

FATTORI DI RISCHIO CV E MORBILTÀ METABOLICA NEI PAZIENTI CON CAH

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

PREMESSE

L'iperplasia congenita surrenalica (CAH) dovuta al difetto dell'enzima 21-idrossilasi è una malattia autosomica recessiva rara (codice esenzione RCG020; *Orpha code* 418), caratterizzata da difetto di produzione di cortisolo e mineralcorticoidi e incremento degli androgeni. La terapia nelle forme classiche include l'uso di corticosteroidi e mineralcorticoidi (se presente perdita salina) per mantenere l'equilibrio del bilancio elettrolitico e ridurre l'iperproduzione di androgeni.

Il mantenimento dell'equilibrio non è sempre facile da attuare con le attuali terapie e alcune comorbilità possono essere conseguenza dell'uso sovra-fisiologico di corticosteroidi per l'estrema difficoltà a mimare il normale ritmo circadiano del cortisolo. Questo può essere causa di aumentato rischio cardio-vascolare (CV) e morbilità metabolica. Una recente metanalisi (1) su 20 studi ha rilevato un'alta prevalenza di morbilità metabolica, ipertensione e ispessimento della parete arteriosa carotidea; tuttavia, il livello di evidenza è basso per *bias* di alto grado, estrema eterogeneità degli studi analizzati e mancata correlazione con la terapia.

SCOPO E DISEGNO DELLO STUDIO

Considerati i pochi dati solidi presenti in letteratura, questo studio (2) è stato finalizzato a osservare la prevalenza del rischio CV e della morbilità metabolica su una coorte di pazienti con CAH, confrontando i dati con quelli della popolazione americana di riferimento (NHANES), evidenziando l'età di esordio e i cambiamenti nel tempo anche in relazione al dosaggio della terapia glucocorticoide e mineralcorticoide, al genotipo e al sesso.

Lo studio **retrospettivo**, condotto presso l'NIH, ha selezionato pazienti **con almeno 5 anni di osservazione** documentata nelle cartelle cliniche, con osservazione semestrale nei pazienti pediatrici (< 18 anni) e annuale negli adulti.

RISULTATI

Sono stati inclusi **57 pazienti** (61.4% maschi, 68.4% con CAH con perdita salina). La media dell'età alla prima osservazione era di 5.3 anni e la media del **follow-up 18.6 anni**.

È stato evidenziato che:

1. i pazienti CAH, in confronto con la popolazione di riferimento, hanno:
 - in età pediatrica, maggiore prevalenza ($p < 0.001$) di obesità, ipertensione, insulino-resistenza, iperglicemia a digiuno e minori livelli di colesterolo HDL ($p < 0.001$);
 - in età adulta, maggiore prevalenza di obesità ($p = 0.024$), ipertensione ($p < 0.001$) e insulino-resistenza ($p < 0.001$);
2. obesità, ipertensione, iperglicemia a digiuno e ipertrigliceridemia cominciano prima dei 10 anni di età;
3. in età pediatrica l'eccesso di mineralcorticoidi è associato con ipertensione ($p = 0.0015$) e basso HDL ($p = 0.0021$) e l'eccesso di 17alfa-idrossi-progesterone è associato con ipercolesterolemia ($p = 0.0049$);
4. negli adulti i valori di androstenedione soppressi sono associati a ipertensione ($p = 0.002$) e maggiori valori di colesterolo LDL ($p = 0.0039$), mentre i valori soppressi di testosterone sono associati a insulino-resistenza ($p = 0.003$);
5. si osserva obesità da adulti se le madri sono obese ($p = 0.0021$) e l'obesità a sua volta contribuisce allo sviluppo di ipertensione, insulino-resistenza e ipertrigliceridemia negli adulti.

Riportiamo di seguito 2 tabelle che evidenziano:

- la distribuzione dei fattori di rischio CV e metabolico nella popolazione studiata rispetto alla popolazione americana di riferimento (NHANES) selezionata per sesso e per età;
- l'età di comparsa delle alterazioni dei parametri metabolici e dell'ipertensione arteriosa, considerando i pazienti pediatrici alla prima osservazione e gli adulti alla visita più recente.



Vincenzo Toscano (vin.toscano@icloud.com)
Università Sapienza di Roma

	Pediatrici				Adulti			
	CAH	NHANES	OR (IC95%)	p	CAH	NHANES	OR (IC95%)	p
Obesità	32/57 (56.1%)	597/3754 (15.9%)	6.8 (4.0-11.5)	< 0.001	28/57 (49.1%)	706/2046 (34.5%)	1.8 (1.1-3.1)	0.024
Iper-tensione (stadi 1 e 2)	50/57 (87.7%)	96/1750 (5.5%)	123 (54.3-278.6)	< 0.001	36/57 (63.2%)	383/1992 (19.2%)	6.7 (3.9-11.5)	< 0.001
Insulino-resistenza	41/57 (71.9%)	117/353 (33.1%)	5.2 (2.8-9.6)	< 0.001	46/57 (80.7%)	330/805 (41%)	6.0 (3.1-11.8)	< 0.001
Iperglicemia a digiuno	43/57 (75.4%)	106/392 (27%)	8.3 (4.4-15.8)	< 0.001	26/57 (45.6%)	324/912 (35.5%)	1.5 (0.9-2.6)	0.13
Iper-colesterolemia (totale)	4/57 (7%)	35/610 (5.7%)	1.2 (0.4-3.6)	0.69	8/57 (14%)	227/954 (23.8%)	0.5 (0.2-1.1)	0.095
Bassi livelli HDL	24/57 (42.1%)	24/610 (3.9%)	17.8 (9.1-34.6)	< 0.001	23/57 (40.4%)	268/910 (29.5%)	1.6 (0.9-2.8)	0.084
Iper-trigliceridemia	11/57 (19.3%)	48/388 (19.3%)	1.7 (0.8-3.5)	0.15	9/57 (15.8%)	172/907 (19%)	0.8 (0.4-2.7)	0.55

