

CANAGLIFLOZIN E OSSO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Il canagliflozin è un **inibitore del trasportatore di sodio-glucosio** di tipo 1 e 2, sviluppato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (DM2). I farmaci di questa categoria (gliflozine o glicosurici per il meccanismo d'azione) hanno mostrato buona efficacia nel controllo delle glicemie, determinano riduzione del peso corporeo e della pressione arteriosa. Gli effetti collaterali sono secondari alla diminuzione del volume circolante (ipotensione ortostatica) e alla diuresi osmotica (poliuria e polidipsia). Inoltre la glicosuria aumenta il rischio di infezioni genito-urinarie (1).

Due recenti lavori hanno studiato gli effetti del canagliflozin sull'osso.

Il primo (2) è uno **studio randomizzato in doppio cieco**, controllato verso *placebo*, della durata complessiva di 104 settimane, atto a valutare gli effetti del canagliflozin (100 o 300 mg/die) su *Bone Mineral Density* (BMD) e *Bone Turnover Markers* (BTM) di soggetti affetti da DM2 (n = 716; età 55-80 anni). Tutti i partecipanti allo studio sono stati sottoposti a indagine DEXA (tempo 0, 26, 52, e 104 settimane dall'inizio del trattamento) e 114 di loro anche a "*Quantitative Computed Tomography and finite element analysis*" per la valutazione della resistenza ossea (tempo 0 e 52 settimane).

Al termine dello studio, il **trattamento con canagliflozin** (con entrambi i dosaggi) era associato a **riduzione significativa di BMD a livello femorale** (*placebo* - 0.8%, 100 mg -1.7%, 300 mg -2.1%), senza alcuna significativa variazione agli altri siti scheletrici indagati. **La resistenza ossea non sembrava compromessa** dal trattamento con l'SGLT-inibitore. A 26 e 52 settimane, si assisteva a un significativo incremento dei BMT (sia β -CTX che osteocalcina).

Gli autori hanno giustificato l'aumento dei livelli di β -CTX con il calo ponderale riportato. Infatti, precedenti studi sulla perdita di peso in soggetti obesi, soprattutto anziani, hanno mostrato che la perdita di massa grassa si associa a perdita di massa ossea (3), ipotizzando che la perdita di tessuto adiposo comporti una riduzione dell'attività aromatasica, con conseguente riduzione dei livelli di estradiolo e quindi aumento dei BMT (4). In questo studio, gli autori stimano che il 40% della perdita di massa ossea dovuta al canagliflozin sia secondaria alla perdita di peso che il farmaco determina. Non trova però una chiara spiegazione la diminuzione di BMD solo a livello femorale.

In conclusione, gli autori sostengono che il canagliflozin si associa a diminuzione della BMD a livello femorale, con aumento dei BTM in parte correlabile alla perdita di peso indotta dal farmaco.

Lo studio presenta una serie di **limitazioni metodologiche**:

- sono stati inclusi pazienti con diagnosi densitometrica di osteoporosi;
- alcuni soggetti avevano effettuato al tempo della randomizzazione trattamento con PPRy agonisti e/o anti-riassorbitivi;
- solo il 70% della popolazione ha ultimato lo studio;
- non è stata effettuata analisi della resistenza ossea e dei BMT alla conclusione dello studio (104 settimane).

Il **secondo lavoro** (5), con l'obiettivo di stimare l'effetto del canagliflozin sul rischio di frattura, è uno studio di **fase 3 randomizzato**, condotto su 10194 pazienti affetti da DM2, già arruolati all'interno di 9 RCT vs *placebo*. L'analisi dei dati è stata eseguita prendendo in considerazione sia la popolazione complessiva, sia dividendo i soggetti appartenenti allo studio CANVAS (*CANagliflozin cardioVascular Assessment Study*) da quelli arruolati negli altri studi (Non CANVAS).

