

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA SROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Romana Marušić

UTJECAJ GENSKOG POLIMORFIZMA *SLCO1B1* I KONCENTRACIJE VITAMINA D
NA POTREBNU DOZU STATINA ZA POSTIZANJE CILJNE VRIJEDNOSTI
LDL-KOLESTEROLA I NA NUSPOJAVE STATINA U POSTMENOPAUZALNIH ŽENA

Doktorski rad

Osijek, 2026.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA SROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Romana Marušić

UTJECAJ GENSKOG POLIMORFIZMA *SLCO1B1* I KONCENTRACIJE VITAMINA D
NA POTREBNU DOZU STATINA ZA POSTIZANJE CILJNE VRIJEDNOSTI
LDL-KOLESTEROLA I NA NUSPOJAVE STATINA U POSTMENOPAUZALNIH ŽENA

Doktorski rad

Osijek, 2026.

Mentor rada: doc. dr. sc. Saška Marzi, mag. educ. biol. et chem.

Komentor rada: izv. prof. prim. dr. sc. Tatjana Bačun, dr. med.

Rad ima 132 stranice.

Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Saški Marczi, na stručnom vodstvu, korisnim savjetima i kontinuiranoj podršci tijekom izrade ove doktorske disertacije, kao i na ukazanom povjerenju i razumijevanju tijekom cijelog dokorskog studija.

Zahvaljujem komentorici, izv. prof. dr. sc. Tatjani Bačun, dr. med., na stručnim savjetima, znanstvenim sugestijama i praćenju rada tijekom izrade ove doktorske disertacije.

Posebnu zahvalnost upućujem dr. sc. Nenadu Neškoviću, dr. med., na iznimnom trudu uloženom u statističku obradu podataka, dostupnosti i brojnim savjetima koji su bili od velike pomoći pri izradi ove doktorske disertacije.

Na kraju, iskreno zahvaljujem svojoj obitelji, prijateljima i mom dragom Vedranu na neizmjerne ljubavi, razumijevanju i bezrezervnoj podršci, koji su mi tijekom cijelog ovog puta bili oslonac te svemu što radim daju smisao.

Gutta cavat lapidem.

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Kardiovaskularne bolesti.....	1
1.1.1. Epidemiologija	1
1.1.2. Čimbenici rizika.....	1
1.2. Dislipidemija kao čimbenik rizika aterosklerotske bolesti.....	2
1.2.1. Patofiziologija ateroskleroze	2
1.2.2. Uloga lipoproteina niske gustoće u aterogenezi	3
1.2.3. Ciljne vrijednosti lipida i suvremene smjernice.....	4
1.3. Statini.....	6
1.3.1. Mehanizam djelovanja i farmakodinamička svojstva	6
1.3.2. Farmakokinetika pojedinih statina.....	7
1.3.3. Nuspojave.....	8
1.4. Farmakogenetika statina.....	10
1.4.1. Utjecaj polimorfizma gena <i>SLCO1B1</i> na farmakokinetiku statina.....	10
1.4.1. Farmakogenetika pojedinih statina	12
1.5. Vitamin D	15
1.6. Menopauza	16
2. HIPOTEZA	18
3. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	19
4. ISPITANICI I METODE.....	20
4.1. Ustroj studije	20
4.2. Ispitanici.....	20
4.3. Metode.....	22
4.4. Statističke metode.....	25

5. REZULTATI	26
5.1. Opća i klinička obilježja ispitanika	26
5.2. Utjecaj vrste i doze statina na snižavanje koncentracije LDL-kolesterola	32
5.3. Utjecaj genotipa <i>SLCO1B1</i> na dozu statina i dinamiku lipidnog profila	37
5.4. Utjecaj vrste statina unutar različitih genotipova <i>SLCO1B1</i> na dinamiku lipidnog profila 40	
5.5. Utjecaj <i>SLCO1B1</i> na koncentracije lipida s obzirom na vrstu statina	46
5.6. Utjecaj genotipa <i>SLCO1B1</i> na potrebnu dozu atorvastatina i rosuvastatina za postizanje ciljanih vrijednosti LDL-kolesterola	48
5.7. Utjecaj koncentracije vitamina D na lipidni profil	54
5.8. Utjecaj statina na koncentraciju vitamina D	66
5.9. Čimbenici koji utječu pa postizanje ciljnih vrijednosti LDL-kolesterola	67
5.10. Utjecaj vrste i doze statina na pojavu nuspojava	73
5.11. Utjecaj genotipa <i>SLCO1B1</i> na pojavu nuspojava statina	74
5.12. Utjecaj inicijalne koncentracije vitamina D na pojavu nuspojava	74
5.13. Utjecaj vrste i doze statina i genotipa <i>SLCO1B1</i> na jetrene transaminaze i kreatin kinazu	74
5.14. Čimbenici koji utječu na pojavu nuspojava terapije statinima	83
6. RASPRAVA	86
6.1. Opća obilježja ispitanika i njihov utjecaj na postizanje ciljnih vrijednosti LDL-kolesterola	86
6.2. Utjecaj statina na lipidogram i postizanje ciljnih vrijednosti LDL-kolesterola	91
6.3. Utjecaj polimorfizma <i>SLCO1B1</i> na lipidogram i postizanje ciljanih vrijednosti LDL-kolesterola	93
6.4. Učinci vitamina D na lipidogram i postizanje ciljanih vrijednosti LDL-kolesterola	

6.5.	Nuspojave statina	100
6.5.1.	Utjecaj vrste i doze statina na pojavu nuspojava	100
6.5.2.	Utjecaj polimorfizma <i>SLCO1B1</i> na nuspojave	102
6.5.3.	Utjecaj koncentracije vitamina D na nuspojave	103
6.5.4.	Utjecaj statina na jetrene enzime i kreatin kinazu	104
6.5.5.	Prednosti i ograničenja istraživanja	105
7.	ZAKLJUČCI.....	108
8.	SAŽETAK.....	109
9.	SUMMARY.....	110
10.	LITERATURA.....	112
11.	ŽIVOTOPIS	129

