

# Influenza dei bifosfonati sul T-score in una coorte di pazienti afferenti ad uno studio di medicina generale

Effect of bisphosphonates on the T-score in a cohort of patients from general medicine

Rosa Cinzia Sasso, Vincenzo Bini, Mauro Brattoli, Stanislao Caputo, Guido Caradonna

SIMG Bari



**ABSTRACT** L'osteoporosi è una malattia scheletrica sistemica caratterizzata da una riduzione della massa ossea e cambiamenti scheletrici qualitativi che causano un aumento della fragilità ossea e un rischio di fratture più elevato. La densità di massa ossea (BMD) determinata mediante assorbimetria a raggi X dual (DXA) è unanimemente considerata il più importante predittore di fratture osteoporotiche. Il cutoff densitometrico diagnostico accettato per la definizione di osteoporosi è un T-score  $< -2,5$  SD. La determinazione della densità minerale ossea può diagnosticare adeguatamente l'osteoporosi, mentre l'identificazione di pazienti ad alto rischio di fratture che necessitano di un trattamento farmacologico specifico richiede una valutazione della densità minerale ossea combinata con dei fattori di rischio indipendenti. Un test della densità ossea con DXA aiuta con la classificazione diagnostica, la valutazione del rischio di frattura e fornisce una linea di base per il monitoraggio degli effetti del trattamento. L'efficacia dei bifosfonati (BP) per la prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali è ampiamente documentata. Proponiamo che la valutazione del T-score nel tempo e le sue modifiche dopo trattamento con BP possano fornire preziose informazioni sull'efficacia della terapia anti-osteoporotica prescritta.

*Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by a reduction in bone mass and qualitative skeletal changes that cause an increase in bone fragility and fracture risk. Bone mass density (BMD) as determined by dual-X-ray absorptiometry (DXA) is unanimously considered to be the most important predictor of osteoporotic fractures. The accepted diagnostic densitometric cutoff for the definition of osteoporosis is a T-score  $< -2.5$  SD. The determination of BMD can adequately diagnose osteoporosis, while the identification of high fracture risk patients needing specific drug treatment requires an evaluation of combined BMD and independent risk factors. A bone density test with DXA helps with diagnostic classification, assessment of fracture risk, and provides a baseline for monitoring the skeletal effects of treatment. The efficacy of bisphosphonates (BP) for the prevention of vertebral and non-vertebral fractures is extensively documented. We propose that the evaluation of the T-score over time and its changes following BP treatment can provide valuable information on the efficacy of the prescribed anti-osteoporotic therapy.*

**Parole chiave/Key words:** Osteoporosi, bifosfonati, densitometria ossea computerizzata

## Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

## How to cite this article:

Influenza dei bifosfonati sul T-score in una coorte di pazienti afferenti ad uno studio di medicina generale  
Rivista SIMG 2023;30 (01):34-37.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

## INTRODUZIONE

L'osteoporosi è una malattia metabolica sistemica ad eziopatogenesi multifattoriale, che determina una fragilità dello scheletro.

Esistono numerose forme di osteoporosi che possono essere sinteticamente divise in due classi: le forme primitive e le forme secondarie. La forma di osteoporosi primitiva più diffusa al mondo è l'osteoporosi postmenopausale seguita da quella senile. Le osteoporosi secondarie sono quelle determinate da un ampio numero di patologie e farmaci.<sup>1</sup>

La densitometria ossea è la tecnica di elezione per la diagnosi ed il monitoraggio dell'osteoporosi e misura la densità minerale ossea (BMD); l'unità di misura è rappresentata dalla deviazione standard dal picco medio di massa ossea (T-score). Seguendo i criteri dell'OMS vengono identificate quattro categorie di soggetti in base al T-score misurato:

