

A korai erélyes glikémiás kontroll jelentősége 2-es típusú cukorbetegségben

Hosszúfalusi Nóra dr.¹

¹ Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

Kulcsszavak

- 2-es típusú diabetes mellitus
- GLP-1-receptoragonisták
- korai szoros glikémiás kontroll
- szemaglutid

Key words

- early tight glycaemic control
- GLP-1 receptor agonists
- semaglutide
- type 2 diabetes mellitus

Összefoglalás

2-es típusú cukorbetegségben a vércukorszint növekedésével párhuzamosan, progresszív módon nő a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények kialakulásának kockázata. A szövődmények megelőzéséhez és a halálozás csökkentéséhez alapvető fontosságú a cukorbetegség korai felfedezése és a megfelelő glikémiás kezelés mielőbbi megkezdése; ez utóbbi a betegség korai szakaszában egyénre szabott, szoros HbA_{1c}-célérték (<6,5%) gyors (ideálisan 3 hónapon belüli, de legalább 6 hónapon belüli) elérését jelenti. Ennek megvalósításához előnyös egy GLP-1-receptoragonista típusú készítmény választása, amely szerek erőteljes glikémiás hatékonysága kedvező biztonságossági profillal (testsúlyelőny és alacsony hipoglikémia-kockázat) társul. A GLP-1-receptoragonisták közül hatékonyságával kiemelkedik a szemaglutid, amely hatóanyag immár orális formában is elérhető. A szemaglutid tablettaként való alkalmazhatósága elősegíti, hogy a betegek a 2-es típusú cukorbetegség korábbi szakaszában elfogadják a GLP-1-receptoragonista kezelést, és így hozzájussanak ezen gyógyszercsoport előnyeire.

The importance of early tight glycaemic control in type 2 diabetes

In type 2 diabetes, the risk of developing micro- and macrovascular complications progressively increases in parallel with the increase in blood sugar level. In order to prevent complications and reduce mortality, it is essential to diagnose diabetes early and start appropriate glycaemic treatment as soon as possible; the latter means

A szerző levelezési címe: Dr. Hosszúfalusi Nóra

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika

1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

E-mail: hosszufalusi.nora@med.semmelweis-univ.hu



rapid (ideally within 3 months, but at least 6 months) achievement of an individualized, tight HbA_{1c} target value (<6.5%) in the early stage of the disease. To achieve this, it is advantageous to choose a GLP-1 receptor agonist drug, because its strong glycaemic efficacy is coupled with a favorable safety profile (weight advantage and low risk of hypoglycemia). Among the GLP-1 receptor agonists, semaglutide stands out for its efficacy, and it is now also available in oral form. The availability of semaglutide as a tablet helps patients to accept GLP-1 receptor agonist treatment at an earlier stage of type 2 diabetes and thus gain access to the benefits of this type of drugs.

EPIDEMIOLOGIA: GLIKÉMIÁS STÁTUSZ ÉS SZÖVŐDMÉNYEK

A 2-es típusú diabetes mellitusban (T2DM) – nem megfelelő anyagcsere-vezetés esetén – krónikusan hiperglikémia lehet jelen. Számos tudományos bizonyítékunk van arról, hogy 2-es típusú cukorbetegségben a vércukorszint növekedésével párhuzamosan, progresszív módon nő a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények kialakulásának a kockázata. A UKPDS study során – amely vizsgálat újonnan felismert 2-es típusú diabéteszes betegek bevonásával történt – azt tanulmányozták, hogyan alakul a vaszkuláris szövődmények előfordulása a glikémiás státusz függvényében. Azt találták, hogy 1%-kal alacsonyabb HbA_{1c}-érték mellett 37%-kal kisebb volt a mikrovaszkuláris szövődmények incidenciája ($p < 0,0001$), 14%-kal kevesebb volt a miokardiális infarktus ($p < 0,001$), és 21%-kal csökkent a diabéteszhez társítható halálozás ($p < 0,0001$).¹ Ezen adatok egyértelműen mutatták, hogy a glikémiás státusz meghatározó jelentőségű a 2-es típusú cukorbetegség hosszú távú kimenetelére.