POPIS KRATICA

- ABCB1 – prijenosnik ovisan o ATP-u iz potporodice B, član 1 (engl. *ATP-binding cassette subfamily B member 1*), također poznat i pod nazivom MDR1 i P-glikoprotein
- ABCC2 – prijenosnik ovisan o ATP-u iz potporodice C, član 2 (engl. *ATP-binding cassette subfamily C member 2*), također poznat i pod nazivom MRP2
- ABCG2 – prijenosnik ovisan o ATP-u iz potporodice G, član 2 (engl. *ATP-binding cassette subfamily G member 2*), poznat i pod nazivom BCRP
- ALT – alanin-aminotransferaza
- AST – aspartat-aminotransferaza
- AUC – površina ispod krivulje (engl. *area under the curve*)
- BCRP – protein rezistencije na karcinom dojke (engl. *breast cancer resistance protein*)
- CK – kreatin kinaza
- CYP – natporodica metaboličkih enzima citokroma P450
- CYP2C9 – citokrom P450 izoenzim 2C9
- CYP2C19 – citokrom P450 izoenzim 2C19
- CYP3A4 – citokrom P450 izoenzim 3A4
- CYP3A5 – citokrom P450 izoenzim 3A5
- CYP27B1 – 25-hidroksivitamin D-1 α -hidroksilaza
- CYP24A1 – 24-hidroksivitamin D-hidroksilaza
- FGF23 – faktor rasta fibroblasta 23 (engl. *fibroblast growth factor 23*)
- GGT – gama-glutamilttransferaza
- GWAS – cjelogenomska asocijacijska studija (engl. *genome-wide association study*)
- HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske
- HDL – lipoprotein visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein*)
- HMG-CoA – 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A
- IL-1 β – interleukin-1 beta
- IMNM – imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (engl. *immune-mediated necrotizing myopathy*)
- ITM – indeks tjelesne mase
- KVB – kardiovaskularne bolesti
- LDL – lipoprotein niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein*)

MRP2 – protein povezan s višestrukom rezistencijom na lijekove 2 (engl. *multidrug resistance-associated protein 2*)

NO – dušikov oksid

OATP1B1 – organski anionski transportni polipeptid porodice OATP, član 1B1 (engl. *organic anion transporting polypeptide 1B1*)

OATP1B3 – organski anionski transportni polipeptid porodice OATP, član 1B3 (engl. *organic anion transporting polypeptide 1B3*)

OATP2B1 – organski anionski transportni polipeptid porodice OATP, član 2B1 (engl. *organic anion transporting polypeptide 2B1*)

OATP1A2 – organski anionski transportni polipeptid 1 porodice OATP, član 1A2 (engl. *organic anion transporting polypeptide 1A2*)

OR – omjer izgleda (engl. *odds ratio*)

oxLDL – oksidirani LDL-kolesterol

PCSK9 – proprotein-konvertaza subtilizin/keksin tipa 9

PTH – paratireoidni hormon

SAMS – mišićni simptomi povezani sa statinskom terapijom (engl. *statin-associated muscle symptoms*)

SCORE – sustavna procjena koronarnog rizika (engl. *Systematic coronary risk evaluation*)

SLCO1B1 – gen za prijenosnik organskih aniona 1B1 (engl. *solute carrier organic anion transporter family member 1B1*)

SNP – polimorfizam jednog nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphism*)

SRM – miotoksičnost povezana sa statinima (engl. *statin-related myotoxicity*)

TNF- α – faktor nekroze tumora alfa

UGT – UDP-glukuronoziltransferaza

UGT1A1 / UGT1A3 / UGT2B7 – izoenzimi UDP-glukuronoziltransferaze

VDBP – protein koji veže vitamin D (engl. *vitamin D-binding protein*)

VDR – receptor za vitamin D

25(OH)D – 25-hidroksivitamin D (kalcidiol)

1,25(OH) $_2$ D $_3$ – 1,25-dihidroksivitamin D (kalcitriol)

POPIS TABLICA

Tablica 1.1. Preporuke za doziranje atorvastatina i rosuvastatina prema genotipu <i>SLCO1B1</i> c.521T>C.	14
Tablica 5.1. Opći podaci ispitanika.	26
Tablica 5.2. Klinička obilježja svih ispitanika u trenutku uključivanja.	28
Tablica 5.3. Demografska i klinička obilježja ispitanika u trenutku uključivanja s obzirom na vrstu statina.	29
Tablica 5.4. Kardiovaskularni rizik i distribucija kategorija kardiovaskularnog rizika s obzirom na vrstu uvedenog statina.	30
Tablica 5.5. Demografska i klinička obilježja ispitanika u trenutku uključivanja s obzirom na <i>SLCO1B1</i>	31
Tablica 5.6. Kardiovaskularni rizik i distribucija kategorija kardiovaskularnog rizika s obzirom na genotip <i>SLCO1B1</i>	32
Tablica 5.7. Raspodjela ispitanika s obzirom na dozu statina.	33
Tablica 5.8. Doze statina u ukupnom uzorku ispitanika tijekom prvog i kontrolnih pregleda s obzirom na vrstu statina.	34
Tablica 5.9. Raspodjela ispitanika prema postignutoj ciljnoj vrijednosti LDL-C s obzirom na vrstu statina.	35
Tablica 5.10. Ukupni pad koncentracije ukupnog kolesterola, HDL-C, LDL-C i triglicerida s obzirom na vrstu statina.	37
Tablica 5.11. Raspodjela ispitanika prema preporučenoj dozi statina s obzirom na genotip <i>SLCO1B1</i>	38
Tablica 5.12. Raspodjela ispitanika prema postignutom cilju LDL-C s obzirom na genotip <i>SLCO1B1</i>	39
Tablica 5.13. Ukupni pad koncentracije ukupnog kolesterola, HDL-C, LDL-C i triglicerida s obzirom na vrstu statina unutar genotipa T/T.	42
Tablica 5.14. Ukupni pad koncentracije ukupnog kolesterola, HDL-C, LDL-C i triglicerida s obzirom na vrstu statina unutar genotipa T/C.	44
Tablica 5.15. Ukupni pad koncentracije ukupnog kolesterola, HDL-C, LDL-C i triglicerida s obzirom na vrstu statina unutar genotipa C/C.	46

