szabadalmak száma 8, a kezeléssel kapcsolatos szabadalmak száma pedig 16 volt. Minden kezeléssel kapcsolatos szabadalom a specifikus szabadalom csoportba tartozott, míg a megelőzéssel és diagnosztikával kapcsolatos szabadalmak között specifikus és általános szabadalmakat is azonosítani tudtunk.

### ***Gyermekkori káriesz betegségterhe és rizikófaktorai: ökológiai tanulmány***

Az ECC, amit társadalmi-gazdasági tényezők jelentősen befolyásolnak, trendje és betegségterhe eltérő az egyes EU tagállamokban. A második közlemény célja az volt, hogy megállapítsa az 5 év alatti gyermekeknél előforduló ECC betegségterhének trendjét az uniós tagállamokban, és értékelje az ECC terhe és a kockázati tényezők közötti időbeli összefüggés mértékét.

A gyermekeknél tapasztalt fogszuvasodás terhének becsléséhez és a kockázati tényezőkkel való kapcsolatának elemzéséhez három adatbázisból gyűjtöttük adatokat: a GBD adatbázisból, EUROSTAT-ból és az Egyesült Nemzetek Élelmezési és Mezőgazdasági Szervezetének adatbázisából (Food and Agriculture Organization of the United Nations, rövidítve FAO).

Az 5 év alatti korosztályban a tejfogak szuvasodásából eredő YLD-arányt 1990 és 2019 között vizsgáltuk, hogy bemutassuk a betegség okozta teher időbeli változását. A nem is része volt ennek az elemzésnek, mivel korábbi tanulmányok különbséget találtak a férfi és női betegségteher között. A leíró statisztikákban kiszámítottuk a függő és független változók időbeli változásait (abszolút és relatív különbségek 2014 és 2019 között), és a különbségeket kétmintás t-tesztekkel értékeltük. Paneladat-modellezésre szolgáló egyváltozós és többváltozós lineáris regressziós elemzéseket végeztünk, hogy megvizsgáljuk az egyenlőtlenséggel összefüggésbe hozható tényezők hatását az ECC YLD-k arányára az idő múlásával (2014 és 2017 között).

Eredményképp két fő csoportot különböztettünk meg. Az egyik csoportban az YLDs ráta folyamatosan magasabb volt; a másik csoportban pedig az YLDs ráta alacsonyabbnak bizonyult, időszakos növekedésekkel és csökkenésekkel. Az YLDs ráta különbsége (1990 vs. 2019) nőtt Svédországban (5,2), Finnországban (3,8), Spanyolországban (3,3), Belgiumban (2,3) és Németországban (2,1). Azonban még ezt a növekedést figyelembe véve sem érte el ezen országok egyike sem az első csoportba tartozó országok YLD-arányát.

Az egyváltozós modellek pozitív szignifikáns összefüggést mutattak a szegénység kockázatának aránya és az YLDs aránya között, míg az egy főre jutó GDP és az urbanizáció fordítottan arányos volt az YLDs arányával.

A többváltozós modellben a cukorfogyasztás, az egy főre jutó GDP és az urbanizáció jelentős összefüggést mutatott az YLD-vel. A regresszió eredményei azt mutatják, hogy a cukorfogyasztás egy egységnyi (kg/fő/év) növekedése 0,1 évvel növeli az YLD-k arányát. Az egy főre jutó GDP a PPS-ben az YLDs ráta 0,11 éves csökkenésével, míg az urbanizációs fok egy százalékos növekedése az YLDs ráta 0,15 éves csökkenésével járt együtt. Érdekes módon a szegénységnek nem volt szignifikáns hatása az YLDs arányára a többváltozós elemzésben. Az egy főre jutó GDP és az urbanizáció gyakorlati jelentőséget mutat, mert a hatás a többváltozós modellben is szignifikáns maradt.

A régió szerinti rétegzés után a többváltozós modellben a cukorfogyasztás, a szegénység kockázatának aránya és az YLDs aránya közötti kapcsolat egyik csoportban sem volt szignifikáns. A rétegzett elemzés azonban különbséget mutatott a két földrajzi régió között a GDP és az urbanizáció tekintetében, amelyek hatása az YLDs arányra kisebb volt, de továbbra is szignifikáns maradt az EU keleti országaiban.

### ***Káriesz prevenció, kezelés és menedzsment: keresztmetszeti vizsgálat***

A keresztmetszeti, kérdőíves felmérésen alapuló tanulmányunk az EU tagállamokban gyűjtött információkat a gyermekek állami fogászati ellátásának jellemzőiről, különös tekintettel a gyermekkori fogszuvasodás megelőzésének nemzeti fogászati gyakorlatára és szakpolitikájára. A felmérés során strukturális, folyamat- és eredménymutatókat (EGOHID, SIGN-138 által bemutatottak szerint) gyűjtöttünk, egy részletes adatbázist létrehozva. A felmérés során a STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) irányelvet alkalmaztuk.

Az alkalmazott kérdőív angol nyelven volt elérhető az alábbi oldalon [https://evasys.unideb.hu/evasys/online.php?p=caries\\_policy](https://evasys.unideb.hu/evasys/online.php?p=caries_policy), amit az EvaSys felmérés-automatizálási csomagon keresztül online tettük elérhetővé. A kérdőív 70 zárt és 6 nyílt végű kérdésből állt, amelyek 5 területet érintettek: a válaszadók demográfiai adatait, a gyermekeknek nyújtott fogászati szolgáltatások megszervezését, a gyermekeknek nyújtott orális egészségügyi oktatást, az adatrögzítést és a nyújtott ellátások térítési jellemzőit.

Megvizsgáltuk, hogy az EU országaiban hogyan valósulnak meg a gyermekek számára nyújtott állami fogászati szolgáltatások, és különös figyelmet fordítottunk annak feltárására, hogy az iskolai és óvodai fogászati szűrővizsgálatok a közfinanszírozott fogászati ellátás

részeként működnek-e. A 23 válaszadó uniós tagállam közül 9-ben létezik kialakított iskolai fogászati szűrőrendszer a fogászati közellátás részeként. A válaszadó országok 66,7%-ában legalább évente végeznek szűrővizsgálatokat, az ilyen szűrések azonban általában csak kiválasztott korcsoportokra korlátozódnak. Megvizsgáltuk az óvodáskorú gyermekek szűrésének elérhetőségét is. A válaszok szerint a 26 válaszadó országból csak 8-ban volt országszerte elérhető az óvodáskorú gyermekek ingyenes fogászati szűrése. A válaszadó országok 75,0%-ában legalább évente van szűrés, a válaszadó országok 62,5%-ában azonban csak bizonyos korcsoportokat szűrnek.

Az EU valamennyi tagállama biztosít valamilyen szintű ingyenes kezelést a gyermekek számára: a 27 országból 25-ben (rendelői vagy nem rendelői környezetben) rövid fogászati beavatkozások állnak rendelkezésre a fogszuvasodás megelőzésének elősegítésére. Ezek a beavatkozások magukban foglalják az orális egészségnevelést és az orális egészségfejlesztést.

A kötelező adatszolgáltatást és a gyermekek szájüregi szűrési folyamata során gyűjtött adatok típusát 19 mutató mentén vizsgáltuk. A 25 válaszadó ország 92%-ában regisztrálják az egyének teljes fogászati állapotát, és 68%-ukban rögzítik az egészségügyi kórtörténetüket. A szájhygiénés nyilvántartást és a kavitált ECC-t a válaszadó országok 56%-ában rögzítik. A nem kavitált ECC-t a válaszadó országok 48%-ában rögzítik, a fehér foltokat 32%-ban, a mikrobiológiai kockázati tényezőket (pl. a *Streptococcus mutans* jelenlétét) mindössze 8%-os arányban regisztrálják.