- 1) BMD normale, definita da un T-score compreso fra +2,5 e -1,0 DS;
- 2) osteopenia (bassa BMD) è definita ad un T-score compreso tra -1,0 e -2,5 DS;
- 3) osteoporosi è definita da un T-score inferiore a -2,5 DS;
- 4) osteoporosi conclamata è definita da un T-score inferiore a -2,5 DS e dalla contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità.<sup>2</sup>

Le misurazioni della BMD a livello della colonna lombare, del collo del femore, dell'anca totale, e del terzo distale del radio hanno valore predittivo per le fratture da fragilità. Oltre al T-score, altri fattori, scheletrici ed extra-scheletrici, come età, pregresse fratture da fragilità, familiarità, farmaci, patologie concomitanti determinano il rischio di frattura e l'identificazione di soggetti in cui un trattamento farmacologico è appropriato. La valutazione integrata dei molteplici fattori di rischio può essere espressa in *10 year fracture risk* (10YFR).

Uno degli algoritmi oggi più utilizzati è il FRAX®, (disponibile on line su: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>), che considera quali fattori di rischio: età (40-90 anni), sesso (M/F), indice di massa corporea, fratture pregresse, genitori con anamnesi positiva per frattura di femore; fumo; consumo >3 unità alcoliche/die, terapia steroidea, presenza di artrite reumatoide; *bone mineral density* (BMD) misurata al collo femorale (g/cm<sup>3</sup>). Per sopperire ad alcuni limiti del FRAX® è stata sviluppata una versione alternativa adattata alla realtà italiana definita *derived fracture risk assessment* o DeFRA® (disponibile on-line: <http://defra-osteoporosi.it>), che fornisce una stima del rischio più accurata introducendo nell'algoritmo variabili non più dicotomiche ma semiquantitative (fumo, dose di glucocorticoide, unità alcoliche), numero e sede di precedenti fratture da fragilità, altre cause di osteoporosi secondaria (es. connettivi) ed infine la BMD sia del femore che della colonna vertebrale.<sup>1</sup> Il trattamento anti-osteoporotico prevede l'impiego di interventi di tipo educativo, in particolare l'incremento dei livelli di attività fisica, e nutrizionale, incluso il corretto apporto calcio-vitaminico con la dieta e, lad-

sorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. L'alendronato e il risedronato sono in grado di aumentare la densità ossea vertebrale in 3 anni rispettivamente del 10% e 6%.<sup>4</sup> Questo studio ha valutato se il T-score può essere utilizzato dal medico di medicina generale (MMG) come *marker* di efficacia della terapia antiosteoporotica. In particolare, sono stati analizzati gli effetti dei bifosfonati sul T-score nei pazienti con osteoporosi. Obiettivi secondari sono stati la caratterizzazione della popolazione di pazienti affetti da osteoporosi, la prevalenza prescrittiva dei diversi farmaci antiosteoporotici, la correlazione dei valori di T-score con le caratteristiche cliniche e bioumorali dei pazienti, in particolare con i parametri che possono influenzare lo sviluppo e la progressione dell'osteoporosi.

## MATERIALI E METODI

Sono stati selezionati 549 pazienti affetti da osteoporosi ed osteopenia iscritti a quattro MMG di uno studio associato di medicina generale. Sono stati analizzati i pazienti che avevano effettuato due densitometrie (DXA) a distanza di almeno 2 anni. Sono sta-

**Tabella 1 - Caratterizzazione dei pazienti affetti da osteoporosi e osteopenia**

VARIABLE CLINICA	Totali	Osteopenia	Osteoporosi
Num. pazienti	549	147	402
M:F	36:53	2:145	34:368
Età	71±11	64.5±8.9	73.1±10.8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.8 ± 14.1	28.1±4.7	28±14
Vitamina D (ng/mL)	31.7 ± 16.4	50.5±18.1	32.2±15.6
Calcio (mg/dl)	9.37 ± 0.8	9.3±0.5	9.6±0.9
Fosforo (mg/dl)	3.8 ± 2.9	3.6±0.6	3.8±3.4
Creatinina (mg/dl)	1.06 ± 3.5	0.8±0.2	1.15±4.2
PTH (pg/mL)	54.4 ± 37.7	38.1±21.4	69±40.3
Fosfatasi alcalina (U/L)	121.7 ± 71	124.2±66.9	120±72.8

