

Utjecaj prethodne terapije statinima na tijek i ishod akutnog divertikulitisa

Trstenjak, Tomo

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:660317>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

TOMO TRSTENJAK

Utjecaj prethodne terapije statinima na tijek i ishod akutnog divertikulitisa



DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Objedinjenom hitnom bolničkom prijemu KBC-a
Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Ivana Gornika i predan je na ocjenu u akademskoj
godini 2023./2024.

POPIS KRATICA

HMG-CoA	3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (engl. <i>3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A</i>)
OHBP	Objedinjeni hitni bolnički prijam (engl. <i>Emergency Department</i>)
CRP	c-reaktivni protein (engl. <i>c-reactive protein</i>)
DALY	godina života prilagođena na onesposobljenost (engl. <i>disability adjusted life years</i>)
YLD	godine zdravog života izgubljene zbog onesposobljenosti (engl. <i>years of life lost due to disability</i>)
FINRISK	Nacionalno FINRISK Istraživanje (engl. <i>National FINRISK Study</i>)
ULSUM	Uppsala longitudinalna studija o odraslim muškarcima (engl. <i>Uppsala Longitudinal Study of Adult Men</i>)
HDL	lipoprotein visoke gustoće (engl. <i>high density lipoprotein</i>)
LDL	lipoprotein niske gustoće (engl. <i>low density lipoprotein</i>)
FDA	Američka agencija za hranu i lijekove (engl. <i>Food and Drug Administration</i>)
VLDL	lipoprotein vrlo niske gustoće (engl. <i>very low density lipoprotein</i>)

IDL	lipoprotein srednje gustoće (engl. <i>intermediate density lipoprotein</i>)
PPB	vezanost na proteine plazme (engl. <i>plasma protein binding</i>)
CYP3A4	citokrom P450 3A4 (engl. <i>cytochrome P450 3A4</i>)
CYP2C9	citokrom P450 2C9 (engl. <i>cytochrome P450 2C9</i>)
CYP2C19	citokrom P450 2C19 (engl. <i>cytochrome P450 2C19</i>)
OATPB1	polipeptid koji prenosi organske anione B1 (engl. <i>organic anion transporting polypeptide B1</i>)
OATPB3	polipeptid koji prenosi organske anione B3 (engl. <i>organic anion transporting polypeptide B3</i>)
SAMS	mišićni simptomi povezani sa statnima (engl. <i>statin associated muscle symptoms</i>)
HALMED	Agencija za lijekove i medicinske proizvode (engl. <i>Agency for medicinal products and medical devices</i>)
DDD	definirane dnevne doze (engl. <i>defined daily doses</i>)
PLA2	fosfolipaza A2 povezana s lipoproteinom (engl. <i>lipoprotein-associated phospholipase A2</i>)
MAPK	mitogenom-aktivirana protein kinaza (engl. <i>mitogen-activated protein kinase</i>)

TXA2	tromboksen A2 (engl. thromboxane A2)
PPAR	peroksisom proliferator-aktivirani receptor (engl. <i>peroxisome proliferator-activated receptor</i>)
AKT	protein kinaza B (engl. <i>protein kinase B</i>)
cAMP	ciklički adenzin monofosfat (engl. <i>cyclic adenosine monophosphate</i>)
ERK	kinaza regulirana izvanstaničnim signalom (engl. <i>extracellular signal-regulated kinase</i>)
NADPH	nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (engl. <i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>)
NO	dušikov oksid (engl. <i>nitric oxide</i>)
eNOs	endogena sintaza dušikovog oksida (engl. <i>endogenous nitric oxide synthase</i>)
FFP	farnezil pirofosfat (engl. <i>farnesyl pyrophosphate</i>)
GGPP	geranilgeranil pirofosfat (engl. <i>geranylgeranyl Pyrophosphate</i>)
GTP	gvanozin-trifosfat (engl. <i>guanosine triphosphate</i>)
mRNA	glasnička ribonukleinska kiselina (engl. <i>messenger ribonucleic acid</i>)

ROCK	rho-povezana protein kinaza (engl. <i>rho-associated protein kinase</i>)
Nrf2	faktor 2 povezan s nuklearnim faktorom eritroidom 2 (engl. <i>nuclear factor erythroid 2-related factor 2</i>)
HO-1	hem oksigenaza 1 (engl. <i>heme oxygenase 1</i>)
DNA	deoksiribonukleinska kiselina (engl. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
GPX	glutation peroksidaza (engl. <i>glutathione peroxidase</i>)
NFκB	nuklearni faktor kappa B (engl. <i>nuclear factor kappa B</i>)
PI3K	fosfoinozimid 3-kinaza (engl. <i>phosphoinositide 3-kinase</i>)
LFA1	antigen 1 povezan s funkcijom limfocita (engl. <i>lymphocyte function-associated antigen 1</i>)
TLR4	receptor nalik na Toll 4 (engl. <i>Toll-like receptor 4</i>)
MCP1	monocitni kemoatraktantni protein 1 (engl. <i>monocyte chemoattractant protein 1</i>)
il-6	interleukin 6 (engl. <i>interleukin 6</i>)
COVID-19	bolest uzrokovana koronavirusom 2019 (engl. <i>coronavirus disease 2019</i>)

NSAID	nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. <i>non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>)
SUDD	simptomatska nekomplicirana divertikularna bolest (engl. <i>symptomatic uncomplicated diverticular disease</i>)
TNF-α	tumorski faktor nekroze alfa (engl. <i>tumor necrosis factor alpha</i>)
FGF	faktor rasta fibroblasta (engl. <i>fibroblast growth factor</i>)
TNFSF15	TNF superobitelj 15 (engl. <i>TNF superfamily 15</i>)
RASAL-3	RAS protenski aktivator poput 3 (engl. <i>RAS protein activator like 3</i>)
PTPRC	protein tirozin fosfataza tip receptora C (engl. <i>protein tyrosine phosphatase receptor type C</i>)
INPP5D	inozitol polifosfat-5-fosfataza (engl. <i>inositol polyphosphate-5-phosphatase D</i>)
SASH3	SAM i SH3 domena sadržavajući 3 (engl. <i>SAM And SH3 Domain Containing 3</i>)
UZV	ultrazvuk (engl. <i>ultrasound</i>)
MSCT	višeslojna kompjuterizirana tomografija (engl. <i>multi-slice computed tomography</i>)
BIS	bolnički informacijski sustav (engl. <i>hospital information system</i>)

MKB

medicinska klasifikacija bolesi

(engl. *international classification od diseases*)

Sadržaj

Sažetak.....	
Summary.....	
1.Uvod	1
1.1 Statini	1
1.1.1. Otkriće	1
1.1.2. Farmakodinamika.....	3
1.1.3. Farmakokinetika.....	5
1.1.4 Nuspojave.....	6
1.1.5. Klasične indikacije.....	7
1.2. Divertikuloza, divertikularna bolest, divertikulitis	12
1.2.1. Definicija	12
1.2.2. Epidemiologija.....	13
1.2.3. Etiopatologija	13
1.2.5. Dijagnoza i stupnjevanje bolesti	17
1.2.6. Liječenje.....	18
1.2.7. Prognoza.....	19
2. Hipoteza.....	20
3. Ciljevi rada	21
4. Ispitanici i metode	22
5. Rezultati.....	23
6. Rasprava	27
7. Zaključak.....	29
8. Zahvale	30
9. Literatura.....	31
10. Životopis	38

Sažetak

Utjecaj prethodne terapije statinima na tijek i ishod akutnog divertikulitisa

Tomo Trstenjak

Lijekovi iz skupine statina putem inhibicije enzima HMG-CoA-reduktaze smanjuju razinu kolesterola u krvi. Kroz nekoliko godina njihove široke primjene otkriveni su dodatni pleiotropni učinci statina. Pokazalo se da statini posjeduju antiupalna, antioksidativna, antiagregacijska i antiproliferacijska svojstva. Glavni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi utjecaj navedenih svojstava na ishod i tijek akutnog divertikulitisa.

U provedenoj studiji retrospektivno je promatrano 120 pacijenata koji su u razdoblju od 1. siječnja 2023. do 1. siječnja 2024. obrađeni na OHBP-u Kliničkog bolničkog centra Zagreb radi epizode akutnog divertikulitisa. Pacijenti sa statinima i pacijenti bez statina u terapiji upareni su prema rezultatima sklonosti (engl. *propensity score*) te su definirani pokazatelji težine bolesti (vrijednosti CRP-a, leukocita, postotak hospitaliziranih, trajanje hospitalizacije).

Pronađena je korelacija između terapije statinima i navedenih pokazatelja težine bolesti. Razina CRP-a, leukocita i postotak hospitaliziranih pacijenata ukazivali su na blaži tijek bolesti u pacijenata na terapiji statinima, dok je trajanje hospitalizacije bilo podjednako u obje skupine pacijenata.

Laboratorijski pokazatelji zajedno s postotkom hospitaliziranih pacijenata ukazali su na pozitivan učinak terapije statinima na ishod i tijek akutnog divertikulitisa. Ti su rezultati u skladu s rezultatima drugih studija koje su proučavale učinak statina na druge upalne bolesti. Eventualna praktična primjena dokazanoga ponajprije se treba razmotriti u određenoj populaciji bolesnika s učestalim recidivima bolesti, kao i u pacijenata s teškom epizodom akutnog divertikulitisa u anamnezi.

Buduće prospektivne studije s velikim brojem pacijenata i jasno definiranim ishodima bolesti upotpuniti će rezultate ovog istraživanja i jasnije definirati potencijalnu praktičnu primjenu dokazanog.

Ključne riječi: statini, akutni divertikulitis, upala, hitna medicina

Summary

The influence of prior statin therapy on the course and outcome of acute diverticulitis

Tomo Trstenjak

Drugs from the statin group reduce blood cholesterol levels by inhibiting the enzyme HMG-CoA reductase. Over several years of widespread use, additional pleiotropic effects of statins have been discovered. Statins possess anti-inflammatory, antioxidant, anti-aggregatory, and antiproliferative properties. The main aim of this study was to determine the impact of these properties on the outcome and course of acute diverticulitis.

In the conducted study, 120 patients who were treated at the Emergency Department of the Clinical Hospital Center Zagreb for an episode of acute diverticulitis between 1st of January, 2023 and 1st of January, 2024 were retrospectively observed. Patients on statins and patients without statins in their therapy were matched based on propensity scores, and indicators of disease severity (CRP values, leukocyte count, percentage of hospitalized patients, duration of hospitalization) were defined.

A correlation was found between statin therapy and the aforementioned indicators of disease severity. CRP levels, leukocyte count, and the percentage of hospitalized patients indicated a milder course of the disease in patients on statin therapy, while the duration of hospitalization was the same in both groups of patients.

Laboratory indicators along with the percentage of hospitalized patients indicated a positive effect of statin therapy on the outcome and course of acute diverticulitis. These results are consistent with the results of other studies that have examined the effect of statins on other inflammatory diseases. The potential practical application of the findings should primarily be considered in a specific population of patients with frequent recurrences of the disease, as well as those with a severe episode of acute diverticulitis in their history.

Future prospective studies with a larger number of patients and clearly defined disease outcomes will complement the results of this study and more clearly define the potential practical application of the finding.

Keywords: statins, acute diverticulitis, inflammation, emergency medicine

1.Uvod

1.1 Statini

1.1.1. Otkriće

Sredinom 19. stoljeća, razvojem modernih obdukcijских tehnika, po prvi puta dolazi do napretka u razumijevanju patofiziološkog mehanizma do tada neobjašnjivog fenomena akutno nastale boli u prsima, praćene gubitkom svijesti („chest pain – sudden collapse syndrome“). Otkrićem rigidnih plakova koji opstruiraju lumen koronarnih arterija započeo je proces razumijevanja skupine bolesti koja će kroz sljedećih nekoliko desetljeća postati glavni uzrok smrti u većini razvijenih zemalja. S obzirom na tada nepoznat sastav navedenih plakova, nazvani su prema svojoj kvaliteti i konzistenciji. Riječi grčkog porijekla „athera“ (kaša) i „skleros“ (otvrdnuo) opisale su danas dobro poznat proces na stijenkama krvnih žila – aterosklerozi (1).

Danas su kardiovaskularne bolesti, pretežito akutni koronarni sindrom i cerebrovaskularni inzult, glavni uzrok mortaliteta na globalnoj razini, kao i jedan od najvažnijih uzroka onesposobljenosti stanovništva. Podaci projekta Globalnog opterećenja bolešću iz 2019. godine potvrđuju razinu problema te detaljnije opisuju kako kardiovaskularne bolesti utječu na zdravlje društva na globalnoj razini. Prema spomenutim podacima, prevalencija kardiovaskularnih bolesti porasla je s 271 milijuna u 1990. godini na 523 milijuna u 2019. godini. Porast prevalencije pratio je i porast mortaliteta od kardiovaskularnih incidenata, koji je u istom razdoblju porastao s 12,1 milijuna na 18,6 milijuna. Ostali parametri projekta, poput DALY (godina života prilagođenih onesposobljenosti) i YLD (godine zdravog života izgubljene zbog onesposobljenosti), također su u značajnom porastu. Posebno zabrinjava i činjenica da je, osim općeg porasta opterećenja kardiovaskularnim bolestima globalno, došlo i do porasta u nekim visoko razvijenim zemljama koje su prethodno bilježile pad prevalencije i ostalih parametara (2).