Parametro	Prima valutazione	Valutazione più recente	Età di insorgenza (anni)
Età	5.4 (3.0-7.9)	23.3 (20.8-27.7)	
Obesità^a	18% (31.6)	19% (33.3)	8.3 (6.0-15.2)
Iper-tensione (stadi 1 e 2)^b	24% (42.9)	15% (26.3)	5.7 (3.6-8.1)
Insulino-resistenza^c	0	24% (64.9)	13.4 (12.4-17.2)
Iperglicemia a digiuno^d	9% (17.0)	8% (16.7)	8.1 (5.3-11.2)
Ipercolesterolemia (totale)^e	1% (3.0)	3% (7.5)	15.4 (9.6-28.5)
Aumento LDL^f	3% (16.7)	4% (10.0)	17.2 (9.1-23.6)
Bassi livelli HDL^g	1% (5.0)	13% (32.5)	12.0 (9.6-18.1)
Ipertrigliceridemia^h	3% (15.8)	4% (10.0)	9.3 (8.5-12.0)
Sindrome metabolicaⁱ	2% (8.0)	3% (8.6)	9.6 (8.1-12.0)

^aBMI ≥ 85° percentile per età/sesso se < 2 anni, ≥ 95° percentile per età/sesso se 2-18 anni, BMI ≥ 30 kg/m² nell'adulto.

^bDefinita secondo linee guida 2017 *American Academy of Pediatrics* per i bambini e *American College of Cardiology/American Heart Association Task Force* per gli adulti.

^cDefinita come HOMA-IR > 2.5 negli adulti, > 3.16 negli adolescenti (≥ 12 anni).

^dDefinita come glicemia ≥ 100 mg/dL (include "alterata glicemia a digiuno" e range diabetico).

^eSe ≥ 95° percentile per età/sesso in età pediatrica o > 200 mg/dL negli adulti.

^fSe ≥ 95° percentile per età/sesso in età pediatrica o > 130 mg/dL negli adulti.

^gSe < 5° percentile per età/sesso in età pediatrica; nell'adulto < 40 mg/dL nell'uomo maschio o < 50 mg/dL nella donna.

^hSe ≥ 95° percentile per età/sesso in età pediatrica o > 150 mg/dL negli adulti.

ⁱSecondo i criteri di Weiss nei bambini e i criteri NCEP negli adulti.

COMMENTO

La **forza dello studio** sta nel fatto che è il primo che:

- fornisce dati longitudinali sul rischio CV e la morbilità metabolica nei pazienti con CAH, dall'infanzia all'età adulta, con indicazione dell'età di esordio dei sintomi;
- evidenzia gli effetti del trattamento sui rischi CV e sulla morbilità metabolica dei pazienti presi in esame.

Le **debolezze dello studio** sono rappresentate da:

- analisi retrospettiva dei dati in una coorte numericamente modesta, che potrebbe non riflettere fedelmente la popolazione CAH;
- non chiara distinzione dei risultati in rapporto al sesso. Il genere del paziente e il conseguente assetto ormonale condizionano in maniera molto rilevante, a esperienza dello scrivente, il manifestarsi degli effetti collaterali di una non adeguata terapia, con maggiori rischi per i maschi;
- inclusione di popolazione adulta con età molto giovane (limite massimo poco più di trenta anni);
- popolazione di riferimento che potrebbe essere stata indagata con metodi semeiologici diversi rispetto a quelli utilizzati nello studio.

Il **messaggio di maggior rilievo** è che il trattamento di questi pazienti rappresenta una grossa criticità: dobbiamo essere estremamente accorti a evidenziare precocemente i segni di eccesso del trattamento, sia con glucocorticoidi che con mineralcorticoidi, nel tentativo di raggiungere un equilibrio che eviti anche la soppressione degli androgeni nel maschio, ovviamente non trascurando il rischio dell'uso di dosi troppo basse.

BIBLIOGRAFIA

1. Tamhane S, Rodriguez-Gutierrez R, Iqbal AM, et al. Cardiovascular and metabolic outcomes in congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab [2018, 103: 4097-103](#).
2. Torky A, Sinaii N, Jha S, et al. Cardiovascular disease risk factors and metabolic morbidity in a longitudinal study of congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab [2021, 106: e5247-57](#).