dove questo sia insufficiente, l'integrazione di supplementi farmacologici. La gestione terapeutica dovrà prevedere l'aggiunta di un farmaco anti-osteoporotico nei casi ad alto rischio di frattura. I farmaci disponibili sono gli anti-riassorbitivi (bifosfonati, denosumab, terapia ormonale sostitutiva e modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni (SERMs)) e gli anabolici (Ranelato di Stronzio e Teriparatide).<sup>3</sup> Tutti i farmaci sono risultati in grado di ridurre significativamente il rischio di fratture. Le linee guida per la cura dell'osteoporosi indicano i bifosfonati come terapia di prima linea. Il loro meccanismo d'azione prevede l'inibizione del rias-

ti estratti dal software gestionale (*Millewin*) dati relativi ad anamnesi fisiologica, stili di vita, patologie che possono predisporre allo sviluppo di osteoporosi, assunzione di farmaci anti-osteoporotici e di farmaci "pro-osteoporotici", parametri antropometrici e bioumorali, T-score lombare e femorale ottenuto tramite esecuzione di densitometria lombare e femorale a raggi X in 2 tempi (a distanza di almeno 2 anni).

## Analisi statistica

I dati sono stati espressi come medie e deviazioni standard. I calcoli sono stati effettuati con i software Excel ed NCSS. Le diffe-

**Tabella 2 - Assunzione di farmaci osteopenizzanti**

Farmaco	Numero pazienti
Tamoxifene	4
Levotiroxina	95
Lansoprazolo	129
Omeprazolo	108
Pantoprazolo	163
Esomeprazolo	52
Pioglitazone	13
Rosiglitazone	0
Carbamazepina	14
Fenobarbital	3
Fenitoina	0
Eparina	27
Cortisone	425

renze tra due gruppi sono state valutate con test di Mann-Whitney U-test o Student's t test, quando appropriati. Le regressioni lineari sono state calcolate con il metodo del least square. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di probabilità (P) a due code inferiori a 0.05.

## RISULTATI

Sono stati analizzati 549 pazienti (età media 71±11, 513 donne e 36 uomini) di cui 147 erano affetti da osteopenia e 402 da osteoporosi (**Tabella 1**). 272 pazienti riferivano attività fisica assente. L'abitudine al fumo di sigarette è stata registrata nel 11% (n=65) con una media di 15 sig/die. Il 62% dei pazienti presentava una carenza o insufficienza di vitamina D, solo il 38% era nel range ideale. Analizzando le due popolazioni di pazienti (osteopenia vs osteoporosi) si rilevava che i valori di vitamina D erano più elevati nella popolazione con osteopenia, mentre i valori di PTH erano più alti nella popolazione con osteoporosi. Il 24% dei pazienti aveva una frattura in anamnesi. Sono state quindi rilevate le principali patologie che possono favorire l'insorgenza di osteopenia e osteoporosi ovvero menopausa precoce, insufficienza renale, diabete mellito, BPCO, trapianti, ipotiroidismo, tumore della mammella.

Tra i farmaci che possono predisporre ad osteoporosi sono stati considerati gli inibitori di pompa protonica, assunti dall'82% dei pazienti inclusi in questo studio, mentre a 425 pazienti era stato prescritto cortisone per os o im per periodi variabili (**Tabella 2**). Il 33% (n=184) dei pazienti affetti da osteo-

**Tabella 3 - Variazione dei valori di t score lombare e femorale nel tempo nei pazienti con osteopenia e con osteoporosi**

		Densitometria 1	Densitometria 2	P value
pz totali	T score lombare	-2.10 ± 1.2	-2.00 ± 1.1	n.s.
	T score femorale	-2.01 ± 0.9	-1.91 ± 0.9	n.s.
pz con osteoporosi	T score lombare	-2.66 ± 1.2	-2.54 ± 1.1	n.s.
	T score femorale	-2.55 ± 0.7	-2.43 ± 0.8	n.s.
pz con osteopenia	T score lombare	-1.38 ± 0.7	-1.34 ± 0.8	n.s.
	T score femorale	-1.25 ± 0.7	-1.24 ± 0.7	n.s.

