

A gyógyszer-repozicionálás és klinikai diabetológiai vonatkozásai

Pokoly Bence dr.^{1,2} ■ Somogyi Anikó dr.³

¹Országos Mozgásszervi Intézet – Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest,

²Szent Margit Kórház, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

A gyógyszer-repozicionálás a gyógyszerfejlesztés különleges, mind gyakrabban alkalmazott útja. Az eljárás eredményeként bizonyos betegségek kezelésére már forgalomba került, illetve a fejlesztés különböző fázisaiban található gyógyszereket, hatóanyagokat új, az eredetitől néha teljesen eltérő indikációval kezdenek sikerrel használni. A közlemény első felében a folyamatról adunk rövid áttekintést, vázoljuk előnyeit és lehetséges buktatóit. Az általános bevezető részt követően számba vesszük a korábban antidiabetikumként forgalomba került gyógyszerek újabb sikeres alkalmazási területeit, majd megemlítünk néhány olyan készítményt, amely mára a diabetes mellitus kezelésében is felhasználhatóvá vált, időközben felismert számottevőbb vércukorszint-csökkentő tulajdonságai révén.

Orv Hetil. 2024; 165(49): 1919–1926.

Kulcsszavak: gyógyszer-repozicionálás, diabetes mellitus, terápia

Drug repositioning and its aspects in clinical diabetology

Drug repositioning is a special and increasingly utilized way of drug development. As a result of the procedure, drugs and active ingredients that are already on the market for the treatment of certain diseases or are in various phases of development are being successfully used with new indications, some of which are sometimes completely different from the original ones. In the first half of our review, we give a brief overview of this process, outline its various advantages and potential pitfalls. After the general introductory part, we will examine the more successful areas of application of the drugs that were previously marketed as antidiabetics, and then we will mention some preparations that can now also be used in the treatment of diabetes mellitus, due to their significant blood sugar lowering properties that have been recognized in the meantime.

Keywords: drug repositioning, diabetes mellitus, treatment

Pokoly B, Somogyi A. [Drug repositioning and its aspects in clinical diabetology]. Orv Hetil. 2024; 165(49): 1919–1926.

(Beérkezett: 2024. augusztus 24.; elfogadva: 2024. szeptember 24.)

Rövidítések

cGMP = (cyclic guanosine monophosphate) ciklikus guanozin-monofoszfát; DAPA-CKD = (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease); DAPA-HF = (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure); DELIVER = (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure); eGFR = (estimated glomerular filtration rate) becsült glomerulusfiltrációs ráta; EMPA-KIDNEY = (Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin); EMPA-REG OUTCOME = (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes); EMPEROR-Preserved = Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction); EMPEROR-Re-

duced = (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction); FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerügyi Hivatala; GLP1 = (glucagon-like peptide-1) glükagonszerű peptid-1; HbA_{1c} = hemoglobin-A_{1c} (glikált hemoglobin); LDL = (low-density lipoprotein) kis denzitású lipoprotein; MACE = (major adverse cardiovascular events) jelentős nemkívánatos cardiovascularis esemény; NYHA = (New York Heart Association) New York-i, Szívbetegséggel Foglalkozó Társaság; PDE5 = (phosphodiesterase-5) foszfodiészteráz-5; RNS = ribonukleinsav; RSV = (respiratory syncytial virus) légúti óriássejtes vírus; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos heveny légzőszervi tünetegyüttest előidéző koronavi-

rus-2; SCALE = (Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence); SGLT2 = (sodium-glucose co-transporter-1) nátrium-glükóz-kotranszporter-2; SELECT = (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity); STEP = (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity); TNF α = tumornekrózisfaktor-alfa

Az 1980-as években – a technológiai robbanás ellenére – érzékelhető lassulás és drágulás kezdődött az új gyógyszer kifejlesztésének és engedélyeztetésének folyamatában. Ezt a megfigyelést a számítástechnika rohamos fejlődését és olcsóbbá válását jövendő Moore-törvényt visszafelé olvasva leleményes módon Eroom-törvényként említik. A trend az ezredforduló idejére már aggasztó méreteket öltött [1, 2].

A nemkívánatos tendenciákat ellensúlyozandó bontakozott ki többek közt a gyógyszer-repozicionálás folyamata is. Ez lényegét tekintve korábban már engedélyezett vagy a fejlesztés valamely fázisában található hatóanyagok újabb indikációban történő alkalmazását, illetve az erre irányuló kutatásokat, törekvéseket jelenti. Az új indikáció lehet az eredetihez több szempontból hasonló (ld. liraglutid: 2-es típusú diabetes és elhízás), de attól akár teljesen eltérő is (ld. talidomid: hyperemesis gravidarum, myeloma multiplex). A jelenség első részletes, áttekintő jellegű leírása, egyszersmind elnevezése 2004-ben látott napvilágot [3].

Az angol terminológiában manapság is több elnevezés használatos („repurposing”, „rediscovery”), pontos különbséget nem mindig tesznek, bár vannak ilyen irányú törekvések. Újrahasznosítás („repurposing”) néven már forgalomba hozott gyógyszereket, míg újrafelfedezés („rediscovery”) néven a forgalomból kivont vagy a fejlesztésben korábban megrekedt hatóanyagok továbbvitelét szokás a leginkább érteni [4].

Az ezredforduló után az eljárás egyre sikeresebbé, egyúttal elfogadottabbá vált, bizonyos adatok szerint az elmúlt években újonnan befogadott gyógyszerek mintegy 35%-a repozicionált készítmény volt [5].