Finanszírozási adatokat a gyermekeknek nyújtott közfinanszírozott kezelésekről gyűjtöttünk, 6 preventív és 5 operatív fogászati szolgáltatástípust vizsgálva; a válaszok változatos lefedettséget jeleznek. A megelőző kezelések közül a 27 ország 70,4%-ában a gyermekek számára ingyenesen elérhető a helyi fluoridlakk, 74,1%-ában a fissura tömítőanyag, 81,5%-ában pedig a foghygiéniai kezelés. Eközben az operatív kezelések, például a maradandó fogak tömése az országok 92,6%-ában fedezett, és ugyanez az arány a foghúzás esetében is. A tejfogak tömését az országok 85,2%-ában fedezik. Eredményeink azt mutatják, hogy a már kialakult betegségek kezelését magasabb árkategóriában térítik meg, mint a megelőző kezeléseket.

### ***Orális egészségfejlesztő programok eredményessége***

Megvizsgáltuk, hogy az orális egészség területén végrehajtott egészségfejlesztési programok (oral-health promotion programs, rövidítve OHPP) csökkentik-e a fogszuvasodást a gyermekek körében, valamint ezek milyen költségekkel járnak. Az orális egészségfejlesztő programok klinikai- és költséghatékonyságát szisztematikus review és metaanalízis

módszertanával elemeztük. A vizsgálat PROSPERO regisztrációs száma: CRD 42019125611. Össességében 1072 rekordot azonosítottunk a szűréshez, majd 45 cikk teljes szövegét értékeltük, és 19 cikket vontunk be a kvalitatív szintézishez és nyolc cikket a kvantitatív szintézishez.

A 19 bevont tanulmány egy vagy több beavatkozást tartalmazott. A tanulmányok többsége az OHPP-k végrehajtását vizsgálta az intervenciós csoportban, összehasonlítva a kontrollcsoportban végzett eltérő vagy hiányzó beavatkozással. A bevont tanulmányok a következő országokból származnak: Egyesült Királyság (n = 6; 31,6%), Ausztrália (n = 5; 26%), Egyesült Államok (n = 3; 16%), Finnország (n = 1; 5%), Japán (n = 1; 5%), Nigéria (n = 1; 5%), Szingapúr (n = 1; 5%) és Írország (n = 1; 5%). A tanulmányokban eltérő pénznemeket használtak, illetve az OHPP-k eltérő időtartamra vonatkoztak. A cikkek klinikai vizsgálatokon (n = 9; 47%) és (n = 10; 53%) modellalapú egészséggazdaságtani tanulmányokon alapultak, két különböző korcsoporttal. 14 tanulmány 6 évesnél fiatalabb, négy tanulmány 6 évesnél idősebb gyermekekről szólt, egy tanulmány pedig nem említette a gyermekek életkorát. Az összes tanulmány felét az elmúlt 10 évben publikálták.

A tanulmányokban szereplő kimenetek, mint például DMFT, fogorvosi látogatások átlaga, a megelőzött fogszuvasodás (fogak száma), a szuvasodásmentes hónapok átlaga, a kisebb költség valószínűsége, a szuvasodás százalékos aránya, a csecsemőprogram látogatásainak száma, QALY, költséghatékonysági arányszám. A szisztematikus áttekintésbe bevont 19 tanulmány esetén a Drummond-ellenőrzési lista segítségével értékeltük az torzítás kockázatát. A 19 bevont tanulmányból 12 tanulmányban alacsony volt a torzítás kockázata, hétben pedig mérsékelt.

A metaanalízishez kiválasztott nyolc tanulmányt az OHPP-k egy DMFT-re és szuvas fogakra (DFT) vagy DMFS-re (Decayed, Missing, and Filled Surfaces, rövidítve DMFS) jutó járulékos költségei alapján elemeztük.

Az OHPP-ben résztvevő gyerekek 81%-kal kisebb eséllyel mutattak DMFT/S-ben eltérést, a részt nem vevőkkel összehasonlítva. Az OHPP-k 100-ból 97 esetben sikeresen csökkentették a pénzügyi költségeket. A bevont tanulmányok közötti jelentős heterogenitás miatt alcsoport-elemzést végeztünk annak felmérésére, hogy a gyermekek különböző korcsoportjai, a vizsgált országok, valamint a 2015 előtti és utáni publikációs dátum milyen befolyással van az OHPP hatására. A hat évnél fiatalabb gyermekekről beszámoló cikkek azt mutatták, hogy az OHPP-k a DMFT csökkentésében eredményesek voltak, míg a hat éves és idősebb gyermekekről beszámoló tanulmányok szerint az OHPP-k nem járnak előnyökkel a DMFT csökkentésében.

**Felelős kutatás az Európai Unióban, különös tekintettel az állatkísérletekre**

Az EU 2010. szeptember 22-én elfogadta a 2010/63/EU irányelvet, amelynek 38. cikke tartalmazza, hogy a projektet elemezni kell ártalom és haszon szempontjából, azaz fontos annak megállapítása, hogy az állatoknak szenvedés, fájdalom vagy félelem formájában okozott ártalmat indokoltá teszi-e a várt eredmény – az etikai megfontolásokat is figyelembe véve-, és végeredményben az emberek, állatok és a környezet javát szolgálja-e. Az irányelv szerint az etikai engedélyezést a nemzeti hatáskörrel rendelkező hatóságok (etikai bizottságok) végzik el. A kutatásaink során az állatkísérletek engedélyezésének három gyakorlati problémájára négy közleményben tettünk megoldási javaslatot, bemutatva: 1. az állatmodellek validálásának lehetőségeit, 2. a kísérletek súlyossági besorolásának alkalmazását, és 3. az etikai bizottságok működésének értékelési módjait.

***Állatmodellek validálása***

Az egyik kvalitatív közleményünkben a preklinikai állatmodellek validálásának lehetőségeit tekintettük át a "proof-of-concept" vizsgálatok esetén, a toxikológiában és a biztonságossági vizsgálatokban alkalmazott megközelítéssel. Az állatmodell érvényességét a modell és a modellezni kívánt emberi állapot közötti hasonlóság szempontjából szokás vizsgálni, és nem alkalmazzák a modellek formális validálását. Tehát nem beszélhetünk az állatmodellek validálási eljárásáról. Ez éles ellentétben áll a toxikológiai és biztonsági vizsgálatokban alkalmazott -nem állatkísérletes- alternatívákkal (pl. humán szövetek, sejtkultúrák, számítógépes modellek), amelyek használatához kiterjedt validációra van szükség.

A modellfejlesztés jelenlegi megközelítése az emberekben és az állatokban előforduló betegségek tüneteinek és/vagy etiológiájának hasonlóságán alapul. Általában ezt az általános validitást három szempontra bontják: prediktív validitás (a tesztben nyújtott változás előre jelzi a modellezett állapotban nyújtott változást), arculati validitás (fenomenológiai analógia a modellezett állapottal) és konstrukciós validitás (a modellnek szilárd elméleti alapja van).

Az állatmodell prediktív érvényességét az állatmodell-vizsgálatokból származó adatok szisztematikus vizsgálatával, valamint ezen adatoknak az embereken kapott referenciaadatokkal való összehasonlításával lehet tesztelni. Ennek egyik módja az alternatív módszerek validálási folyamatának követése lenne.

A validálásnak két fő szempontja van: mennyire hasonlítható össze egy vizsgálati módszer önmagával, amikor azonos és eltérő körülmények között (pl. különböző vizsgált anyagokkal és különböző laboratóriumokban) ismétlik meg a vizsgálatot; illetve mennyire hasonlítható össze egy vizsgálati módszer egy referenciamódszerrel. Ez a két szempont némileg

eltérő követelményeket támaszt a szükséges adatok tekintetében, de nincs elméleti akadály annak, hogy az orvosbiológiai kutatásban állatmodellekre alkalmazzák őket.