Statisztikai adatok (NHANES) szerint az Egyesült Államokban 1988 és 2010 között folyamatosan csökkent a kardiovaszkuláris események előfordulása, majd 2010 táján megtört ez a tendencia, és újra nőni kezdtek az esetszámok, különösen a fiatal és középkorú népességben.² Ezzel párhuzamosan fordult meg a trend a HbA_{1c}-célértéket elérő betegek számában is.³ Mindezeket az ACCORD vizsgálat eredményeinek félreértelmezésével és a túlságosan megengedő vércukorcsökkentő kezeléssel magyarázták. Ezek az adatok ismételt felhívták a figyelmet a glikémiás státusz jelentőségére 2-es típusú cukorbetegségben.

GLIKÉMIÁS KONTROLL

A szigorúan vett tudományos bizonyítékok, azaz az evidencián alapuló orvoslás megjelenése előtt az epidemiológiai adatok ismeretében mindenki nyilvánvalónak gondolta, hogy a vércukor csökkentésével mérsékelni lehet a vaszkuláris szövődmények kialakulását 2-es típusú diabéteszben: ha a glikémiás státusz romlásával nő a krónikus szövődmények kockázata, akkor a vércukor csökkentésével minden bizonnyal csökkenthető ezen szövődmények kialakulása. Ugyanakkor a kor szellemének megfelelően ezt a hipotézist evidenciaszintre kívánták emelni. A 80-as évek végén indították el a diabetológiában mérföldkönek számító UKPDS vizsgálatot, amely frissen felfedezett T2DM-ben intenzív vs. hagyományos (megengedőbb) glikémiás kontroll mellett tanulmányozta a krónikus szövődmények kialakulását. A vizsgálatban az intenzív ágon átlagosan 7,0%-os HbA_{1c}-értéket, míg a konvencionális ágon 7,9%-os átlagos HbA_{1c}-értéket értek el 10 éves távlatban. A 0,9%-os 10 éves átlagos HbA_{1c}-különbség következtében az intenzív ágon 25%-kal ($p = 0,0099$) csökkent a mikrovaszkuláris szövődmények kialakulása a konvencionális ághoz képest, míg a makrovaszkuláris szövődmények vonatkozásában – a várakozásokat alulmúlva – kevéssé szoros összefüggés mutatkozott; a miokardiális infarktus tekintetében csupán egy trend jellegű, 16%-os relatív kockázatcsökkenés adódott (marginális szignifikancia, $p = 0,052$).⁴ Megjegyzendő, hogy a vizsgálatban alapvetően szulfonilurea és inzulin típusú antidiabetikumokat alkalmaztak. Ugyanakkor egy elhízott betegekből álló alcsoportban metforminadás mellett 39%-os csökkenést lehetett elérni a miokardiális infarktus incidenciája tekintetében, amely

eredmény hosszú időre beväste a metformin „first choice drug” besorolását a T2DM kezelésében.⁵

Glükózparadoxonként írták le azt a látszólagos ellentmondást, miszerint bár romló glikémiás státusz mellett nő az atherosclerosis okozta szövődmények előfordulása, a vércukorcsökkentő kezelés hatására nem csökkent egyértelműen ezen szövődmények kialakulása.⁶ Számos feltetelezés született arról, mi lehet a jelenség hátterében:

1. Rövid volt a követési idő a vizsgálatban? Hosszabb távon jelentkezik az előnyös hatás?
2. Erélyesebb vércukorcsökkentésre van szükség? Alacsonyabb célértéket kell választani?
3. Esetleg más faktorok fontosabb szerepet játszanak a szövődmények kialakulásában?

Ezeket a kérdéseket további vizsgálatokkal kívánták megválaszolni.