I pazienti dello studio CANVAS che facevano uso di canagliflozin mostravano un aumento del rischio di frattura a livello degli arti superiori e inferiori rispetto al *placebo* (4% vs 2.6%). L'incidenza degli eventi era simile tra il gruppo trattato con 100 mg (3.9%) e 300 mg (4%). Gli studi non-CANVAS non mostravano invece differenza significativa di fratture (canagliflozin 1.8% vs *placebo* 1.5%). All'analisi della popolazione complessiva, l'incidenza di fratture era significativamente più alta nel gruppo canagliflozin (canagliflozin 2.7% vs *placebo* 1.9%), dato fortemente influenzato dai risultati dello studio CANVAS.



I **risultati contrastanti** evidenziati sembrano indicare che il **rischio fratturativo non sia legato a un effetto diretto del farmaco sull'osso, ma a fattori esterni**. L'assenza del trasportatore SGLT2 sull'osso e/o sul midollo osseo sembra escludere l'effetto diretto del canagliflozin sul sistema scheletrico. Il farmaco non determina alterazioni significative dei livelli ematici di calcio, fosforo, PTH o 25OH-vitamina D (6). Gli autori descrivono invece un'incidenza di cadute significativamente più alta nel gruppo CANVAS, i cui pazienti erano più anziani, con BMI maggiore, più alta percentuale di problemi CV, minori valori basali di GFR e maggiore percentuale di terapia con diuretici. Infine, proprio nel gruppo CANVAS è descritta una deplezione del volume extra-cellulare in relazione all'utilizzo del canagliflozin 300 mg. Probabilmente tutti questi fattori hanno contribuito a determinare l'aumento nel rischio di cadute.

Gli autori concludono che il canagliflozin si associa ad aumento del rischio di fratture agli arti superiori e inferiori, soprattutto nei pazienti con alto rischio CV. Questo aumento di fratture non sembra essere spiegato con il lieve decremento della BMD a livello del femore totale, suggerendo che possano esserne causa altri fattori, quali l'aumento del rischio di cadute da ipotensione ortostatica o altri effetti indiretti del farmaco sull'omeostasi dell'osso.

Lo studio presenta importanti **limitazioni metodologiche**:

- lo studio non è stato disegnato per stimare il rischio di cadute e/o fratture;
- i risultati sono stati estrapolati da analisi *post hoc*;
- lo studio non era "in cieco" nell'assegnazione del trattamento;
- il rischio di frattura della popolazione non era particolarmente alto;
- la potenza dello studio non era sufficiente per identificare differenze del rischio fratturativo tra i gruppi;
- i dati sulle cadute erano auto-riferiti;
- i dati di BMD e BMT erano incompleti.

In conclusione, l'interazione tra glicosurici e osso è sotto stretto monitoraggio. Recentemente è stato pubblicato uno studio condotto su modelli murini trattati con canagliflozin che ha evidenziato una compromissione del compartimento trabecolare osseo nei confronti dei topi non diabetici trattati con il glicosurico (7). Gli effetti del canagliflozin sulle fratture continuano a essere controllati in studi come il CANVAS, CANVAS-R E CREDENCE, i cui risultati potranno fornire maggiori informazioni in merito alle relazioni tra sistema scheletrico e utilizzo di SGLT inibitori.

Bibliografia

1. Abdul-Ghani M. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* [2008, 14: 782-90](#).
2. Bilezikian JP, et al. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 44-51](#).
3. Bleicher K, Cumming RG, Naganathan V, et al. The role of fat and lean mass in bone loss in older men: findings from the CHAMP study. *Bone* [2011, 49: 1299-305](#).
4. Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, et al. The association of sex hormone levels with quantitative ultrasound, bone mineral density, bone turnover and osteoporotic fractures in older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2007, 67: 295-303](#).
5. Watts NB, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 157-66](#).
6. Bays HE, Weinstein R, Law G, Canovatchel W. Canagliflozin: effects in overweight and obese subjects without diabetes mellitus. *Obesity (Silver Spring)* [2014, 22: 1042-9](#).
7. Thrailkill KM et al. SGLT2 inhibitor therapy improves blood glucose but does not prevent diabetic bone disease in diabetic DBA/2J male mice. *Bone* [2016, 82: 101-7](#).