Kako su kardiovaskularne bolesti kroz godine nakon otkrića aterosklerotskih plakova polako postajale jedan od glavnih predmeta interesa medicine 20. stoljeća, tako se ukazala potreba za detaljnijom analizom mehanizma njihova nastajanja, a osobito štetnih navika koje pridonose njihovu razvoju. Framinghamska studija, jedno od najpoznatijih istraživanja u povijesti medicine,

neizmjereno je pridonijela razumijevanju kardiovaskularnih bolesti. Započela je 1948. godine s 5209 subjekata, a traje i danas uz pomoć već treće generacije potomaka. Kroz godine studije identificirano je mnoštvo rizičnih čimbenika, među kojima se najviše ističu pušenje duhanskih proizvoda, pretjerana konzumacija alkohola, pretilost i fizička neaktivnost, te komorbiditeti poput dijabetesa melitusa, hipertenzije i hiperlipidemije (3). Druge velike studije poput finskog FINRISK (4), švedskog ULSUM (5) i međunarodnog Interheart istraživanja (6) potvrdile su i nadogradile rezultate Framinghamske studije.

Temeljem rezultata navedenih studija može se zaključiti da su kardiovaskularne bolesti kompleksne multifaktorijalne bolesti. Daljnji korak u istraživanju bio je odrediti utjecaj svakog pojedinog faktora na njihov nastanak. Poseban interes predstavljaju faktori na čiji se učinak može utjecati, odnosno modificirajući rizični čimbenici. Tako se proučavao utjecaj pušenja duhana i duhanskih proizvoda (7), pretjerane konzumacije alkoholnih pića (8), kao i manjka fizičke aktivnosti (9). Sva navedena istraživanja dokazala su značajnu povezanost pojedinog čimbenika s incidencijom kardiovaskularnih bolesti. Osim navedenih, kao faktor rizika dokazala se i nestabilnost u sastavu lipida, odnosno kolesterola, HDL-a, LDL-a i triglicerida (10).

S obzirom na to da se poremećaj u sastavu lipida prema nekim istraživanjima pokazao i kao ključan faktor u nastanku kardiovaskularnih bolesti (11), snižavanje serumskog kolesterola postalo je jedan od glavnih ciljeva u prevenciji kardiovaskularnih incidenata. Modifikacijom prehrane, mršavljenjem te redovitom fizičkom aktivnosti moguće je do određenog stupnja poboljšati lipidni status (12). Međutim, osim navedenih metoda, pojavila se potreba za lijekovima čija će glavna uloga biti poboljšanje razine kolesterola u krvi te posljedično smanjenje kardiovaskularnog rizika.

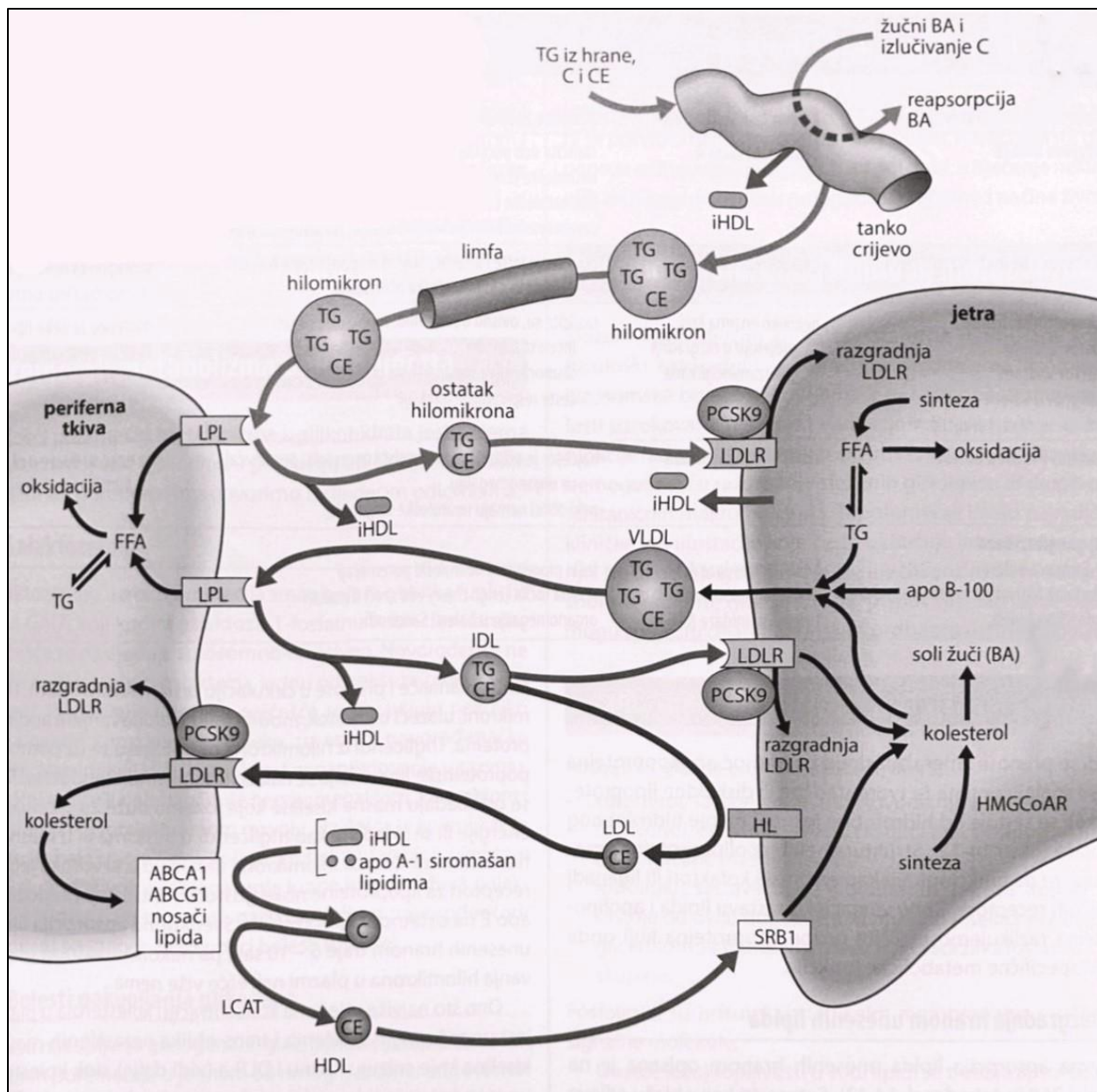
Godine 1976., radeći na razvoju antimikrobnih lijekova, japanski biokemičar Akira Endo izolirao je molekulu kompaktin. Kompaktin je prirodni produkt gljive *Penicillium citrinum*, te u tijelu djeluje kao HMG-CoA inhibitor. Kako će se kasnije pokazati, to svojstvo čini ga učinkovitim hipolipemikom te zapravo prvim otkrivenim statinom. Unatoč tome, mevastatin, kako je molekula kompaktina kasnije nazvana, nikada nije dospio na tržište zbog toksičnosti utvrđene tijekom istraživanja provedenih na životinjama (13).

Godine 1978., druga skupina znanstvenika na sličan je način otkrila drugi lijek iz skupine statina. Albert Alfred i kolege iz istraživačkog centra Merck izolirali su novu molekulu iz *Aspergillus terreus*. Novootkriveni lijek nazvali su lovastatin. Nakon niza obveznih kliničkih ispitivanja sigurnosti lijeka na životinjama i ljudima, FDA je 1987. godine odobrila korištenje lovastatina kao prvog učinkovitog

lijeka za snižavanje serumske koncentracije kolesterola. Kemijskom modifikacijom spomenutih molekula znanstvenici su s vremenom sintetizirali nove molekule statina, te su tako redom odobreni simvastatin (1988.), pravastatin (1991.), fluvastatin (1994.), atorvastatin (1997.), cerivastatin (1998.) i rosuvastatin (2003.) (14).

1.1.2. Farmakodinamika

Kako bi se objasnio mehanizam djelovanja statina, potrebno je poznavati osnove metabolizma lipida u ljudskom tijelu. Glavne skupine lipida u ljudskom tijelu su trigliceridi, fosfolipidi, slobodni kolesterol i esteri kolesterola. Lipidi se kroz tijelo transportiraju i metaboliziraju uz pomoć apolipoproteina, koji se spajaju s lipidima kako bi stvorili strukture hidrofobne jezgre i hidrofilnog omotača nazvane lipoproteini. Varijacije u sastavu lipida i vrstama apolipoproteina u molekuli dijele lipoproteine u nekoliko skupina s različitim metaboličkim funkcijama. Nakon prolaska kroz sluznicu probavnog sustava, trigliceridi i kolesterol iz prehrane kao dio hilomikrona prolaze kroz limfni sustav te kroz glavni limfni vod dopijevaju u sistemsku cirkulaciju. U perifernim tkivima dolazi do razgradnje triglicerida putem enzima lipoproteinske lipaze, a nastale slobodne masne kiseline koriste se za energiju ili se pohranjuju kao trigliceridi u masnom tkivu odnosno mišićima. Preostali hilomikroni putuju do jetre i metaboliziraju se putem LDL receptora. U stanju gladovanja, jetra je glavni izvor plazmatskih lipida. Potrebne komponente jetra dobiva putem prehrane ili putem sinteze odnosno konverzije iz drugih makromolekula. Ključni enzim za endogenu sintezu kolesterola u jetri je HMG-CoA reduktaza. Lipidi iz jetre putuju do ostalih tkiva putem VLDL čestica. Metabolički put VLDL čestica nakon dolaska do perifernih tkiva sličan je onom hilomikrona. Nakon korištenja dijela triglicerida u periferiji, preostali VLDL, sada nazvani IDL, ponovno se metabolizira u jetri putem LDL receptora. Dio IDL čestica prelazi u LDL putem jetrene lipaze. Jetrena lipaza razgrađuje trigliceride, ostavljajući slobodni kolesterol i njegove estere u LDL česticama. LDL čestice napuštaju jetru i služe kao izvor kolesterola za periferna tkiva. Kolesterol se iz perifernih tkiva vraća u jetru putem posljednje skupine lipoproteina, HDL čestica, te se izlučuje putem žuči (15).



Slika 1. Apsorpcija, transport i pohrana lipida. (Davidsonove osnove interne medicine, Raiston Stuart H., Penman Ian D., Hobson Richard P., Strachan Mark W.J., Zagreb, medicinska naklada, 2022., 23, 372)

Opisani mehanizam metabolizma lipida bitan je za razumijevanje utjecaja različitih podvrsta lipoproteina na proces ateroskleroze. Lipoproteini koji sadrže apolipoprotein B-100 dopremaju lipide do arterijske stijenke, uključujući LDL, VLDL i IDL čestice. Preostali lipoproteini nastali tijekom katabolizma hilomikrona koji sadrže apolipoprotein B-48 također mogu ući u arterijsku

stijenku i doprinijeti aterosklerozi. Djelovanjem slobodnih radikala dolazi do kemijske promjene lipoproteina, te tako promijenjeni lipoproteini postaju ligandi za receptore „čistaće“. Posredovanjem tih receptora dolazi do endocitoze lipoproteina. Na taj način, glavni sastojci aterosklerotskog plaka postaju preobraženi makrofagi i stanice glatkog mišićja ispunjeni kolesterolnim esterima. Plak raste nakupljanjem pjenušavih stanica, kolagena, fibrina i kalcija. Lezija može polagano začepiti krvnu žilu, no češće dolazi do puknuća nestabilnog plaka, aktivacije trombocita i stvaranja okluzivnog tromba. Za razliku od navedenih, lipoproteini velike gustoće imaju antiaterogene učinke. Oni sudjeluju u uklanjanju kolesterola iz arterijske stijenke i sprječavaju oksidaciju aterogenih lipoproteina. Niska razina HDL-a (hipoalfalipoproteinemija) neovisni je čimbenik rizika za aterosklerotsku bolest (16).

Ciljno mjesto djelovanja statina je enzim HMG-CoA reduktaza. U procesu endogene sinteze kolesterola u jetri, taj enzim konvertira HMG-CoA u mevalonat. Lijekovi iz skupine statina su strukturni analozi HMG-CoA koji kompetitivno inhibiraju spomenuti enzim. Smanjena količina endogeno proizvedenog kolesterola zapravo će imati mali utjecaj na ukupni kolesterol u cirkulaciji, ali će se uslijed precizno kontroliranog metabolizma kolesterola u jetri povećati količina eksprimiranih LDL receptora na površini hepatocita. Posljedica navedene kompenzacije bit će smanjena količina LDL i VLDL čestica u cirkulaciji. Statini mogu dramatično smanjiti koncentraciju cirkulirajućeg LDL-a (20-50%), osobito kada se koriste u kombinaciji sa drugim hipolipemičkim lijekovima. Često se koriste upravo zbog svoje efikasnosti i male toksičnosti. Ovi lijekovi također smanjuju koncentraciju triglicerida i povećavaju koncentraciju HDL-a u pacijenata s trigliceridima višim od 250 mg/dl i sniženim serumskim HDL-om. Povišenje HDL-a za 5-15% dodatni je protektivni učinak ove skupine (17).

1.1.3. Farmakokinetika

Apsorpcija statina ovisi o njihovoj topljivosti. Lipofilni lijekovi poput atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, pitavastatina i lovastatina brže se apsorbiraju od hidrofilnih poput rosuvastatina i prasuvastatina. Atorvastatin se u cijelosti apsorbira nakon primjene, ali zbog izraženog metabolizma prvog prolaza ima nisku bioraspoloživost (12%). Općenito, najveću bioraspoloživost ima pitavastatin (60%), a najmanju simvastatin (<5%). Simvastatin i lovastatin su prolijekovi koji se aktiviraju hidrolizom (18).