Tovább növelte a téma iránti érdeklődést a SARS-CoV-2 (súlyos heveny légzőszervi tünetegyüttest előidéző koronavírus-2) okozta világjárvány is, hiszen a lehető legrövidebb idő alatt kellett hatékony és biztonságos gyógyszereket találni a terjedő vírus ellen [6, 7].

Az első, és mint látni fogjuk, talán máig is a legsikeresebbnek tartható repozicionálások szerencsés véletlen (talidomid), illetve retrospektív klinikai megfigyelésen (szildenafil) alapultak. Napjainkban ezt javarészt felváltották nagy adatbázisokon végrehajtott, rendszerezett *in vitro* és *in vivo* kísérletes, illetve informatikai, mesterséges intelligenciát és gépi tanulást is alkalmazó megoldásokkal, végső törekvésként pedig ezek kombinálásával, melynek során a felgyülemlett klinikai adatokat is igyekeznek integrálni [5, 8].

Megemlítendő még, hogy az eredeti (és a generikus, valamint a biohasonló) gyógyszerfejlesztésben évtizedek

óta használják a „designer” és „reverse engineering” számítógépes alkalmazásokban a szerkezeti, fiziológiai és klinikai adatbázisokat. A „fekete doboz”, rejtett rétegek használata: mélytanulás és gépi tanulás („deep learning”, „machine learning”) a mesterséges intelligencia körébe eső technológiák eszközei, ezek a repozicionálás területén is sikerrel alkalmazhatók [9].

A repozicionálás előnyei

A repozicionálás több szempontból is vonzó lehet a gyógyszeripar szereplői számára. Jelentősen, akár felére rövidülhet az egyes készítmények piacra kerüléséig eltelt idő. Amíg egy új molekula kifejlesztése átlagosan 10–17 évet is igénybe vehet, addig egy repozicionált hatóanyag esetében ez az időtartam durván 3–12 évre tehető, mert a forgalomba hozott vagy a forgalomba hozatal környékére jutott hatóanyagoknál többnyire nem kell újból elvégezni a preklinikai és korai klinikai (farmakokinetikai, biztonságossági, illetve toxikológiai) vizsgálatokat. Szintén meghatározóak az ilyen módon megtakarított költségek, előnyösebb befektetési környezetet teremtve ezzel [8, 10].

Nagyobb lehet a fejlesztés kapcsán várható siker aránya is: újonnan fejlesztett hatóanyagok esetén ez sokszor kevesebb, mint 10%, míg repozicionálás kapcsán – éppen a korábbiakban említett kezdeti vizsgálatok teljesítése okán – a bevezetni kívánt gyógyszer eleve előnyösebb helyzetből indul, 30% körüli sikerarányról olvashatunk elemzéseket [11].

Több mint 7000 ritka (az Európai Unióban elfogadott meghatározás szerint 1 : 2000-nél kisebb prevalenciájú) betegséget tartanak nyilván a világon, túlnyomó többségük kezelésére jelenleg sincs hivatalosan jóváhagyott gyógyszer. A súlyos esélyegyenlőtlenséget felismerve az illetékes hatóságok, kormányok különféle törvényi és anyagi ösztönző intézkedéseket vezettek be a gondok enyhítésére. E betegségek régóta áhított gyógyítása nagyon sokszor csak repozicionált hatóanyagok felhasználásával válhat egyáltalán lehetségessé [12, 13].

A repozicionálás hátrányai

A meglévő indikációk kibővítését, teljesen új indikációk fellelését számos tényező nehezítheti, akadályozhatja a szabályozások, szabadalmak és intézményi rendszerek szintjén is.

A lejáró szabadalmi védelem és az ezzel együtt megjelenő generikus készítmények jól belátható módon mérsékelik a repozicionálás irányába mutató törekvéseket, hiszen kétségessé válik a befektetett anyagiak megtérülése. A szabadalmi igények nagyobbik részének benyújtása éppen ezért még az eredeti indikációban futó szabadalmi idő lejáratá előtt történik. Léteznek intézményi törekvések generikus készítmények repozicionálásának vonzóbbá tételére, ám az ezek által kínált előnyök az esetek jó részében sajnos nem mondhatók eléggé vonzóknak.

Mindazonáltal újonnan alkalmazott adagolási séma, a formulációnak, esetleg a beadás útjának megváltoztatása új szabadság elnyeréséhez vezethet régebbi, generikus is elérhető molekulák esetében is.

Ritka betegség gyógykezelésére végrehajtott sikeres repozicionálás esetén az Európai Unióban 10 éves kizárólagos piaci jelenlétet biztosítanak, ezzel szemben az Amerikai Egyesült Államokban korábban már használt gyógyszer újszerű felhasználási módja esetén a kizárólagosságot mindössze 3 évben határozzák meg, mely idő alatt a szükséges klinikai vizsgálatokba befektetett összegek jellemzően nem térülnek meg [14, 15].

Hátrálthatja a folyamatokat a kutatásokba és fejlesztésekbe betársulni kívánó külső cégekkel szemben fellépő bizalmatlanság, különféle vállalati beharcok vagy az anyagi források hiánya is [8, 16].

A felmerülő akadályok leküzdésére kiválóan alkalmazhatók lehetnének a kölcsönös bizalom elvére épülő legkülönbözőbb társulások a hatóanyagokat és azok felhasználási jogait birtokló nagyobb gyógyszercegek, illetve biotechnológiai vállalkozások, egyetemi kutatóközpontok vagy nonprofit szervezetek között [17].

A következőkben két régebbi és egy közelmúltbeli példán keresztül szeretnénk érzékeltetni a gyógyszer-repozionálás nyújtotta lehetőségek tárházát.