Nagyobb kihívást jelent annak értékelése, hogy egy állatmodell mennyire hasonlítható össze a referenciaadatokkal. Ez elméleti és gyakorlati kihívás is, mivel emberektől származó adatokra van szükség, ami csak akkor lehetséges, ha egy adott hatóanyag vagy más jellegű terápia a preklinikai szakaszokon keresztül eljutott az embereken végzett vizsgálatokig. Az az elképzelés, hogy a validálást egy standarddal, például egy bizonyítottan sikeres kezeléssel szemben végezzék, olyan rendszert eredményezhet, amely csak a "me-too", azaz az azonos hatáselvű eljárásokat detektálja és így indokolatlanul korlátozza a szükséges innovációt.

Az állatmodellek validálása pénzügyi terhet és etikai problémákat is jelenthet. A validálás időigényes (2-6 év az alternatív módszerek esetében), költséges, és a pénzügyi megtérülés nehezebben biztosítható, mivel az állatmodellek szellemi tulajdonjogai korlátozottabbak, mint az alternatív módszerek esetében. Továbbá, etikai kihívást jelent a tesztelés ismétlődő jellege állatkísérletek és humán vizsgálatok esetén.

Ez nem jelenti azt, hogy az állatkísérletek és az embereken végzett kísérletek eredményei közötti megfelelés elemzése lehetetlen vagy értéktelen. Valójában éppen ez a fajta retrospektív elemzés az, amely a közelmúltban végzett vizsgálatokban segített azonosítani az állatkísérletek és az embereken végzett vizsgálatok ellentmondásait (pl. az adagolás, a beadási módszer, a paraméterek és a hatásértékelés módszere), amelyek valószínűleg - legalábbis részben - az eredmények gyenge átültetésének hátterében állnak. Ezért amellett érveltünk, hogy indokolt megfontolni a formális validálási eljárás részleges elfogadását az állatmodellek esetén.

### ***Kísérletek súlyossági besorolása***

A 2010/63/EU irányelv bevezette az állatok tudományos eljárásokban való felhasználása esetén a súlyossági fok szerinti osztályozást, a nem szakmai jellegű projektösszefoglalókat, és a visszaható hatályú értékeléseket (súlyos besorolású és/vagy nem emberszabású főemlősök felhasználásával járó eljárások). A súlyossági osztályozási rendszer irányelvbe történő beépítése lehetőséget biztosít arra, hogy az eljárás kezdetétől a befejezéséig folyamatosan a tökéletesítésre összpontosítsunk, javítva a tudomány és az állatok jólétének minőségét, és azáltal, hogy a statisztikai jelentésekben feltüntetik az egyes állatok által az eljárás során tapasztalt tényleges súlyosságot, nagyobb átláthatóságot biztosítanak, és elősegítik az állatok kutatási célú felhasználása iránti nagyobb közbizalmat.

A 15. cikk alapján az eljárásokat az „érzéstelenítéses-túlaltatásos”, „enyhe”, „mérsékelt” vagy „súlyos” kategóriába kell sorolni. A közös FELASA/ECLAM/ESLAV

riportunk fő célja az volt, hogy információkat és útmutatást nyújtson az állatok által az eljárás során tapasztalt súlyosság (tényleges súlyosság) prospektív osztályozásáról és értékeléséről szemléltető példákon keresztül, a kutatás különböző területeiről. A riportban 8 gyakorlati példa szerepel a súlyossági fok megállapításának bemutatására. Számos tényezőt kell figyelembe venni a prospektív eljárás megfelelő súlyossági osztályozásának meghatározásához. Bár az értékelés nagyrészt szubjektív, ahogy egyre több tudományos információ válik elérhetővé, úgy javul a fájdalom, a szenvedés és a szorongás felismerésének megértése, ezért fontos, hogy lépést tartsunk e gyorsan fejlődő kutatási terület fejlődésével.

A prospektív osztályozással ellentétben az egyes állatok által az eljárás során tapasztalt tényleges (legmagasabb) súlyosságot az eljárás során rögzített megfigyelések alapján kell meghatározni, és a tényleges súlyosságot később az éves statisztikai jelentésekben kell jelenteni. Ezért az eljárásra vonatkozó várható súlyossági besorolás és az eljárás során felhasznált egyes állatokra jelentett tényleges súlyosság között valószínűleg eltérések lesznek a súlyosság tekintetében.

### ***Etikai bizottságok működése***

A hatáskörrel rendelkező hatóságok vagy más néven az etikai bizottságok működését jellemző tanulmányokat elemeztük Donabedian modelljének felhasználásával egy áttekintő közlemény keretében (narratív review). A Donabedian modell a működést struktúra-, folyamat- és eredmény dimenziók mentén írja le. A keresést követően 19 közleményt elemeztünk. Megállapítottuk, hogy az empirikus tanulmányok főként strukturális és folyamat dimenziókkal foglalkoztak, míg az eredmény aspektust figyelmen kívül hagyták. A kiválasztott empirikus tanulmányok módszertanilag változatosak; a bizottsági tagokkal készített interjúkat, kérdőíveket, megfigyelési tanulmányokat, írásos dokumentumok áttekintését és protokollértékeléseket alkalmaztak. Elméletileg, az etikai bizottságok döntéseinek hatékonyságát úgy lehetne mérni, hogy ellenőrizzük, elérik-e céljukat, azaz helyes (etikus) döntéseket hoznak-e a kutatás alanyainak jobb védelme érdekében. Bár ez egyszerűnek tűnik, a valóságban ennek kivitelezése bonyolult.

Az állatetikai bizottságok hatékonyságának értékelésére alkalmas kimeneti mérőszámok kiválasztása korántsem egyszerű, konszenzus hiányában feltételeztük, hogy az etikai vizsgálat legfontosabb célja az állatoknak okozott ártalom csökkentése. A tanulmányunkban az állatok szenvedésére fókuszáló tényleges súlyossági jelentést javasoltuk az eredmény dimenzió vizsgálatához felhasználni.

A tudományos eredmények és az etikai engedélyek jelenleg nem kapcsolódnak össze, ami a transzparencia hiányának benyomását keltheti az engedélyezési rendszerrel szemben. Legalább három különböző módon lehet kapcsolatot teremteni a közzétett eredmények és a bizottságok engedélyezése között, amelyeket egy 2010-es vélemény cikkben mutattunk be. A három módszer közül kettő a jelenlegi publikációs politika viszonylag egyszerű módosítását jelentené, míg a harmadik egy jelenleg még nem létező, összetettebb infrastruktúra létrehozását feltételezi. Az első módszer azon a követelményen alapul, hogy a folyóiratcikkekben meg kell adni a teljes jogi hivatkozást az engedélyt adó etikai testület nevével és a projekt hivatkozásával, ami lehetővé tenné más felek számára, hogy kapcsolatba lépjenek az engedélyező testülettel, és megszerezzék az egyes tanulmányok engedélyezéséhez tartozó dokumentumokat. A második lehetőség a szerzőkre tolná ezt a terhet, az engedélyezési dokumentumokat a tudományos folyóiratok kiegészítő on-line anyagainak részeként kellene feltüntetni. A harmadik stratégia az állatkísérletek átfogó, prospektív adatbázisának létrehozását jelentené, amely tartalmazza az etikai engedélyezés részleteit, valamint a később megjelent cikkeket és egyéb, a vizsgálat eredményeiről beszámoló anyagokat.



## MEGBESZÉLÉS

Az egészségi állapot általános javulása ellenére az EU-ban továbbra is fennállnak az NCD-khez kapcsolódó egyenlőtlenségek, országok között és országokon belül. Az egészségi állapot, illetve az egészség-egyenlőtlenségek olyan tényezőkhöz kapcsolódnak, amelyeket az egyének önmagukban nem tudnak előteremteni/biztosítani. Az NCD-k megelőzéséhez olyan rendszerszintű megközelítésre van szükség, amely kiterjed a társadalmi egyenlőtlenségek kezelésére, illetve egy „életen át tartó” prevenciós megközelítést alkalmaz.