Vajon hosszabb távon jelentkezik-e majd az előny?

A fenti kérdések közül az elsőre a UKPDS hosszú távú követése adott választ. Az alapvizsgálat után 10 éves utánkövetést végeztek.⁷ E vizsgálaton belül az első 5 évben évente egyszer klinikai felmérés történt a betegeknek (beleértve a HbA_{1c}-mérést), míg a második 5 évben már csak évente kellett egy kérdőívet kitölteniük a betegeknek. A későbbi eredmények értékelése szempontjából fontos tudni, hogy az alapvizsgálat befejezését követően egy évvel eltűnt a két csoport közötti glikémiás különbség. Az utánkövetés fő eredményei a következők voltak: az eredetileg intenzív ágra sorolt betegeknek a mikrovaszkuláris szövődmények előfordulása 24%-kal ($p=0,001$), a miokardiális infarktus 15%-kal ($p=0,01$), míg az összhalálozás 13%-kal ($p=0,007$) csökkent.⁷ Ennek alapján a következő megállapításokat lehet tenni:

1. A betegség korai fázisában indított intenzív glikémiás kontroll hosszú távon csökkenti mind a mikro-, mind a makrovaszkuláris események kialakulását, valamint az összhalálozást is.
2. Az utánkövetési időszakban a glikémiás előny (különbség) korai elvesztése ellenére fennmaradt a mikrovaszkuláris végpontok csökkenése, sőt ebben az időszakban vált kifejezetté (statisztikailag szignifikánssá) a miokardiális infarktus és az összhalálozás korábban (az alapvizsgálat végén) csupán trend

jellegű csökkenése. Mindezek alapján a cukorbetegség korai fázisában indított, hatékony vércukorcsökkentő kezelés előnyös hatása hosszú távon fennmarad, sőt bizonyos vonatkozásokban (makrovaszkuláris események) csak hosszú távon jelentkezik. A jelenséget glikémiás örökség (legacy effect) néven írták le.⁷

A korai glikémiás kontroll jelentősége: jobb előbb, mint később

Hosszú idő után 2021-ben Lind és munkatársai ismét elővették a UKPDS adatbázisát, és egy új elemzéssel igyekeztek mélyebben feltárni a glikémiás örökség jelenségét, főleg a makrovaszkuláris szövődmények és a mortalitás vonatkozásában.⁸ Ténylegesen arra voltak kíváncsiak, hogy a betegség korábbi vagy későbbi időszakában elért 1%-os HbA_{1c}-csökkenés hogyan befolyásolja az említett kimeneti végpontok alakulását hosszú távon. Az eredmények a következők voltak: a diagnózis felállításakor elért 1%-os HbA_{1c}-csökkenés 10–15 év elteltével 19,7%-kal csökkentette a miokardiális infarktus kialakulását, míg a 10 évvel később elért, ugyanilyen mértékű vércukorcsökkentés ugyanezen időszakban (10–15 éves betegségtartamnál) 6,5%-kal csökkentette ezen események számát; ez egy háromszoros kockázatcsökkenést jelent a korai glikémiás kontroll javára. Összhalálozás tekintetében – ugyanebben a felállásban – 18,8%-os, illetve 2,7%-os kockázatcsökkenést mértek, azaz a korán indított megfelelő glikémiás kezeléssel hétszer nagyobb mértékű kockázatcsökkenést lehetett elérni a halálozásban.⁸ Fontos hozzátenni, hogy 1%-nál nagyobb HbA_{1c}-vel jellemzett glikémiás előny esetén még jobbak az eredmények. Mindezek ismét felhívták a figyelmet arra, hogy a T2DM hosszú távú kimenetelének javítása céljából rendkívül fontos a betegség mielőbbi felismerése, és a diagnózis felállítását követően késlekedés nélkül el kell kezdeni a megfelelő vércukorcsökkentő kezelést.