Tablica 5.16. Raspodjela ispitanika prema preporučenoj dozi statina s obzirom na genotip <i>SLCO1B1</i> unutar atorvastatinske skupine.....	49
Tablica 5.17. Raspodjela ispitanika prema preporučenoj dozi statina s obzirom na genotip <i>SLCO1B1</i> unutar rosuvastatinske skupine.	49
Tablica 5.18. Raspodjela ispitanika prema preporučenoj dozi statina s obzirom na vrstu statina unutar genotipa T/T.....	50
Tablica 5.19. Raspodjela ispitanika prema preporučenoj dozi statina s obzirom na vrstu statina unutar genotipa T/C.....	51
Tablica 5.20. Raspodjela ispitanika prema preporučenoj dozi statina s obzirom na vrstu statina unutar genotipa C/C.	51
Tablica 5.21. Raspodjela ispitanika prema postignutom cilju LDL-C s obzirom na genotip <i>SLCO1B1</i> unutar atorvastatinske skupine.	52
Tablica 5.22. Raspodjela ispitanika prema postignutom cilju LDL-C s obzirom na genotip <i>SLCO1B1</i> unutar rosuvastatinske skupine.....	52
Tablica 5.23. Raspodjela ispitanika prema postignutom cilju LDL-C s obzirom na vrstu statina unutar genotipa T/T.....	53
Tablica 5.24. Raspodjela ispitanika prema postignutom cilju LDL-C s obzirom na vrstu statina unutar genotipa T/C.....	53
Tablica 5.25. Raspodjela ispitanika prema postignutom cilju LDL-C s obzirom na vrstu statina unutar genotipa C/C.	54
Tablica 5.26. Korelacija između početnih koncentracija vitamina D i razine LDL-C.....	55
Tablica 5.27. Frekvencija kategorija razina vitamina D s obzirom na vrstu statina.	55
Tablica 5.28. Doze statina u ukupnom uzorku ispitanika s obzirom na kategoriju koncentracije vitamina D.	56
Tablica 5.29. Doze statina unutar atorvastatinske skupine s obzirom na kategoriju koncentracije vitamina D.	57
Tablica 5.30. Doze statina unutar rosuvastatinske skupine s obzirom na kategoriju koncentracije vitamina D.	58
Tablica 5.31. Frekvencija postizanja ciljnih vrijednosti LDL-C s obzirom na kategoriju koncentracije vitamina D.	59

Tablica 5.32. Frekvencija postizanja ciljanih vrijednosti LDL-C s obzirom na kategoriju koncentracije vitamina D unutar atorvastatinske skupine.....	59
Tablica 5.33. Frekvencija postizanja ciljane razine LDL-C s obzirom na kategoriju koncentracije vitamina D unutar rosuvastatinske skupine.....	60
Tablica 5.34. Frekvencija kategorija razina vitamina D s obzirom na vrstu statina u ukupnom uzorku.....	60
Tablica 5.35. Doze statina u ukupnom uzorku ispitanika s obzirom na kategoriju koncentracije vitamina D.....	61
Tablica 5.36. Frekvencija postizanja ciljane razine LDL-C s obzirom na kategoriju koncentracije vitamina D.....	62
Tablica 5.37. Promjena koncentracije vitamina D s obzirom na vrstu statina.....	66
Tablica 5.38. Koncentracije vitamina D na početku i na kraju istraživanja s obzirom na inicijalnu dozu statina.....	67
Tablica 5.39. Univarijatna logistička regresija – predviđanje konačnog postizanja ciljanih vrijednosti LDL-C.....	69
Tablica 5.40. Multivarijatna regresijska analiza – predviđanje konačnog postizanja ciljanih vrijednosti LDL-C.....	71
Tablica 5.41. Multivarijatna regresijska analiza – predviđanje konačnog postizanja ciljane razine LDL-C unutar atorvastatinske skupine.....	72
Tablica 5.42. Multivarijatna regresijska analiza – predviđanje konačnog postizanja ciljane razine LDL-C unutar rosuvastatinske skupine.....	72
Tablica 5.43. Korelacija između doza atorvastatina i razina ALT-a, AST-a i GGT-a.....	75
Tablica 5.44. Korelacija između doza rosuvastatina i razina ALT-a, AST-a i GGT-a.....	76
Tablica 5.45. Koncentracije CK i razlika u koncentraciji CK s obzirom na vrstu statina.....	80
Tablica 5.46. Koncentracije CK i razlika u koncentraciji CK s obzirom na početnu dozu statina.....	81
Tablica 5.47. Koncentracije CK i razlika u koncentraciji CK s obzirom na genotip <i>SLCO1B1</i>	83
Tablica 5.48. Univarijatna logistička regresija – predviđanje pojave nuspojava.....	84
Tablica 5.49. Multivarijatna regresijska analiza – predviđanje nuspojava statinima.....	85