Distribucija različitih statina također varira. Svi statini osim pravastatina imaju visoku vezanost za proteine plazme (PPB). Lipofilni statini lagano ulaze u stanice pasivnom difuzijom i distribuiraju se u razna periferna tkiva, dok hidrofilni statini poput rosuvastatina i prasuvastatina zahtijevaju proteinske nosače kako bi ostvarili svoj hipolipemični učinak (18).

CYP3A4 ima ključnu ulogu u metabolizmu atorvastatina, lovastatina i simvastatina. Fluvastatin se metabolizira pomoću CYP2C9. Rosuvastatin se metabolizira u manjoj mjeri pomoću CYP2C9 i CYP2C19. OATPB1 (poliprotein koji prenosi organske anione) igra ulogu u eliminaciji atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina, pitavastatina i pravastatina, dok je OATPB3 uključen u eliminaciju rosuvastatina, fluvastatina i pravastatina (18).

Statini se opsežno metaboliziraju, a količina statina izlučenih u nepromijenjenom obliku kroz bubrežnu eliminaciju je mala. Iznimka je rosuvastatin koji se ne podvrgava ekstenzivnom metabolizmu i izlučuje se nepromijenjen urinom i fecesom. Fluvastatin, lovastatin, pravastatin i simvastatin imaju prilično kratak poluživot. Ove lijekove treba primjenjivati navečer ili kao formulaciju s produljenim otpuštanjem (za fluvastatin ili lovastatin) kako bi se povećala njihova učinkovitost. Nasuprot tome, atorvastatin i rosuvastatin imaju dulji poluživot i mogu se primijeniti u bilo koje doba dana (18).

1.1.4 Nuspojave

S obzirom na to da lijekovi iz skupine statina, posebice atorvastatin, spadaju među najpropisivanije lijekove na svijetu (19), od velike je važnosti provjeriti njihovu sigurnost, odnos rizika i koristi te potencijalne nuspojave. Iako je u raznim istraživanjima dokazana sigurna primjena statina (20,21), kao i kod svih lijekova, postoje određene nuspojave. Među najčešće spadaju razne nuspojave vezane uz mišićnu funkciju poput asimptomatske miopatije, simptomatske miopatije, te u nekih težih slučajeva i rhabdomiolize (22).

Točan uzrok mišićnih simptoma, u stranoj literaturi nazvanih SAMS (mišićni simptomi vezani uz statine), nije poznat. Pretpostavlja se kako su za simptome odgovorni mitohondrijska disfunkcija i nemogućnost stvaranja dovoljne količine energije. Drugi mogući mehanizmi koji objašnjavaju statinsku miopatiju su smanjeni sarkolemalni kolesterol i izoprenoidi uključeni u apoptozu mišićnih vlakana (23).

Osim navedenih mišićnih nuspojava, dokazan je i porast jetrenih transaminaza, doduše reverzibilan i povremen. U pacijenata sa metaboličkim sindromom dokazana je veća šansa za razvoj šećerne bolesti tipa 2, međutim, korist radi zaštite od kardiovaskularnih incidenata nadjačava spomenuti rizik. Početna zabrinutost vezana uz utjecaj na bubrežnu funkciju, kognitivne sposobnosti pa čak i povezanost sa razvojem tumora opovrgnuta je novijim istraživanjima (24).

1.1.5. Klasične indikacije

Kao što je već napomenuto, statini snižavaju koncentracije ukupnog kolesterola, lipoproteina niske gustoće i triglicerida dok povećavaju koncentracije lipoproteina visoke gustoće. Statini koje je odobrila FDA uključuju atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, lovastatin i pitavastatin.

Kliničari već dugo koriste statine za liječenje hiperkolesterolemije, hiperlipoproteinemije i hipertrigliceridemije. Uglavnom se primjenjuju za primarnu i sekundarnu prevenciju koronarne arterijske bolesti (25).

Indikacije za statine koje je odobrila FDA su:

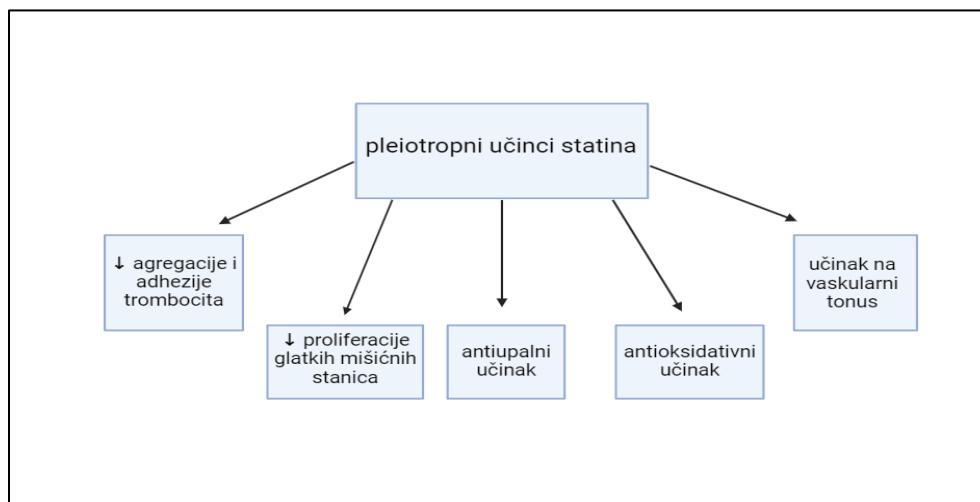
- Hiperlipidemija i mješovita dislipidemija
- Primarna disbetalipoproteinemija (hiperlipoproteinemija tipa III)
- Hipertrigliceridemija
- Ateroskleroza
- Primarna prevencija koronarne arterijske bolesti
- Sekundarna prevencija u bolesnika s preboljenom koronarnom arterijskom bolesti
- Pedijatrijski bolesnici s obiteljskom hiperkolesterolemijom
- Odrasli bolesnici s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (25).

1.1.6. Pleiotropni učinci

Od njihova otkrića sedamdesetih godina prošlog stoljeća statini se uspješno koriste za regulaciju metabolizma lipida u svrhu smanjenja broja kardiovaskularnih incidenata. Redovito se nalaze na listama najčešće propisanih lijekova na globalnoj razini (26). Kada se pogleda stanje u Republici Hrvatskoj, situacija je slična. Prema izvješću HALMED-a iz 2022. godine, lijek s drugom najvećom potrošnjom u 2022. godini prema DDD/1000/dan bio je upravo inhibitor HMG-CoA reduktaze, točnije atorvastatin (27). S obzirom na veliku količinu pacijenata koji provode više godina na terapiji statinima, ne iznenađuje činjenica kako su se s vremenom počeli otkrivati i neki dodatni učinci ovih lijekova. Radi se o pleiotrovnim učincima.

Opisano je kako statini ostvaruju svoju glavnu funkciju povećanjem broja LDL receptora. Usporedbom učinka drugih lijekova s istim mehanizmom djelovanja te vremenom potrebnim za postizanje učinka, jasan je zaključak kako u djelovanju statina moraju posredovati i neki dodatni mehanizmi. Jedna meta-analiza 33 ispitivanja pokazala je kako nekoliko terapija koje povećavaju aktivnost LDL receptora uzrokuju slično snižavanje LDL-a kao i statini (28). Bitna razlika je što terapije bez statina često zahtijevaju više vremena da bi se postigla kardiovaskularna korist. Tri su istraživanja proučavala učinak drugih terapija: primjene kolestiramina (29), kiruške kontrole parcijalnom „bypass“ operacijom ileuma (30) te primjene ezetimiba (31). Navedene terapijske opcije redom su pokazivale učinak za 7.4, 9.7 te 9 godina. Za usporedbu, većina istraživanja na statinima dokazala je terapijski učinak unutar 5 godina (32).

Raznim istraživanjima dokazano je nekoliko učinaka statina, uključujući njihov učinak na agregaciju i adheziju trombocita, smanjenje proliferacije glatkih mišićnih stanica, vaskularni tonus te njihova antiupalna i antioksidativna svojstva (33).



Slika 2. – Pleiotropni učinci statina.

Učinak statina na funkciju trombocita na jednostavan je način predočen u istraživanju koje je pokazalo trombocitnu hiperaktivnost nakon prekida terapije cerivastatinom (34). Postoji nekoliko molekularnih mehanizama za koje se pretpostavlja da posreduju u inhibiciji trombocitne funkcije. Jedan od mogućih učinaka je inhibicija fosforilacije trombocitne fosfolipaze A2 (PLA2) i posljedično signalnog puta MAP kinaze, što rezultira smanjenjem intracitoplazmatskog otpuštanja kalcija i inhibicijom sinteze tromboksana A2 (TXA2)(35,36). Novija istraživanja također sugeriraju moguću interakciju između statina i jezgrenih transkripcijskih faktora kao što su receptori aktivirani proliferatorom peroksisoma (PPAR) (37). Primjećeno je da terapija simvastatinom modulira PPAR alfa i PPAR gama puteve. Ove makromolekule utječu na aktivnost brojnih drugih staničnih medijatora kao što su AKT, cAMP, ERK, p38 i MAPK, te na koncentraciju citoplazmatskog Ca, što ukupno dovodi do značajnog slabljenja aktivnosti trombocita (38,39). Nadalje, statini mogu smanjiti agregaciju trombocita inhibicijom aktivacije enzima nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) oksidaze. Aktivnost ovog enzima je bitna za proizvodnju izoprostana, koji je odgovoran za aktivaciju trombocita. Stoga bi inhibicija NADPH oksidaze dovela do značajnog slabljenja regrutiranja i aktivnosti trombocita (40–42). Navedeni su samo neki od molekularnih mehanizama koji povezuju terapiju statinima i utjecaj na aktivaciju trombocita. Bitno je napomenuti da će različiti lijekovi iz skupine statina različito djelovati na trombocitnu agregaciju i adheziju. Promjenjiv utjecaj koji različiti statini mogu imati na gore spomenute puteve određen je njihovim različitim molekularnim sastavom, a ponajviše time jesu li molekule hidrofilne ili lipofilne prirode (43).

Endogena NO-sintaza je drugo ciljno mjesto djelovanja statina odgovorno za njihove pleiotropne učinke. S obzirom da smanjenje kolesterola samo po sebi poboljšava funkciju endotela, moglo bi se pretpostaviti kako je pozitivan učinak statina na funkciju endotela rezultat isključivo glavnog učinka statina, odnosno povećane ekspresije LDL receptora u jetri. Međutim, poboljšanje funkcije endotela se u nekim slučajevima događa prije značajnog smanjenja razine kolesterola u serumu. Osim toga, dokazano je da Ezetimib, iako djeluje na razinu kolesterola u serumu, neće imati jednake učinke na endotelnu funkciju kao statini (44). Prije razmatranja učinka statina na eNOs, potrebno je proučiti njihov utjecaj na izoprenoide. Statini blokiraju sintezu izoprenoidnih međuprodukata kao što su farnesilpirofosfat (FPP) i geranilgeranilpirofosfat (GGPP)(45). FPP i GGPP su bitni za posttranslacijsku modifikaciju raznih proteina, uključujući male proteine koji vežu GTP i pripadaju obitelji Ras, Rho, Rap i Rab GTP-aze. Općenito, modifikacija s FPP-om je neophodna za pravilnu funkciju proteina obitelji Ras, dok je GGPP potreban za proteine obitelji Rho (46). Povišenje aktivnosti eNOS statinima može se pripisati produljenju poluživota eNOS mRNA(47). GGPP će poništiti spomenuto produljenje poluživota eNOS mRNA, ali FPP neće, što ukazuje na uključenost malih GTPaza iz Rho obitelji u ovaj proces (48). Važan nizvodni posrednik

Rho je aktivacija ROCK puta. Nedavne studije pokazuju da ROCK također može regulirati stabilnost eNOS mRNA (49). Nadalje, izravna inhibicija ROCK inhibitorima kao što su hidroksifasudil i Y27632 povećava poluživot i ekspresiju eNOS mRNA (50). Opisanim molekularnim mehanizmima statini preko kompleksne interakcije sa nekoliko signalnih puteva povećavaju aktivnost endogene NO sintaze i na taj način doprinose stabilizaciji endotela i vaskularnog tonusa (51).

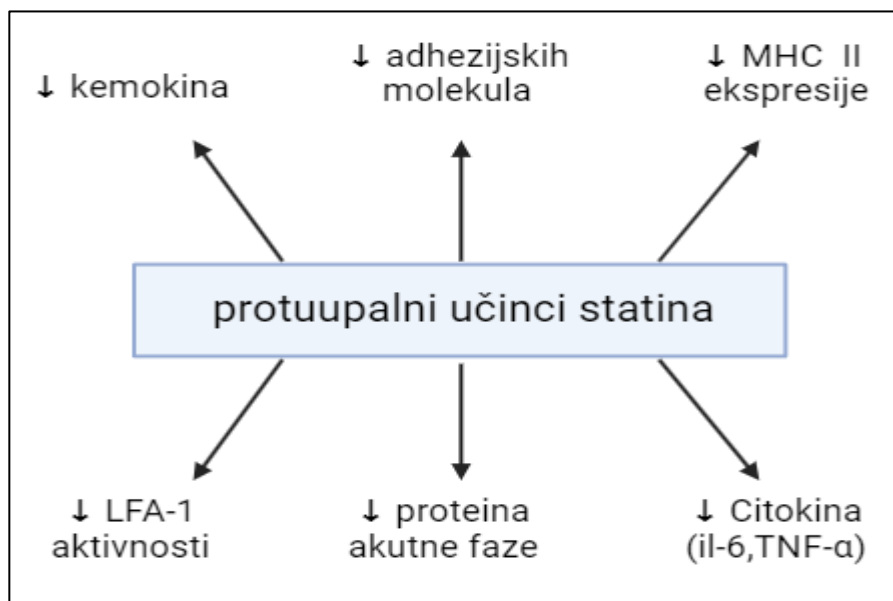
Opisani učinak na sintezu izoprenoidnih molekula mogao bi biti ključan i u sljedećem pleiotropnom učinku statina, odnosno njihovom djelovanju na proliferaciju glatkih mišićnih stanica. Statini uobičajeno usporavaju spomenutu proliferaciju, međutim, taj se učinak može umanjiti dodatkom izoprenoidnih derivata. Važno je napomenuti da je spomenuti učinak statina na glatke mišićne stanice još uvijek relativno neistražen, te su potrebna nova istraživanja kako bi se do kraja objasnila povezanost statina s inhibicijom izoprenoida, apoptozom i smanjenom proliferacijom glatkih mišićnih stanica (52).