A szerzők szerint a T2DM-ben megfigyelhető „legacy effect”, azaz a glikémiás örökség következményei nagyrészt azzal magyarázhatók, hogy a korábbi HbA_{1c}-értékek nagyobb hatással vannak a klinikai kimenetelre, mint a közelmúltbeliek. A háttérben a krónikus hiper-glikémia hatására hosszú távon kialakuló (akkumulálódó), irreverzibilis, molekuláris szintű elváltozásokat írtak le (pl. fehérjeglükáció és -oxidáció, a DNS metilációjával

járó epigenetikai elváltozások), amelyek csak több idő elteltével vezetnek szöveti-szervi szintű károsodásokhoz, illetve okoznak klinikai eltéréseket.^{8,9} Így tehát elmondható, hogy a vércukorcsökkentés előnyös hatásai bizonyos szempontból csak hosszabb távon jelentkeznek, ugyanakkor a nem megfelelő anyagcserehelyzet miatt kialakult irreverzibilis szervi defektusok egy későbbi (elkészt/megkészt) vércukorcsökkentő kezeléssel már nem állíthatók helyre.

Laiteerapong és munkatársai szintén a korai glikémiás kontroll késői szövődményekre kifejtett hatását tanulmányozták a The Diabetes & Aging Studyban 1997 és 2013 között.¹⁰ A Kaiser Permanente Northern Carolina (KPNC) diabéteszregiszterből 34737 olyan újonnan diagnosztizált 2-es típusú diabéteszes beteget vontak be a vizsgálatba, akik a diagnózis felállítása után még legalább 10 évig életben voltak. A szerzők a korai betegségtartam különböző hosszúságú periódusaira (diagnózistól számított 0-1, 0-2, 0-3, 0-4, 0-5, 0-6 és 0-7 év) kalkulált átlagos HbA_{1c}-értékek (<6,5%, 6,5-7,0%, 7,0-8,0%, 8,0-9,0% és ≥9,0%) alapján osztották csoportokba a betegeket, és ezek függvényében tanulmányozták a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények, valamint a halálozás alakulását. Az átlagos követési idő 13 év volt. A vizsgálat fő eredményei és következtetései a következők voltak:¹⁰

1. A diagnózis utáni első évben kialakított glikémiás státusz jelentősen meghatározza a késői szövődmények kockázatát. Az első évben elért 9% feletti átlagos HbA_{1c} esetén hosszú távon a mikrovaszkuláris szövődmények 121%-kal, a makrovaszkuláris szövődmények 48%-kal, míg a halálesetek 32%-kal nagyobb számban jöttek létre a viszonyítási pontot képező, ugyanezen korai időszakban 6,5% alatti átlagos HbA_{1c}-értéket elérő betegekhez képest.
2. Minél hosszabb ideig áll fenn a rossz glikémiás állapot, annál nagyobb a vaszkuláris szövődmények kialakulásának a kockázata.

Ez a vizsgálat is megerősítette, hogy a korán kezdett erélyes glikémiás kontroll alapvető fontosságú a krónikus vaszkuláris szövődmények elkerüléséhez, illetve késleltetéséhez!

Fontos kitérni arra, hogy a vércukorcsökkentő kezelés jelentőségével kapcsolatban átmenetileg kételyeket ébresztett a hosszú diabetestartamú, jelentős részben

már szövődményekkel terhelt betegpopulációk bevonásával végzett három, nagy, a kardiovaszkuláris kimenelt tanulmányozó glikémiás vizsgálat (ACCORD, VADT, ADVANCE) eredménye.^{11,12,13} Ezek egyikében sem sikerült a miokardiális infarktusra vagy a mortalitásra nézve előnyös hatást kimutatni a jobb glikémiás anyagcsere-állapot ellenére, sőt... Ebben szerepet játszhatott az, hogy a vizsgálatok 3-5 éves időtartama nem volt elégséges a glikémiás kezelés előnyének megjelenésére, ugyanakkor elképzelhető, hogy ebben az esendő betegpopulációban már eleve kevesebb előnyre lehet számítani jobb glikémiás státusz mellett is. Másfelől viszont az alkalmazott antidiabetikumok hipoglikemizáló hatása már rövid távon rontotta a kimenelt a hipoglikémia szempontjából nagyobb kockázatú betegpopulációban.