POPIS SLIKA

Slika 1.1. Farmakokinetika statina s prikazom uloge prijenosnih proteina OATP1B1 i ABCG2.	12
Slika 5.1. Koncentracija ukupnog kolesterola (a), HDL kolesterola (b), LDL kolesterola (c) i triglicerida (d) s obzirom na vrstu statina.....	36
Slika 5.2. Koncentracija ukupnog kolesterola (a), HDL kolesterola (b), LDL kolesterola (c) i triglicerida (d) s obzirom na genotip <i>SLCO1B1</i>	40
Slika 5.3. Koncentracija ukupnog kolesterola (a), HDL-kolesterola (b), LDL-kolesterola (c) i triglicerida (d) s obzirom na vrstu statina unutar genotipa <i>SLCO1B1</i> T/T.....	41
Slika 5.4. Koncentracija ukupnog kolesterola (a), HDL kolesterola (b), LDL kolesterola (c) i triglicerida (d) s obzirom na vrstu statina unutar genotipa <i>SLCO1B1</i> T/C.	43
Slika 5.5. Koncentracija ukupnog kolesterola (a), HDL-kolesterola (b), LDL-kolesterola (c) i triglicerida (d) s obzirom na vrstu statina unutar genotipa <i>SLCO1B1</i> C/C.....	45
Slika 5.6. Koncentracija ukupnog kolesterola (a), HDL-kolesterola (b), LDL-kolesterola (c) i triglicerida (d) unutar atorvastatinske skupine s obzirom na genotip <i>SLCO1B1</i>	47
Slika 5.7. Koncentracija ukupnog kolesterola (a), HDL-kolesterola (b), LDL-kolesterola (c) i triglicerida (d) unutar rosuvastatinske skupine s obzirom na genotip <i>SLCO1B1</i>	48
Slika 5.9. Koncentracija LDL-kolesterola s obzirom na dvije kategorije inicijalne koncentracije vitamina D.	63
Slika 5.10. Koncentracija LDL kolesterola s obzirom na dvije kategorije inicijalne koncentracije vitamina D unutar atorvastatinske skupine.	64
Slika 5.11. Koncentracija LDL kolesterola s obzirom na dvije kategorije inicijalne koncentracije vitamina D unutar rosuvastatinske skupine.....	65
Slika 5.12. Koncentracija ALT-a (a), AST-a (b) i GGT-a (c) s obzirom na vrstu statina. .	77
Slika 5.13. Koncentracija ALT-a (a), AST-a (b) i GGT-a (c) s obzirom na početnu dozu atorvastatina.....	78
Slika 5.14. Koncentracija ALT-a (a), AST-a (b) i GGT-a (c) s obzirom na početnu dozu rosuvastatina.....	79
Slika 5.15. Koncentracija ALT-a (a), AST-a (b) i GGT-a (c) s obzirom na genotip <i>SLCO1B1</i>	82

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

1. UVOD

1.1. Kardiovaskularne bolesti

1.1.1. Epidemiologija

Kardiovaskularne bolesti (KVB) vodeći su uzrok pobola i smrtnosti u svijetu. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, u 2022. godini od KVB umrlo je oko 19,8 milijuna ljudi, što čini približno 32 % svih globalnih smrti (1). U Europi KVB uzrokuju oko 3,9 milijuna smrti godišnje, odnosno približno 45 % svih smrtnih slučajeva (2). Sličan obrazac bilježi se i u Republici Hrvatskoj, gdje bolesti cirkulacijskog sustava čine najčešći uzrok smrti u populaciji starijoj od 65 godina. Prema podacima Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2023., u toj je dobnoj skupini od KVB preminulo 18.030 osoba, što odgovara stopi smrtnosti od 20,4 na 1.000 stanovnika. Analiza prema spolu pokazuje izraženiju smrtnost u žena (10.695; 20,8/1.000) nego u muškaraca (7.335; 19,9/1.000) (3).

1.1.2. Čimbenici rizika

Kardiovaskularne bolesti posljedica su složenog djelovanja genskih, okolišnih i metaboličkih čimbenika. Razvoj aterosklerotskog procesa započinje godinama prije pojave simptoma, a njegova progresija ubrzana je prisutnošću čimbenika rizika (4). U nepromjenjive čimbenike rizika ubrajaju se dob, spol i genetska predispozicija. Dob se smatra najsnažnijim pojedinačnim čimbenikom rizika, s obzirom na to da sa životnom dobi dolazi do progresivne krutosti arterijske stijenke, smanjenja elastičnosti i narušavanja endotelne funkcije, što pogoduje nastanku i progresiji aterosklerotskih lezija (5). Spol također ima značajan utjecaj; iako su muškarci u mlađoj dobi u većem riziku od koronarne bolesti srca, kod žena se nakon menopauze bilježi nagli porast učestalosti KVB-a. Osim razlika u tradicionalnim čimbenicima rizika, kod žena se izdvajaju i specifični rizični čimbenici poput gestacijskog dijabetesa i hipertenzivnih poremećaja u trudnoći, koji dugoročno povećavaju rizik od koronarne bolesti i cerebrovaskularnih događaja (6–8).

Promjenjivi čimbenici rizika uključuju arterijsku hipertenziju, dislipidemiju, šećernu bolest, pušenje, prekomjernu tjelesnu masu i pretilost, kao i sedentarni način života, nezdravu prehranu te prekomjernu konzumaciju alkohola (4). Hipertenzija je najznačajniji

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

pojedinačni čimbenik rizika za nastanak koronarne bolesti srca i moždanog udara, a novije studije ističu da rizik od kardiovaskularnih događaja raste progresivno s porastom sistoličkog i dijastoličkog tlaka, bez jasne granične vrijednosti ispod koje rizik nestaje (9). Dislipidemija, obilježena povišenim koncentracijama lipoproteina niske gustoće (LDL) i triglicerida te sniženim koncentracijama lipoproteina visoke gustoće (HDL), predstavlja jedan od temeljnih mehanizama aterogeneze. Iako su statini i druge hipolipemijske terapije značajno smanjile incidenciju KVB-a, ostaje rezidualni kardiovaskularni rizik, povezan s kroničnom upalom i poremećajem funkcije HDL čestica (10). Pušenje je snažan neovisni čimbenik rizika koji u kombinaciji s hipertenzijom i metaboličkim poremećajima eksponencijalno povećava vjerojatnost kardiovaskularnih događaja. Djeluje aterogeno poticanjem oksidativnog stresa, upale i endotelne disfunkcije, čime ubrzava oksidaciju LDL-a i stvaranje aterosklerotskih plakova. Istodobno smanjuje HDL i povećava agregaciju trombocita, što dodatno pridonosi riziku od aterotrombotskih komplikacija (11). Osim navedenog, sve veću pozornost privlači sistemska upala. Kronične upalne bolesti, poput upalnih bolesti crijeva ili sistemskog eritemskog lupusa, povezane su s većom učestalošću velikih kardiovaskularnih događaja. S obzirom na to da dosadašnji modeli procjene rizika često podcjenjuju ove bolesnike, u novijim istraživanjima sve se više naglašava uloga upalnih biomarkera s ciljem boljeg razumijevanja i individualizacije prevencije kardiovaskularnih bolesti (12).