Talidomid

A Német Szövetségi Köztársaságban fejlesztették ki és vezették be legegyszerűbben, 1957-ben, a nem barbiturát típusú nyugtatónak szánt talidomidot. Hamar fény derült hányinger-csillapító hatására, így aztán várandósságban is kiváló szernek tartották a hyperemesis gravidarum tüneteinek enyhítésére. Nagy sikerrel alkalmazták 46 országban, kezdetben ráadásul vény nélkül is kapható volt, hazánkban mindazonáltal soha nem került forgalomba [18].

A gyógyszer várandósság alatti alkalmazása esetén bekövetkező magzati elváltozásokat összefoglalóan talidomid-embryopathiaként említi az irodalom. Az 1957 és 1962 között károsodott csecsemők számát mintegy 10 000 főre becsülik. Gyakorlatilag minden szövet és szervrendszer érintett lehetett, ám a legjellegzetesebbek a végtagi deformitások (részleges vagy teljes végtaghiányok [amelia, illetve phocomelia]) voltak, ezek nagyobb részt a felső végtagot érintették, mindazonáltal számfeletti ujjakról (polydactylia) is több leírás napvilágot látott. A belszervi érintettségek közül a szív, a vese és a gastrointestinalis traktus fejlődési zavarai jelentkeztek a leggyakrabban.

A gyógyszer az alkalmazásakor jelentkező anyai idegbántalmak (neuropathia) miatt hamarosan (1959-ben) vénykötelessé vált, ám a várandósság ideje alatti használatokor gyakorta fellépő, súlyos magzatkárosító hatásainak felismerése és elismerése hosszú évekig váratott magára, míg 1961-ben Európában, 1962-ben pedig világszerte végleg beszüntették a forgalmazását [19].

Magyarországon a legjobb tudásunk szerint nem jött világra csecsemő talidomidszedés következtében kialakult fejlődési rendellenességgel. Egy esetben felmerült, hogy az összetett fejlődési rendellenességekkel született magzatnál külföldről származó talidomid okozhatott betegséget, ám a feltételezett összefüggést cáfolták [20].

A lepra súlyos szövődményeként fellépő erythema nodosum leprosum enyhítésére 1964-ben *Sheskin* próbálta alkalmazni a készítményt *ultimum refugium*ként, olyan betegénél, aki akkor már napok óta nem aludt a szenvedései miatt. Az eredmény egészen váratlan volt: a beteg fájdalmai szinte azonnal megszűntek, bőrelváltozásai néhány nap alatt teljesen elmúltak [21].

A kezdeti klinikai megfigyeléseket később randomizált-kontrollált vizsgálatokkal is megerősítették, vadonatúj lendületet adva a gyógyszerrel kapcsolatos kutatásoknak; TNF α termelődését, valamint az érújdonképződést gátló, ennek megfelelően immunmoduláns és daganatellenes hatásait felismerve az ezredforduló után a myeloma multiplex kezelésének alapvető gyógyszerévé vált, továbbfejlesztett változataival (lenalidomid, pomalidomid) együtt [22].

Szildenafil

A sildenafil többszörös repozicionálás eredményeképpen sikeres és különleges, bizonyos értelemben keretbe zárt pályát futott be. 1985-től kezdődően a magas vérnyomás kezelésére tervezték forgalomba hozni a vegyületet, mely a foszfodiészteráz-5 (PDE5) működését, ezáltal a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) lebontását gátolja. Idővel az angina pectoris kezelésében nagyobb reményeket fűztek hozzá, így a fejlesztés ilyen irányban haladt tovább.

Az antianginás hatékonyság vizsgálata közben, 1991-ben derült fény gyakran fellépő, szexuális ingerhez kötött erekciót okozó „mellékhatására”, melyet néhány év késlekedéssel, 1993-tól kezdtek tudatosan vizsgálni; ennek nyomán indult el 1998-ban a forgalmazása erectilis diszfunkció kezelésére.

A PDE5-gátlás további vizsgálata a sildenafil újabb felhasználási lehetőségéhez vezetett: a merevedési zavar esetén használatos 100 mg-os adag ötödével 2005-től a primer idiopathiás pulmonalis hypertonia kezelésére is törzskönyvezték [23].

Remdesivir

A remdesivir az RNS-vírusokban megtalálható polimeráz enzimet gátló, intravénásan alkalmazható nukleozidanalóg, igen széles antivirális spektrummal. Eredetileg 2009-ben mutatták be, és az RSV és a hepatitis C-vírus kezelésére tervezték használni, ám sikertelennek bizonyult. Később az Ebola-, illetve a Marburg-vírus által okozott humán fertőzések kezelésében próbálták alkalmazni, eredménytelenül.

Ezt követően ismerték fel a gyógyszer koronavírusokkal szembeni hatékonyságát. A SARS-CoV-2-járvány idején gyorsított ütemben folytatott kutatások és az ezt követő engedélyeztetési eljárás eredményeképpen az Európai Gyógyszerügynökség 2020. 07. 03-án jóváhagyta ez irányú alkalmazását, a terjedő kór legelső specifikus gyógyszereként [6, 24].

Diabetes mellitus és társuló betegségek

A 2-es típusú diabetes mellitus prevalenciája világszinten rohamosan emelkedik, soha nem látott méretű egészségügyi, társadalmi és gazdasági terhet okozva. Ennek megfelelően a hatékony és jól tolerálható, kevés mellékhatással bíró antidiabetikus gyógyszerek iránti igény is ugrásszerűen növekedett. Az intenzív kutatásnak és fejlesztésnek köszönhetően a közelmúltban teljesen új típusú hatóanyagok jelentek meg a mindennapi klinikai gyakorlatban, és a terápiás arzenál bővülése a közeli jövőben is folyamatosan várható lesz [25].