Az EU-ban fontos olyan kutatásokat végezni, amely feltárja az egyenlőtlenségek okait és megnyilvánulásait, valamint a kiszolgáltatott csoportok szükségleteit. Ugyanakkor az NCD-k eredményes kezeléséhez az innovatív és személyre szabott megközelítésre is szükség van.

### **Cukorbetegség megelőzésével és kezelésével kapcsolatos eredmények**

#### *Cukorbetegség betegségterhének vizsgálata az EU-ban*

A szisztematikus áttekintésünk átfogó képet nyújt az Európában 2020 elejéig végzett NCD betegségteher-vizsgálatok számáról és típusairól. A 163 közleményből az azonosított NCD-specifikus betegségteher-tevékenységek túlnyomó többsége a daganatok egészségügyi hatásaira összpontosított. A daganatokkal kapcsolatos betegségteher-tanulmányok többségét nyugat-európai országokban végezték. Ennek egyik fontos magyarázata lehet a módszertani okokon túl, hogy a daganatok voltak a halálozás és a DALY vezető okai Nyugat-Európában az 1990-2019 közötti időszakban. Cukorbetegséggel mindössze 3 közlemény foglalkozott.

Mivel a DM betegségterhének változásáról viszonylag kevés adat érhető el az EU-ban, az egyik megjelent közleményünk célja a DM időbeli változásainak leírása volt a szlovákiai felnőtt lakosság körében az EHIS három hullámán keresztül; valamint a DM és a társadalmi-gazdasági és/vagy életmódbeli jellemzők közötti kapcsolat értékelése. A várakozásoknak megfelelően vizsgálatunk alátámasztotta az elhízás és a túlsúly magasabb DM-kockázattal való összefüggését, amely a három hullámban szignifikánsan megmutatkozott. Ezen túl a mozgásszegény életmód, a csökkent fizikai aktivitás is összefüggésbe hozható a DM-mel. Eredményeink szerint az urbanizáció mértéke nem állt összefüggésben a DM kockázatával, szemben egy metaanalízis eredményeivel, amely szerint a városokban élesen növekszik a DM kockázata. A gyümölcs- és zöldségfogyasztás gyakran a DM elleni egészségügyi politikák középpontjában áll. Egyes prospektív tanulmányokban a gyümölcs- és zöldségfogyasztás csökkentette a DM kockázatát. Keresztmetszeti elemzéseinkben azonban fogyasztásuk nem

mutatott következetes összefüggést a DM előfordulásával. Szlovákiában számos szakpolitikai intézkedés történt, azonban a DM továbbra is növekvő prevalenciát mutat, ami további nemzeti- és EU-s egészségpolitikai intézkedések szükségességét jelzi.

A társadalmi-gazdasági tényezők egészség hatására az egyik hazai vizsgálatunk is felhívta a figyelmet. Azon munkánk, amely az IR, valamint a MetS prevalenciáját vizsgálta - a kardiometabolikus betegségek kockázatának mutatóiként-, megállapította, hogy azok nem különböznek jelentősen a magyar roma népesség és a magyar általános népesség között. A MetS és az IR prevalenciája mindkét csoport esetében közel egyformán kedvezőtlen, de a romák korai halálozása jóval magasabb. A romák magas korai halálozási terhének hátterében álló tényezőket tisztázni kell az adatbázisban rendelkezésre álló kockázati tényezők teljes spektrumának vizsgálatával. Az eredmények azonban egyértelműen jelzik, hogy a romák egészségügyi szolgáltatásokhoz való hozzáférést szorosan monitorozni kell, és az egyenlőtlenségeket sürgősen hatékony beavatkozásokkal kell megcélozni.

Az NCD betegségteherre reflektálva minden EU tagállam vezet be primer prevenciókat, elsősorban táplálkozási szakpolitikákat, valamint a fizikai aktivitást támogatókat. Tanulmányunkban jelentős eltéréseket találtunk a tagállamok között a bevezetett táplálkozási szakpolitikák számában - 2 és 34 között -; négy országban azonban kizárólag a tápértékjelölés területére vonatkozó politikák voltak érvényben. A betegség előfordulási gyakoriságában az egyes országok között megfigyelt különbségek a demográfiai, társadalmi-gazdasági és életmódbeli jellemzőknek tudhatók be, nem pedig a különböző megelőző intézkedések elérhetőségében és számában mutatkozó különbségeknek. A tény, hogy az egyetlen olyan primer prevenció terület, ami minden tagállamban szabályozott, uniós jogalkotás eredménye; rámutat, hogy az uniós jogalkotás vagy egyéb nemzetközi szerződés nemzeti jogba való implementálása áttörést hozhat az NCD-k primer prevenciójában.

Mivel egyetlen szakpolitikai típus sem mutatott szignifikáns összefüggést a DM gyakoriságával, úgy gondoljuk, hogy a kívánt eredmények eléréséhez a szakpolitikák hálózatára van szükség. Jelenleg egyetlen EU tagállam sem alkalmazza a WCRF által javasolt táplálkozásra és testmozgásra irányuló lehetséges szakpolitikák teljes palettáját.

Az EU-ban a DM prevencióját segítő szakpolitikák alkotása elsősorban a tagállamok hatáskörébe tartozik, azonban az EU maga is alkothat jogszabályokat, pl. a tápértékjelölés bevezetésén és harmonizálásán keresztül. Egy uniós javaslat 2022 végétől az EU tagállamaiban harmonizált FOPL-rendszert vezetne be. FOPL- rendszerek fontos eszköznek tekinthetők az elhízás és NCD-k elleni küzdelemben, mivel a tápértékkel kapcsolatos információk nem támaszkodhatnak kizárólag az előrecsomagolt élelmiszerek kevésbé érthető összetevőinek

listájára. A FOPL-lal kapcsolatos diskurzust elemeztük annak érdekében, hogy a téma közvélemény általi megítélését jobban megértsük. A Twitteren folytatott FOPL-viták jelenleg egy szűk körre korlátozódnak, ezért hangsúlyt kell fektetni a fogyasztók FOPL-ről szóló oktatására, tudatosítva az emberekben a meglévő és a készülő FOPL-rendszerek célját. Az oktatási programoknak lehetővé kell tenniük a fogyasztók számára, hogy megértsék, mi az egészséges táplálkozás, és hogy a FOPL-ok hogyan kapcsolódnak a táplálkozási irányelvekhez.

### ***Integrált ellátás***

A meta-analízisben a hét elemzett klinikai vizsgálat alapján a rhEGF alkalmazása a standard sebkezeléssel együtt jelentősen javítja a gyógyulási arányt a placebokontrollhoz képest a DFU-kezelések során, ezért javasoltuk a terápia szélesebb körű elérhetővé tételét. Ezt a következtetést azonban óvatosan kell kezelni, mivel a beválogatott tanulmányok száma korlátozott volt, valamint számos olyan tényező létezik, amelyet nem vettek figyelembe a rhEGF hatékonyságának vizsgálatakor.

### ***Hozzájárás***

A második hazai tanulmány alapján szignifikáns összefüggés volt kimutatható a viszonylag magas T2DM-halálozás és a legmagasabb szintű depriváció között, de azonosíthatóak voltak a kevésbé hátrányos helyzetű, magas T2DM-halálozással és alacsony metformin felhasználással rendelkező régiók is. Bár az ökológiai vizsgálatunkban kimutatott statisztikai összefüggések nem utalnak ok-okozati összefüggésre, feltételezhető, hogy a metformin gyógyszeres kezelés alulhasználata hozzájárulhat a kedvezőtlen T2DM-halálozáshoz bizonyos régiókban. Eredményeink hangsúlyozták a hatékonyabb megelőzés szükségességét, aminek részét kell, hogy képezze a preventív farmakoterápia.

