

Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meininger G

J Clin Endocrinol Metab. 2015 Nov 18;jc20153167. [Epub ahead of print]

RIASSUNTO

Context: Canagliflozin is a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor developed to treat type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Objective: To describe the effects of canagliflozin on bone fracture risk.

Design and Setting: Randomized phase 3 studies in patients with T2DM.

Patients and Interventions: Canagliflozin 100 and 300 mg were evaluated in the overall population of patients from 9 placebo- and active-controlled studies (N=10194), as well as in separate analyses of a single trial enriched with patients with a prior history/risk of cardiovascular disease (ie, CANagliflozin cardioVascular Assessment Study [CANVAS]; N=4327) and a pooled population of 8 non-CANVAS studies (N=5867).

Outcome: Measures: Incidence of adjudicated fracture adverse events (AEs), fall-related AEs, and volume depletion–related AEs were assessed.

Results: The incidence of fractures was similar with canagliflozin (1.7%) and non-canagliflozin (1.5%) in the pooled non-CANVAS studies. In CANVAS, a significant increase in fractures was seen with canagliflozin (4.0%) versus placebo (2.6%) that was balanced between upper and lower limbs. The incidence of fractures was higher with canagliflozin (2.7%) versus non-canagliflozin (1.9%) in the overall population that was driven by the increase of fractures in CANVAS. The incidence of reported fall-related AEs was low, but significantly higher with canagliflozin in CANVAS, potentially related to volume depletion-related AEs, but not significantly different in the pooled non-CANVAS studies and the overall population.

Conclusions: Fracture risk was increased with canagliflozin treatment, driven by CANVAS patients, who were older, with prior history/risk of cardiovascular disease, and with lower baseline eGFR and higher baseline diuretic use. The increase in fractures may be mediated by falls; however, the cause of increased fracture risk with canagliflozin is unknown.

COMMENTO

In questo studio è stato valutato l'effetto sul rischio di frattura del canagliflozin, inibitore del co-transportatore renale sodio-glucosio tipo 2, sia in un'analisi complessiva di 9 studi, in pazienti con diabete mellito tipo 2 (DM2), di fase 3, randomizzati e controllati con placebo o farmaco attivo (N=10194), in cui canagliflozin è stato somministrato alle dosi di 100 e 300 mg, sia in un'analisi separata di un singolo trial in pazienti con storia di eventi od aumentato rischio cardiovascolare (studio CANVAS, N=4327) e dei restanti 8 studi non-CANVAS (N=5867).

L'incidenza di fratture, catturata come evento avverso, è risultata simile nei gruppi canagliflozin (1.7%) e non-canagliflozin (1.5%) nella popolazione non-CANVAS. Nel CANVAS, è stato rilevato un significativo aumento di fratture non vertebrali nel gruppo canagliflozin (4%) vs placebo (2.6%). La maggiore incidenza di fratture nel gruppo canagliflozin (2.7%) vs non-canagliflozin (1.9%) nella popolazione complessiva dei 9 studi, è stata sostenuta dall'aumento di fratture nel CANVAS. L'incidenza autoriportata di cadute è stata bassa, ma comunque aumentata nel gruppo canagliflozin vs non-canagliflozin della popolazione CANVAS, potenzialmente correlata ad eventi avversi

conseguenti alla deplezione di volume. Il rischio di frattura in corso di canagliflozin, è aumentato nel CANVAS, in cui i pazienti erano più anziani, con storia di eventi o aumentato rischio cardiovascolare, ridotto filtrato glomerulare e maggiore uso di diuretici.

Il DM2 è un fattore di rischio indipendente per fratture da fragilità mediato da alterazioni qualitative dell'osso ed aumentato rischio di cadute. Alcuni ipoglicemizzanti possono contribuire al rischio di frattura come i tiazolidinedioni mentre altri sembrano avere un effetto neutro (sulfaniluree, GLP-1 agonisti) o protettivo (metformina, inibitori DPP-4). L'effetto deleterio del canagliflozin in pazienti con aumentato rischio cardiovascolare sembra essere mediato dalle cadute più che dalla lieve riduzione della BMD rilevata su femore totale e non su altri siti (1).

1. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, Rosenthal N. Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Nov 18;jc20151860. [Epub ahead of print]

Massimo Procopio

SCDU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo

Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza

Dipartimento di Scienze Mediche

Università di Torino

e-mail: massimo.procopio@unito.it