A betegség kezelésére használt gyógyszerek megítélését alapjaiban változtatta meg az az összehasonlító elemzés, amelyet a tiazolidindionok hatástani csoport egyik képviselőjével kapcsolatosan 2007-ben publikáltak. Ebben a metaanalízisben a myocardialis infarktus és a cardiovascularis halálozás kockázatának növekedéséről számoltak be roziglitazonnal kezelt cukorbetegknél [26].

Az óriási szakmai és társadalmi visszhangot kiváltott közlemény eredményei miatt az Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) 2008-tól kötelezővé tette az újonnan bevezetni kívánt antidiabetikumok cardiovascularis biztonságosságának bizonyítását nagy esetszámú, prospektív, kifejezetten erre a célra (noninferioritás) tervezett klinikai vizsgálatokkal. Ezekben elsődlegesen a 3 pontos MACE-ként ismertté vált, összevont kemény klinikai végpontot értékelték, mely hagyományosan a cardiovascularis halálozást, a nem fatális myocardialis infarktust és a nem fatális stroke-ot foglalja magában [27, 28].

Az újonnan bevezetett hatástani csoportok (GLP1-receptor-agonisták, SGLT2-gátlók) számos képviselőjéről kiderült, hogy vércukorszint-csökkentő tulajdonságaik mellett a szív-ér rendszeri szövődmények kimenetelét is rendkívül kedvezően befolyásolják, mindemellett önmagukban általában nem okoznak hypoglykaemiát [29].

A cardiovascularis végpontra vonatkozó vizsgálatokban is megtapasztalt kimagasló előnyök: a GLP1-receptor-agonisták markáns testsúlycsökkentő hatása, illetve az SGLT2-gátlók esetében az idült szívelégtelenség és veseelégtelenség kialakulásának, valamint progressziójának szignifikáns csökkenése, a rendkívül alacsony hypoglykaemia-rizikót is messzemenően figyelembe véve, merőben új irányokat mutatott a fentebb említett hatástani csoportokkal kapcsolatos kutatásoknak, vizsgálatoknak.

SGLT2-gátlók sikeres repozicionálása szívelégtelenségben és veseelégtelenségben

A vesék proximális kanyarulat csatornájában található SGLT2-transzporter a szőlőcukor vizeletből való visszavételét végzi. Farmakológiai gátlása révén a vizelet glükóztartalma megnő, a vércukorszint csökkenése mellett [30].

Az empagliflozinnal végzett cardiovascularis végpont vizsgálat (EMPA-REG OUTCOME) eredményeit 2015-ben mutatták be. A kicsivel több mint 7000, kivétel nélkül nagy cardiovascularis kockázattal bíró beteg bevonásával készült, placebóval kontrollált vizsgálatban a 3,1 éves medián követési idő végére az elsődleges kimeneteli végpontként meghatározott 3 pontos MACE csökkenése 14% volt; ebben az eredményben a cardiovascularis halálozás önmagában is szignifikáns, 38%-os csökkenése játszott elsődlegesen meghatározó szerepet. Az ösztörtalítás relatív rizikója 32%, míg a szívelégtelenség miatti kórházba kerülés relatív kockázata 32%-kal volt kisebb az aktív ágon. A speciális vesevégepontokat tekintve az aktív ágon szignifikánsan mérséklődött a becsült glomerulusfiltrációs ráta csökkenése és az újonnan elkezdett vesepótló kezelés szükségességének esélye [31].

2019 elején publikálták a dapagliflozint vizsgáló kutatás: a DECLARE TIMI 58 eredményeit. A vizsgálatban 17 160 fő vett részt, és a résztvevők nagyobbik felének (10 186 fő) nem volt korábban ismert cardiovascularis betegsége. A 4,2 éves követési idő végén a 3 pontos MACE tekintetében nem sikerült ugyan szignifikáns csökkenést kimutatni (ebben nagy valószínűség szerint közrejátszhatott a vizsgált betegpopuláción belül ismeretlen szív-ér rendszeri betegségben szenvedők kisebb száma), mindazonáltal a szívelégtelenség miatti kórházba került betegek aránya jelentősen jobb volt az aktív ágon, mindez a relatív rizikó 27%-os csökkenését jelentette. Az aktív ágon szintén mérséklődött az eGFR-csökkenés mértéke, illetve kevesebb végstádiumú veseelégtelenséget és renalis halálozást regisztráltak [32].

Idült szívelégtelenség

A cukorbetegknél előforduló krónikus szívelégtelenség kezelésében elért eredmények kapcsán kifejezetten ebben a betegpopulációban is megindultak a klinikai vizsgálatok a gyógyszerek hatékonyságának felmérésére. Az SGLT2-receptor gátlásának vércukorszinttől független hatására alapozva a beválasztott betegek jelentős része nem volt diabeteses [30].

A DAPA-HF vizsgálatban részt vevő 4744 beteg 42%-a szenvedett 2-es típusú cukorbetegségben, további 3% esetében a vizsgálat ideje alatt diagnosztizálták a betegséget. A bal kamrai ejekciós frakció átlagosan 31% volt. A 18 hónapos követési idő végén a primer összetett végpont placebóval szembeni relatív kockázat-csökkenése (cardiovascularis halálozás, illetve a szívelégtelenség

progressziója) az aktív (dapagliflozint kapó) ágon 26%-os volt (esélyhányados: 0,74; 95%-os konfidenciaintervallummal: 0,65 és 0,85; $P < 0,001$), mindemellett a kompozit végpont egyes elemeinek csökkenése egyenként is szignifikánsnak adódott [33].