### ***Lehetővé tevő tényezők***

A DM személyre szabott megelőzéséhez, diagnosztikájához és terápiájához kutatások szükségesek.

A big data definíciójánál fogva kevésbé támaszkodik az előzetes tudásra, és így a redukcionista megközelítésen keresztül elősegítheti a biológiai mechanizmusok megértését. Olyan mintázatokat lehet azonosítani az orvosbiológiai adatokban, amelyek a klinikai biomarkerek fejlesztéséhez vagy a kezelés eddig nem sejtett célpontjainak megjelöléséhez szolgálhatnak információval, felgyorsítva ezzel a precíziós orvoslást. Az információk gyors növekedése folytatódni fog: a nagy adatok egyre nagyobbak lesznek, és az orvosbiológiai

tudományok oktatásának is alkalmazkodnia kell. Az etikai és jogi kihívásoknak meg kell felelni, egyensúlyt kell találni a kutatási közérdek és az egyéni érdekek és jogok védeleme között, ahogyan erre ténylegesen törekvés is van az EU-ban.

T2DM témában született tanulmányaink innovatív megközelítést javasolnak az állatmodellek preklinikai gyógyszerkísérletekben várható prediktív validitásának javítására azáltal, hogy összehasonlítják az azonos gyógyszerekre adott azonos kimenetelű válaszokat a különböző preklinikai és klinikai vizsgálatok között, és értékelik, hogy az állatmodellek képesek-e - és ha igen, milyen mértékben - előre jelezni az emberre vonatkozó terápiás eredményeket. Mivel a prediktív validitásnak különleges súlya van a validitási dimenziók között, ennek a megközelítésnek - vagy más hasonló, azonos célú megközelítéseknek - gyakoribbá kellene válnia. Jelenleg nagyon kevés publikáció foglalkozik a prediktív validitás számításával.

### **Gyermekkori fogszuvasodás terhének és menedzsmentjének a vizsgálata az EU-ban**

#### ***Új technológiák a káriesz kezelésében: szabadalom-analízis***

A szabadalmi elemzés során 37 szabadalom a megelőzéshez, 16 szabadalom a kezeléshez, 8 pedig a diagnosztikához kapcsolódott. Kína rendelkezik a legtöbb élő szabadalommal. Bár a tejfogszuvasodás területén az innovációk viszonylag újak, és az elemzett innovációk többsége a "megelőző" kategóriába tartozik, a szabadalmi családok száma összességében nagyon alacsonynak tekinthető. Az európai régió részesedése nem jelentős, ami tükrözheti a kutatás-fejlesztési tevékenység trendjeit: ez a kutatási terület mind a tudományos, mind a vállalati szereplők számára alacsony prioritású. Eredményeinket leginkább az magyarázhatja, hogy az orális egészség nem jelenik meg a kutatás és fejlesztés támogatására irányuló EU-s programokban. Ez egy olyan hiányosság, amit erős érdekképviselő segítségével (pl. betegszervezetek, szakmai szervezetek lobbytevékenysége, erős jelenlét a médiában) lehetne módosítani.

#### ***Gyermekkori káriesz betegségterhe és rizikófaktorai: ökológiai tanulmány***

A 2021-es ökológiai vizsgálatunk célja az volt, hogy az EU tagállamaiban az 5 év alatti gyermekek ECC-terhének időbeli tendenciáit azonosítsa, és értékelje a kockázati tényezőkkel való kapcsolatát. A lakosságáramos YLD értékek a kelet-európai uniós országok között folyamatosan magasabbak voltak. Az ECC betegségterhe növekszik az EU tagállamaiban, és mérsékelt összefüggést mutat a cukorfogyasztással illetve a társadalmi-gazdasági tényezőkkel.

A prevenció megközelítés különösen fontos lenne az "5 év alatti" korosztályban, a cukorfogyasztás és egyéb életmódbeli tényezők szabályozása indokoltnak tűnik.

### ***Káriesz prevenció, kezelés és menedzsment: keresztmetszeti vizsgálat***

A 2021-es keresztmetszeti vizsgálatunk célja az volt, hogy adatokat szolgáltatson az EU tagállamaiban a gyermekek számára nyújtott, államilag finanszírozott fogászati prevenció szolgáltatásokról. Keresztmetszeti vizsgálatunkból kiderült, hogy bár léteznek jó gyakorlatok a fogszuvasodás megelőzésére és szűrésére, ezek még országon belül sem terjednek el. Ugyan a fogszuvasodás megelőzése az EU tagállamokban az orális egészség előmozdítására és a felvilágosításra irányuló erőfeszítések részét képezi; ellentétben a már kialakult fogszuvasodás kezelésével, a prevenció szolgáltatásokhoz való hozzáférés korlátozott, és a gyermekek számára általában nem ingyenes.

### ***Orális egészségfejlesztő programok eredményessége***

A szisztematikus áttekintő közlemény tanulmányai változatosak voltak, 1976 és 2018 között publikálták őket, csak néhány EU tagállamból jelent meg közlemény. Az OHPP-k átfogó elemzése megerősítette a gyermekek DMFT-jét csökkentő hatást, és ezáltal az egészségügyi intézményekre nehezedő fogászati ellátás pénzügyi terheinek csökkenését; azonban a közlemények heterogenitása és viszonylag alacsony száma miatt további vizsgálatok szükségesek.

### **Felelős kutatás az Európai Unióban, különös tekintettel az állatkísérletekre**

#### ***Állatmodellek validálása***

Az alternatív módszerek validálásának állatmodellek esetén történő alkalmazása két fontos eredményt hozna: az adatok rendszeres retrospektív elemzését és az elemzett modellek validitásának közzétételét. Ez megoldana két részben etikai, részben gyakorlati problémát az állatkísérletek kapcsán. A hatékonyabb állatkísérletekre vonatkozó iránymutatások elsősorban prospektív szemléletűek, de a tanulságok korábbi hibákból történő levonásához elengedhetetlen a retrospektív elemzés és az adatok újraértékelése. Az másik visszatérő probléma, hogy nehéz torzítatlan és teljes adathalmazhoz jutni. Ráadásul, számos kísérletből származó adat egyszerűen nem kerül a nyilvánosság elé, azért, mert az eredmények negatívak, és ezért nehéz közzétenni őket (publikációs torzítás), vagy azért, mert a gyógyszeripari vállalatoknál állítják

össze őket, és csak a gyógyszerek engedélyezése céljából mutatják be a hatóságoknak, ha egyáltalán bemutatják.

### ***Kísérletek súlyossági besorolása***

Számos, jelenleg használatos állatmodellt használtunk fel a súlyossági értékelés folyamatának illusztrálására a projekt kezdetétől az eljárás során végzett nyomon követésen keresztül a tényleges súlyosság végső értékeléséig, ami segítség lehet az állatkísérletet végzőknek. A VIII. mellékletben a súlyossági osztályozásra megadott példák száma azonban korlátozott, és kevés leíró erővel rendelkeznek a direkt asszociációhoz. Ezenkívül a megadott példák gyakran az eljárásra vonatkoznak, és nem próbálják meg értékelni az eredményt, például az esetlegesen fellépő káros hatásokat. Figyelembe kell venni, hogy a cikkben szereplő esetek 5-10 évvel ezelőtt készültek. Az esetek kidolgozása óta további 3R lehetőségek is megjelentek, az ártalom csökkentésére új módszerek léteznek, vagyis a publikált eseteket nem lehet változatlan formában felhasználni.

