

## STATINE NELL'ORBITOPATIA BASEDOWIANA: UN ALLEATO TERAPEUTICO?

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

### INTRODUZIONE

L'orbitopatia (OB) è la manifestazione extra-tiroidea più comune della malattia di Graves (GD), che si verifica nel 25-30% dei pazienti, in circa il 3-5% in forma grave (1).

L'OB è una malattia multi-fattoriale, causata dall'interazione di diversi fattori, tra cui età, sesso, ipotiroidismo, controllo inadeguato dell'ipertiroidismo, trattamento con radioiodio, fumo e alcuni farmaci.

I processi patologici implicati comprendono l'infiltrazione delle strutture infra-orbitali da parte di cellule immunitarie che causano infiammazione, l'aumento della produzione di glicosaminoglicani da parte dei fibroblasti e l'aumento del tessuto adiposo intra-orbitario e dei muscoli extra-oculari.

L'OB nelle forme più severe è una malattia debilitante e i trattamenti attualmente disponibili sono associati ad effetti collaterali potenzialmente gravi. L'identificazione di fattori di rischio modificabili che predispongono i pazienti con GD a sviluppare l'OB potrebbe migliorare significativamente la loro qualità di vita e la storia della patologia.

### LO STUDIO

Recentemente è stato pubblicato uno **studio retrospettivo** (2), eseguito con lo scopo di valutare l'effetto dell'uso delle statine sullo sviluppo di OB in pazienti con GD di nuova diagnosi.

I dati sono stati ottenuti da due diversi registri ufficiali svedesi: il registro dei farmaci prescritti e il registro nazionale dei pazienti. Sono stati valutati tutti i soggetti adulti che avevano eseguito almeno una visita ospedaliera per GD tra il 2005 e il 2018, confrontando l'incidenza di OB nei pazienti utilizzatori o no di statine.

Dei **34 894 pazienti**, 34 409 non utilizzavano statine, mentre 5574 le utilizzava. I periodi di non utilizzo sono durati una mediana di 4.3 anni (intervallo interquartile — IQR — 1.2-8.4), quelli di utilizzo 4.7 anni (IQR 2.0-8.1). Tra gli utilizzatori di statine, il 77.1% aveva usato simvastatina, il 28.9% atorvastatina e l'8.2% altre molecole della classe.

Rispetto ai non utilizzatori, gli utilizzatori di statine erano:

- più anziani (> 50 anni 89% vs 45%);
- più frequentemente maschi (25.2% vs 17.1%);
- con maggiore probabilità di essere stati trattati con radioiodio (5.5% vs 3.3%);
- con minore probabilità di essere stati trattati con tiroidectomia (1.1% vs 2.3%);
- con minore probabilità di essere stati trattati con anti-tiroidei (48.4% vs 61.5%).

### Risultati

- **I pazienti che assumevano statine presentavano una probabilità inferiore di sviluppare OB** rispetto ai non utilizzatori: *hazard ratio* (HR) completamente aggiustato per gli uomini 0.78 (IC 95% 0.58-1.04, P = 0.09) e per le donne 0.91 (IC 95% 0.79-1.06, P = 0.24).
- Suddividendo i pazienti in base alla durata di utilizzo delle statine (da meno di un anno o da più di un anno), i dati suggerivano un **effetto protettivo maggiore associato con durata più lunga del trattamento**: HR 0.72 (IC 95% 0.52-1.00, P = 0.05) per gli utenti con utilizzo da più di un anno e 0.90 (IC 95% 0.77-1.05, P = 0.17) per gli utenti con utilizzo da meno di un anno.
- Il confronto tra i diversi tipi di statine ha dimostrato **effetti significativi dell'atorvastatina** (HR 0.71, IC 95% 0.53-0.95, P = 0.02), ma non della simvastatina (HR 0.9, IC 95% 0.77-1.06, P = 0.20).
- Confrontando l'uso delle statine con quello di altri agenti ipolipemizzanti, l'effetto era presente solo per le statine, sebbene fosse solo marginalmente significativo (HR 0.87, IC 95% 0.75-1.01, P = 0.06).