**Tabella 4 - Variazione dei valori di t-score lombare e femorale nel tempo nei pazienti che avevano effettuato terapia con alendronato, risedronato, ibadronato**

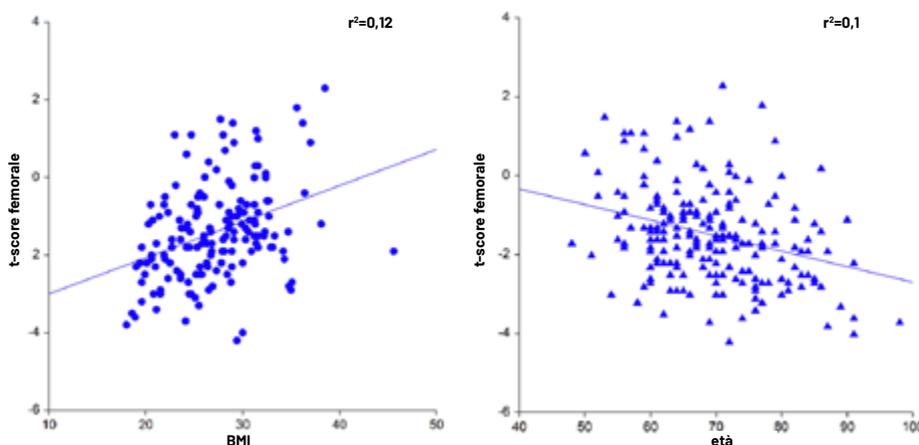
TERAPIA		Densitometria 1	Densitometria 2	P value
alendronato	T score lombare	-2.53 ± 1.4	-2.35 ± 1.0	n.s.
	T score femorale	-2.38 ± 0.9	-2.00 ± 1.1	n.s.
risedronato	T score lombare	-2.67 ± 1.6	-2.44 ± 1.6	n.s.
	T score femorale	-2.35 ± 0.6	-2.21 ± 0.5	n.s.
ibadronato	T score lombare	-2.32 ± 1.4	-2.17 ± 1.5	n.s.
	T score femorale	-2.10 ± 0.9	-2.00 ± 0.7	n.s.

porosi effettuava terapia con bifosfonati, tra i quali il maggiormente prescritto era l'alendronato (108 pazienti). Mentre il 74% dei pazienti (408 pazienti) assumeva vitamina D, la maggior parte sottoforma di colecalciferolo, una minoranza (67 pazienti) assumeva invece calcifediolo.

Correlando il T score con i parametri che possono influenzare lo sviluppo dell'osteoporosi, abbiamo riscontrato che il T-score femorale correlava positivamente con il BMI ( $P < 0.01$ ) e l'età ( $P < 0.01$ ) (Figura 1). Abbiamo valutato i valori di T-score rilevato tra-

mite DXA eseguita in due tempi a distanza di almeno 2 anni ed eventuali terapie. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative sia tra i T-score (lombare e femorale) misurati nella prima e nella seconda densitometria (Tabella 3).

Abbiamo quindi analizzato la variazione del T-score nel tempo suddividendo i pazienti in base alla terapia che effettuavano, concentrandoci in particolare sui bifosfonati maggiormente prescritti ovvero alendronato, ibadronato e risedronato, (Tabella 4 e Figura 2). Anche in questo caso non sono



**Figura 1 - Correlazione tra il T-score femorale i valori di BMI (a), l'età (b)**

state riscontrate differenze statisticamente significative sia tra il T-score nella prima e nella seconda densitometria, tuttavia in tutti i pazienti in trattamento con bifosfonati i valori di T-score presentavano una tendenza ad aumentare nel tempo.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'incidenza dell'osteoporosi è in crescita negli ultimi anni e perciò è importante agire su prevenzione, diagnosi precoce e un appropriato trattamento. Sia la malattia che le complicanze hanno un impatto negativo sul paziente e un carico economico sul sistema sanitario. Tra gli anziani le fratture osteoporotiche sono una delle maggiori cause di mortalità.