### ***Etikai bizottságok működése***

Donabedian modelljének felhasználásával az etikai bizottságok működésének értékelési tanulmányait struktúra-, folyamat- és eredményértékelési munkákra osztottuk, majd megállapítottuk, hogy a meglévő empirikus tanulmányok főként strukturális és folyamatbeli kérdésekkel foglalkoztak, míg az eredményt figyelmen kívül hagyták. Az eredmények értékeléséhez az állatok által átélt kísérleti súlyosságot javasoltuk használni, mivel az etikai értékelésnek ez az egyik fő célja. Ez egy lehetséges módszer lenne, hiszen az állatkísérletekben az eljárások súlyosságának értékelésére szolgáló egységes rendszer bevezetésre került az EU-ban, ami potenciálisan lehetővé teszi a várható és a tényleges szenvedésre vonatkozó adatok összekapcsolását, hozzájárulva az etikai bizottságok működésének értékeléséhez. Az etikai bizottságok működésének értékelése nélkül különböző, helyi szokásokon alapuló engedélyzési eljárások alakulnak ki az EU-n belül, ami nem célja a direktívának.

Egy másik közleményben három olyan lehetséges módszert ismertettünk, amelyek kapcsolatot teremthetnek az állatkísérletek közzétett - és nem közzétett - eredményei és az etikai jóváhagyást biztosító eljárások között. A folyóiratok bevonása a legegyszerűbben megvalósítható, de talán nem a leghatékonyabb az információ nem tudósok felé történő közvetítése szempontjából. Egy adatbázis létrehozásának jogi és költségvonzatai vannak, de létfontosságú forrásnak bizonyulhat a nyilvánosság, a jogalkotók és a tudósok számára. Így amellet érveltünk közleményünkben, hogy az engedélyszám és a jóváhagyó szervezet kötelező

feltüntetése a tudományos cikkekben fontos első lépés lenne az állatok kutatásban való felhasználásának etikai megfelelésével kapcsolatos nagyobb átláthatóság felé.

Ugyan még egyik javaslat sem valósult meg, a 2020/569 határozat implementációja fontos eredmény. 2021. január 1-jétől engedélyezett projektek nem technikai jellegű projektösszefoglalóit be kell nyújtani egy nyílt hozzáférésű uniós adatbázisba. De egyes tagállamok ennél továbbmennek és előírják, hogy ezeket az irányelv 39. cikkében előírtak szerint a visszamenőleges értékelés eredményeivel frissíteni kell. A következő tagállami végrehajtási jelentések 2023 novemberében esedékesek, ami jelentősen növelheti az állatkísérletek transzparenciáját.

## ÚJ EREDMÉNYEK

### Cukorbetegség megelőzésének és kezelésének vonatkozásában

- Az NCD-specifikus, DALY mérőszámot (is) alkalmazó betegségteher vizsgálatok túlnyomó többsége a daganatok egészségügyi hatásaira összpontosított, a DM-t is magában foglaló tanulmányok száma minimális Európában.
- Az EHIS három hullámát elemezve fordított összefüggést igazoltunk a DM kockázata és a rendszeres gyaloglás között a szlovák felnőtt lakosság körében, de nem volt egyértelmű összefüggés a gyümölcs- és zöldségfogyasztás gyakorisága és a DM között.
- Igazoltuk, hogy az IR prevalenciája hasonlóan kedvezőtlen az általános magyar és a vizsgált roma csoportban, ezért a romák magasabb korai halálozási terhének hátterében álló tényezőket tovább kell vizsgálni.
- Megállapítottuk, hogy a tagállamokon belül a végrehajtott intézkedések típusai és száma eltérő volt, továbbá az ilyen intézkedések nagyobb száma nem járt együtt a DM alacsonyabb előfordulási gyakoriságával. Csak gyenge összefüggést találtunk a DM előfordulása illetve a fizikai aktivitásra és táplálkozásra irányuló preventív szakpolitikák között.
- Megállapítottuk, hogy a Twitteren a FOPL EU-ban történő bevezetéséhez kapcsolódó diskurzus néhány tagállam szűk csoportjaira korlátozódik, bármelyik FOPL sikeres implementációjához szükséges a fogyasztók széles körének tájékoztatása.
- A diabéteszes lábfekélyek kezelésében használt rhEGF alkalmazása a standard sebkezeléssel együtt jelentősen javítja a gyógyulási arányt a placebokontrollhoz képest, ezért javasoltuk a terápia szélesebb körű elérhetővé tételét.
- A gyógyszerkiváltás összefügg a halálozással, ezért ennek a monitorozása segíthet csökkenteni a halálozást megfelelő egészségpolitikai intézkedések révén. A gyógyszerkiváltás összefüggését a halálozással a metformin és trombolizisgátló gyógyszerek esetén igazoltuk, de egyéb gyógyszerek esetén is hasonló kapcsolat valószínűsíthető. A gyógyszerek kiváltása nem kizárólag a társadalmi-gazdasági státusztól függ, a kiváltás támogatása és a gondozás társadalmi-gazdasági státusztól függetlenül fontos.
- Az állatmodellek prediktív validitásának vizsgálhatóságát retrospektíven, szisztematikus tanulmányok és meta-analízisek sorozatán keresztül elsőként igazoltuk,



amely folyamat idő- és erőforrásigényes; azonban az egyetlen módszer arra, hogy egy állatmodell prediktív validitását megbízhatóan jellemezzük.

- Big data alkalmazása a kutatásban etikai és jogi kihívásokkal néz szembe az EU-ban, különösen hangsúlyos a kutatási érdek és a beteg autonómiája közötti egyensúly megtalálása.

#### **A gyermekkori fogszuvasodás terhének vonatkozásában**

- Az EU csak korlátozott mértékben járul hozzá a tejfogak szuvasodásával kapcsolatos kutatás-fejlesztéshez, amit az EU-ból származó nagyon kevés szabadalom is bizonyít.
- Igazoltuk, hogy összességében növekvő ECC betegségteher jellemzi a tagállamokat.
- Igazoltuk, hogy a gyermekkori fogszuvasodás megelőzése a legtöbb EU tagállam fogászati ellátásában államilag finanszírozott, azonban a már kialakult fogszuvasodás kezelésétől eltérően a megelőzést célzó szolgáltatásokhoz való hozzáférés korlátozott, és gyakran nem ingyenes.
- Megállapítottuk, hogy nem koherens ismereteink vannak a gyermekkori OHPP-k klinikai- és költséghatékonyságáról az EU tagállamokból, így további vizsgálatok szükségesek.

#### **A tudományos célokra felhasznált állatok védelméről szóló 2010/63/EU irányelv engedélyezési eljárásának vonatkozásában**

- Igazoltuk, hogy állatkísérlet-mentes alternatívák esetén használt validálási eljárás részben alkalmazható állatmodellek esetén is.
- A súlyossági értékelésre példákat mutattunk be referenciaként, azonban azokat rendszeresen felül kell vizsgálni.
- Megállapítottuk, hogy a nemzeti hatáskörrel rendelkező hatóságok tevékenységét az eredmények szempontjából is értékelni szükséges, amihez az állatok által átélt szenvedést célszerű használni.
- Megállapítottuk, hogy az etikai engedélyek az eljárások eredményeivel összekapcsolhatók.

## AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE

A globalizáció nem csak a fertőző megbetegedések kialakításában játszik szerepet, hanem az NCD-k esetén is. A globális árukereskedelem vagy a környezetszennyezés okozta egészségügyi problémák megoldásában globális egészségügyi fellépés szükséges. Jól ismert, hogy a magas zsír-, só- és cukortartalmú ételek és italok mindenhol elérhetővé váltak a világon, így az NCD-k rizikófaktoraival szembeni fellépés eredményesen csak globális válaszlépésekkel lehetséges. A globalizált egészség az államok közötti egészségügyi szakpolitikai vagy diplomáciai megállapodásokon alapszik. A nemzetközi jog ugyanakkor -bár fontos- de mégiscsak korlátozott szerepet játszik a nemzetközi együttműködés és a nemzeti intézkedések előmozdításában és koordinálásában a globális egészség védelme érdekében.