Az EMPEROR-Reduced kutatásban részt vevő, tünetekkel rendelkező, szívelégtelenségben szenvedő 3730 beteg átlagos ejekciós frakciója 27% volt. Az elsődleges összevont végpontban az empagliflozinkaron szignifikáns csökkenést regisztráltak, ez a hospitalizációk alacsonyabb számából adódott elsődlegesen, ugyanis a cardiovascularis halálozás csökkenése ebben a vizsgálatban nem volt szignifikáns mértékű [34].

A következő logikus lépésként a megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelen betegek vizsgálata volt soron. Az első adatokat az EMPEROR-Preserved vizsgálat szolgáltatotta, amelybe NYHA II. és III. stádiumú, ám 40% feletti bal kamrai ejekciós frakcióval bíró diabeteses és nem diabeteses betegeket (5988 fő) vontak be. A csökkent bal kamrai működéssel rendelkező betegekhez hasonlóan az empagliflozinágon ebben a betegpopulációban is mérséklődött az alapbetegség miatti kórházba kerülés aránya, ám a cardiovascularis halálozást ebben az esetben sem befolyásolta szignifikáns mértékben a készítmény [35].

A DELIVER-vizsgálatban a dapagliflozin (az empagliflozinnal ellentétben) a 60% feletti bal kamrai ejekciós frakciójú alcsoportban is szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a szívelégtelenség miatti hospitalizációk esélyének csökkentésében. A vizsgálat ideje 2,3 év volt, méreteit tekintve 6263 fő részvételével zajlott [36].

Idült veseelégtelenség

Az eredeti cardiovascularis biztonságossági vizsgálatokban a szív-ér rendszeri események mellett a veseelégtelenséggel kapcsolatos mutatók is várakozáson felül alakultak. Mindezen eredmények miatt több prospektív, randomizált, placebokontrollált vizsgálatot is indítottak SGLT2-gátlókkal, amelyeknél krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében a cukorbetegség jelenléte nem volt követelmény, de kizárási kritérium sem, így diabeteses és nem diabeteses betegeket egyaránt bevonhattak [30].

2020-ban publikálták a dapagliflozinnal végzett, vesevégpontokra kihegyezett kutatás eredményeit (DAPA-CKD). A vizsgálatot a tervezett idő előtt (medián követés 2,4 év) zárták le a készítmény korábbiakban nem várt mértékű hatékonysága miatt. Az elsődleges összevont klinikai végpontban (az eGFR-csökkenés 50%-ot meghaladó értéke, végállapotú veseelégtelenség kialakulása és a veseeredetű, illetve cardiovascularis halálozás) a dapagliflozin rövid követési időt nézve is szignifikánsan jobban teljesített, a szénhidrátháztartás aktuális alakulásától függetlenül [37].

Az empagliflozinnal végzett hasonló jellegű vizsgálat (EMPA-KIDNEY) végeredményét 2023-ban ismerhet-

tük meg. Az empagliflozinkezelés – a szénhidrátanyagcsere-helyzettől függetlenül – számottevő mértékben csökkentette a renalis halálozásból, végállapotú veseelégtelenségből és tartós eGFR-csökkenésből összeállított kompozit végpontot [38].

A fentebb részletezett eredmények hatására az SGLT2-gátlók több képviselője – hazánkban jelenleg a dapagliflozin és az empagliflozin – a 2-es típusú diabetes mellitus mellett a tünetekkel kísért krónikus szívelégtelenség és a krónikus veseelégtelenség kezelésének alapvető gyógyszerévé vált diabeteses és nem diabeteses betegeknél egyaránt.

További kutatási területek SGLT2-gátlókkal

Intenzív kutatások folynak a készítmények további előnyös tulajdonságait kiaknázandó is: vesekőbetegség, hypomagnesaemia és daganatos betegségek kedvező kimenetelét figyelték meg; a következőkben ezekről tesziünk röviden említést. Ezek az indikációk ugyanakkor egyelőre csak kutatási területként értelmezhetők.

Vesekövek

Az SGLT2-gátlók mindegyike csökkenti a szérum húgysavszintjét a vizelettel való ürítés fokozása révén (ún. minor uricosuriás szerek). Ez esetlegesen némi aggodalomra adhatott volna okot a vesekőbetegség előfordulásának gyakorisága tekintetében, amely diabetes mellitusban szenvedő betegek esetén eleve magasabb. Az EMPAREG OUTCOME vizsgálat post hoc analízisében ugyanakkor a vesekövek kialakulásának, illetve recidívájának esélyét az aktív karon mintegy 40%-kal kisebbnek találták [39].

Hypomagnesaemia

A korábbiakban említett nagy létszámú klinikai vizsgálatokban részt vevő páciensek szérummagnézium-szintjében szignifikáns emelkedés következett be SGLT2-gátló kezelés mellett, mely az eddigi eredmények alapján csoportthatásnak tűnik. Esetsorozatokat szólnak súlyos fokú, különböző etiológiájú hypomagnesaemiában szenvedő diabeteses és nem diabeteses betegek eredményes kezeléséről [40–42].

Daganatok

SGLT2-molekulákat a vese proximális kanyarulat csatornáján kívül számottevő mennyiségben expresszálnak bizonyos daganatos sejtek is, a transzporter gátlásával károsodik a sejtek glükózfelvétele. Preklinikai modellekben az SGLT2-gátlásnak daganatellenes hatásai voltak többek között emlő-, vastagbél-, hasnyálmirigy-, tüdő-, máj- és prosztatákban [43].

GLP1-receptor-agonisták – a liraglutid és a szemaglutid sikeres repozicionálása

Az inkretinek közé sorolható GLP1-molekula peptid szerkezetű hormon, melyet a bél (főként a vastagbél és az ileum) enteroendokrin sejtjei termelnek táplálékbevitel esetén. Hatására fokozódik a glükózsztinttől függő inzulinszekréció, gátolja a glukagon elválasztását, lassítja a gyomor ürülését, ezáltal, valamint a központi idegrendszerben kifejtett hatásának eredőjeként csökken az étvágy, növekszik a teltségérzet [44].

