

МОДИФИЦИРУЕТСЯ ЛИ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИНГИБИТОРОВ SGLT2?



© Л.М. Берштейн

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Одним из ярких достижений диабетологии во втором десятилетии XXI в., несомненно, является внедрение в клиническую практику ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров (SGLT2) в качестве нового класса сахароснижающих препаратов при сахарном диабете 2 типа (СД2). Наряду с глюкозурией, индуцируемой этими средствами и рассматриваемой в качестве основного варианта достижения антидиабетического эффекта, прием ингибиторов SGLT2 сопровождается и некоторыми иными последствиями, часть из которых – в частности, в области онкологии – пока (в противоположность другим) исследованы недостаточно. В результате анализа доступных публикаций настоящее сообщение позволяет прийти к заключению о том, что онкологическая заболеваемость у больных СД2, лечившихся ингибиторами SGLT2, существенно не меняясь, может характеризоваться определенной органоспецифичностью, а с другой, стороны препараты этого класса могут оказаться полезными и при различных вариантах противоопухолевой терапии, что нуждается в дальнейшем изучении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диабет; ингибиторы SGLT2; глифлозины; злокачественные новообразования; заболеваемость; лечение

IS CANCER INCIDENCE MODIFIED BY SGLT2 INHIBITORS?

© Lev M. Berstein

N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, St.Petersburg, Russia

One of the most important achievements of diabetology in the second decade of the 21st century is undoubtedly the introduction of sodium-glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors into clinical practice as a new class of glucose-lowering agents for type 2 diabetes. In addition to the glucosuria induced by these agents, which is their main pathway for achieving 'antidiabetic recovery', other consequences accompany the intake of SGLT2 inhibitors. These pathways, particularly in oncology, have not been extensively studied. Considering the analysis of the previous studies, this report demonstrates, although not significantly, that cancer morbidity in patients with T2DM treated with SGLT2 inhibitors may be organ-specific. In addition, agents within the class of SGLT-2 inhibitors may be useful in several variants of antitumor therapy, but this theory requires further study.

KEYWORDS: diabetes; SGLT2 inhibitors; gliflozins; malignant tumors; morbidity; treatment

У ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) активно формируется весьма полезное настоящее в области диабетологии и ожидается не менее (если не более) яркое будущее. При этом в одном из номеров журнала «Сахарный диабет» за 2018 г. на основании анализа материалов Федерального регистра сахарного диабета за предшествующий год отмечалось пока еще редкое использование ингибиторов SGLT2 на территории Российской Федерации (в особенности, в самостоятельном варианте) и говорилось о необходимости более частого применения этой группы антидиабетических препаратов [1], в том числе, в частности, из-за их так называемых негликемических эффектов, оказавшихся в выраженной степени благоприятными применительно к предупреждению развития сердечно-сосудистой и, как было показано несколько позднее, почечной патологии [2, 3, 4].

Цель настоящего письма в редакцию журнала сводится к тому, чтобы кратко рассмотреть положение дел в отношении еще одного потенциального и – условно, тоже негликемического – эффекта ингибиторов SGLT2,

имея в виду сферу онкологических заболеваний. Применительно к ряду других сахароснижающих средств недостатка в соответствующей литературе по данному вопросу не имеется. Что касается ингибиторов SGLT2, то база данных PubMed дает к концу февраля 2019 г. на слова 'SGLT2 & cancer' всего лишь порядка 75 ссылок, причем первая относящаяся к теме работа датируется 2001 г. [5], в отечественной литературе упоминания этой проблемы пока, по сути, единичны [2], а понятный интерес представляют публикации относительно недавнего времени, которым и будет уделено основное внимание в следующем и дальнейших разделах текста.

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПО ДАННЫМ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ИНГИБИТОРОВ SGLT2

Проведение исходных клинических испытаний ингибиторов SGLT2 оказалось сверхполезным не только для диабетологии как таковой, но и дало очень много в отношении того, чего можно ожидать от этой группы пре-