1.2. Dislipidemija kao čimbenik rizika aterosklerotske bolesti

1.2.1. Patofiziologija ateroskleroze

Ateroskleroza je kronični, multifaktorijski upalno-degenerativni proces arterijske stijenke, uvjetovan poremećajem metabolizma lipida, disfunkcijom endotela i aktivacijom imunološkog odgovora (12,13). Razvoj aterosklerotskog procesa započinje gubitkom protektivnih funkcija endotela, koji pod djelovanjem rizičnih čimbenika postaje propustan i proinflamatoran, čime se potiče adhezija leukocita i pokreće upalna kaskada (14). Time se omogućuje ulazak lipoproteina koji sadrže apolipoprotein B, ponajprije LDL-a i trigliceridima bogatih ostatnih čestica, u subendotelni prostor. Njihovo zadržavanje na proteoglikanima intime te naknadne kemijske modifikacije, osobito oksidacija, rezultiraju stvaranjem lipoproteina sa snažnim aterogenim i proinflamatornim svojstvima (15).

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Makrofagi prepoznaju modificirane lipide, endocitiraju ih i diferenciraju se u pjenaste stanice, čija akumulacija dovodi do nastanka tzv. masnih pruga, najranijeg morfološkog pokazatelja aterosklerotske bolesti (14,16). Napredovanjem procesa aktiviraju se T-limfociti i druge imunološke stanice koje luče citokine i proteolitičke enzime, potiču proliferaciju glatkih mišićnih stanica i remodeliranje izvanstanične matrice. Na taj način nastaje fibroateromski plak s lipidnom jezgrom prekrivenom fibroznom kapom (15,17). Stabilnost plaka određena je ravnotežom sinteze i razgradnje kolagena te intenzitetom lokalne upale: dok su stabilni plakovi obilježeni debljom fibroznom kapom i manjim upalnim infiltratom, nestabilni plakovi imaju tanku kapu, bogatu lipidnu jezgru i izražen upalni odgovor, što povećava sklonost rupturi (15,18). Ruptura plaka potiče adheziju i aktivaciju trombocita te aktivaciju koagulacijskog sustava, što rezultira stvaranjem tromba i može uzrokovati akutni koronarni sindrom ili moždani udar.

S obzirom na to da je nastanak aterosklerotskog plaka usko povezan s nakupljanjem lipida u stijenci krvnih žila, uloga lipida u aterogenezi višestruko je potvrđena. LDL smatra se ključnim čimbenikom za razvoj aterosklerotskih lezija, dok protektivni učinak HDL-a nije određen samo njegovom koncentracijom, već i funkcionalnim kapacitetom za uklanjanje kolesterola iz makrofaga i modulaciju upalnog odgovora (15,17).

1.2.2. Uloga lipoproteina niske gustoće u aterogenezi

Lipoproteini niske gustoće osnovni su nositelji kolesterola u cirkulaciji i glavni aterogeni lipoproteini. Svaka LDL čestica sadrži jednu molekulu apolipoproteina B-100, koji posreduje interakciju s LDL-receptorom na staničnim membranama. U fiziološkim uvjetima, LDL-receptori omogućuju unos kolesterola u hepatocite i druge stanice, čime se održava homeostaza lipida. Međutim, kada je koncentracija LDL-a povišena ili je funkcija LDL-receptora oslabljena, povećava se broj LDL-čestica koje cirkuliraju u krvi i mogu prodrijeti kroz disfunkcionalni endotel u subendotelni prostor (19). Jednom kada dospije u intimu, LDL se zadržava vezanjem za proteoglikane ekstracelularnog matriksa. Ondje podliježe nizu kemijskih modifikacija, uključujući oksidaciju, glikaciju i agregaciju. Takve promjene rezultiraju stvaranjem oksidiranog LDL-a (oxLDL), koji ima ključnu ulogu u aterogenezi. OxLDL potiče ekspresiju adhezijskih molekula i kemokina na endotelnim

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

stanicama, olakšava adheziju monocita i njihovu diferencijaciju u makrofage. Makrofagi fagocitiraju modificirani LDL putem receptora čistača (engl. *scavenger receptors*), zaobilazeći normalnu regulaciju unosa kolesterola, što dovodi do nakupljanja lipida u citoplazmi i nastanka pjenastih stanica (20,21). OxLDL nije samo pasivni izvor kolesterola, već snažan biološki signal koji potiče kroničnu upalu u stijenci arterije. On aktivira makrofage i T-limfocite, inducira oslobađanje citokina i reaktivnih kisikovih vrsta te narušava ravnotežu između sinteze i razgradnje kolagena. Time se doprinosi nestabilnosti fibroznog plaka, čije pucanje izlaže trombogeni sadržaj krvi i može rezultirati akutnim koronarnim sindromom ili moždanim udarom (22). Osim toga, oxLDL ima i izravne citotoksične učinke – inducira apoptozu endotelnih stanica i glatkih mišićnih stanica, dodatno narušavajući integritet žilne stijenke. Prepoznaje se i njegova uloga u aktivaciji komplementa i stimulaciji koagulacijskog sustava, čime se zatvara krug između lipida, upale i tromboze (20). Uz LDL kolesterol (LDL-C), sve veću važnost imaju i trigliceridima bogate lipoproteinske čestice, koje doprinose tzv. rezidualnom riziku čak i u bolesnika s dobro kontroliranim LDL-C (23). Osim poremećaja metabolizma lipida, u aterogenezu su uključeni epigenetski i posttranskripcijski mehanizmi, uključujući mikroRNA i duge nekodirajuće RNA, koji reguliraju ekspresiju gena povezanih s upalom i lipidnim metabolizmom (24). Crijevna mikrobiota i njezini metaboliti, poput trimetilamin-N-oksida, dodatno utječu na razvoj i progresiju bolesti (15). Iako su statini, ezetimib i inhibitori proproteinske konvertaze subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9-inhibitori) značajno smanjili koncentracije LDL-C i učestalost kardiovaskularnih događaja, upalni mehanizmi i rezidualni rizik povezan s ostatnim (engl. *remnant*) lipoproteinima ostaju prisutni (15,18).