A GLP1-receptor-agonistákat 2005-től kezdődően vezették be a klinikai gyakorlatba, 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére; első képviselőjük az exenatid volt. Az azóta eltelt években számos hatóanyag (liraglutid, szemaglutid) került forgalomba világszerte. A hatástani csoport említett tagjai esetén szignifikáns és kiemelkedő testsúlycsökkenést figyeltek meg, az alkalmazott dózissal arányosan [45, 46].

A 3 mg-os dózisban alkalmazott liraglutid testsúlycsökkentő hatását a SCALE-vizsgálatsorozatban mérték fel testsúlyfelesleggel és annak különféle szövődményeivel sújtott betegpopulációkban: praediabeteses, alvási apnoében vagy diabetes mellitusban szenvedő betegek esetében az aktív ágon rendre jelentős testsúlycsökkenést regisztráltak, placebóval szemben. Minden ágon biztosították háttérterápiaként a megfelelő életmódi tényezőket (étrend és testmozgás). A cardiovascularis biztonságosság tekintetében egy post hoc metaanalízis áll rendelkezésünkre, melyben a készítmény ilyen irányú biztonságos alkalmazhatósága igazolást nyert [47, 48].

A hetente egy alkalommal subcutan adagolt 2,4 mg-os szemaglutid elhízásra gyakorolt hatásait a STEP-tanulmányok rögzítették összesen mintegy 4500 résztvevővel. Antidiabetikumként 2017 óta érhető el, mindazonáltal 2021 óta az elhízás kiegészítő gyógyszeres kezelésésként is törzskönyvezték [49].

A SELECT-vizsgálatban nagy szív-ér rendszeri kockázattal bíró, ám cukorbetegségben egyelőre nem szenvedő, 27 kg/m²-nél nagyobb testtömegindexű résztvevők cardiovascularis eseményeinek alakulását követték közel 40 hónapon keresztül. A vizsgálat esetszáma – vélhetően részben a készítmény nagy népszerűségének köszönhetően is – kiemelkedően magas volt: 17 604 főt randomizáltak, 8803-an szemaglutidot, 8801-en placebót kaptak. A 3 pontos MACE placebóhoz viszonyított relatív kockázata az aktív ágon 20%-kal csökkent (esélyhányados: 0,80; 95%-os konfidenciaintervallum: 0,72 és 0,90; P<0,001) [50].

A GLP1-receptor-agonistákkal korábban esetközlések kapcsán felmerült pszichiátriai biztonságossági aggályokat a prospektív, randomizált STEP-vizsgálatok post hoc analízise, illetve nagy esetszámú kohorszvizsgálat sem erősítette meg, alkalmazhatóságuknál abszolút kontraindikációt mentális betegség jelenléte nem képez [51, 52].

Metformin – a repozicionálás részleges sikerei és a további kutatási irányok

A metforminként közismert dimetil-biguanidot közel hat évtizede használják antihyperglykaemiás szerként. A mai napig meghatározó, elsőként választandó hatóanyag a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében; ebben szerepet játszik alacsony ára, az alkalmazásakor tapasztalt viszonylag kevés mellékhatás és a vele kapcsolatban felgyülemlett óriási mennyiségű experimentális és klinikai tapasztalat.

Inzulinrezisztenciát csökkentő hatásmechanizmusából következik, hogy 2-es típusú diabetes mellitus (illetve praediabetes) mellett a polycystás ovarium szindróma kezelése is jó ideje szerepel már alkalmazási előiratában. Fokozott óvatossággal, illetve az előny-kockázat arány mindenkori mérlegelésével a közelmúltban terhességi cukorbetegség kezelésére is hivatalosan adhatóvá vált az alkalmazási előirat alapján.

Mindemellett intenzív kutatások folynak alkalmazhatóságáról egyéb, a szénhidrát-anyagcserétől némileg távolabb eső területeken is, mint a legkülönbözőbb daganatos megbetegedések, a dementia vagy a csontanyagcsere zavarai. Antifibroticus (proteinkináz-A-aktivátor) hatásait felismerve alopeciában és belszervi fibrosisokban is kiterjedten vizsgálják hatékonyságát. Az igazi átörös azonban e tekintetben még várat magára [53, 54].

Pioglitazon – kutatási törekvések egy feledésbe merülő antidiabetikummal

A roziglitazonnal kapcsolatosan 2007-ben napvilágot látott, nagy hatású összehasonlító elemzés árnyékában a hatástani csoport többi tagjának alkalmazása, így a pioglitazoné is jelentősen visszaszorult, holott a vele kapcsolatos eredmények nem indokolnák ilyen mértékű mellőzését.

Pioglitazonkezelés mellett előnyös laboratóriumi és klinikai változásokat figyeltek meg – jórészt a csökkenő inzulinrezisztencia miatt – 2-es típusú cukorbetegség mellett egyidejűleg előforduló zsírmáj, polycystás ovarium szindróma vagy krónikus veseelégtelenség esetében is, ám az ilyen irányú fejlődésnek, az indikációs kör bővülésének a korábban ismertett okból bekövetkezett bizalomvesztés jórészt gátat szabott [55].

Néhány készítmény (bromokriptin és koleszevelám) a korábbiakban leírtakkal éppen ellentétes utat járt be, és időközben felismert vércukorszint-csökkentő hatásukat felismerve napjainkra a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésében is felhasználhatóvá vált; e készítmények ugyanakkor hozzáférhetőségi, szabályozási és anyagi okokból egyelőre nem váltak a hazai gyakorlat részévé [56].

