

INIBITORI DEL TRASPORTATORE SODIO-GLUCOSIO DI TIPO 2 E RISCHIO DI CANCRO

A cura della Dott.ssa Alessandra Cua

Numerose prove suggeriscono che le persone affette da diabete di tipo 2 sono ad alto rischio di cancro (1,2). Nonostante i meccanismi rimangano sconosciuti, alcuni fattori di rischio, quali l'obesità, sembrano essere implicati (3). In aggiunta, alcuni dati di letteratura riportano un aumentato rischio di cancro correlato all'uso di farmaci ipoglicemizzanti orali (1). È stato dimostrato che la metformina riduce il rischio di cancro al colon (4) mentre sembra che i tiazolidinedioni aumentino il rischio di cancro alla vescica (5).

Gli **inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2)** *riducono i livelli glicemici aumentandone l'escrezione, nello specifico, bloccano il riassorbimento di glucosio nei tubuli renali causandone una maggiore eliminazione* (6,7). Gli inibitori SGLT2 non solo riducono la glicemia ma anche il peso corporeo e la pressione arteriosa (8). Vengono somministrati in associazione alla metformina e/o altri farmaci nei pazienti in cui non si raggiunge il target glicemico (9).

Recentemente, è stata condotta una revisione per valutare il rischio di cancro in pazienti che hanno assunto inibitori SGLT2 per almeno 24 settimane (10). In totale sono stati identificati 580 casi di cancro su 34.569 individui in 46 studi indipendenti con una durata media di 61 settimane. Rispetto al placebo o ad altri trattamenti ipoglicemizzanti, gli inibitori SGLT2 non sono risultati significativamente associati ad un aumentato rischio di cancro. In particolare, i tassi di cancro risultano essere 1.78% nei gruppi trattati con gli inibitori SGLT2 e 1.55% nei gruppi di confronto (OR 1.14 [95% CI 0.96, 1.36]). *Gli inibitori SGLT2 risultano significativamente associati ad un aumentato rischio di cancro solo nei partecipanti obesi con BMI medio ≥ 30 kg/m²* (OR 1.23 [IC 95% 1.02, 1.48]). Non sono state rilevate differenze significative tra gli inibitori SGLT2 e il placebo (OR 1.17 [IC 95% 0.96, 1.41]) e tra gli inibitori SGLT2 e altri ipoglicemizzanti (OR 1.03 [IC 95% 0.67, 1.57]). Inoltre gli inibitori SGLT2 sono risultati significativamente associati ad un aumentato rischio di cancro alla vescica (OR 3.87 [IC 95% 1.48, 10.08]), in particolare nel confronto tra empaglifozin e comparatori (OR 4.49 [IC 95% 1.21, 16.73]). Si è visto, invece, che il canaglifozin determina un minor rischio di tumori gastrointestinali rispetto ai comparatori (OR 0.15, [IC 95% 0.04, 0.60]).

Tuttavia, questi risultati devono essere presi con cautela data la breve durata degli studi inclusi nell'analisi. È interessante notare che il canaglifozin è associato a un ridotto rischio di tumori gastrointestinali. È noto che SGLT1 è espresso in molti tumori (11) mentre SGLT2 è espresso funzionalmente negli adenocarcinomi pancreatici e prostatici (12). SGLT1 è espresso principalmente nel tratto gastrointestinale, ma anche nei reni e nel cuore, mentre SGLT2 è altamente e selettivamente espresso nei reni e meno nel tratto gastrointestinale (13). Canaglifozin sopprimendo l'espressione di entrambi gli SGLT protegge dal cancro gastrointestinale. Nonostante questi risultati, sono necessari ulteriori studi per determinare i potenziali

effetti degli inibitori SGLT2 sul rischio di cancro gastrointestinale. I meccanismi alla base dell'elevato rischio di cancro alla vescica associato agli inibitori di SGLT2 rimangono poco chiari (14).

In conclusione:

- 1) gli inibitori SGLT2 potrebbero aumentare il rischio di cancro nei pazienti obesi;*
- 2) gli inibitori SGLT2 (soprattutto empaglifozin) aumentano il rischio di carcinoma alla vescica;*
- 3) il canaglifozin riduce il rischio di cancro gastrointestinale.*

Nonostante ciò sono necessari ulteriori studi prospettici a lungo termine e studi di farmacovigilanza per valutare il rischio di cancro dovuto all'uso di inibitori SGLT2.

BIBLIOGRAFIA

1. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC et al (2010) Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 33:1674–1685.
2. Mayor S (2016) Cancer risk is higher in years before and shortly after type 2 diabetes diagnosis, study shows. *BMJ* 354: i3832.
3. Klil-Drori AJ, Azoulay L, Pollak MN (2017) Cancer, obesity, diabetes, and antidiabetic drugs: is the fog clearing? *Nat Rev Clin Oncol*.
4. Lutz SZ, Staiger H, Fritsche A, Haring HU (2014) Antihyperglycaemic therapies and cancer risk. *Diab Vasc Dis Res* 11:371–389.
5. Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L (2016) Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ* 352: i154.
6. Ferrannini E, Solini A (2012) SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol* 8: 495–502.
7. Marsenic O (2009) Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. *Am J Kidney Dis* 53:875–883.
8. Monami M, Nardini C, Mannucci E (2014) Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 16: 457–466.
9. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al (2015) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 38:140–149.
10. Huilin Tang, Qi Dai, Weilong Shi, Suodi Zhai, Yiqing Song, Jiali Han. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetologia* (2017) 60:1862–1872.
11. Cangoz S, Chang YY, Chempakaseril SJ et al (2013) The kidney as a new target for antidiabetic drugs: SGLT2 inhibitors. *J Clin Pharm Ther* 38:350–359.
12. Scafoglio C, Hirayama BA, Kepe Vet al (2015) Functional expression of sodium-glucose transporters in cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112: E4111–E4119.
13. Chao EC, Henry RR (2010) SGLT2 inhibition—a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 9:551–559.
14. Lin HW, Tseng CH (2014) A review on the relationship between SGLT2 inhibitors and cancer. *Int J Endocrinol* 2014:719578.