Mi legyen a célérték és mennyi idő alatt érjük el?

A glikémiás célérték valójában inkább céltartomány, amely az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) ajánlása,¹⁴ valamint a Magyar Diabetes Társaság (MDT) szakmai irányelve¹⁵ szerint 6-8% közötti HbA_{1c}-érték. Ezen belül individuálisan, azaz egyénre szabottan kell meghatározni az elérni kívánt célt. Nagy általánosságban a 7% alatti célértéket szokás említeni, ugyanakkor a betegségtartam, az életkor, a társbetegségek, a hipoglikémia-kockázat (amit nemcsak a beteg tulajdonságai, hanem az alkalmazott antidiabetikus kezelés is befolyásol) és egyéb szempontok tükrében ezt pontosítani szükséges. A betegség korai szakaszában lévő, társbetegségekkel még nem terhelt, viszonylag megtartott béta-sejt-funkcióval bíró betegeknél ennél ambiciózusabb, 6,5% alatti HbA_{1c}-értéket érdemes megcélozni, míg előrehaladott betegségben szenvedő, szövődménnyel terhelt, nagy hipoglikémia-kockázatú betegeknél lehetünk megengedőbbek, 7-8% közötti HbA_{1c}-értékre célszerű törekedni. Előrehaladott betegségben a beszűkülő béta-sejt-funkció miatt nő a hipoglikémia-kockázat (hipoglikemizáló szer alkalmazása esetén), egyidejűleg ebben a betegségszakaszban a betegek esendőbbek, a hipoglikémiához társítható szövődmények gyakrabban fordulhatnak elő (plakk-ruptúra, fatális aritmia stb.).

Fontos kérdés az is, vajon mennyi idő alatt kell elérni a glikémiás célt. Kim és munkatársai 194 frissen diagnosztizált 2-es típusú cukorbeteg 6 éves követése során arra

keresték a választ, hogy a HbA_{1c}-célérték (a vizsgálatban <7,0%) korai (<3 hónapon belül, 3–6 hónap között) vs. késői (>6 hónap után) elérése, hogyan befolyásolja a krónikus diabéteszes szövődmények kialakulását. A „>6 hónap” csoportot referenciának véve az összes (mikro- és makrovaszkuláris) szövődeményre nézve a kockázati arány (hazard ratio) a „<3 hónap” csoportban 0,47 (95%-os CI: 0,26–0,86), míg a „3–6 hónap” csoportban 0,50 (95%-os CI: 0,23–1,10) volt. Az előny trend jelleggel külön-külön is megmutatkozott a mikro- és makrovaszkuláris szövődeményekben, de az eseményszám csökkenése miatt a statisztikai erő már nem volt elég. Összességében a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a gyorsan (legkésőbb 6 hónapon belül) létrehozott jó glikémiás állapot (HbA_{1c} 7% alatt) jelentősen csökkenti a hosszú távú vaszkuláris szövődmények kialakulásának a kockázatát.¹⁶