Az EU lehetőségeit és jogi szerepét viszont nem lehet eléggé hangsúlyozni az EU lakosságának egészségvédelme tekintetében. Az egészséget meghatározó kereskedelmi tényezőkre érdemes külön felhívni a figyelmet. A kereskedelmi cégek modern marketingje az elmúlt évtizedekben jelentősen befolyásolta az étkezési preferenciákat és szokásokat. A forgalmazott élelmiszertermékek jelentős része energiadús, de tápanyagszegény élelmiszerek és italok, amelyek gyakran a kiszolgáltatott csoportokat célozzák meg, beleértve a gyermekeket, a serdülőket és a fiatal felnőtteket, valamint az alacsony társadalmi-gazdasági státuszú embereket. Gazdasági tényezők arra ösztönzik a piaci szereplőket, hogy olyan élelmiszeripari környezet jöjjön létre, amelyben az emberek számára egyre nehezebb az egészséges táplálkozáshoz való hozzáférés és az egészséges táplálkozás megfizetése. Sürgősen átfogó politikákat és intézkedéseket kell végrehajtani az élelmiszerkörnyezet javítása érdekében, például marketingkorlátozások és adók révén. Az EU-nak lehetősége van a határon átnyúló marketing szabályozására, amely irányba már történt kezdeményezés.

Az EU-ban az NCD rizikótényezőkkel szembeni fellépés nagyrészt a stratégiák, ajánlások szintjén megreked, annak ellenére, hogy jelentős politikai és gazdasági súllyal rendelkezik, amelyre alapozva eredményesen fel tudna lépni gazdasági szereplőkkel szemben. Az EU jog jelenleg nehezen képes alapot adni az NCD prevenciók egészségpolitikai törekvésnek. Ugyanakkor, mivel az EU-szintű fellépés pótolhatatlan, betegszervezetek és szakértői testületek rendszeresen javaslatot tesznek az EU jog hatékonyabb használatára az NCD-k elleni fellépés érdekében, illetve a hatáskör kiterjesztése érdekében.

Az NCD-k megelőzéséhez olyan rendszerszintű megközelítésre van szükség, amely kiterjed a társadalmi egyenlőtlenségek kezelésére, illetve egy „életen át tartó” prevenciók megközelítést alkalmaz. Mivel az egészség terén meglévő egyenlőtlenségek nem egyszerűen a

véletlen művei, hanem nagymértékben befolyásolják az egyéneket, a kormányok, egyéb döntéshozók és a közösségek egészségügyi döntései, megelőzhetőek és javíthatók. Az egészség terén mutatkozó egyenlőtlenségek kezelése olyan tényezők -közpolitikán keresztül történő- kezelését jelenti, amelyek az egyenlőtlenségek kialakításáért felelősek. A WHO által az egészség öt feltételeként definiált területet (Egészségügyi szolgáltatások, Jövedelmek biztonsága és szociális védelem, Életkörülmények, Szociális és humán tőke és Foglalkoztatás és munkakörülmények) fedi le a European Pillar of Social Rights (Szociális jogok európai pillére). Ez a szociális pillér a tagállamok kötelezettségvállalása arra, hogy intézményeiken keresztül foglalkoznak a szociális kihívásokkal, és garantálják a szociális jogok minimális körét. A "Social Scoreboard" lehetővé teszi az EU-tagállamok előrehaladását és mutatja, hogy az országoknak hol kell beruházniuk az egészségügyi egyenlőtlenségek csökkentése vagy megelőzése érdekében.

Az Európai Bizottság azt tervezi, hogy a szociális pillért beépíti az európai szemeszter folyamatába, az EU gazdasági és szociálpolitikai koordinációjának éves ciklusába. Ez lehetőséget teremt az egészség terén mutatkozó egyenlőtlenségek holisztikusabb kezelésére.

A közvetlen prevenció célú szakpolitikákkal és eljárásokkal ellentétben az EU rendszeresen jelentős összeget fordít az NCD-k kutatásra, a források allokációja azonban nem egyenletes. Egyes NCD-k szinte sosem élveznek prioritást, pl. fogszuvasodás. A források betegségalapú allokációjának átgondolásán túl általában szükséges lenne prevenciók eljárások költséghatékonysági vizsgálatára.

A 2010/63/EU irányelv a tudományos célokra felhasznált állatok védelméről elfogadása idején fontos mérföldkő volt a tudományos életben, hiszen az állatkísérletek etikai bírálatának komplex rendszerét vezette be. Az általános megfogalmazások a gyakorlatban nem koherens alkalmazáshoz vezethetnek, ezért fontos lenne biztosítani az etikai bizottságok munkájának összehasonlíthatóságát az értékelések elérhetővé tétele révén. Az adatok újraelemzése alig lehetséges az állatkísérletes munkákban, ami megnehezíti a megfelelő állatmodellek kiválasztását. Az állatmodellek prediktív értékének vizsgálata -amikor az adatok rendelkezésre állnak-, kulcsfontosságú, hiszen jobb transzlációhoz vezethet a farmakológiai vizsgálatokban. Ugyan a 2010/63/EU irányelv világszerte innovatívnak számított implementálása idején, az irányelv mögött meghúzódó tudományos tények megváltoztak/változnak. A jogszabályt felül kell vizsgálni, reflektálni szükséges az új tudományos tényekre.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm a segítséget volt témavezetőmnek, Molnár Péter professzor úrnak, aki PhD hallgatóként inspirált a kutatásra. Hálás vagyok Anna Olsson-nak és Peter Sandoe-nek, akik posztdoktori kutató pályám elején lehetővé tették, hogy nemzetközi pályázatokba bekapcsolódjak és megismerkedjek számos, a társadalomtudományban használt kutatási módszerrel. Hálás vagyok Ádány Róza és Balázs Margit professzornőknek, akik folyamatos támogatásukról biztosítanak és segítik karrierem fejlődését. Szeretnék az intézet minden munkatársamnak köszönetet mondani az inspiráló légkör megteremtéséért, különösképpen Bárdos Helgának és Kovács Nórának a barátságukért és az elmúlt években nyújtott segítségükért.

Külön köszönetet illeti a graduális- és PhD hallgatókat segítségükért, kitartásukért és lelkesedésükért, ami nagyon sokat jelent nekem a mindennapok során. Hazai és külföldi kutatótársaimat szintén köszönet illeti, akik közvetve vagy közvetlenül támogatják a munkámat.

Szeretném a családomnak, különösen a szüleimnek és férjemnek megköszönni a támogatásukat, amiért a nyugodt családi háttérrel éveken keresztül biztosítani tudták és elfogadták a kutatással együtt járó lemondásokat.