Bromokriptin

Az elsődlegesen a D2 dopaminerg receptorokon agonista hatású bromokriptint eredetileg a Parkinson-kór, valamint hyperprolactinaemia és bizonyos agyalapi mirigyben keletkezett daganatok kezelésére használták. Az FDA 2009 májusában jóváhagyta a bromokriptin gyors felszívódású formulációjának (bromokriptin-mezilát) antidiabetikumként való használatát, mindazonáltal Európában ebben az indikációban jelenleg csak „off-label” alkalmazható.

A bromokriptin a központi idegrendszer fokozott szimpatikus tónusának csökkentésével fejt ki kedvező hatását a vércukorszintre, emellett alkalmazásakor csökken az inzulinrezisztencia, a plazma szabadzsírsav- és trigliceridszintje. Nagy esetszámú cardiovascularis végpont vizsgálatban az aktív ágon a klasszikus 3 pontos MACE szignifikáns, 45%-os relatív kockázat-csökkenését észlelték. A betegek HbA_{1c}-szintjét hozzávetőlegesen 0,5–0,7%-kal volt képes csökkenteni [57].

Koleszevelám

A koleszevelám polimer szerkezetű gyanta, mely a bélben maradván megkötöti a hozzá kapcsolódó epesavakat, az enterohepaticus körforgást gátolva erélyesen képes csökkenteni a kis denzitású lipoprotein (LDL-koleszterin) szérumszintjét.

2950 beteg 17 klinikai vizsgálatból nyert adatait feldolgozó metaanalízis eredményei alapján epesavkötő gyanták alkalmazása mellett a betegek HbA_{1c}-szintje átlagosan 0,55%-kal alacsonyabb volt. A készítmény alkalmazását azonban korlátozhatja gyomor-bél rendszeri mellékhatások (puffadás, hasmenés) gyakori előfordulása, illetve mindenkor hozzáférhetősége is [58].

Következtetés

A gyógyszer-repozicionálás eljárása, habár bizonyos tekintetben kényszerűségből született, mégis számos előnnyel bír a gyógyszerfejlesztés sokszor kanyargós és nehézkes útján. Következetes alkalmazása mind az egészen ritka, mind a fentebbi hosszas áttekintésnek megfelelően meglehetősen gyakorinak tekinthető megbetegedések (pulmonalis hypertonia, erectilis diszfunkció) gyógyításában is új hatásmechanizmusú, hatékony terápiás szerekhez juttatta és juttathatja a rászoruló betegeket.

Az elkövetkezendő években, évtizedekben a 2-es típusú diabetes mellitus prevalenciájának további jelentős emelkedésével számolhatunk majd. Az eredetileg antidiabetikumokként kifejlesztett korszakalkotó gyógyszerek egyéb terápiás előnyeit felismerve, repozicionálásukat végrehajtva jelentős előrehaladást értek el más súlyos idült betegségek kezelésében is, úgymint az elhízás, az idült veseelégtelenség és a szívelégtelenség. A legújabb vércukorszint-csökkentő hatóanyagokat kitüntetett figyelemmel kísérve további előnyös hatások felszínre kerülésében is reménykedhetünk majd.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: P. B.: Irodalomkutatás, a kézirat első változatának megírása. S. A.: A kézirat kritikai revíziója. A közlemény végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik a kézirattal kapcsolatban.

Irodalom

- [1] Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, et al. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat Rev Drug Discov.* 2012; 11: 191–200.
- [2] Ringel MS, Scannell JW, Baedeker M, et al. Breaking Eroom's Law. *Nat Rev Drug Discov.* 2020; 19: 833–834.
- [3] Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2004; 8: 673–683.
- [4] Langedijk J, Mantel-Teeuwisse AK, Slijkerman DS, et al. Drug repositioning and repurposing: terminology and definitions in literature. *Drug Discovery Today* 2015; 20: 1027–1034.
- [5] Krishnamurthy N, Grimshaw AA, Axson SA, et al. Drug repurposing: a systematic review on root causes, barriers and facilitators. *BMC Health Serv Res.* 2022; 22: 970.
- [6] Rodrigues L, Bento Cunha R, Vassilevskaia T, et al. Drug repurposing for COVID-19: a review and a novel strategy to identify new targets and potential drug candidates. *Molecules* 2022; 27: 2723.
- [7] Kovács G. Antidepressants as antiviral drugs? [Antidepresszívumok – vírusellenes szerek?] *Neuropsychopharmacol Hung.* 2021; 23: 240–248. [Hungarian]
- [8] Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov.* 2019; 18: 41–58.
- [9] Yang F, Zhang Q, Ji X, et al. Machine learning applications in drug repurposing. *Interdiscip Sci Comput Life Sci.* 2022; 14: 15–21.
- [10] Naylor S, Kauppi DM, Schonfeld JP. Therapeutic drug repurposing, repositioning and rescue part II: Business review. *Drug Discovery World* 2015; 16: 57–72.
- [11] Oprea TI, Bauman JE, Bologna CG, et al. Drug repurposing from an academic perspective. *Drug Discov Today Ther Strateg.* 2011; 8: 61–69.
- [12] Roessler HI, Knoers NV, van Haelst MM, et al. Drug repurposing for rare diseases. *Trends Pharmacol Sci.* 2021; 42: 255–267.
- [13] Parvathaneni V, Kulkarni NS, Muth A, et al. Drug repurposing: a promising tool to accelerate the drug discovery process. *Drug Discov Today* 2019; 24: 2076–2085.
- [14] Tambuyzer E, Vandendriessche B, Austin CP, et al. Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead. *Nat Rev Drug Discov.* 2020; 19: 93–111. Erratum: *Nat Rev Drug Discov.* 2020; 19: 291.
- [15] Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, et al. How many rare diseases are there? *Nat Rev Drug Discov.* 2020; 19: 77–78.
- [16] Hua Y, Dai X, Xu Y, et al. Drug repositioning: Progress and challenges in drug discovery for various diseases. *Eur J Med Chem.* 2022; 234: 114239.
- [17] Breckenridge A, Jacob R. Overcoming the legal and regulatory barriers to drug repurposing. *Nat Rev Drug Discov.* 2019; 18: 1–2.
- [18] Vargesson N, Stephens T. Thalidomide: history, withdrawal, renaissance, and safety concerns. *Expert Opin Drug Saf.* 2021; 20: 1455–1457.