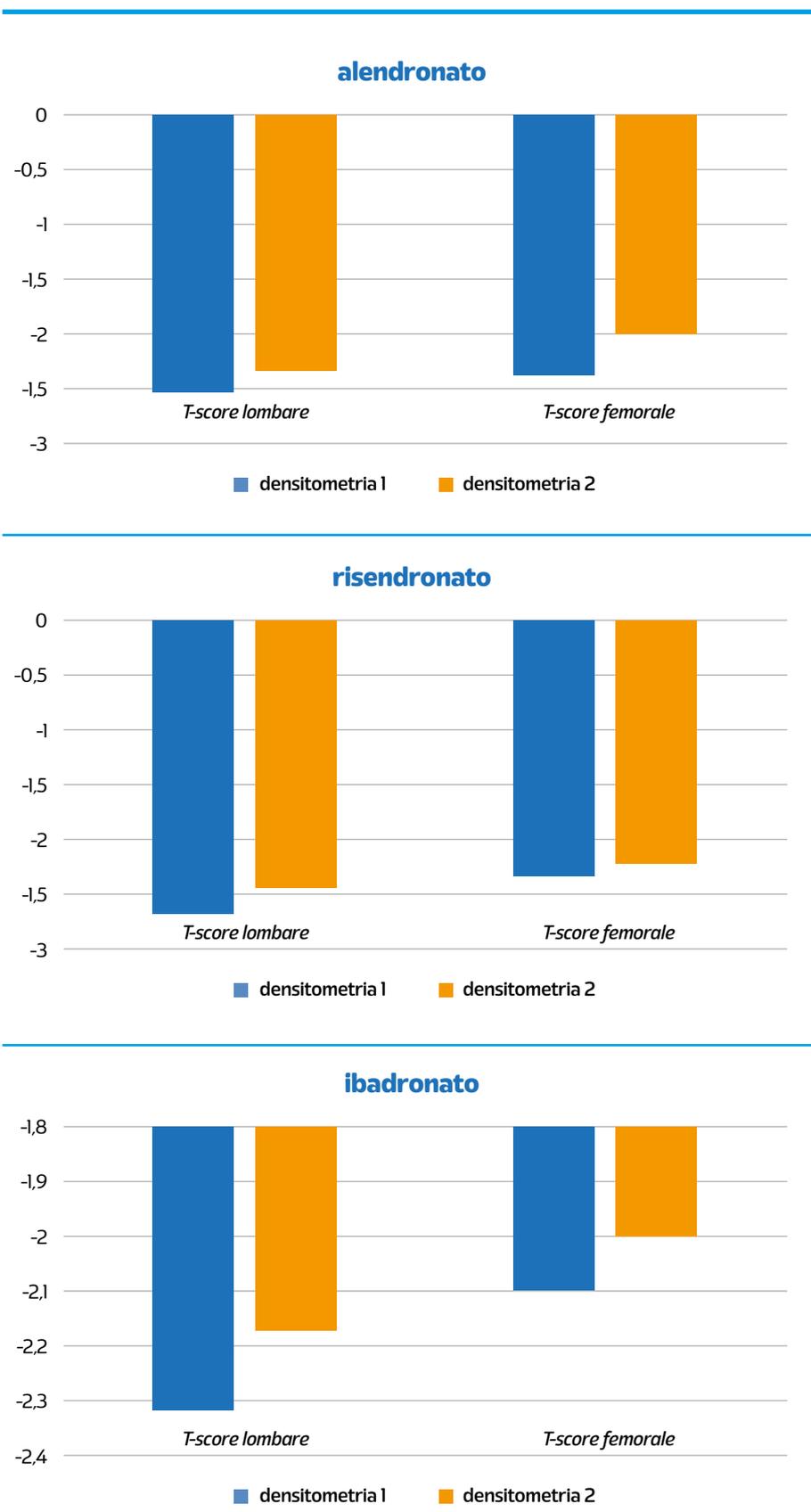
Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura nei soggetti a rischio elevato ed i valori del T-score DXA, utilizzati dalla OMS per stabilire le soglie diagnostiche, non possono essere accettati da soli per l'identificazione della soglia di intervento farmacologico. Infatti, il rischio di frattura va sempre ricavato dall'integrazione del dato densitometrico con altri importanti fattori clinici che concorrono a determinarlo. In questo studio abbiamo rilevato i fattori di rischio per osteoporosi sia legati allo stile di vita che iatrogeni. I dati raccolti confermavano la maggiore prevalenza dell'osteoporosi nel sesso femminile e nella terza età, l'età media della popolazione analizzata era elevata e i pazienti con osteoporosi avevano un'età maggiore rispetto a quelli con osteopenia. Abbiamo rilevato sia nei pazienti con osteopenia che in quelli con osteoporosi la prevalenza di condizioni patologiche come diabete mellito, BPCO, ipotiroidismo, l'importanza dei fattori di rischio come un elevato o ridotto valore di BMI, il fumo, uno stile di vita sedentario che si associano a un aumento del rischio di frattura. La carenza di vitamina D rappresenta un ulteriore fattore negativo; infatti, nei pazienti affetti da osteoporosi i valori di vitamina D erano più bassi rispetto a quelli con osteopenia. Nei soggetti con più fattori di rischio il rischio di frattura è superiore a quello di soggetti con un singolo fattore di rischio, compresa una isolata riduzione della BMD. L'obiettivo principale dello studio era valutare se il T-score può essere utilizzato dal MMG come marker di efficacia della terapia antiosteoporotica. Analizzando gli effetti dei bifosfonati sul T-score nei pazienti con osteoporosi non abbiamo riscontrato differenze statisticamente significative tra il T-score femorale e lombare nella prima e nella seconda densitometria; tuttavia, nei pazienti che assume-