**AZ ÉRTEKEZÉST MEGALAPOZÓ IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK**

- Ádány, R., P. Pikó, S. Fiatal, Z. Kósa, J. Sándor, É. Bíró, K. Kósa, G. Paragh, É. Bácsné Bába, I. Veres-Balajti, K. Bíró, O. Varga, and M. Balázs. 2020. 'Prevalence of Insulin Resistance in the Hungarian General and Roma Populations as Defined by Using Data Generated in a Complex Health (Interview and Examination) Survey', *Int J Environ Res Public Health*, 17.
- Bencze, Z., N. Fraihat, and O. Varga. 2019. 'Patent Landscape Analysis of Dental Caries in Primary Teeth', *Int J Environ Res Public Health*, 16.
- Bencze, Z., G. Kovalecz, S. Márton, T. Gáll, N. Mahrouseh, and O. Varga. 2021. 'Childhood caries management in the European Union: A cross-sectional study', *Heliyon*, 7: e06198.
- Bencze, Z., N. Mahrouseh, C. A. S. Andrade, N. Kovács, and O. Varga. 2021. 'The Burden of Early Childhood Caries in Children under 5 Years Old in the European Union and Associated Risk Factors: An Ecological Study', *Nutrients*, 13.
- Bui, T. Q., Q. V. P. Bui, D. Németh, P. Hegyi, Z. Szakács, Z. Rumbus, B. Tóth, G. Emri, A. Párniczky, P. Sarlós, and O. Varga. 2019. 'Epidermal Growth Factor is Effective in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: Meta-Analysis and Systematic Review', *Int J Environ Res Public Health*, 16.
- Charalampous, Periklis, Vanessa Gorasso, Dietrich Plass, Sara M Pires, Elena von der Lippe, Alibek Mereke, Jane Idavain, Katarzyna Kissimova-Skarbek, Joana Nazaré Morgado, Che Henry Ngwa, Isabel Noguer, Alicia Padron-Monedero, María José Santi-Cano, Rodrigo Sarmiento, Brecht Devleesschauwer, Juanita A Haagsma, and The COST Action CA18218 Participants. 2022. 'Burden of non-communicable disease studies in Europe: a systematic review of data sources and methodological choices', *European Journal of Public Health*.
- Fraihat, N., S. Madae'en, Z. Bencze, A. Herczeg, and O. Varga. 2019. 'Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Oral-Health Promotion in Dental Caries Prevention among Children: Systematic Review and Meta-Analysis', *Int J Environ Res Public Health*, 16.
- Franco, Nuno H., Sonia B. Miranda, Nóra Kovács, Attila Nagy, Bui Q. Thiên, Flávio Reis, and Orsolya Varga. 2021. 'Assessing Scientific Soundness and Translational Value of Animal Studies on DPP4 Inhibitors for Treating Type 2 Diabetes Mellitus', *Biology*, 10.
- Hulsen, T., S. S. Jamar, A. R. Moody, J. H. Karnes, O. Varga, S. Hedensted, R. Spreafico, D. A. Hafler, and E. F. McKinney. 2019. 'From Big Data to Precision Medicine', *Front Med (Lausanne)*, 6: 34.
- Lovas, S., N. Mahrouseh, O. S. Bolaji, N. J. Nellamkuzhi, C. A. S. Andrade, D. W. Njuguna, and O. Varga. 2021. 'Impact of Policies in Nutrition and Physical Activity on Diabetes and Its Risk Factors in the 28 Member States of the European Union', *Nutrients*, 13.
- Mahrouseh, N., C. A. S. Andrade, N. Kovács, D. W. Njuguna, and O. Varga. 2021. 'Diabetes Mellitus and Associated Factors in Slovakia: Results from the European Health Interview Survey 2009, 2014, and 2019', *Nutrients*, 13.
- Nagy, C., A. Juhász, P. Pikó, J. Diószegi, G. Paragh, Z. Szabó, O. Varga, and R. Ádány. 2021. 'Preventive Metformin Monotherapy Medication Prescription, Redemption and Socioeconomic Status in Hungary in 2018-2019: A Cross-Sectional Study', *Int J Environ Res Public Health*, 18.
- Nuno Henrique Franco, Sónia Batista Miranda, Nora Kovacs, Attila Nagy, Folahanmi Tomiwa Akinsolu, I Anna S Olsson, and Orsolya Varga. 2020. 'Trends in animal model preference for preclinical drug testing for type-2 diabetes and future directions', Accessed 07.30. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.03.973230v1.full.pdf>.
- Septia Irawan, Anggi, Balqees Shahin, Diana Wangeshi Njuguna, Noel Johny Nellamkuzhi, Bui Quóc Thiên, Nour Mahrouseh, and Orsolya Varga. 2022. 'Analysis of Content, Social Networks, and Sentiment of Front-of-Pack Nutrition Labeling in the European Union on Twitter', *Frontiers in Nutrition*, 9.
- Smith, D., D. Anderson, A. D. Degryse, C. Bol, A. Criado, A. Ferrara, N. H. Franco, I. Gyertyan, J. M. Orellana, G. Ostergaard, O. Varga, and H. M. Voipio. 2018. 'Classification and reporting of severity experienced by animals used in scientific procedures: FELASA/ECLAM/ESLAV Working Group report', *Lab Anim*, 52: 5-57.

- Varga, O. 2013. 'Critical Analysis of Assessment Studies of the Animal Ethics Review Process', *Animals (Basel)*, 3: 907-22.
- Varga, O. E., A. K. Hansen, P. Sandøe, and I. A. Olsson. 2010a. 'Validating animal models for preclinical research: a scientific and ethical discussion', *Altern Lab Anim*, 38: 245-8.
- Varga, O. E., N. Zsíros, and I. A. Olsson. 2015. 'Estimating the predictive validity of diabetic animal models in rosiglitazone studies', *Obes Rev*, 16: 498-507.
- Varga, O., A. K. Hansen, P. Sandøe, and I. A. Olsson. 2010b. 'Improving transparency and ethical accountability in animal studies: three ways to link ethical approvals to publications', *EMBO Rep*, 11: 500-3.
- Varga, O., M. Harangi, I. A. Olsson, and A. K. Hansen. 2010. 'Contribution of animal models to the understanding of the metabolic syndrome: a systematic overview', *Obes Rev*, 11: 792-807.

## SCIENTOMETRIAI ADATOK

Varga Orsolya (népegészségtan) tudományos és oktatói munkásságának összefoglalása  
MTA V. Orvostudományi Osztálya (2022.08.11)

Tudományos közlemények	Szám		Hivatkozások <sup>1</sup>	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
<b>I. Tudományos folyóiratcikk<sup>2</sup></b>	46			
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű		32	311	350
szakcikk hazai idegen nyelvű		0	0	0
szakcikk magyar nyelvű		10	0	0
szakcikk sokszerzős, érdemi szerzőként <sup>3</sup>		0	0	0
összefoglaló közlemény		4	100	104
rövid közlemény		0	0	0
<b>II. Könyvek</b>	0			
<b>a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként</b>	0			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv		0	0	0
<b>b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként</b>	0			
idegen nyelvű		0		
magyar nyelvű		0		
bb) Felsőoktatási tankönyv		0		
<b>III. Könyvrészlet</b>	7			
idegen nyelvű		5	1	1
magyar nyelvű		2	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet		0	0	0
<b>IV. Konferenciaközlemény<sup>4</sup></b>	3		4	5
<b>Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)</b>		0	0	0
<b>Tudományos közlemények összesen (I-IV)</b>		56	416	460
<b>Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)</b>	56		416	460
<b>V. További tudományos művek</b>	12			
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikket is		10	4	6
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok		2	1	1
Oltalmak (szabadalmak)		0	0	0
<b>VI. Hivatkozott absztraktok<sup>5</sup></b>	0		0	0
<b>Összes hivatkozás<sup>1</sup></b>			421	467
<b>Hirsch index<sup>6</sup></b>	12			
<b>g index<sup>6</sup></b>	23			
<b>Speciális tudományometriai adatok</b>	<b>Száma</b>	<b>Összes hivatkozás</b>		
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma <sup>2</sup>	17	178		
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma <sup>2</sup>	14	78		
A tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2008) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	36	420		
Az utolsó 10 év (2012-) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	32	308		
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	128	27,41%		
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben		187 + 0		
Jelentés, guideline	0	0		
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő <sup>7</sup>	1	0		

**Megjegyzések:**

- 1 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli, a WoS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott adatok
  - 2 lektorált, tudományos folyóiratban
  - 3 a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja
  - 4 konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben
  - 5 nem-hivatkozott absztrakt itt nem kerül az összesítésbe
  - 6 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli összes hivatkozással számolva. A Hirsch és a g index definíciója
  - 7 közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények hivatkozottsága külön értékelendő, és nem számítható be az összesített hivatkozások közé
- n.a. = nincs adat