- [19] Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015; 105: 140–156.
- [20] Gidai J, Bács E, Czeizel E. Thalidomide (Contergan) induced limb deficiency in Hungary? [Thalidomid (Contergan) okozta végtaghiányos rendellenesség Magyarországon?] *Orv Hetil.* 2009; 150: 1179–1181. [Hungarian]
- [21] Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1965; 6: 303–306.
- [22] Latif T, Chauhan N, Khan R, et al. Thalidomide and its analogues in the treatment of multiple myeloma. *Exp Hematol Oncol.* 2012; 1: 27.
- [23] Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov.* 2006; 5: 689–702.
- [24] Choi HS, Choi AY, Kopp JB, et al. Review of COVID-19 therapeutics by mechanism: from discovery to approval. *J Korean Med Sci.* 2024; 39: e134.
- [25] Dahlén AD, Dashi G, Maslov I, et al. Trends in antidiabetic drug discovery: FDA approved drugs, new drugs in clinical trials and global sales. *Front Pharmacol.* 2022; 12: 807548.
- [26] Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2457–2471.
- [27] Goldfine AB. Assessing the cardiovascular safety of diabetes therapies. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1092–1095.
- [28] GovInfo. Guidance for industry on diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes (FDA website). 2008. Available from: <https://www.govinfo.gov/app/details/FR-2008-12-19/E8-30086> [accessed: 15 August, 2024].
- [29] Mantsiou C, Karagiannis T, Kakotrichi P, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22: 1857–1868.
- [30] DeFronzo RA. SGLT2 inhibitors: cardiorenal metabolic drugs for the ages. *J Clin Invest.* 2024; 134: e177625.
- [31] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2117–2128.
- [32] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380: 347–357.
- [33] McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1995–2008.
- [34] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1413–1424.
- [35] Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021; 385: 1451–1461.
- [36] Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2022; 387: 1089–1098.
- [37] Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1436–1446.
- [38] Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2023; 388: 117–127.
- [39] Balasubramanian P, Wanner C, Ferreira JP, et al. Empagliflozin and decreased risk of nephrolithiasis: a potential new role for SGLT2 inhibition? *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107: e3003–e3007. Erratum: *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107: e3971.
- [40] Shah CV, Hammad N, Bhasin-Chhabra B, et al. SGLT2 inhibitors in management of severe hypomagnesemia in patients without diabetes: a report of 4 cases. *Kidney Med.* 2023; 5: 100697.
- [41] Ray EC, Boyd-Shiwarski CR, Liu P, et al. SGLT2 Inhibitors for treatment of refractory hypomagnesemia: a case report of 3 patients. *Kidney Med.* 2020; 2: 359–364.
- [42] Tang H, Zhang X, Zhang J, et al. Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia* 2016; 59: 2546–2551.
- [43] Basak D, Gamez D, Deb S. SGLT2 Inhibitors as potential anti-cancer agents. *Biomedicines* 2023; 11: 1867.
- [44] Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2018; 27: 740–756.
- [45] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 311–322.
- [46] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1834–1844.
- [47] Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med.* 2015; 373: 11–22.
- [48] Mehta A, Marso SP, Neeland IJ. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes Sci Pract.* 2017; 3: 3–14.
- [49] Wilding JP, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2021; 384: 989–1002.
- [50] Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med.* 2023; 389: 2221–2232.
- [51] Wadden TA, Brown GK, Egebjerg C, et al. Psychiatric safety of semaglutide for weight management in people without known major psychopathology: post hoc analysis of the STEP 1, 2, 3, and 5 trials. *JAMA Intern Med.* 2024; 3: e244346.
- [52] Ueda P, Söderling J, Wintzell V, et al. GLP-1 receptor agonist use and risk of suicide death. *JAMA Intern Med.* Published online September 03, 2024. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.4369.
- [53] Chaudhary S, Kulkarni A. Metformin: past, present, and future. *Curr Diab Rep.* 2024; 24: 119–130.
- [54] Wu M, Xu H, Liu J, et al. Metformin and fibrosis: a review of existing evidence and mechanisms. *J Diabetes Res.* 2021; 2021: 6673525.
- [55] Pokoly B, Somogyi A. Rediscovery of pioglitazone. [A pioglitazon újrafelfedezése.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 1012–1019. [Hungarian]
- [56] Tillman F, Kim J. Select medications that unexpectedly lower HbA1c levels. *J Clin Pharm Ther.* 2018; 43: 587–590.
- [57] DeFronzo RA. Bromocriptine: a sympatholytic, d2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 789–794. Erratum: *Diabetes Care* 2011; 34: 1442.
- [58] Hansen M, Sonne DP, Mikkelsen KH, et al. Bile acid sequestrants for glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Complications* 2017; 31: 918–927.

(Somogyi Anikó dr.,
e-mail: somogyi.aniko@semmelweis.hu
Pokoly Bence dr.,
Budapest, Frankel Leó út 25–29., 1023
e-mail: pokolyb@gmail.com)