

## I FARMACI ANTI-IPERTENSIVI COME FATTORI DI RISCHIO PREDITTIVO DI IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

Esiste un'associazione fra iperparatiroidismo primario (IPP) e aumento del rischio cardio-vascolare (CV): aumento della prevalenza di ipertensione arteriosa (IPA) e coronaropatia nei pazienti affetti da IPP (1). Tuttavia, le evidenze sono spesso contraddittorie: non ci sono dati a favore di un miglioramento degli *outcome* CV dopo paratiroidectomia selettiva, per cui nelle attuali linee guida sull'IPP i parametri CV non possono essere considerati come indicazione alla chirurgia.

Al contrario, una condizione di IPA si può associare ad aumento dei livelli di paratormone (PTH): l'aumento dell'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) presente nell'IPA può stimolare in via diretta la secrezione di PTH attraverso lo stimolo dei recettori paratiroidei per angiotensina II e aldosterone (2). **Molti farmaci anti-ipertensivi sono in grado di modulare l'omeostasi del calcio e i livelli di PTH (3,4) (tabella).**

Farmaci anti-ipertensivi in grado di modulare l'omeostasi del calcio e i livelli di PTH	
Farmaco	Effetto sul metabolismo fosfo-calcico
Furosemide	Ipercalciuria Iperparatiroidismo secondario
Idroclorotiazide	Calcio-ritenzione Ipercalcemia Abbassamento dei livelli di PTH
ACE-inibitori	Soppressione del SRAA Abbassamento dei livelli di PTH
Calcio-antagonisti di-idropiridinici (amlodipina, nifedipina)	Aumento dei livelli di PTH

Di recente è stato pubblicato (5) uno **studio longitudinale prospettico** per valutare l'IPA e l'assunzione di farmaci anti-ipertensivi come fattori di rischio predittivo per lo sviluppo di IPP incidente.

La coorte di partenza è stata quella afferente al *Nurses' Health Study*, comprendente 121.700 infermiere di razza caucasica ed età compresa fra 30 e 55 anni, residenti in 11 stati USA, in *follow-up* a partire dal 1976 tramite questionari somministrati via *mail* ogni 2 anni, per indagare lo stile di vita e la diagnosi di nuove malattie. L'analisi è stata condotta su un campione di **75.600 donne**, seguite per un intervallo temporale di **22 anni**, attraverso i dati relativi a diagnosi di IPA, utilizzo di farmaci anti-ipertensivi e diagnosi di IPP, ottenuti dai questionari somministrati in 3 momenti temporali specifici (1986, 2006 e 2008). La **diagnosi di IPP** è stata confermata dalla presenza di calcemia  $\geq 10.6$  mg/dL, contestuale valore di PTH elevato o non sufficientemente soppresso ( $> 50$  pg/mL) e/o dal dato istologico di adenoma o iperplasia delle paratiroidi nel contesto di una diagnosi biochimica accertata di IPP.

L'analisi è stata eseguita dopo **aggiustamento per le seguenti variabili**: età, BMI, razza, tabagismo, consumo di alcol, attività fisica, storia di diabete mellito, ipertensione arteriosa, stato menopausale, terapia ormonale sostitutiva, apporto dietetico di calcio e proteine, assunzione di supplementi di calcio/vitamina D/ multi-vitaminici.

### Risultati

Il **rischio relativo di IPP incidente è risultato maggiore nelle donne con storia di IPA** rispetto a quelle senza storia di IPA (RR 1.76, IC95% 1.39-2.24, pari a un rischio del 45%).

Il rischio relativo di IPP incidente nel sottogruppo di donne con storia di IPA è risultato maggiore **solo in relazione all'assunzione di furosemide** (RR 1.77, IC95% 1.12-2.78, pari a un rischio del 71%) e non all'assunzione degli altri farmaci anti-ipertensivi analizzati (tiazidico, calcio-antagonista,  $\beta$ -bloccante, ACE-inibitore).



Gregorio Guabello ([gregorio.guabello@gmail.com](mailto:gregorio.guabello@gmail.com))

Ambulatorio di Patologia Osteo-Metabolica, UO Reumatologia, Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano

A cura di:  
Renato Cozzi

Rispetto alle pazienti senza storia di IPA e non in terapia con furosemide, il rischio relativo di IPP incidente è risultato maggiore nelle pazienti con storia di IPA ma non utilizzo di furosemide (RR 1.57, IC95% 1.17-2.11) e ancor più nelle donne con storia di IPA e assunzione di furosemide (RR 2.79, IC95% 1.65-4.72, pari a un rischio del 179%).

### Commenti

Il principale **merito** dello studio è avere valutato l'associazione fra IPP e rischio CV, sottolineando come la direzione di questa associazione non sia completamente nota e compresa sul piano fisiopatologico e come una condizione protratta nel tempo di IPA possa rappresentare la causa e non la conseguenza degli aumentati valori di PTH.

I principali **limiti** sono rappresentati da:

- popolazione in esame (solo pazienti di sesso femminile e di etnia caucasica);
- possibile sottostima dei casi di IPP (non previsto lo *screening* biochimico della calcemia e del PTH in tutti i partecipanti dello studio);
- mancata inclusione dei sartanici nell'ambito dei farmaci inibitori del SRAA;
- non distinzione fra di-idropiridinici e non di-idropiridinici nell'ambito dei farmaci calcio-antagonisti;
- mancata disponibilità dei valori di creatinemia o di eGFR (la diagnosi di insufficienza renale era desunta tramite questionario) e di 25OHD3 (valutata attraverso l'apporto di calcio e vitamina D).

### Bibliografia

1. Han D, Trooskin S, Wang X. Prevalence of cardiovascular risk factors in male and female patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* [2012, 35: 548-52](#).
2. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism* [2014, 63: 20-31](#).
3. Corapi KM, McMahon GM, Wenger JB, et al. Association of loop diuretic use with higher parathyroid hormone levels in patients with normal renal function. *JAMA Intern Med* [2015, 175: 137-8](#).
4. Brown J, de Boer IH, Robinson-Cohen C, et al. Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 490-9](#).
5. Vaidya A, Curhan GC, Paik JM, et al. Hypertension, anti-hypertensive medications, and risk of incident primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 2396-404](#).
6. Piovesan A. Manifestazioni cardiovascolari dell'iperparatiroidismo primario. [Endowiki](#).