Pual és munkatársai a terápiás fáradtság/fásultság, inercia oldaláról dolgozták fel ugyanezt a témát; arra voltak kíváncsiak, hogy a terápiamódosítás elmaradása mennyiben növeli a kardiovaszkuláris események kockázatát. Egy angliai klinikai adatbázis retrospektív elemzését végezték el 105 477 újonnan diagnosztizált T2DM-es beteg bevonásával. A betegeket átlag 5,3 évig követték. Azon betegeknél, akiknél a diagnózis felállítását követő első évben minden mérés esetén 7% fölötti volt a HbA_{1c} és elmaradt a terápia intenzifikálása (az első antidiabetikum kiegészítése valamely más vércukorcsökkentő készítménnyel), a miokardiális infarktus kockázata 67%-kal, a stroke kockázata 51%-kal, a szívelégtelenség kockázata 64%-kal, míg az összesített kardiovaszkuláris végpont kialakulásának kockázata 62%-kal volt nagyobb azon betegekhez képest, akiknél az első évben folyamatosan 7% alatti volt a HbA_{1c} és megtörtént a terápia módosítása, intenzifikálása. A szerzők felhívták a figyelmet arra, hogy a glikémiás célérték mielőbbi elérése és annak fenntartása alapvetően meghatározza a kardiovaszkuláris kimenetelt, ezért a késlekedés nem fogadható el.¹⁷ Ehhez képest egy közelmúltban közölt multinacionális (Európában és az USA-ban zajló) vizsgálatban, amelyben 730 orvos közölt adatot összesen 5331 T2DM-ben szenvedő betegéről, azt találták, hogy akár az első antidiabetikum bevezetéséről, akár a terápia intenzifikálásáról (másod-, harmad-, negyedvonalbeli kezelés indítása) legyen szó, minden esetben átlagosan 8,0% feletti HbA_{1c}-értéknél történt meg a terápiás beavatkozás.¹⁸

Mivel érjük el a célértéket?

A glikémiás célérték eléréséhez célszerű olyan antidiabetikumot választani, amely erőteljes vércukorcsökkentő hatással rendelkezik, és ez megfelelő biztonságossági profillal társul. Ennek a célnak kiválóan megfelelnek a GLP-1-receptoragonisták (GLP-1-RA). A nem inzulin típusú szerek közül a legerősebb vércukorcsökkentő hatással rendelkeznek,¹⁹ önmagukban vagy más nem hipoglikemizáló szerrel együtt adva gyakorlatilag nem okoznak hipoglikémiát, és a testsúlyt is kedvezően befolyásolják. Közülük is kiemelkedik a szemaglutid, amely a leghatékonyabb GLP-1-RA-nak tekinthető.²⁰ Heti 1-szer alkalmazott sc. formájával már sok tapasztalatra tettünk szert, és immár rendelkezésre áll az orális formula is.

Az orális szemaglutid glikémiás hatását széles körben tanulmányozták a PIONEER 3-as fázisú klinikai vizsgálati programban (PIONEER 1–5 és 7–8). A szemaglutid dózisfüggő módon csökkentette a vércukrot. A vizsgálatok végére, a 14 mg-os fenntartó adagnál a HbA_{1c} átlagosan 1,0–1,4%-kal volt kisebb a kiindulási értékhez képest (treatment policy estimand), és ezzel az összes komparátorral szemben hatékonyabbnak (szuperior) bizonyult.^{21,22,23,24,25,26,27} Orális szerről lévén szó, kitüntetett figyelmet érdemel a többi modern orális antidiabetikummal, különösen az SGLT-2-gátlókkal és a DPP-4-gátlókkal való összehasonlítása. Eszerint a 14 mg-os szemaglutid a PIONEER 2 vizsgálatban a 25 mg-os empagliflozinnal összevetve 1,3 vs. 0,9%-os HbA_{1c}-csökkenést eredményezett az 52. hétre (p<0,05, treatment policy estimand);²² míg a PIONEER 3 vizsgálatban a 100 mg-os szitagliptinhez képest 1,1 vs. 0,7%-os HbA_{1c}-csökkenést ért el a 78. hétre (p<0,05, treatment policy estimand),²³ ami mindkét esetben szuperioritást igazolt az orális szemaglutid javára.