Antioksidativni učinak još je jedan kompleksan pleiotropan učinak statina za čije će potpuno razumijevanje biti potrebna daljnja istraživanja. Jedan od mogućih mehanizama je signalni put Nrf2/HO-1, zaštitni antioksidativni put koji ima važnu ulogu u uklanjanju okolišnih i endogenih stresora. Statini mogu značajno povećati aktivnost vezanja DNA Nrf2 i inducirati ekspresiju njegovih ciljnih gena, kao što su HO-1 i GPX, čime štite stanice od oksidativnog stresa (53). Osim navedenog, regulacijom oksidacijskih putova koji kontroliraju aktivnost NADPH oksidaze, mijeloperoksidaze i endotelne sintaze dušikovog oksida (54), statini na nekoliko načina pridonose smanjenju oksidativnog stresa organizma (55).

Nakon spomenutih učinaka statina i osnova njihovih molekularnih mehanizama, ostaju svojstva statina čije bi bolje razumijevanje moglo imati najveću primjenu u liječenju širokog spektra bolesti. Radi se o antiupalnim svojstvima. Mnogobrojna istraživanja dokazala su ulogu statina u regulaciji i smanjenju upale.

Kao i kod već spomenutih svojstava, i u antiupalnom djelovanju statina, inhibicija sinteze izoprenoida igra ključnu ulogu. Ova inhibicija rezultira smanjenom aktivacijom malih GTP-vezujućih proteina, koji su ključni u intracelularnim upalnim signalnim putevima. Posljedično, upalni signalni putovi kao što su nuklearni faktor kappa B (NFkB), mitogenom aktivirane protein kinaze (MAPK) i fosfatidilinozitol-3 kinaze (PI3K), koje obično aktiviraju izoprenilirane protein kinaze, su smanjene aktivnosti. To dovodi do djelomične inhibicije ekspresije citokina, proteina akutne faze, kemokina, adhezijskih molekula i enzima u prisutnosti statina (56). Statini također

utječu na funkciju leukocita inhibicijom antigena povezanog s funkcijom limfocita (LFA-1) (57), koji ima značajnu ulogu u adheziji i aktivaciji limfocita. Još je jedan učinak i smanjena ekspresija Toll-like receptora 4 (TLR4), bitnih medijatora raznih upalnih signalnih puteva (58). Dokazan je i učinak statina na smanjenje adhezencije leukocita na endotel (59), kao i na smanjenje razine kemokina MCP-1 i citokina il-6 (60). Svi nabrojani mehanizmi doprinose ukupnom antiupalnom učinku.



Slika 3 - Protuupalni učinci statina.

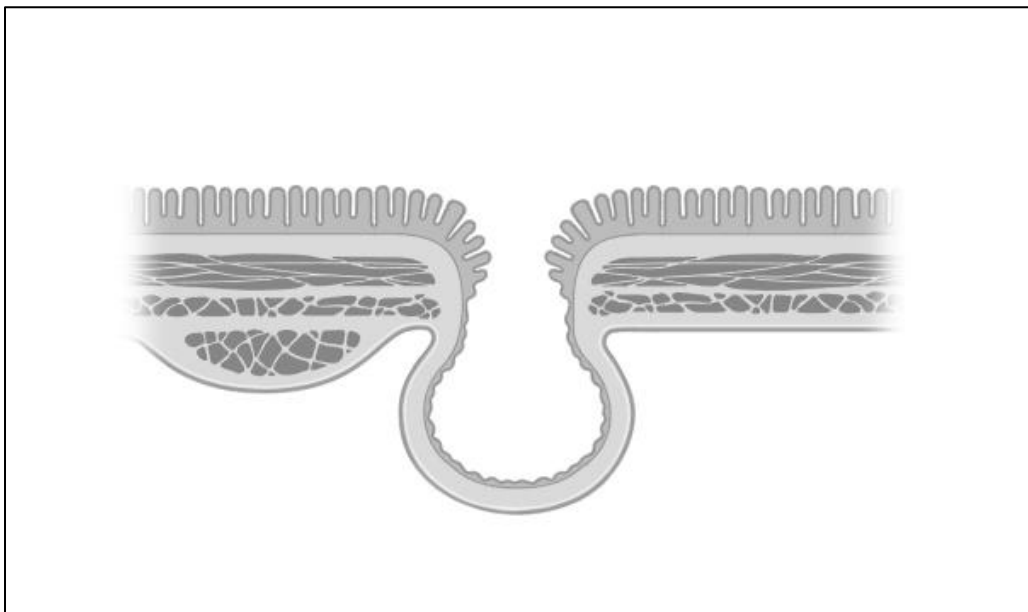
Temeljem navedenih osobina statina i mogućnosti njihove primjene izvan tradicionalnih okvira kao lijekova za primarnu i sekundarnu prevenciju aterosklerotske bolesti, provedena su istraživanja koja su pokušala povezati određen klinički entitet i utjecaj terapije statinima na njegov ishod. Tako se istraživalo o utjecaju terapije statinima na ishod sepse (61), upale pluća (62), upalne bolesti crijeva (63), te kroničnog rinosinuitisa (64). U vrijeme pandemije također se istražilo i utjecaj terapije na ishod zaraze COVID-19 virusom (65).

1.2. Divertikuloza, divertikularna bolest, divertikulitis

1.2.1. Definicija

Divertikuli kolona su vrećasta izbočenja stijenke ili dijela stijenke debelog crijeva. Podijeljeni su na kongenitalne (prave) divertikule, koji uključuju sve slojeve stijenke kolona, te stečene (lažne) divertikule, kod kojih dolazi do protruzije sluznice i podsluznice. Pojam divertikuloza koristi se kada su divertikuli prisutni u dijelu ili duž cijelog debelog crijeva, ali bez znakova upale, krvarenja ili drugih komplikacija. Divertikularna bolest, s druge strane, obuhvaća stanja u kojima su divertikuli povezani s određenim simptomima i/ili komplikacijama. Jedna od mogućih komplikacija je akutni divertikulitis (66).

Akutni divertikulitis predstavlja upalu jednog ili više postojećih divertikula debelog crijeva. Postoje dvije podvrste akutnog divertikulitisa. Prvi je nekomplicirani divertikulitis, gdje nema razvoja apscesa, fistula ili perforacije, već je karakteriziran lokalnom upalom koja je ograničena na stijenku debelog crijeva. Kod kompliciranog divertikulitisa, s druge strane, dolazi do stvaranja apscesa, opstrukcija, striktura, fistula ili perforacije, što može dovesti do peritonitisa (67).



Slika 4. – Divertikul kolona.

1.2.2. Epidemiologija

Divertikuli debelog crijeva rijetki su u osoba mlađih od 30 godina, ali prevalencija u zapadnih zemalja približava se 50 % u dobi od 60 godina (68). Tradicionalno je prevalencija veća u razvijenim državama, no zbog imigracije i globalizacije ta razlika postepeno se smanjuje (69). Zanimljiva je i različita anatomska lokacija divertikula ovisna o rasi pacijenta. Pokazalo se kako je u zapadnjačkoj kulturi najčešća lokacija silazni kolon, dok je u azijskoj populaciji predominantno mjesto uzlazni kolon (70). Kada se gleda razvoj divertikulitisa u osoba sa divertikulozom, starija istraživanja koja prethode rutinskoj upotrebi fleksibilne kolonoskopije procjenjivala su taj broj na 10–25% (71). Novija istraživanja pokazuju kako je broj razvijenih divertikulitisa zapravo niži i iznosi otprilike 5% (72). Što se tiče razlike među spolovima, ona ovisi o dobi. Do 6. desetljeća života muškarci će imati veću šansu za razvoj divertikulitisa, dok je u starijih pacijenata rizik veći među ženama (73). I drugi faktori mogu utjecati na pojavu divertikulitisa. Tako se pokazala veća stopa hospitalizacija u osoba iz urbanih područja (74), kao i u onih nižeg socioekonomskog statusa (75).

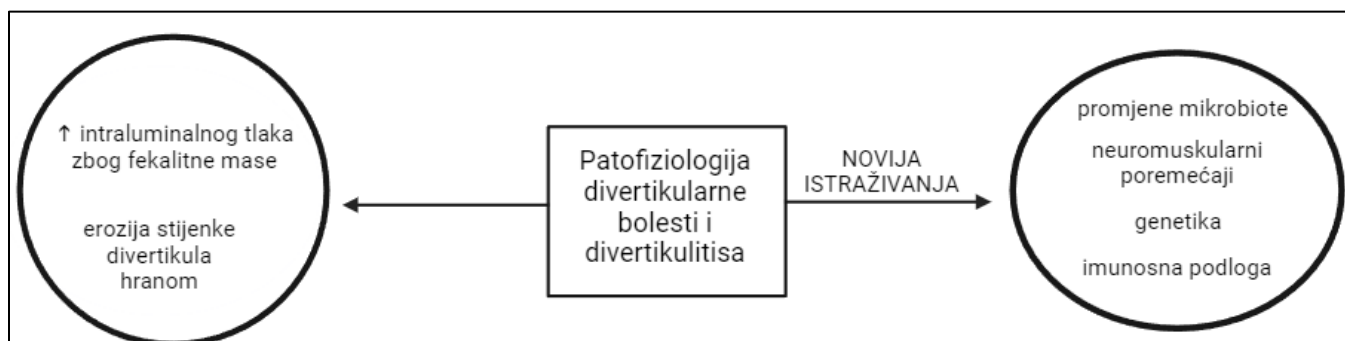
1.2.3. Etiopatologija

Mehanizam nastanka divertikuloze i akutnog divertikulitisa predmet je brojnih istraživanja. Otkriveno je mnogo različitih faktora koji bi mogli imati ulogu u nastanku ovih stanja, te su razvijene mnoge teorije o patofiziološkom mehanizmu divertikularne bolesti.

Čimbenici rizika koji povećavaju šanse za razvoj divertikulitisa su isti kao i oni povezani s divertikulozom. Čini se da prehrana igra značajnu ulogu. Prehrana s malo vlakana, puno masti i crvenog mesa može povećati rizik od razvoja divertikuloze i mogućeg divertikulitisa. Poznato je da pretilost i pušenje povećavaju mogućnost divertikulitisa i divertikularnog krvarenja. Konačno, izloženost nekim lijekovima, uključujući nesteroidne protuupalne lijekove (NSAID), steroide i opijate, povezana je s divertikulitisom. Unatoč široko prihvaćenom mišljenju, orašasti plodovi, sjemenke i kokice nisu povezani s povećanim rizikom od divertikuloze, divertikulitisa ili divertikularnog krvarenja (76,77).

Neke od najranijih teorija o nastanku akutnog divertikulitisa objašnjavale su da začepljenje divertikuluma debelog crijeva fekalitima dovodi do povećanog pritiska unutar divertikuluma i naknadne perforacije. Kasnije se tvrdilo da čestice hrane dovode do erozije zida divertikula, što uzrokuje žarišnu upalu i nekrozu regije, što dalje dovodi do perforacije. Mikroperforacije se lako šire na okolno mezenterijsko masno tkivo, što može rezultirati stvaranjem lokalnog apscesa, fistulizacijom susjednih organa ili crijevnom opstrukcijom (78). Opisani patofiziološki mehanizmi objašnjavaju zašto je kroz povijest preporučivana dijeta siromašna biljnim vlaknima, sjemenkama, orašastim plodovima te općenito teže probavljivom hranom. Smatralo se da su upravo te namirnice posebno opasne za začepljenje divertikula fekalitnom masom. U novije vrijeme promijenio se pogled na utjecaj prehrane, te novija istraživanja zagovaraju hranu bogatu vlaknima kao zaštitni faktor za divertikularnu bolest, zbog pozitivnog učinka na redovitost stolice i crijevnu peristaltiku (79).

Navedene teorije o začepljenju fekalitnom masom i povećanom intraluminalnom tlaku objašnjavaju razvoj divertikulitisa iz već postojeće divertikuloze, ali ne govore mnogo o patofiziološkom mehanizmu same divertikuloze i divertikularne bolesti. Novija istraživanja se detaljnije bave ovom problematikom. Među ostalim, istražuje se utjecaj genetskih čimbenika, promjena u crijevnoj mikrobioti, promjena u neuromuskulaturi kolona te upale.



Slika 4. – Teorije nastanka divertikularne bolesti i divertikulitisa.

Kao i kod svih multifaktorijalnih bolesti, istraživanje utjecaja genetike ključno je za razumijevanje nastanka divertikularne bolesti i njenih komplikacija. U tu svrhu provedene su dvije velike skandinavke studije. Uspoređivana je incidencija divertikularne bolesti među monozigotnim i dizigotnim blizancima, kao i rizik brata ili sestre oboljele osobe u odnosu na opću populaciju. Pokazalo se da je rizik veći kod monozigotnih blizanaca oboljelih osoba u usporedbi s dizigotnim

blizancima. Također, rizik za oboljenje kod braće ili sestara oboljelih osoba veći je u odnosu na rizik u općoj populaciji. Spomenute studije procijenile su da genetski faktori mogu objasniti 40 do 50 % rizika za razvoj divertikularne bolesti (80,81).