1.2.3. Ciljne vrijednosti lipida i suvremene smjernice

Procjena kardiovaskularnog rizika od iznimne je važnosti u donošenju odluka o primarnoj prevenciji KVB-a. U europskoj je populaciji najšire korišten alat SCORE (engl. *Systematic coronary risk evaluation*), izvorno razvijen 2003. godine na temelju podataka više od 205 000 ispitanika iz 12 europskih kohorti (25). Model SCORE predviđa 10-godišnji rizik smrtnog kardiovaskularnog događaja na temelju dobi, spola, statusa pušenja, sistoličkog tlaka i ukupnog kolesterola. Na temelju rezultata bolesnici se svrstavaju u kategorije niskog, umjerenog, visokog i vrlo visokog rizika, što služi kao

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

smjernica za pokretanje preventivnih terapijskih mjera (26). S obzirom na sve veće opterećenje kardiovaskularnih događaja bez smrtnog ishoda i promjene u epidemiologiji, Europsko kardiološko društvo je 2021. predstavilo nadograđene modele SCORE2 i SCORE2-OP (27,28). SCORE2 namijenjen je osobama u dobi 40–69 godina i predviđa ukupni 10-godišnji rizik od infarkta miokarda i moždanog udara, uz korištenje preciznijeg lipoproteinskog markera, non-HDL kolesterola, umjesto ukupnog kolesterola. Temelji se na podacima iz više od 700 000 ispitanika i kalibriran je za četiri europske regije rizika. U toj podjeli Republika Hrvatska klasificirana je kao zemlja s visokim kardiovaskularnim rizikom zajedno s većinom zemalja srednje i istočne Europe te time postavlja niže pragove za intervenciju u odnosu na niskorizične zapadnoeuropske zemlje (2). Za stariju populaciju (≥ 70 godina) razvijen je SCORE2-OP koji koristi iste prediktorske varijable, ali uz dodatnu prilagodbu za konkurentne uzroke smrtnosti, čime se izbjegava precjenjivanje rizika kod starijih osoba s komorbiditetima i ograničenim životnim očekivanjem (27).

Prema Europskim smjernicama za prevenciju kardiovaskularnih bolesti razlikuju se četiri glavne kategorije rizika. U skupinu vrlo visokog rizika ubrajaju se bolesnici s dokumentiranom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću, osobe sa šećernom bolešću tipa 2 s oštećenjem ciljnih organa, bolesnici sa šećernom bolešću tipa 1 dugog trajanja ili s komplikacijama, bolesnici s kroničnom bubrežnom bolešću stadija 4–5, te bolesnici s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom uz dodatne čimbenike rizika, kao i osobe s procijenjenim SCORE2 rizikom ≥ 10 %. U ovoj se skupini preporučuje postizanje vrijednosti LDL-C $< 1,4$ mmol/L uz smanjenje od najmanje 50 % u odnosu na početnu vrijednost. U skupinu visokog rizika ubrajaju se bolesnici s izraženim pojedinačnim čimbenikom rizika poput teške arterijske hipertenzije ili vrlo visokih vrijednosti kolesterola, zatim bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 bez oštećenja ciljnih organa, osobe s kroničnom bubrežnom bolešću stadija 3 te bolesnici sa SCORE2 rizikom između 5 i 10 %. Za ovu skupinu preporučuje se ciljna vrijednost LDL-C $< 1,8$ mmol/L, uz smanjenje od najmanje 50 % u odnosu na početnu vrijednost. Umjereni rizik obuhvaća osobe bez dokumentirane aterosklerotske bolesti ili značajne kronične bubrežne bolesti koji boluju od šećerne bolesti kraćeg trajanja, kod kojih SCORE2 procjenjuje rizik između 1 i 5 %, a u ovoj skupini ciljna vrijednost LDL-C iznosi $< 2,6$ mmol/L. Konačno, u skupinu

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

niskog rizika ubrajaju se osobe bez značajnih čimbenika rizika, s procijenjenim SCORE2 rizikom <1 % (27,29).

1.3. Statini

1.3.1. Mehanizam djelovanja i farmakodinamička svojstva

Statini, inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril–koenzim A reduktaze (HMG-CoA reduktaze) predstavljaju najčešće korištenu skupinu hipolipemijskih lijekova. Njihov osnovni mehanizam djelovanja temelji se na kompetitivnoj inhibiciji enzima koji katalizira ključni korak u sintezi kolesterola – pretvorbu HMG-CoA u mevalonat. Inhibicijom ove reakcije smanjuje se intrahepatična koncentracija kolesterola, što dovodi do kompenzatornog povećanja ekspresije LDL-receptora na površini hepatocita. Povećani broj receptora pojačava uklanjanje lipoproteina niske gustoće iz cirkulacije, čime se značajno smanjuje razina LDL-C u plazmi (30). Osnovni terapijski učinak statina jest snižavanje LDL-C, čime se izravno smanjuje aterogeno opterećenje i rizik od nastanka aterosklerotskih lezija. Klinički dokazi pokazuju da sniženje LDL-C za 1 mmol/L rezultira smanjenjem petogodišnjeg rizika od velikih kardiovaskularnih događaja za 22 %, što u bolesnika s početnim desetogodišnjim rizikom od 20 % znači pad na oko 16 %, dok se u osoba s rizikom od 10 % on smanjuje na približno 8 % (31). Istraživanja pokazuju da statini mogu smanjiti LDL-C za 20–50 %, trigliceride za 10–20 %, te potencijalno povisiti koncentraciju HDL-C za 5–10 % (32). Dugotrajna terapija statinima pokazala se učinkovitom u smanjenju rizika od infarkta miokarda za približno 25 %, dok se rizik od moždanog udara smanjuje za oko 15 % (32). Uz primarni učinak snižavanja LDL-C, statini imaju i niz pleiotropnih učinaka koji dodatno pridonose njihovom povoljnom kardiovaskularnom učinku. Oni uključuju poboljšanje endotelne funkcije kroz povećanje raspoloživosti dušikovog oksida, smanjenje oksidativnog stresa i inhibiciju proliferacije glatkih mišićnih stanica. Statini smanjuju ekspresiju adhezijskih molekula i kemokina, čime se inhibira adhezija i migracija leukocita u intimu krvne žile. Također moduliraju upalne procese smanjujući sintezu proupalnih citokina poput interleukina-6 (IL-6) i tumorskog nekroznog faktora- α (TNF- α) te povećavaju stabilnost aterosklerotskog plaka smanjenjem aktivnosti metaloproteinaza koje razgrađuju kolagen (31,33). Osim povoljnih učinaka na aterosklerotski proces, statini pokazuju utjecaj i na druge kardiovaskularne mehanizme.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Njihovo djelovanje uključuje antitrombotske učinke kroz smanjenje tkivnog faktora i inhibiciju agregacije trombocita, kao i poboljšanje mikrovaskularne perfuzije (20).