A PIONEER vizsgálati programban a glikémiás eredményeket a célérték elérése szempontjából értékelve úgy találták, hogy 8,0–8,3% közötti átlagos HbA_{1c}-értékről kiindulva 14 mg-os szemaglutidkezelés mellett a betegek 45–77%-a érte el a 7,0% alatti HbA_{1c}-tartományt, és ezzel a szemaglutid az anyagcsere szempontjából az összes komparátorhoz képest hatékonyabbnak bizonyult.^{21,22,23,24,25,26,27} A célértéket elérők aránya a 25 mg-os empagliflozinnal való összevetésben 66 vs. 43% volt (p<0,05; treatment policy estimand),²² míg a 100 mg-os

szitagliptinnel való összehasonlításban 45 vs. 29%-nak adódott ($p < 0,05$; treatment policy estimand)²³ mindkét esetben a szemaglutid javára.

A hosszú távú prognózis szempontjából különösen nagy jelentősége van a korai erélyes glikémiás kontrollnak. A betegség korai szakaszában bátran és biztonságosan törekedhetünk az alacsonyabb célérték elérésére, különösen például a nem hipoglikemizáló GLP-1-receptoragonistával. A PIONEER 1 vizsgálatban, amelyben drug-naiv T2DM-es betegek bevonásával monoterápiában tanulmányozták az orális szemaglutidot placebóval összevetve, elvégeztek egy ebben a vonatkozásban releváns utólagos elemzést. Átlagosan 8,0%-os HbA_{1c}-értékről indulva, azon betegek között, akiknél 1 éven belül állították fel a T2DM diagnózisát, a 14 mg orális szemaglutidot szedők több mint kétharmada (pontosan 68,3%-a) érte el a szigorú 6,5% alatti HbA_{1c}-cél tartományt, és a betegek közel fele (pontosan 45%-a) ért el közel normáli, 6,0% alatti HbA_{1c}-értéket.²⁸ Mindezek támogatják az orális szemaglutidkezelés korai bevezetését, a mindennapi gyakorlatban döntően metformin-monoterápia elégtelensége esetén.

KONKLÚZIÓK

Összességében elmondható, hogy a sikeres vércukorcsökkentő kezeléshez, a szövődmények megelőzéséhez és a halálozás mérsékléséhez alapvető fontosságú a 2-es típusú cukorbetegség korai felfedezése, a megfelelő glikémiás kezelés mielőbbi megkezdése és a betegség ezen korai szakaszában kitűzött, egyénre szabott, szoros HbA_{1c}-célérték (<6,5%) gyors (ideálisan 3 hónapon belüli, de legalább 6 hónapon belüli) elérése. Ennek megvalósításához előnyös egy GLP-1-receptoragonista típusú készítmény választása, amely szerek erőteljes glikémiás hatékonysága kedvező biztonságossági profillal (előnyös testsúlyalakulás és alacsony hipoglikémia-kockázat) társul és kardiovaszkuláris előnyük bizonyított. A GLP-1-receptoragonisták közül hatékonyságával kiemelkedik a szemaglutid, amely hatóanyag immár orális formában is elérhető. A szemaglutid tablettaként való alkalmazhatósága elősegíti, hogy a betegek a 2-es típusú cukorbetegség korábbi szakaszában elfogadják a GLP-1-receptoragonista kezelést, és így hozzájussanak a gyógyszerkezelés előnyeire.