Promjene u crijevnoj mikrobioti uključene su u patogenezu mnogih crijevnih poremećaja. Nekoliko istraživanja podupire moguću ulogu crijevne mikrobiote u divertikulitisu. Čimbenici prehrane i načina života koji mogu potaknuti promjene u crijevnom mikrobiomu jednaki su onima koja su povezani s upalom sluznice i divertikulitisom. Na primjer, pretilost i zapadnjački obrazac prehrane povezani su sa smanjenom mikrobiološkom raznolikošću u crijevima i promjenama u sastavu mikrobioma i njegovim funkcijama (82). S druge strane, prehrana bogata vlaknima povećava raznolikost i bogatstvo mikrobioma crijeva (83). Druga zanimljiva poveznica između crvijeve mikrobiote i nastanka divertikulitisa predočena je u globalnoj razlici u prevalenciji divertikularne bolesti koja odražava geografske razlike u sastavu crijevnih mikroba (84). Potrebna su novija istraživanja kako bi se detaljnije razjasnio točan odnos između sastava crvijeve mikrobiote i patofiziologije nastanka divertikularne bolesti.

U novije se vrijeme istražuje i moguća povezanost između promjena u neuromuskularnoj funkciji probavnog sustava i nastanka divertikularne bolesti. Promjene u enteričkom živčanom sustavu, vezivnom tkivu, glatkom mišićju i motilitetu debelog crijeva doprinose razvoju divertikuloze i funkcionalnih simptoma u kontekstu divertikuloze (85). Manje je jasno jesu li neuromotorni poremećaji uključeni u razvoj divertikulitisa. Rana pojava divertikuloze javlja se kod pacijenata s poremećajima vezivnog tkiva, što podupire ulogu defekata vezivnog tkiva u nastanku divertikuloze (86,87). Utvrđene su promjene u sastavu i sadržaju kolagena, kao i u metabolizmu vezivnog tkiva u debelom crijevu pacijenata s divertikulozom (88). Smanjeni broj ganglijskih i neuronskih stanica (89), kao i neuravnoteženost neurotrofnih faktora i neuropeptida poput serotonina i acetilkolina, također se nalaze kod pacijenata s divertikularnom bolesti (90,91). Treba napomenuti kako nije do kraja razjašnjeno jesu li ove neuromuskularne promjene prisutne prije formiranja divertikuloze i divertikulitisa, te stoga doprinose razvoju bolesti, ili su rezultat procesa koji se događaju nakon formiranja divertikuloze (92).

Već je napomenuto kako zastoj fekalita i erozija stijenke divertikula može dovesti do upalne reakcije divertikula, odnosno divertikulitisa. Uloga imunskog sustava u divertikulitisu po tom je principu jednaka onoj koju imunski sustav ima u stvaranju lokalne upale bilo gdje u organizmu. Međutim, posljednjih je godina nekoliko istraživanja ukazalo na moguću opsežniju ulogu upalnih mehanizama u nastanku ne samo divertikulitisa, već i same divertikuloze i divertikularne bolesti. Proučavala se disregulacija upalnih medijatora sluznice u pacijenata sa divertikularnom bolesti.

U odnosu na asimptomatske pacijente, biopsije dobivene iz sigmoidnog kolona pacijenata s nekomplikiranom simptomatskom divertikularnom bolesti (SUDD) pokazale su povećanu gensku ekspresiju proupalnih citokina faktora tumorske nekroze-alfa (TNF- α) i interleukina-6 (IL-6) (93). Druga je skupina istraživača u sličnom istraživanju izvjestila kako sluznički TNF- α ima najvišu ekspresiju kod simptomatskih pacijenata, dok se ista smanjuje se tijekom remisije. U istom je radu istraživana i ekspresija FGF i syndecan-1. Za ove molekule s poznatim ulogama u upalnom procesu dokazan je sličan obrazac ekspresije (94). U prilog povezanosti upalnih procesa i razvoju divertikularne bolesti govore i nađene povećane razine određenih makrofaga (95), kao i češća pojavnost polimorfizma TNFSF15 gena (96). Također je nađena i slična ekspresija određenih molekula u pacijenata sa Chronovom bolesti i onih sa epizodom akutnog divertikulitisa (97). U cilju detaljnije analize uloge upale u nastanku bolesti, jedna je istraživačka skupina provela RNA-sekvenciranje koristeći resektirano tkivo sigmoidnog kolona pacijenata s mirnom bolešću. Iako tkivo nije pokazivalo vidljive znakove upale, kako urođeni tako i stečeni imunوسيni putevi bili su aktivniji u pacijenata s divertikulitisom u usporedbi s kontrolama bez divertikuloze. Identificirali su četiri imunoregulacijska centralna gena: RASAL3, PTPRC, INPP5D i SASH3 koji su bili povezani s divertikulitisom (98). Sva su navedena istraživanja pridonjela razumijevanju upalne podloge divertikularne bolesti, te sugeriraju da je divertikularna bolest povezana s disregulacijom imunološkog sustava.

Daljnja istraživanja svakog od navedenih mehanizama pridonjeti će stvaranju jasnije slike o podlozi nastanka ovih kompleksnih multifaktorijskih kliničkih entiteta.

1.2.4 Klinička slika

Divertikularna upala obuhvaća cijeli spektar kliničkih manifestacija divertikularne bolesti. Razlikujemo dvije vrste divertikulitisa: nekomplikirani i komplicirani. Komplicirani tip se razvija kod 10% pacijenata. Nekomplirani divertikulitis nije praćen razvojem apscesa, perforacije ili fistule. Kod nekompliranog divertikulitisa, klinička slika se razvija naglo s bolovima (najčešće u donjem lijevom kvadrantu), ponekad opstipacijom i proljevom, ali bez povraćanja. Povremeno je klinički opipljiva tvrda masa na segmentu debelog crijeva zahvaćenom divertikulitisom, najčešće na sigmoidnom dijelu. Upalni proces je ograničen na segment debelog crijeva, bez zahvaćanja peritoneuma, zbog čega bolesnik nema znakove peritonitisa pri kliničkom pregledu. Formiranje apscesa praćeno je visokom temperaturom i peritonealnom iritacijom dijela trbušne stijenke u

projekciji zahvaćenog dijela debelog crijeva. Najteži oblici kompliciranog divertikulitisa povezani su s formiranjem kolovezikalnih i/ili kolovaginalnih fistula. Kolovezikalne fistule češće se javljaju kod muškaraca i kod žena koje su podvrgnute histerektomiji, jer maternica predstavlja anatomske barijere između debelog crijeva i mokraćnog mjehura. U bolesnika s kolovezikalnim fistulama česte su infekcije mokraćnog sustava, što karakterizira suprapubična bol, učestalo mokrenje, disurija, polakisurija i piurija. Može doći do prolaska plina kroz uretru. Kolovaginalne fistule mogu uključivati prolaz stolice i plinova kroz rodnicu, s upalnim promjenama na sluznici rodnice i okolnoj koži u obliku crvenila i celulitisa. Fistule se mogu javiti i na drugim mjestima, ovisno o segmentu debelog crijeva zahvaćenom upalom. Kroz tako stvorene fistulozne kanale stolica će se spontano evakuirati. U slučaju makroperforacije stijenke divertikularnog kolona, bolesnici se javljaju s difuznom boli praćenom iritacijom peritoneuma. U rekurentnim epizodama divertikulitisa, segmenti debelog crijeva mogu se suziti, što se u kasnijem stadiju manifestira znakovima crijevne opstrukcije i svim pripadajućim simptomima (99).

1.2.5. Dijagnoza i stupnjevanje bolesti

Opisana klinička slika može pobuditi sumnju na dijagnozu divertikularne bolesti ili razvoj akutnog divertikulitisa. Dijagnoza se potvrđuje laboratorijskom i slikovnom dijagnostikom.

Kod nekomplicirane divertikularne bolesti nema odstupanja u vrijednosti leukocita i CRP-a, dok su kod razvoja akutnog divertikulitisa te vrijednosti povišene. Bol u donjem lijevom kvadrantu i porast CRP-a iznad 50 mg/l su indikacija za slikovnu obradu radi sumnje na akutni divertikulitis. U bolesnika s apscesnim kolekcijama, razina CRP-a će znatno porasti (više od 100 mg/l). Kod akutnog krvarenja iz divertikula, vrijednosti leukocita, eritrocita, hemoglobina i hematokrita ovise o intenzitetu i trajanju krvarenja (100).

Slikovna dijagnostika osim dijagnostičke vrijednosti koristi i za određivanje stupnja bolesti. Postoji nekoliko klasifikacija divertikularne bolesti, no najraširenija je modificirana klasifikacija po Hincheyju, uz koju se vežu i preporuke za liječenje prema svim dostupnim smjernicama.

Nativna rendgenska snimka abdomena u slučaju perforacije stijenke može prikazati slobodni zrak intraabdominalno, te aerolikvidne razine kod ileusa. Primjena rendgenske snimke uz transrektalnu primjenu gastografina danas je rjeđe u uporabi, zbog mogućeg izlaska kontrasta iz crijevnog lumena u slučaju perforacije. Primjenom transabdominalnog ultrazvuka moguće je

prikazati organiziranu kolekciju tekućine, slobodnu intrabdominalnu tekućinu, te spastičan i zadebljan kolon. Osjetljivost UZV-a za akutni divertikulitis varira od 33 do 78%. Zlatni standard za dijagnozu akutnog divertikulitisa jest MSCT s intravenskim kontrastom, koji pruža najjasniji prikaz strukture stijenke kolona, kao i mikroperforacije stijenke s reaktivnim zamućenjem okolnog masnog tkiva, uz osjetljivost do 98% (101).

Stadij prema Hincheyu	Kriterij	Terapijski pristup
I.	manji apscesi uz stijenku kolona i mezenterij (<4cm) i zamućenje masnog tkiva	intravenska primjena antibiotika
II.	apscesi promjera većeg od 4 cm	intravenska primjena antibiotika + drenaža apscesa
III.	fibrinopurulentni peritonitis	laparoskopska drenaža i lavaža, hemikolektomija s prim. anastomozom ili ↓
IV.	sterkoralni peritonitis	Hartmannova operacija

Slika 5. – Modificirana klasifikacija po Hincheyu.

1.2.6. Liječenje

Pri kliničkoj prezentaciji, akutni divertikulitis može se liječiti ambulantno ili bolnički. Prema preporukama Američkog društva za kolon i rektum, pacijenti koji ne mogu oralno unositi tekućinu, imaju prekomjerno povraćanje, pokazuju znakove peritonitisa, imunokompromitirani su ili su u poodmakloj dobi trebali bi biti hospitalizirani. U ostalim slučajevima, akutni divertikulitis može se liječiti ambulantno. Standard skrbi za ambulantno liječenje uključuje mirovanje crijeva, povećani unos tekućine te oralnu antibiotsku terapiju koja pokriva gram-negativne bakterije i anaerobe. Najčešći režim uključuje kinolone (ciprofloksacin) ili sulfonamide (trimetoprim/sulfametoksazol) u kombinaciji s metronidazolom (ili klindamicinom, ako pacijent ne podnosi metronidazol) ili kombinaciju amoksicilin-klavulanat tijekom 7 do 10 dana. Bolničko liječenje divertikulitisa

zahtijeva intravensku antibiotsku terapiju, intravensku primjenu tekućine i olakšavanje boli. Antibiotici bi također trebali pokrivati gram-negativne bakterije i anaerobe i primjenjivati se tri do 5 dana prije prelaska na oralne antibiotike tijekom deset do 14 dana. Mirovanje crijeva je preporučljivo kod pacijenata koji zahtijevaju bolničko liječenje. Tipično, smanjenje temperature i poboljšanje leukocitoze trebalo bi se primijetiti tijekom dva do četiri dana hospitalizacije. Ukoliko izostanu, treba posumnjati na alternativnu dijagnozu ili komplikacije i razmotriti brzu kiruršku evaluaciju. Okvirno 15% pacijenata s akutnim divertikulitisom razvije apsces. Klinički, na formiranje apscesa treba posumnjati ako temperatura i leukocitoza ne popuste unatoč adekvatnoj intravenskoj antibiotskoj terapiji. Tijekom pregleda, osjetljiv abdomen i prisutnost mase ukazuju na moguće formiranje apscesa. Manji apscesi (2 cm do 3 cm) mogu se liječiti konzervativno intravenskim antibioticima. Veliki apscesi trebaju se drenirati perkutano pod nadzorom CT-a. Formiranje fistule je još jedna komplikacija akutnog divertikulitisa. Manje od 5% pacijenata razvije fistulu; međutim, uočena je kod oko 20% pacijenata koji su podvrgnuti kirurškom zahvatu zbog divertikulitisa. Najčešća je kolovezikalna fistula, koja se javlja u oko 65% slučajeva. Fekalurija je patognomonična za kolovezikalnu fistulu. Liječenje uključuje kirurški popravak fistule s primarnom anastomozom. Djelomična crijevna opstrukcija je moguća i može se liječiti konzervativno. Potpuna crijevna opstrukcija je rijetka u akutnom divertikulitisu. U slučaju perforacije, potrebno je kirurško liječenje (102).