### COMMENTO

Il risultato principale dello studio è la minore incidenza di OB nei pazienti che utilizzavano statine rispetto ai non utilizzatori.



Federica Presciuttini<sup>1</sup> ([fpresciuttinigo@gmail.com](mailto:fpresciuttinigo@gmail.com)) & Salvatore Monti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicina Interna, Area Medica e delle Specialità Mediche, Azienda USL Umbria 2

<sup>2</sup>UOS Ambulatorio e DH Endocrinologico, UOC Medicina Specialistica Endocrino-Metabolica, AOU Sant'Andrea, Roma

Il **meccanismo** con cui le statine modificano il rischio di OB non è completamente noto, ma potrebbe essere legato a effetti anti-infiammatori pleiotropici, oltre che alla riduzione dei livelli di colesterolo. Infatti, confrontando l'uso di statine con l'uso di altri agenti ipolipemizzanti, questi ultimi non erano in grado di influenzare l'insorgenza di OB. Anche altri studi hanno dimostrato l'azione anti-infiammatoria delle statine nell'OB, suggerendo che questi farmaci potrebbero essere in grado di convertire una risposta delle cellule T principalmente pro-infiammatoria in una risposta anti-infiammatoria. Tuttavia, è da sottolineare come nello studio solo l'atorvastatina (utilizzata solo nel 30% dei pazienti esaminati) abbia mostrato un effetto significativo, e come questa venga spesso utilizzata nel caso di dislipidemie più gravi.

Un risultato interessante è la differenza di sesso, con un effetto protettivo delle statine maggiore negli uomini, anche se il meccanismo alla base di tale differenza rimane poco chiaro.

Il **limite** principale dello studio è la mancanza di alcuni dati clinici che possono influenzare il rischio di sviluppare OB, come i livelli di ormoni tiroidei e di anticorpi anti-recettore del TSH e l'abitudine al fumo. In particolare, considerando che le statine vengono prescritte in genere a soggetti ad alto rischio cardio-vascolare, la percentuale di fumatori potrebbe differire tra i gruppi "utilizzatori" e "non utilizzatori" di statine.

Altro limite dello studio è la modalità d'identificazione dei soggetti con GD e OB, basata su codici diagnostici forniti dai registri. In particolare, gli individui con OB lieve, a causa della scarsa sintomatologia, potrebbero non aver contattato gli operatori sanitari e potrebbero non essere stati inclusi nello studio. Inoltre, c'è da considerare che il Registro dei farmaci prescritti tiene traccia di tutti i farmaci erogati nelle farmacie in Svezia e include informazioni quali il codice Anatomico Terapeutico Chimico (ATC), la data di acquisto, il numero di compresse e la dose, ma non tiene conto dei dati sulla *compliance*. Pertanto, sia la diagnosi di OB sia l'utilizzo delle statine potrebbero essere dati soggetti a qualche incertezza.

Infine, mancano informazioni sulla gravità e sull'attività dell'OB e pertanto non è possibile trarre conclusioni circa la relazione tra l'uso di statine e il decorso della patologia.

**In conclusione**, nei pazienti con GD di nuova diagnosi la terapia con statine potrebbe proteggere dallo sviluppo di OB. Questo effetto sembra maggiore negli uomini e sembra legato all'azione anti-infiammatoria, più che a quella ipocolesterolemizzante. Sono comunque necessari studi clinici prospettici per trarre conclusioni più certe.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Bahn RS. Current Insights into the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Horm Metab Res* [2015, 47: 773-8](#).
2. Nilsson A, Tsoumani K, Planck T. Statins decrease the risk of orbitopathy in newly diagnosed patients with Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: 1325-32](#).