IRODALOMJEGYZÉK

- Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405
- Gregg EW, Hora I, Benoit SR: Resurgence in diabetes-related complications. *JAMA* 2019; 321(19):1867-1868. doi: 10.1001/jama.2019.3471
- Stark Casagrande S, Fradkin JE, Saydah SH, et al.: The prevalence of meeting A1c, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010. *Diabetes Care* 2013; 36(8): 2271-2279. doi: 10.2337/dc12-2258
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837-853. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131): 854-865. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8
- Libby P, Plutzky J: Diabetic macrovascular disease: the glucose paradox? *Circulation* 2002; 106(22): 2760-2763. doi: 10.1161/01.cir.0000037282.92395.ae
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al.: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577-1589. doi: 10.1056/NEJMoa0806470
- Lind M, Imberg H, Coleman RL et al.: Historical HbA_{1c} values may explain the type 2 diabetes legacy effect: UKPDS 88. *Diabetes Care* 2021; 44(10): 2231-2237. doi: 10.2337/dc20-2439
- Riddle MC, Gerstein HC, Home PD: Lingering effects of hyperglycemia in recently diagnosed diabetes during long-term follow-up of the DCCT/EDIC and UKPDS Cohorts: More evidence that early control matters. *Diabetes Care* 2021; dci210030. doi: 10.2337/dci21-0030
- Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al.: The legacy effect in type 2 diabetes: Impact of early glycaemic control on future complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* 2019; 42(3): 416-426. doi: 10.2337/dci17-1144
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al.: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545-2559. doi: 10.1056/NEJMoa0802743
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360(2): 129-139. doi: 10.1056/NEJMoa0808431
- ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560-2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987

14. American Diabetes Association Professional Practice Committee; Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al.: 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 5(Suppl 1): S125-S143. doi: 10.2337/dc22-S009
15. Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kóriszmézéséről, a cukorbetegék antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban (szerk.: Jermendy Gy, írta: Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Lengyel Cs, Várkonyi T, Winkler G, Wittmann I). *Diabetologia Hungarica* 2020; 28: 119-207. doi: 10.24121/dh.2020.14
16. Kim KJ, Choi J, Bae JH, et al.: Time to reach target glycosylated hemoglobin is associated with long-term durable glycemic control and risk of diabetic complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A 6-year observational study. *Diabetes Metab J* 2021; 45(3): 368-378. doi: 10.4093/dmj.2020.0046
17. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, et al.: Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 100. doi: 10.1186/s12933-015-0260-x
18. Lautsch D, Boggs R, Wang T, et al.: Individualized HbA_{1c} goals, and patient awareness and attainment of goals in type 2 diabetes mellitus: A real-world multinational survey. *Adv Ther* 2022; 39: 1016-1032. doi: 10.1007/s12325-021-01985-3
19. Nelson AJ, Pagidipati NJ, Aroda VR, et al.: Incorporating SGLT2i and GLP-1RA for cardiovascular and kidney disease risk reduction: Call for Action to the Cardiology Community. *Circulation* 2021; 144(1): 74-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053766
20. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al.: GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab* 2021; 46: 101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102
21. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, et al.; PIONEER 1 Investigators: PIONEER 1: Randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2019; 42(9): 1724-1732. doi: 10.2337/dc19-0749
22. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al.; PIONEER 2 Investigators: Oral semaglutide vs. empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care* 2019; 42: 2272-2281. doi: 10.2337/dc19-0883
23. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al.; PIONEER 3 Investigators: Effect of additional oral semaglutide vs. sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: The PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321(15): 1466-1480. doi: 10.1001/jama.2019.2942
24. Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al.; PIONEER 4 investigators: Oral semaglutide vs. subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 2019; 394: 39-50. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31271-1
25. Mosenson O, Blicher TM, Rosenlund S, et al.; PIONEER 5 Investigators: Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(7): 515-527. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30192-5
26. Pieber TR, Bode B, Mertens A, et al.; PIONEER 7 investigators: Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment vs. sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(7): 528-539. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30194-9
27. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, et al.; PIONEER 8 Investigators: Efficacy, safety, and tolerability of oral semaglutide vs. placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care* 2019; 42(12): 2262-2271. doi: 10.2337/dc19-0898.
28. Morales-Villegas EC, Aroda VR, Bardtrum L, et al.: Achievement of near-normal HbA_{1c} with early initiation of oral semaglutide: an exploratory subgroup analysis of PIONEER 1. *Diabetologia* 2021; 64(Suppl. 1): S252-S253. doi: 10.1007/s00125-021-05519-y