1.2.7. Prognoza

Približno 15% pacijenata s akutnim divertikulitisom razvije komplikacije. Između 20% i 50% pacijenata razvije ponovljene epizode divertikulitisa. Ponovljene epizode u pravilu ne povećavaju rizik od komplikacija. Mogu povećati rizik od fibroze, što dovodi do stvaranja suženja i naknadne opstrukcije. Neki pacijenti, približno 20%, razvit će kronične abdominalne bolove zbog kroničnog divertikulitisa niskog stupnja. Ti pacijenti mogu biti upućeni na elektivnu kolektomiju radi kontrole simptoma. Elektivni zahvati za divertikulitis povećani su za približno 30% od 1998. godine. Stopa smrtnosti kod nekompliciranog divertikulitisa je zanemariva uz odgovarajuću konzervativnu terapiju. Komplicirani divertikulitis koji zahtijeva kirurški zahvat može dovesti do smrti kod približno 5% pacijenata. Perforacija crijeva s posljedičnim peritonitisom povećava rizik od smrti na 20% (102).

2. Hipoteza

Prethodna terapija lijekovima iz skupine statina pozitivno utječe na trajanje, težinu i ishod akutnog divertikulitisa.

3. Ciljevi rada

Opći cilj ovog istraživanja je istražiti utjecaj statina na težinu epizode akutnog divertikulitisa.

Specifični ciljevi su :

- 1) Usporedba kliničkih, laboratorijskih i radioloških parametara u pacijenata prethodno liječenih statinima s pacijentima bez statina u terapiji
- 2) Utvrđivanje mogućeg pozitivnog učinka navedene terapije na tijek i ishod bolesti
- 3) Ukoliko postoji, određivanje stupnja potencijalnog pozitivnog učinka
- 4) Definiranje potencijalne primjene otkrivenih učinaka u kliničkoj praksi.

4. Ispitanici i metode

Provedeno je retrospektivno istraživanje u koje su uključeni pacijenti Objedinjenog hitnog bolničkog prijama Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Podaci su dobiveni pretragom baze podataka Bolničkog informacijskog sustava (BIS) u razdoblju od 1. siječnja 2023. do 1. siječnja 2024. godine, a uključeni su pacijenti kojima je u Hitnom prijemu postavljena dijagnoza akutnog divertikulitisa pretragom prema MKB šifri bolesti: K57 i prema ključnim riječima „diverticulitis“ (latinski) i „divertikulitis“ u dijagnozama. Za identificirane pacijente prikupljeni su demografski i klinički podaci kod pregleda u OHBP-u te podaci o tijeku i trajanju bolesti. Prikupljeni su podaci: spol i dob pri dijagnozi, trajanje simptoma prije dolaska u hitni prijam, prisutnost febriliteta prije prezentacije, podatak o abdominalnim operacijama prije prezentacije, anamneza divertikulitisa prije prezentacije, hospitalizacija zbog indeksne epizode divertikulitisa, trajanje hospitalizacije, postojanje komplikacija pri dijagnozi, potreba za kirurškim liječenjem, razvoj komplikacija nakon početka liječenja te potreba za hospitalizacijom ili kirurškim liječenjem u daljem tijeku liječenja. Za sve pacijente zabilježeni su podaci o najvišoj koncentraciji CRP-a i najvišoj leukocitozi tijekom obrade u OHBP-u i Hinchey procjena težine divertikulitisa prema radiološkom nalazu. Osim podatka o uzimanju statina, zabilježeni su podaci o uzimanju inhibitora protonske pumpe, nesteroidnih antireumatika, i spazmolitika prije prezentacije. Kao mogući dodatni čimbenici rizika za težinu akutnog divertikulitisa registrirani su: konzumacija alkohola i duhanskih proizvoda, imunosupresija i pretilost.

Podaci su prikupljeni u tablicu te analizirani pomoću statističkog programa MedCal® Statistical Software version 22.017 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). Rezultati su prikazani kao apsolutne i relativne frekvencije za kategorijske varijable, kao medijan s interkvartilnim rasponom za kontinuirane varijable. Za usporedbu su korišteni Hi-kvadrat test za kategorijske varijable te Willkoxson test i Kruskal-Wallis test prema potrebi za kontinuirane varijable.

Uparivanje na temelju zbira sklonosti (eng. *propensity score matching*) učinjeno je izračunom korelacijskih faktora za koje je ustanovljeno da su povezani s težinom bolesti: dob, uzimanje NSAR, pretilost, pušenje, anamneza divertikulitisa te je za svakog pacijenta izračunat zbir (skor) ovisno o prisutnosti pojedinih faktora. Svakom pacijentu koji je bio na terapiji statinima pridruženi je pacijent bez statina s najbližim zbirom ili dva pacijenta sa najbližim zbirom, uz uvjet da razlika uparenih zbirova nije bila veća od 5%.

5. Rezultati

U tablici 1. prikazane su istraživane varijable i usporedba istih kod pacijenata sa i bez statina u kroničnoj terapiji. Već su među demografskim podacima prisutne određene razlike. Kao što je i očekivano, pacijenti na terapiji statinima bili su nešto stariji (medijan dobi 71) od pacijenata bez statina (medijan dobi 61). Od svih pacijenata na stanima većina, odnosno 73.3%, bile su osobe ženskog spola.

Tablica 1. – Usporedba analiziranih parametara kod pacijenata sa i bez statina u terapiji.

osobina	Statini (n=36)	Bez statina (n=84)	p
Dob	71 (64.5-78)	61 (49-70)	p=0.0001
Spol (ž)	22 (73.3%)	44 (52.4%)	p=0.380
Trajanje simptoma	2 (1-3)	2 (1-3)	p=0.493
Febrilitet	10 (27.8%)	41 (48.8%)	p=0.033
NSAR	7 (19.4%)	6 (7.1%)	p=0.048
CRP	83.3 (50.8-109.5)	75.8 (48.6-138.5)	p=0.368
leukociti	11.7 (8.2-13.1)	11.9 (9.4-14.6)	p=0.132
Hospitalizacija	6 (16%)	29 (34%)	p=0.0495
Trajanje hospitalizacije	6 (5-8)	6 (5-7)	p=0.646
Operacijski zahvat	3 (8.5%)	13 (15.5%)	p=0.293
Divertikulitis ranije	9 (25%)	29 (34.5%)	p=0.306
Pušenje	6 (16.6%)	22 (26.2%)	p=0.260
Pretilost	6 (16.6%)	5 (5.9%)	p=0.063
Alkohol	0	4 (4.7%)	p=0.184
Abdominalne operacije	14 (38.9%)	31 (36.9%)	p=0.838

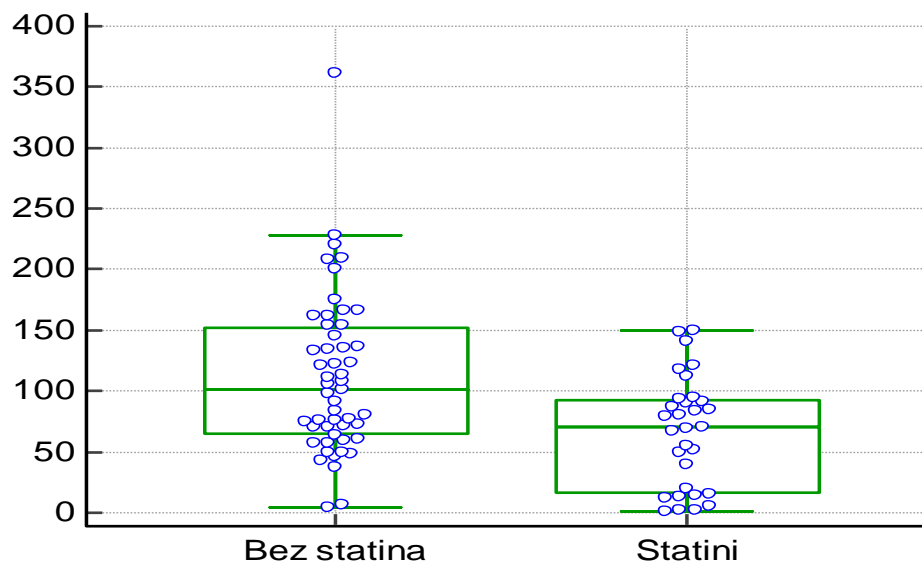
Od kliničkih pokazatelja prisutna je razlika u febrilitetu koji je nešto češći u pacijenata bez statina, dok se od laboratorijskih pokazatelja istaknula razlika u vrijednostima CRP-a (83.3 sa statinima, 75.8 bez statina). Od ostalih parametara pronađena je razlika i u stopi hospitalizacije, konzumaciji alkohola i duhanskih proizvoda, pretilosti te prisutnosti ranijih epizoda akutnog divertikulitisa.

Nakon uparivanja pacijenata određeni su pokazatelji težine bolesti, odnosno razina CRP-a i leukocita, te postotak hospitaliziranih pacijenata s trajanjem hospitalizacije.

Tablica 2. - Usporedba definiranih pokazatelja težine bolesti kod pacijenata sa i bez statina u terapiji nakon uparivanja pacijenata.

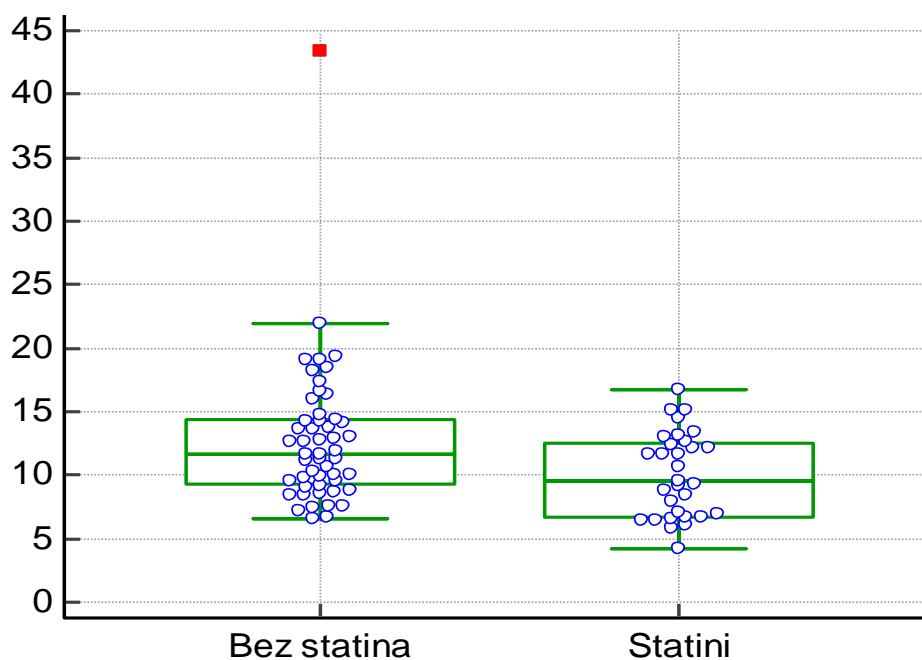
	Statini (n=31)	Bez statina (n=51)	p
CRP (mg/l)	71.0	101.1	0.0036
Leukociti (x10 ⁹ /L)	9.6	11.7	0.0140
Hospitalizacija	12.9%	35.3%	0.0274
Trajanje hospitalizacije (dani)	6	6	0.8293

Uočena je značajna razlika u razini CRP-a. Medijan u pacijenata na terapiji statinima iznosio je 71.0 mg/l u usporedbi sa 101.1 mg/l u skupini bez statina.



Slika 6. – Grafički prikaz distribucije vrijednosti CRP-a u skupinama pacijenata sa i bez statina u terapiji.

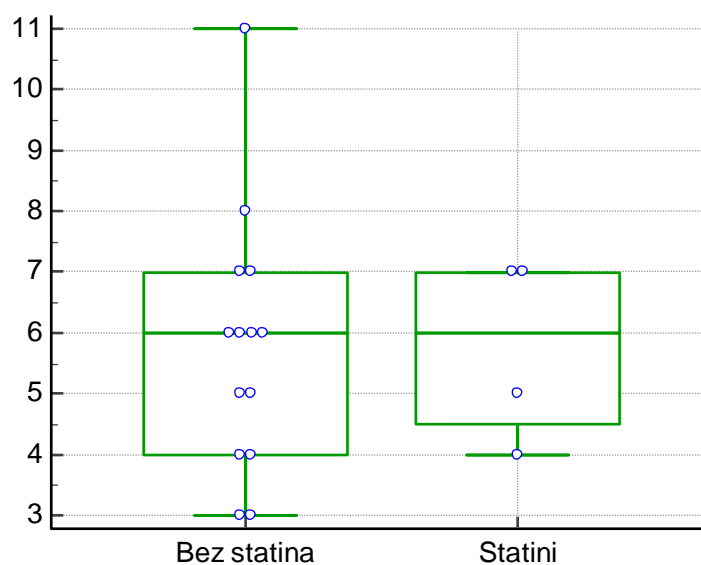
Nešto manja razlika zabilježena je u broju leukocita. Medijan pacijenata bez statina u terapiji iznosio je $11.7 \times 10^9/L$, dok je u pacijenata na statinima iznosio $9.6 \times 10^9/L$.



Slika 7. - Grafički prikaz distribucije vrijednosti leukocita u skupinama pacijenata sa i bez statina u terapiji.

Pri pogledu na postotak hospitaliziranih pacijenata u obje skupine također je vidljiva razlika. Među pacijentima na statinima hospitalizirano je njih 12.9%. Kod pacijenata bez statina u terapiji postotak hospitalizacije iznosi 35.3%.

U trajanju hospitalizacije nije pronađena razlika. Medijan trajanja hospitalizacije u obje skupine iznosi 6 dana.



Slika 8. – Usporedba trajanja hospitalizacije u pacijenata sa i bez statina u terapiji.