vano bifosfonati si poteva notare un *trend* positivo ovvero i valori di T-score aumentavano nel tempo. Questo conferma quanto riscontrato in letteratura ovvero un calo moderato della BMD nei pazienti che assumono bifosfonati. Purtroppo, non avendo potuto rilevare dati esaustivi sulle fratture non è stato possibile valutare una eventuale riduzione degli eventi fratturativi. Quindi la misurazione nel tempo del T-score può fornire informazioni utili sulla efficacia della terapia antiosteoporotica prescritta. La valutazione della BMD è adeguata per la diagnosi e il monitoraggio dell'osteoporosi ma occorre ricordare che la valutazione di soggetti ad alto rischio di frattura in cui è appropriato un trattamento farmacologico specifico richiede la combinazione di BMD e fattori di rischio o clinici parzialmente o totalmente indipendenti dalla BMD.

Non è stato ricercato infine se nei pazienti in terapia con bifosfonati, il miglioramento del T-score nel tempo fosse indipendente dalla correzione dei fattori causanti o concausanti osteoporosi.

#### Bibliografia

1. Rossini M, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo*. 2016;68:1-39.
2. Schousboe JT, et al. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry* 2013;16:455-66
3. Nuti R, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med* 2019;14:85-102.
4. Reszka AA, et al. Mechanism of action of bisphosphonates. *Curr Osteoporosis Reports* 2003;1:45-52.



**Figura 2 - Variazione dei valori di t score lombare e femorale nella densitometria 1 e 2 in base alla terapia effettuata (alendronato, risendronato, ibadronato)**