1.3.2. Farmakokinetika pojedinih statina

Atorvastatin se nakon oralne primjene brzo apsorbira, a maksimalne koncentracije u plazmi postižu se unutar 1–2 sata (34). Apsolutna biološka raspoloživost iznosi približno 14 %, dok je sustavna biološka raspoloživost za inhibiciju HMG-CoA reduktaze oko 30 %, što je posljedica izraženog intestinalnog i jetrenog prvog prolaza (35). Volumen distribucije atorvastatina procjenjuje se na oko 381 L, a više od 98 % lijeka vezano je za proteine plazme (34,36). Metabolizam se odvija primarno u jetri putem CYP3A4, pri čemu nastaju orto-hidroksilirani i para-hidroksilirani metaboliti koji su farmakološki aktivni i odgovorni za približno 70 % ukupnog učinka inhibicije HMG-CoA reduktaze (35,37). Metaboliti se dodatno podvrgavaju glukuronidaciji i izlučuju putem žuči. Eliminacija se odvija gotovo isključivo hepatobilijarnim putem, dok bubrežna eliminacija čini manje od 1 % primijenjene doze (34). Prosječno poluvrijeme eliminacije atorvastatina iznosi oko 14 sati, dok aktivni metaboliti imaju produljeno poluvrijeme od približno 20–30 sati, što osigurava trajni farmakodinamski učinak unatoč kratkotrajnijoj prisutnosti matičnog lijeka (35).

Rosuvastatin se nakon oralne primjene apsorbira relativno sporo; maksimalne koncentracije u plazmi dosežu se otprilike 3–5 sati kasnije. Njegova apsolutna biološka raspoloživost iznosi oko 20 %, a unos hrane može usporiti brzinu apsorpcije, no ne utječe značajno na ukupnu izloženost lijeku (38). Volumen distribucije iznosi oko 134 L, što pokazuje široku distribuciju u tkivima, dok je oko 88 % lijeka vezano za proteine plazme (38,39). Rosuvastatin se minimalno metabolizira—samo oko 10 % doze prolazi kroz biotransformaciju. Glavni metabolit je N-desmetil rosuvastatin, nastao uz pomoć enzima CYP2C9, koji ima približno jednu šestinu do polovicu inhibicijske aktivnosti u usporedbi s matičnim lijekom, no više od 90 % ukupnog farmakodinamičkog učinka ostat će u obliku nepromijenjenog lijeka (38). Eliminacija rosuvastatina odvija se primarno putem stolice (oko 90 %), a bubrežna je eliminacija zanemariva. Klinički poluvrijeme eliminacije iznosi otprilike 19 sati (39).

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

1.3.3. Nuspojave

Unatoč nedvojbenoj kliničkoj učinkovitosti kod većine bolesnika, odgovor bolesnika na terapiju statinima znatno varira među pojedincima. Dok neki bolesnici postižu ciljne vrijednosti LDL-C bez nuspojava, drugi mogu razviti značajne komplikacije. Najčešće među njima su statinima inducirani mišićni simptomi (SAMS, engl. *statin-associated muscle symptoms*). Ove nuspojave uključuju mialgiju, klinički značajnu miopatiju, rabdomiolizu te rijedak, ali teži oblik – imunološki posredovanu nekrotizirajuću miopatiju (IMNM, engl. *immune-mediated necrotizing myopathy*) uz anti-HMGCR protutijela (40). SAMS se obično manifestira simetrično, zahvaćajući velike proksimalne mišiće, osobito donjih ekstremiteta. Simptomi se mogu javiti u mirovanju ili ubrzo nakon tjelesne aktivnosti, a najčešće se razvijaju unutar prvog mjeseca od uvođenja terapije ili nakon povećanja doze (41). Dodatne mišićno-koštane nuspojave uključuju tendinopatije, poremećaje tetiva i artralgijske, iako se ovi učinci rijetko sustavno procjenjuju u velikim randomiziranim kontroliranim ispitivanjima (41,42). Učestalost miopatije varira; pojedine studije procjenjuju da se javlja u 1,5 - 5 % slučajeva, ovisno o vrsti i dozi statina, no pretpostavlja se da su stvarne brojke znatno više. U jednoj kohortnoj studiji prijavljena je incidencija miopatije od 9,6 %, s većom učestalošću u žena, mlađih osoba i onih s višim stupnjem tjelesne aktivnosti (43). Doza statina predstavlja najsnažniji neovisni čimbenik rizika za razvoj miopatije. Rizik od SAMS-a otprilike je šest puta veći kod bolesnika koji primaju visoke doze statina u usporedbi s onima na nižim dozama. Među svim statinima, čini se da je ovaj učinak najizraženiji kod simvastatina (44). U kliničkoj se praksi za procjenu statinima inducirane mišićne toksičnosti može koristiti SRM klasifikacija (engl. *statin-related myotoxicity*), koja obuhvaća cijeli spektar od subkliničkih promjena do životno ugrožavajućih stanja (45). Najblaži oblik, SRM 0, označava asimptomatsko povišenje kreatin kinaze (CK) manje od četiri puta iznad gornje granice normale, bez subjektivnih tegoba i obično ne zahtijeva prekid terapije. SRM 1 uključuje mialgije uz normalne vrijednosti CK, dok se kod SRM 2 radi o netolerabilnim mišićnim bolovima uz CK manji od četiri puta gornje granice normale, koji nestaju nakon prekida terapije. SRM 3 definira se kao miopatija s povišenjem CK između četiri i deset puta gornje granice, uz ili bez simptoma, dok SRM 4 označava težu miopatiju, s CK između deset i pedeset puta gornje granice i kliničkim simptomima. Najteži oblici uključuju SRM 5, tj. rabdomiolizu,