паратов, в частности, в плане их безопасности. Основной акцент, как теперь хорошо известно по данным таких завершившихся исследований, как EMPAREG-OUTCOME, DECLARE и CANVAS, был сделан на снижении кардиоваскулярных рисков и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [6–9], а затем и частоты повреждения функции почек [4]. Применительно к возможному онкологическому риску к концу 2017 г. наиболее информативными и полемически заостренными оказались соответственно работы Н. Tang и соавт. [10] и А. Shaikh [11]. В публикации Н. Tang и соавт. был проанализирован весьма обширный материал: более 34 тысяч больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), включенных в 46 рандомизированных испытаний средней длительностью более 1 года, в ходе которых эффект ингибиторов SGLT2 сравнивался с плацебо или приемом иных антидиабетических препаратов. Применение глифлозинов достоверно не повышало онкологическую заболеваемость в целом (относительный риск (OR) 1,14), однако некоторые представители этого класса препаратов демонстрировали тенденцию к повышению риска рака мочевого пузыря, а другие – к снижению частоты гастроинтестинальных опухолей [10]. Определенный дисбаланс между частотой новообразований мочевого пузыря и молочной железы был выявлен при независимом анализе литературы, проведенном в работе М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой [2], однако все упомянутые исследователи отмечали недостаточную продолжительность наблюдений и необходимость их продолжения [2, 10]. К аналогичному заключению пришел и А. Shaikh, вставив непосредственно в заглавие своей работы слова: «Почему нужны дополнительные исследования?» и имея в виду как особенности статистического анализа, не показавшего явных различий (см. также публикацию [12]), так и другие локализации злокачественных опухолей, помимо рака мочевого пузыря [11].

В период 2018 – начала 2019 гг. не было представлено каких-либо новых доказательств в пользу «онкологической опасности» ингибиторов SGLT2 [13, 14], хотя в одной из работ высказывалось здравое в практическом смысле мнение о том, что препараты этой группы должны с осторожностью назначаться лицам с гематурией и раком мочевого пузыря в анамнезе [13].

В то же время отмеченному периоду времени оказалось свойственно определенное изменение вектора выполняемых исследований, поскольку в целом он характеризовался постепенным накоплением данных о вероятности не пробластомогенного, а, возможно, скорее, противоопухолевого эффекта ингибиторов SGLT2, основой чего стали как экспериментальные данные, так и некоторые клинические наблюдения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ IN VIVO И IN VITRO

Среди работ, проводившихся *in vivo* на экспериментальных животных, одним из первых было продолжавшееся 2 года исследование De Jonghe и соавт. на крысах, которые получали канаглифлозин (10, 30 или 100 мг/кг массы тела). В результате этого исследования было обнаружено более частое развитие феохромоцитом и новоо-

бразований почек (у обоих полов), а также тестикулярных опухолей Лейдига, причем все эти находки в своем большинстве были свойственны наибольшей дозе препарата (100 мг/кг) и трактовались авторами преимущественно как следствие нарушений кальциевого обмена (в частности, гиперэкскреции кальция с мочой, опосредованной усилением его абсорбции из желудочно-кишечного тракта), относимых в этих условиях (по данному в публикации объяснению) к видовой особенности у крыс [15]. Заметно более благоприятные результаты канаглифлозин продемонстрировал позднее на модели метаболического синдрома/гепатостеатоза у мышей, скормливание которым этого ингибитора SGLT2 в течение 1 года замедляло у них развитие гепатокарцином и снижало частоту последних [16], что авторы расценивали как следствие «метаболических эффектов» препарата, в том числе его влияния на состояние жировой ткани.

К разряду в определенном смысле позитивных можно отнести и недавние наблюдения *in vivo*, в которых другой ингибитор SGLT2 дапаглифлозин назначался крысам на 8–34-й недели после того, как эти животные в течение предыдущих 6 нед получали канцероген из группы нитрозаминов; выяснилось, что под влиянием дапаглифлозина не отмечается инициации/промоции опухолевого роста в мочевом пузыре, что ослабляет, как полагают авторы исследования [17], некоторые опасения, приписывавшиеся этому классу антидиабетических препаратов ранее.

В немалом числе работ, опубликованных главным образом в 2016–2018 гг., представлены результаты изучения влияния ингибиторов SGLT2 (в первую очередь дапаглифлозина и канаглифлозина) в экспериментах *in vitro*, проводившихся на культивируемых линиях опухолевых клеток [18–21]. В частности, исследовались линии рака толстой кишки [18], почечно-клеточной карциномы [19], рака печени [20], а также бронхокарциномы и рака предстательной железы [21]. Практически все эти исследования продемонстрировали ингибирование роста трансформированных клеток при добавлении в культуру упомянутых глифлозинов на основе, среди прочего, таких механизмов, как торможение клеточного цикла и усиление апоптоза [19], угнетение гликолиза, ангиогенеза [20], липогенеза и – подобно метформину – процессов клеточного дыхания, регулируемых митохондриальным комплексом I [21]. В ряде случаев, когда эти клетки перевивались животным и росли в виде ксенографтов *in vivo*, было отмечено торможение роста опухолевых узлов и – в зависимости от времени начала введения глифлозина – уменьшение их размера [19, 20]. Несомненный интерес представляет тот факт, что в ряде трансформированных клеточных линий была выявлена экспрессия мРНК SGLT2, которая подавлялась, параллельно динамике роста опухоли, при внесении в среду ингибитора SGLT2 [19], что в определенной мере напоминает результаты, полученные при работе в условиях клиники.