6. Rasprava

Prema rezultatima provedenog istraživanja moguće je povezati terapiju statinima s boljim ishodom i blažom kliničkom slikom akutnog divertikulitisa. U sva tri odabrana pokazatelja težine bolesti postoje razlike između dvije promatrane skupine.

Kada se usporede istraživanja koja su proučavala utjecaj statina na ishod drugih bolesti, nailazi se na slične rezultate. Tako je promatrana povezanost terapije statinima s tijekom izvanbolničke pneumonije, te je dokazan smanjen mortalitet u skupini pacijenata sa statinima u terapiji (62). Drugo istraživanje pokazalo je smanjenu pojavu crijevnih upalnih bolesti u pacijenata na terapiji statinima (63). S obzirom na nedavnu pandemiju posebno je zanimljivo istraživanje koje je proučavalo ulogu statina u pacijenata zaraženih korona virusom. I u toj je studiji pronađena protektivna uloga koju statini ostvaruju pomoću svojih protuupalnih, antitrombotskih i ostalih pleiotropnih učinaka (65).

Kako bi se dokazao pozitivan utjecaj statina na ishod bolesti bitno je odrediti pokazatelje težine bolesti. Pošto je akutni divertikulitis upalno stanje, razina CRP-a kao najšire korištenog markera upale nametnula se kao jasan izbor. Kao što je navedeno u rezultatima zabilježena je značajna razlika u razini CRP-a u pacijenata na statinima i pacijenata bez statina u terapiji. Navedena razlika govori u prilog ranije spomenutim protuupalnim učincima statina i njihovim utjecaju na specifični upalni klinički entitet poput akutnog divertikulitisa. Pri analizi broja leukocita kao sljedećeg promatranog laboratorijskog parametra uočava se manja razlika između dviju skupina. I ovaj je put skupina sa statinima imala nešto manje vrijednosti, međutim ta je razlika manja nego razlika u vrijednostima CRP-a. S obzirom da leukocitoza nije obavezan nalaz pri akutnome divertikulitisu upitno je koliko je ona relevantan pokazatelj težine bolesti. Prema jednom istraživanju 45% pacijenata prezentira se s normalnim brojem leukocita (103), stoga je vrijednost ovog parametra za potrebe ovog istraživanja upitna. Unatoč tome, određena razlika između dvaju skupina je dokazana. Broj hospitalizacija između skupina sljedeći je promatrani pokazatelj. Kao što se vidi u rezultatima, pacijenti bez statina u terapiji u većem su postotku bili hospitalizirani, što također govori u prilog pozitivnom utjecaju statina na ishod bolesti. S druge strane, među hospitaliziranimima duljina boravka u bolnici nije se razlikovala s medijanom od 6 dana u obje skupine. Problem kod razmatranja hospitalizacije i njena trajanja proizlazi iz nedovoljno definiranih smjernica za hospitalizaciju pacijenata koji se prezentiraju s akutnim divertikulitisom.

Odluka o hospitalizaciji uvelike se razlikuje među različitim liječnicima koji prvi dolaze u kontakt s pacijentom što donekle narušava njenu relevantnost u određivanju težine bolesti.

Nekoliko je prednosti provedenog istraživanja. Uz to što se analizirao relativno velik broj pacijenata, analizirao se i dug vremenski period od godinu dana. Pacijenti su otprilike podjednako zastupljeni po spolu, dok je dobni raspon širok (22 – 87 godina). Proučavan je velik broj laboratorijskih i kliničkih varijabli za svakog pacijenta. Uz velik broj varijabli bilo je važno istaknuti specifičan učinak statina na promatrane ishode, što je učinjeno računanjem rezultata sklonosti za svakog pojedinog pacijenta. Nakon uparivanja pacijenata jasno je prikazan odnos uzimanja statina i definiranih pokazatelja težine bolesti.

Postoje i određene mane provedenog istraživanja. Svi pacijenti dolaze iz istog bolničkog centra, te su stoga istog etniciteta čime se gubi na raznolikosti sudionika istraživanja. Drugi je nedostatak studije taj što su podatci analizirani retrospektivno. Relativno mali broj pacijenata na statinima također je nedostatak koji je utjecao na rezultate studije. Već spomenuti nejasni kriteriji za hospitalizaciju pacijenata s akutnim divertikulitisom najveći su nedostatak ove, ali i budućih studija ovoga tipa. Budući da su smjernice za hospitalizaciju nedefinirane, teško je koristiti istu kao pokazatelj težine bolesti. Slično je i s ranije spomenutom radiološkom klasifikacijom po Hinchey-u koja je u današnje vrijeme postala opsolentna, s obzirom da bi velika većina analiziranih pacijenata pripadala u najblažu skupinu klasifikacije.

Praktična primjena dobivenih rezultata istraživanja postoji, ali u određenoj populaciji. Primjena statina kao lijekova za prevenciju težih epizoda akutnog divertikulitisa u općoj populaciji malo je vjerojatna. Međutim, u pacijenata s učestalim recidivima akutnog divertikulitisa, kao i u onih pacijenata s teškom, kompliciranom epizodom u anamnezi postoji potencijalna primjena ovih lijekova za smanjenje učestalosti i težine epizoda bolesti. Isto tako, odluka o uvođenju statina u terapiju pacijentu koji ima graničnu indikaciju može biti olakšana činjenicom da bi statin mogao doprinijeti boljitku i u slučaju akutne upalne bolesti nepovezane s osnovnom indikacijom za propisivanje.

Kako bi se jasnije definirala potencijalna uloga statina u prevenciji težih oblika akutnog divertikulitisa potrebna su prospektivna istraživanja s velikim brojem pacijenata i jasno definiranim pokazateljima težine bolesti.

7. Zaključak

Lijekovi iz skupine statina, tradicionalno korišteni za snižavanje razine kolesterola u krvi, posjeduju razna antiupalna, antioksidativna, antiagregacijska i druga pleiotropna svojstva. Na temelju tih svojstava istraživana je i dokazana povezanost između uzimanja statina u terapiji i blažeg oblika akutnog divertikulitisa. Buduća prospektivna istraživanja s velikim brojem pacijenata potrebna su kako bi se jasnije istražila i bolje definirala potencijalna praktična primjena dokazane povezanosti.

8. Zahvale

Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Ivanu Gorniku na pruženoj potpori tokom pisanja ovog rada, kao i na motivaciji, strpljenju i prenesenom znanju.

Zahvaljujem se svojoj obitelji i najbližima na neizmjerne podršci koja mi je pružena u proteklih 6 godina.

Hvala i svim prijateljima koje sam upoznao tokom studiranja na svim zajedničkim trenutcima i iskustvima.

9. Literatura

1. Cooper RS. Control of Cardiovascular Disease in the 20th Century: Meeting the Challenge of Chronic Degenerative Disease. *Perspect Biol Med*. 2018;61(4):550–9.
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec;76(25):2982–3021.
3. Hajar R. Framingham contribution to cardiovascular disease. *Heart Views*. 2016;17(2):78.
4. Borodulin K, Tolonen H, Jousilahti P, Jula A, Juolevi A, Koskinen S, et al. Cohort Profile: The National FINRISK Study. *Int J Epidemiol*. 2018 Jun 1;47(3):696–696i.
5. Lind L. Population-based cardiovascular cohort studies in Uppsala. *Ups J Med Sci*. 2019 Jan 2;124(1):16–20.
6. Whincup P, Emberson J, Morris R, Shaper A. INTERHEART. *The Lancet*. 2005 Jan;365(9454):117.
7. Parmar MP, Kaur M, Bhavanam S, Mulaka GSR, Ishfaq L, Vempati R, et al. A Systematic Review of the Effects of Smoking on the Cardiovascular System and General Health. *Cureus*. 2023 Apr 24;
8. Piano MR. Alcohol's Effects on the Cardiovascular System. *Alcohol Res*. 2017;38(2):219–41.
9. Prasad DS, Das BC. Physical inactivity: a cardiovascular risk factor. *Indian J Med Sci*. 2009 Jan;63(1):33–42.
10. Soppert J, Lehrke M, Marx N, Jankowski J, Noels H. Lipoproteins and lipids in cardiovascular disease: from mechanistic insights to therapeutic targeting. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;159:4–33.
11. Poulter N. Coronary heart disease is a multifactorial disease. *Am J Hypertens*. 1999 Apr;12(4):92–5.
12. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Notarbartolo A, et al. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2008 Feb;18(2):S1–16.
13. Meštrović T. *News-Medical*. 2023. Statin history.
14. Hajar R. Statins: Past and Present. *Heart Views*. 2011;12(3):121.
15. Ralston Stuart H., Penman Ian D., Strachan Mark W.J., Hobson Richard P. *Davidsonove osnove interne medicine*. 23rd ed. Dušek Tina, Anić Branimir, editors. Zagreb: Medicinska naklada; 2022. 371–372 p.

16. Katzung Bertram G. Temeljna i klinička farmakologija. 14th ed. Trkulja Vladimir, Klarica Marijan, Šalković-Petrišić Melita, editors. Zagreb: Medicinska naklada; 2020. 626 p.
17. Katzung BG, Kruidering-Hall M, Trevor AJ. Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review. 12th ed. McGraw-Hill Education; 2019.
18. Sizar O, Khare S, Jamil RT, Talati R. Statin Medications. 2024.
19. Fuentes A, Pineda M, Venkata K. Comprehension of Top 200 Prescribed Drugs in the US as a Resource for Pharmacy Teaching, Training and Practice. *Pharmacy*. 2018 May 14;6(2):43.
20. Davidson MH. Safety Profiles for the HMG-CoA Reductase Inhibitors. *Drugs*. 2001;61(2):197–206.
21. Bernini F, Poli A, Paoletti R. Safety of HMG-CoA reductase inhibitors: focus on atorvastatin. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2001;15(3):211–8.
22. Beltowski J, Wojcicka G, Jamroz-Wisniewska A. Adverse Effects of Statins - Mechanisms and Consequences. *Curr Drug Saf*. 2009 Sep 1;4(3):209–28.
23. Attardo S, Musumeci O, Velardo D, Toscano A. Statins Neuromuscular Adverse Effects. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 28;23(15):8364.
24. Simic I, Reiner Z. Adverse Effects of Statins - Myths and Reality. *Curr Pharm Des*. 2015 Jan 3;21(9):1220–6.
25. Sizar O, Khare S, Jamil RT, Talati R. Statin Medications. 2024.
26. Galappathy P, Ranasinghe P, Liyanage CK, Wijayabandara M, Warapitiya DS, Jayasekara D, et al. Core Prescribing Indicators and the Most Commonly Prescribed Medicines in a Tertiary Health Care Setting in a Developing Country. *Adv Pharmacol Pharm Sci*. 2021 Jan 29;2021:1–8.
27. HALMED. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2022. godini. Zagreb; 2022 Apr.
28. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions. *JAMA*. 2016 Sep 27;316(12):1289.
29. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. *JAMA*. 1984 Jan 20;251(3):351.
30. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS, et al. Effect of Partial Ileal Bypass Surgery on Mortality and Morbidity from Coronary Heart Disease in Patients with Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 1990 Oct 4;323(14):946–55.
31. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jun 18;372(25):2387–97.

32. German CA, Liao JK. Understanding the molecular mechanisms of statin pleiotropic effects. *Arch Toxicol*. 2023 Jun 21;97(6):1529–45.
33. Choudhary A, Rawat U, Kumar P, Mittal P. Pleiotropic effects of statins: the dilemma of wider utilization of statin. *The Egyptian Heart Journal*. 2023 Jan 5;75(1):1.
34. Puccetti L, Laura Pasqui A, Pastorelli M, Bova G, Di Renzo M, Leo A, et al. Platelet hyperactivity after statin treatment discontinuation. *Thromb Haemost*. 2003 Dec 5;90(09):476–82.
35. Puccetti L, Santilli F, Pasqui AL, Lattanzio S, Liani R, Ciani F, et al. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on thromboxane-dependent platelet activation and oxidative stress in hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2011 Jan;214(1):122–8.
36. Moscardó A, Vallés J, Latorre A, Madrid I, Santos MT. Reduction of platelet cytosolic phospholipase A2 activity by atorvastatin and simvastatin: Biochemical regulatory mechanisms. *Thromb Res*. 2013 Apr;131(4):e154–9.
37. Zhao L, Liu D, Liu B, Hu H, Cui W. Effects of atorvastatin on ADP-, arachidonic acid-, collagen-, and epinephrine-induced platelet aggregation. *Journal of International Medical Research*. 2017 Feb 7;45(1):82–8.
38. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017 Jan 6;120(1):229–43.
39. Du H, Hu H, Zheng H, Hao J, Yang J, Cui W. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor γ in simvastatin antiplatelet activity: Influences on cAMP and mitogen-activated protein kinases. *Thromb Res*. 2014 Jul;134(1):111–20.
40. Violi F, Carnevale R, Pastori D, Pignatelli P. Antioxidant and antiplatelet effects of atorvastatin by Nox2 inhibition. *Trends Cardiovasc Med*. 2014 May;24(4):142–8.
41. Pignatelli P, Carnevale R, Di Santo S, Bartimoccia S, Nocella C, Vicario T, et al. Rosuvastatin reduces platelet recruitment by inhibiting NADPH oxidase activation. *Biochem Pharmacol*. 2012 Dec;84(12):1635–42.
42. Roberto C, Pasquale P, Serena DS, Simona B, Valerio S, Laura N, et al. Atorvastatin inhibits oxidative stress via adiponectin-mediated NADPH oxidase down-regulation in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*. 2010 Nov;213(1):225–34.
43. Nenna A, Nappi F, Lusini M, Satriano UM, Schilirò D, Spadaccio C, et al. Effect of Statins on Platelet Activation and Function: From Molecular Pathways to Clinical Effects. *Biomed Res Int*. 2021 Jan 23;2021:1–10.
44. Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, Spiekermann S, Kirchhoff N, Schulz S, et al. Simvastatin Versus Ezetimibe. *Circulation*. 2005 May 10;111(18):2356–63.
45. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*. 1990 Feb;343(6257):425–30.
46. Van Aelst L, D'Souza-Schorey C. Rho GTPases and signaling networks. *Genes Dev*. 1997 Sep 15;11(18):2295–322.

47. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase by HMG CoA Reductase Inhibitors. *Circulation*. 1998 Mar 31;97(12):1129–35.
48. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional Regulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase mRNA Stability by Rho GTPase. *Journal of Biological Chemistry*. 1998 Sep;273(37):24266–71.
49. Takemoto M, Sun J, Hiroki J, Shimokawa H, Liao JK. Rho-Kinase Mediates Hypoxia-Induced Downregulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Circulation*. 2002 Jul 2;106(1):57–62.
50. Rikitake Y, Kim HH, Huang Z, Seto M, Yano K, Asano T, et al. Inhibition of Rho Kinase (ROCK) Leads to Increased Cerebral Blood Flow and Stroke Protection. *Stroke*. 2005 Oct;36(10):2251–7.
51. Rikitake Y, Liao JK. Rho GTPases, Statins, and Nitric Oxide. *Circ Res*. 2005 Dec 9;97(12):1232–5.
52. Bellosa S, Arnaboldi L, Gerosa L, Canavesi M, Parente R, Baetta R, et al. Statins Effect on Smooth Muscle Cell Proliferation. *Semin Vasc Med*. 2004 Nov;4(04):347–56.
53. Chartoumpakis D, Ziros PG, Psyrogiannis A, Kyriazopoulou V, Papavassiliou AG, Habeos IG. Simvastatin lowers reactive oxygen species level by Nrf2 activation via PI3K/Akt pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 May;396(2):463–6.
54. Davignon J, Jacob RF, Mason RP. The antioxidant effects of statins. *Coron Artery Dis*. 2004 Aug;15(5):251–8.
55. Mansouri A, Reiner Ž, Ruscica M, Tedeschi-Reiner E, Radbakhsh S, Bagheri Ekta M, et al. Antioxidant Effects of Statins by Modulating Nrf2 and Nrf2/HO-1 Signaling in Different Diseases. *J Clin Med*. 2022 Feb 27;11(5):1313.
56. Terblanche M, Almog Y, Rosenson RS, Smith TS, Hackam DG. Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis*. 2007 May;7(5):358–68.
57. Kallen J, Welzenbach K, Ramage P, Geyl D, Kriwacki R, Legge G, et al. Structural basis for LFA-1 inhibition upon lovastatin binding to the CD11a I-domain 1 Edited by F. E. Cohen. *J Mol Biol*. 1999 Sep;292(1):1–9.
58. Methe H, Kim JO, Kofler S, Nabauer M, Weis M. Statins Decrease Toll-Like Receptor 4 Expression and Downstream Signaling in Human CD14⁺ Monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Jul;25(7):1439–45.
59. Obama R, Ishida H, Takizawa S, Tsuji C, Nakazawa H, Shinohara Y. Direct inhibition by a statin of TNF α -induced leukocyte recruitment in rat pial venules — in vivo confocal microscopic study. *Pathophysiology*. 2004 Oct;11(2):121–8.
60. Diomedede L, Albani D, Sottocorno M, Donati MB, Bianchi M, Fruscella P, et al. In Vivo Anti-Inflammatory Effect of Statins Is Mediated by Nonsterol Mevalonate Products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Aug;21(8):1327–32.

61. Janda S, Young A, Fitzgerald JM, Etminan M, Swiston J. The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2010 Dec;25(4):656.e7-22.
62. Grudzinska FS, Dosanjh DP, Parekh D, Dancer RC, Patel J, Nightingale P, et al. Statin therapy in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Med (Lond).* 2017 Oct;17(5):403–7.
63. Dai C, Jiang M, Sun MJ. Statins and the Risk of Inflammatory Bowel Disease. *American Journal of Gastroenterology.* 2016 Dec;111(12):1851.
64. Gilani S, Bhattacharyya N. The Potential Protective Effects of Statins in Chronic Rhinosinusitis: A Case–Control Study. *Laryngoscope.* 2021 May 3;131(5).
65. Umakanthan S, Senthil S, John S, Madhavan MK, Das J, Patil S, et al. The protective role of statins in COVID-19 patients: a retrospective observational study. *Transl Med Commun.* 2021 Dec 25;6(1):22.
66. Sutlić Željko, Mijatović Davor, Augustin Goran, Dobrić Ivan, editors. *Kirurgija.* 1st ed. Zagreb: Školska knjiga; 2022. 161–161 p.
67. Hawkins AT, Wise PE, Chan T, Lee JT, Glyn T, Wood V, et al. Diverticulitis: An Update From the Age Old Paradigm. *Curr Probl Surg.* 2020 Oct;57(10):100862.
68. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robins Basic Pathology.* 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.
69. HJERN F, JOHANSSON C, MELLGREN A, BAXTER NN, HJERN A. Diverticular disease and migration – the influence of acculturation to a Western lifestyle on diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Mar 27;23(6):797–805.
70. Imaeda H, Hibi T. The Burden of Diverticular Disease and Its Complications: West versus East. *Inflamm Intest Dis.* 2018;3(2):61–8.
71. Hughes LE. Postmortem survey of diverticular disease of the colon. II. The muscular abnormality of the sigmoid colon. *Gut.* 1969 May 1;10(5):344–51.
72. Shahedi K, Fuller G, Bolus R, Cohen E, Vu M, Shah R, et al. Long-term Risk of Acute Diverticulitis Among Patients With Incidental Diverticulosis Found During Colonoscopy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2013 Dec;11(12):1609–13.
73. Bharucha AE, Parthasarathy G, Ditah I, Fletcher JG, Ewelukwa O, Pendlimari R, et al. Temporal Trends in the Incidence and Natural History of Diverticulitis: A Population-Based Study. *American Journal of Gastroenterology.* 2015 Nov;110(11):1589–96.
74. Maguire LH, Song M, Strate LL, Giovannucci EL, Chan AT. Association of Geographic and Seasonal Variation With Diverticulitis Admissions. *JAMA Surg.* 2015 Jan 1;150(1):74.
75. Nikberg M, Ji J, Leppert J, Sundquist K, Chabok A. Socioeconomic characteristics and comorbidities of diverticular disease in Sweden 1997–2012. *Int J Colorectal Dis.* 2017 Nov 7;32(11):1591–6.

76. Roig J V., Sánchez-Guillén L, García-Armengol JJ. Acute diverticulitis and surgical treatment. *Minerva Surgery*. 2018 Apr;73(2).
77. El-Sayed C, Radley S, Mytton J, Evison F, Ward ST. Risk of Recurrent Disease and Surgery Following an Admission for Acute Diverticulitis. *Dis Colon Rectum*. 2018 Mar;61(3):382–9.
78. Schieffer KM, Kline BP, Yochum GS, Koltun WA. Pathophysiology of diverticular disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul 3;12(7):683–92.
79. Tarleton S, DiBaise JK. Low-Residue Diet in Diverticular Disease: Putting an End to a Myth. *Nutrition in Clinical Practice*. 2011 Apr 17;26(2):137–42.
80. Strate LL, Erichsen R, Baron JA, Mortensen J, Pedersen JK, Riis AH, et al. Heritability and Familial Aggregation of Diverticular Disease: A Population-Based Study of Twins and Siblings. *Gastroenterology*. 2013 Apr;144(4):736-742.e1.
81. Granlund J, Svensson T, Olén O, Hjern F, Pedersen NL, Magnusson PKE, et al. The genetic influence on diverticular disease – a twin study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 May 20;35(9):1103–7.
82. Martinez-Medina M, Denizot J, Dreux N, Robin F, Billard E, Bonnet R, et al. Western diet induces dysbiosis with increased *E coli* in CEABAC10 mice , alters host barrier function favouring AIEC colonisation. *Gut*. 2014 Jan;63(1):116–24.
83. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Storia A, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016 Nov;65(11):1812–21.
84. Tomkins AM, Bradley AK, Oswald S, Drasar BS. Diet and the faecal microflora of infants, children and adults in rural Nigeria and urban U.K. *Journal of Hygiene*. 1981 Jun 25;86(3):285–93.
85. Bassotti G, Villanacci V, Bernardini N, Dore MP. Diverticular Disease of the Colon. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Oct;50(Supplement 1):S6–8.
86. Stagi S, Lapi E, Chiarelli F, de Martino M. Incidence of diverticular disease and complicated diverticular disease in young patients with Williams syndrome. *Pediatr Surg Int*. 2010 Sep 22;26(9):943–4.
87. Beighton PH, Murdoch JL, Votteler T. Gastrointestinal complications of the Ehlers-Danlos syndrome. *Gut*. 1969 Dec 1;10(12):1004–8.
88. Wedel T, Barrenschee M, Lange C, Cossais F, Böttner M. Morphologic Basis for Developing Diverticular Disease, Diverticulitis, and Diverticular Bleeding. *Visc Med*. 2015;31(2):76–82.
89. Bassotti G. Interstitial cells of Cajal, enteric nerves, and glial cells in colonic diverticular disease. *J Clin Pathol*. 2005 Sep 1;58(9):973–7.
90. Banerjee S, Akbar N, Moorhead J, Rennie JA, Leather AJM, Cooper D, et al. Increased presence of serotonin-producing cells in colons with diverticular disease may indicate

- involvement in the pathophysiology of the condition. *Int J Colorectal Dis.* 2007 Apr 23;22(6):643–9.
91. Böttner M, Barrenschee M, Hellwig I, Harde J, Egberts JH, Becker T, et al. The GDNF System Is Altered in Diverticular Disease – Implications for Pathogenesis. *PLoS One.* 2013 Jun 21;8(6):e66290.
 92. Strate LL, Morris AM. Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Diverticulitis. *Gastroenterology.* 2019 Apr;156(5):1282-1298.e1.
 93. Humes DJ, Simpson J, Smith J, Sutton P, Zaitoun A, Bush D, et al. Visceral hypersensitivity in symptomatic diverticular disease and the role of neuropeptides and low grade inflammation. *Neurogastroenterology & Motility.* 2012 Apr 25;24(4):318.
 94. Tursi A, Elisei W, Giorgetti GM, Inchingolo CD, Nenna R, Picchio M, et al. Expression of basic fibroblastic growth factor, syndecan 1 and tumour necrosis factor α in resected acute colonic diverticulitis. *Colorectal Disease.* 2014 Mar 12;16(3).
 95. Schieffer KM, Emrich SM, Yochum GS, Koltun WA. CD163L1+CXCL10+ Macrophages are Enriched Within Colonic Lamina Propria of Diverticulitis Patients. *Journal of Surgical Research.* 2021 Nov;267:527–35.
 96. Connelly TM, Berg AS, Hegarty JP, Deiling S, Brinton D, Poritz LS, et al. The TNFSF15 Gene Single Nucleotide Polymorphism rs7848647 Is Associated With Surgical Diverticulitis. *Ann Surg.* 2014 Jun;259(6):1132–7.
 97. Tursi A, Elisei W, Inchingolo CD, Nenna R, Picchio M, Ierardi E, et al. Chronic diverticulitis and Crohn's disease share the same expression of basic fibroblastic growth factor, syndecan 1 and tumour necrosis factor- α . *J Clin Pathol.* 2014 Sep;67(9):844–6.
 98. Schieffer KM, Kline BP, Yochum GS, Koltun WA. Pathophysiology of diverticular disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jul 3;12(7):683–92.
 99. Sutlić Željko, Mijatović Davor, Augustin Goran, Dobrić Ivan. *Kirurgija.* 1st ed. Zagreb: Školska knjiga; 2022. 162–163 p.
 100. Sutlić Ž, Mijatović D, Augustin G, Dobrić I. *Kirurgija.* 1st ed. Zagreb: Školska knjiga; 2022. 163 p.
 101. Sutlić Ž, Mijatović D, Augustin G, Dobrić I. *Kirurgija.* 1st ed. Zagreb: Školska knjiga; 2022. 163–164 p.
 102. Linzay CD, Pandit S. *Acute Diverticulitis.* 2024.
 103. Ambrosetti P, Robert JH, Witzig JA, Mirescu D, Mathey P, Borst F, et al. Acute left colonic diverticulitis: a prospective analysis of 226 consecutive cases. *Surgery.* 1994 May;115(5):546–50.

10. Životopis

Rođen sam 01.04.1999. godine u Zagrebu. Godine 2018. završio sam Gimnaziju Tituša Brezovačkog i upisao Medicinski fakultet u Zagrebu. Član sam vodstva studentske Sekcije za hitnu medicinu u kojoj zajedno s kolegama sudjelujem u organizaciji različitih predavanja i radionica iz područja hitne medicine. Tijekom studija posjetio sam nekoliko kongresa i skupova na kojima sam predstavljao svoje radove. U medicini me najviše zanimaju područje hitne medicine, kardiologije i psihijatrije. U sklopu pripreme za rad u izvanbolničkoj hitnoj medicini odradio sam nekoliko smjena s T1 timom hitne pomoći u Zavodu za hitnu medicinu Krapinsko-zagorske županije te sam sudjelovao na tečajevima iz područja reanimacije i traume organiziranim od strane Studentske ekipe prve pomoći (Stepp).

Od svoje 4. godine aktivno se bavim hokejom na ledu u KHL Mladost u Zagrebu, te sam prošao kroz sve uzraste mladih reprezentacija Republike Hrvatske. Hokejom se rekreativno bavim i danas.