ПРИСУТВИЕ (ЭКСПРЕССИЯ) SGLT2 В ТКАНИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА; ПРИКЛАДНЫЕ СЛЕДСТВИЯ

Около 20 лет тому назад была опубликована статья, содержащая сведения об экспрессии гена *SGLT2*

в нормальной и трансформированной легочной ткани [5]. Поводом для выполнения работы явился интерес авторов к переносчикам глюкозы, белкам семейства GLUT, которые N. Ishikawa и соавт. исследовали ранее в том же материале. В цитируемой работе удалось показать, что экспрессия гена *SGLT2* была выше в метастазах бронхокарциномы в печени и лимфоузлах, чем в первичной опухоли легких, на основании чего авторы заключили, что *SGLT2* выполняет заметную роль в утилизации глюкозы метастатической тканью. Тогда же подчеркивалось, что использование ингибиторов транспортеров глюкозы и семейства SGLT (включая и *SGLT1*) может представлять интерес для изучения особенностей опухолевого роста и противоопухолевой терапии [5].

Эти идеи (применительно к *SGLT2*) находят поддержку и в последние годы, в отношении чего есть все основания привести хотя бы несколько примеров. В частности, предложен специфический для *SGLT2* зонд для позитронно-эмиссионной томографии (α -methyl-4-[F-18] fluoro-4-deoxy-d-glucopyranoside, или Me-4FDG), который может быть использован для анализа натрий-зависимых котранспортеров глюкозы в опухолевой ткани, связи опухолевого роста с углеводным обменом [22, 23] и последствий соответствующих применений глифлозинов. В том числе, речь может идти о том, чтобы использовать *SGLT2* как мишень для лечения злокачественных новообразований [24], имея в виду онкологических больных, как страдающих, так и не страдающих диабетом, а ингибиторы *SGLT2* – как средство воздействия и на опухолевую ткань. В целях проверки было показано, что при оценке экспрессии *SGLT2* метаболическая активность опухолевой ткани (по захвату глюкозы) на примере бронхокарциномы была наиболее высока на ранних ее этапах, когда процесс характеризуется высокой степенью дифференцировки. Более того, именно в этот период применение глифлозинов (в частности, дапаглифлозина) в наибольшей степени тормозило рост ново-

образований, что проверялось на модели ксенографтов опухоли человека, перевитых мышам [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В свете сказанного выше внедрение ингибиторов *SGLT2* (глифлозинов) в лечение больных СД2 оказалось полезным в целом ряде отношений, далеко выходя за пределы собственно диабетологии. Применительно к вопросу, вынесенному в заглавие настоящей работы, ответ в настоящее время, как есть основания полагать, может быть представлен в виде трех компонентов: А. онкологическая безопасность в значительной степени доказана, но твердому утверждению этого тезиса препятствует отсутствие длительных рандомизированных исследований, в которых анализ онкопатологии был бы одной из (пусть не первостепенных) задач проводившейся работы; Б. серьезного внимания заслуживает изучение того, идет ли речь в указанном отношении о класс-эффектах или о препаратоспецифичности (стоит добавить, что в проведенных ранее клинических испытаниях эмпаглифлозин к повышению онкологической заболеваемости не приводил [25]); В. «разворот проблемы», обсуждавшийся выше и сводящийся к тому, что *SGLT2* и его ингибиторы постепенно переходят и могут в еще большей степени перейти в разряд мишеней/средств для противоопухолевого лечения (в том числе в комбинации с уже укоренившимися подходами типа гормоно-, химио-, иммуно- и таргетной терапии), указывает на то, что это направление заслуживает дальнейшего развития, не ограничиваясь только больными СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 144-159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: Prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal diabetes register, Status 2017. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9686>
2. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Глифлозины: особенности сахароснижающего действия и негликемические эффекты нового класса препаратов // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2016. — Т. 25. — №2. — С. 65-71. [Shestakova MV, Sukhareva OY. Gliflozins: glucose-lowering and nonglycemic effects of new class of antidiabetic medications. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. 2016;25(2):65-71. (In Russ.)]
3. Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые осложнения: можно ли улучшить прогноз назначением сахароснижающих препаратов // *Российский кардиологический журнал*. — 2018. — Т. 23. — №8. — С. 79-91. [Kobalava ZD, Kiyakbaev GK. Type 2 diabetes and cardiovascular complications: is it possible to improve prognosis by glucose lowering therapy? *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(8):79-91. (In Russ.)] doi: [10.15829/1560-4071-2018-8-79-91](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-79-91)
4. Kuriyama S. Protection of the kidney with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: potential mechanisms raised by the large-scaled randomized control trials. *Clin Exp Nephrol*. 2018;23(3):304-312. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1673-0>
5. Ishikawa N, Oguri T, Isobe T, et al. SGLT Gene Expression in Primary Lung Cancers and Their Metastatic Lesions. *Jpn J Cancer Res*. 2001;92(8):874-879. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2001.tb01175.x>
6. Home P. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update. *Diabetologia*. 2019;62(3):357-369. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4801-1>
7. Jakher H, Chang TI, Tan M, Mahaffey KW. Canagliflozin review - safety and efficacy profile in patients with T2DM. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:209-215. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S184437>
8. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(22):2528-2536. doi: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.040130>
9. Maki T, Maeno S, Maeda Y, et al. Amelioration of diabetic nephropathy by SGLT2 inhibitors independent of its glucose-lowering effect: A possible role of SGLT2 in mesangial cells. *Sci Rep*. 2019;9(1):4703. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41253-7>
10. Tang H, Dai Q, Shi W, et al. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia*. 2017;60(10):1862-1872. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4370-8>

11. Shaikh AMY. SGLT2 inhibitors and cancer: why further evidence is required. *Diabetologia*. 2017;60(12):2536-2537. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4434-9>
12. Kohler S, Lee J, George JT, et al. Bladder cancer in the EM-PA-REG OUTCOME trial. *Diabetologia*. 2017;60(12):2534-2535. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4430-0>
13. Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe? *Postgrad Med*. 2018;130(1):72-82. doi: <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1394152>
14. Singh M, Sharma R, Kumar A. Safety of SGLT2 Inhibitors in Patients with Diabetes Mellitus. *Curr Drug Saf*. 2019;14(2):87-93. doi: <https://doi.org/10.2174/1574886314666190206164647>
15. De Jonghe S, Proctor J, Vinken P, et al. Carcinogenicity in rats of the SGLT2 inhibitor canagliflozin. *Chem Biol Interact*. 2014;224:1-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.09.018>
16. Shiba K, Tsuchiya K, Komiya C, et al. Canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, attenuates the development of hepatocellular carcinoma in a mouse model of human NASH. *Sci Rep*. 2018;8(1):2362. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19658-7>
17. Billger M, Kirk J, Chang J, et al. A study in a rat initiation-promotion bladder tumour model demonstrated no promoter/progressor potential of dapagliflozin. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2019;103:166-173. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.01.031>
18. Saito T, Okada S, Yamada E, et al. Effect of dapagliflozin on colon cancer cell [Rapid Communication]. *Endocr J*. 2015;62(12):1133-1137. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ15-0396>
19. Kuang H, Liao L, Chen H, et al. Therapeutic Effect of Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Dapagliflozin on Renal Cell Carcinoma. *Med Sci Monit*. 2017;23:3737-3745. doi: <https://doi.org/10.12659/msm.902530>
20. Kaji K, Nishimura N, Seki K, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflozin attenuates liver cancer cell growth and angiogenic activity by inhibiting glucose uptake. *Int J Cancer*. 2018;142(8):1712-1722. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.31193>
21. Villani LA, Smith BK, Marcinko K, et al. The diabetes medication Canagliflozin reduces cancer cell proliferation by inhibiting mitochondrial complex-I supported respiration. *Mol Metab*. 2016;5(10):1048-1056. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.08.014>
22. Scafoglio C, Hirayama BA, Kepe V, et al. Functional expression of sodium-glucose transporters in cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(30):E4111-4119. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1511698112>
23. Kepe V, Scafoglio C, Liu J, et al. Positron emission tomography of sodium glucose cotransport activity in high grade astrocytomas. *J Neurooncol*. 2018;138(3):557-569. doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2823-7>
24. Scafoglio CR, Villegas B, Abdelhady G, et al. Sodium-glucose transporter 2 is a diagnostic and therapeutic target for early-stage lung adenocarcinoma. *Sci Transl Med*. 2018;10(467). doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat5933>
25. Kohler S, Zeller C, Iliev H, Kaspers S. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of Phase I-III Clinical Trials. *Adv Ther*. 2017;34(7):1707-1726. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0573-0>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Берштейн Лев Михайлович, д.м.н., профессор [**Lev M. Berstein**, MD, PhD, Professor];

адрес: Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68 [68 Leningradskaya street, village Pesochny, 197758 St.Peterburg, Russian Federation];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5112-3372>; eLibrary SPIN: 2265-6757; e-mail: levmb@endocrin.spb.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Берштейн Л.М. Модифицируется ли онкологическая заболеваемость под влиянием ингибиторов SGLT2? // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №4. — С. 399-402. doi: 10.14341/DM10119

TO CITE THIS ARTICLE:

Berstein LM. Is cancer incidence modified by SGLT2 inhibitors? *Diabetes Mellitus*. 2019;22(4):399-402. doi: 10.14341/DM10119