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

definiranu kao CK veći od deset puta gornje granice normale uz znakove bubrežnog oštećenja ili vrijednosti CK veće od pedeset puta gornje granice, te SRM 6, imunološki posredovanu nekrotizirajuću miopatiju, kod koje slabost i povišene vrijednosti CK perzistiraju unatoč prekidu statina, a dijagnoza se potvrđuje nalazom anti-HMGCR protutijela i/ili biopsijom mišića (40,46). Daljnje liječenje temelji se na stupnju oštećenja. Kod blažih oblika (SRM 0 i 1) terapija se najčešće može nastaviti uz prilagodbu doze ili promjenu statina. Kod umjerenih oblika (SRM 2 i 3) preporučuje se privremeni prekid lijeka (engl. *dechallenge–rechallenge*), što uključuje ponovno uvođenje nakon normalizacije simptoma, obično u manjoj dozi ili s drugom molekulom. Kod težih oblika (SRM 4) terapija se mora odmah prekinuti i provesti dodatna evaluacija pridruženih čimbenika poput hipotireoze, interakcija lijekova ili dehidracije. Rabdomioliza (SRM 5) zahtijeva hitno bolničko liječenje i intenzivnu hidrataciju radi prevencije ili liječenja akutnog oštećenja bubrega. U slučaju autoimunog entiteta (SRM 6) statini se trajno ukidaju, a liječenje se provodi imunosupresivima poput kortikosteroida ili intravenskih imunoglobulina (46).

Statini također mogu uzrokovati blago, asimptomatsko povišenje jetrenih transaminaza, koje se u pravilu spontano normalizira unutar 12 tjedana od uvođenja terapije. U rijetkim slučajevima može doći do klinički značajnog porasta transaminaza više od 3 puta iznad referentnih vrijednosti ili razvoja akutnog oštećenja jetre, što zahtijeva prekid terapije. Ovi hepatotoksični događaji najčešće su ovisni o dozi i javljaju se u prvih nekoliko mjeseci liječenja, uz minimalan rizik za dugoročnu jetrenu disfunkciju. Većina studija nije pronašla značajne razlike u učestalosti statinom inducirane hepatotoksičnosti među pojedinim statinima (42,47).

Ostale, potencijalno ozbiljnije nuspojave statinske terapije uključuju razvoj šećerne bolesti tipa 2, neurološke i kognitivne poremećaje, oštećenje bubrega te niz drugih komplikacija (41). Razvoj šećerne bolesti tipa 2 jedna je od bolje dokumentiranih negenomičkih nuspojava statina. Predloženi mehanizmi uključuju povećanu inzulinsku rezistenciju i oslabljenu funkciju β -stanica, vjerojatno posredovane smanjenom ekspresijom GLUT-4 prijenosnika glukoze u skeletnim mišićima i poremećajem metabolizma kolesterola u stanicama gušterače. Ovaj učinak izraženiji je pri većim dozama i kod primjene lipofilnih statina, poput atorvastatina i simvastatina (48, 49). Iako

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

rijetki, neurološki i kognitivni poremećaji također su opisani. Pretpostavlja se da lipofilni statini lakše prolaze krvno-moždanu barijeru te mogu narušiti kolesterol-ovisne procese ključne za sinaptičku plastičnost i neurotransmisiju. Ipak, dostupni podaci ostaju nedosljedni, a većina studija upućuje na to da su ovi učinci blagi, reverzibilni i rijetki (50,51). Oštećenje bubrega najčešće je posljedica teške rhabdomiolize, pri kojoj se oslobađa mioglobin u krvotok. Mioglobin može začepiti bubrežne tubule i inducirati oksidativni stres, što može dovesti do akutne bubrežne ozljede. Rizik je povećan pri visokim dozama statina ili u kombinaciji s lijekovima koji povećavaju rizik od miopatije, poput fibrata (52). Druge prijavljene nuspojave uključuju gastrointestinalne simptome, umor. Naposljetku, ukupni rizik od teških komplikacija ostaje nizak, a koristi terapije statinima u pogledu smanjenja kardiovaskularne morbidnosti i mortaliteta u pravilno odabranih bolesnika u pravilu nadilaze moguće rizike (41).

1.4. Farmakogenetika statina

1.4.1. Utjecaj polimorfizma gena *SLCO1B1* na farmakokinetiku statina

Genski čimbenici imaju ključnu ulogu u modulaciji metabolizma i učinkovitosti statina, kao i u pojavi nuspojava. Značajnu ulogu u transportu i eliminaciji određenih statina ima polipeptid za prijenos organskih aniona 1B1 (OATP1B1), kodiran genom *SLCO1B1* (40,53,54). Smanjena aktivnost prijenosnika OATP1B1 dovodi do slabije učinkovitosti statina i povećane vjerojatnosti razvoja nuspojava. Prijenosnik OATP1B1 lokaliziran je na bazolateralnoj membrani hepatocita i ključan je ne samo za unos statina u hepatocite, već i za farmakokinetiku metotreksata, rifampicina, sirolimusa, repaglinida, nateglinida, irinotekana i mikofenolatne kiseline.

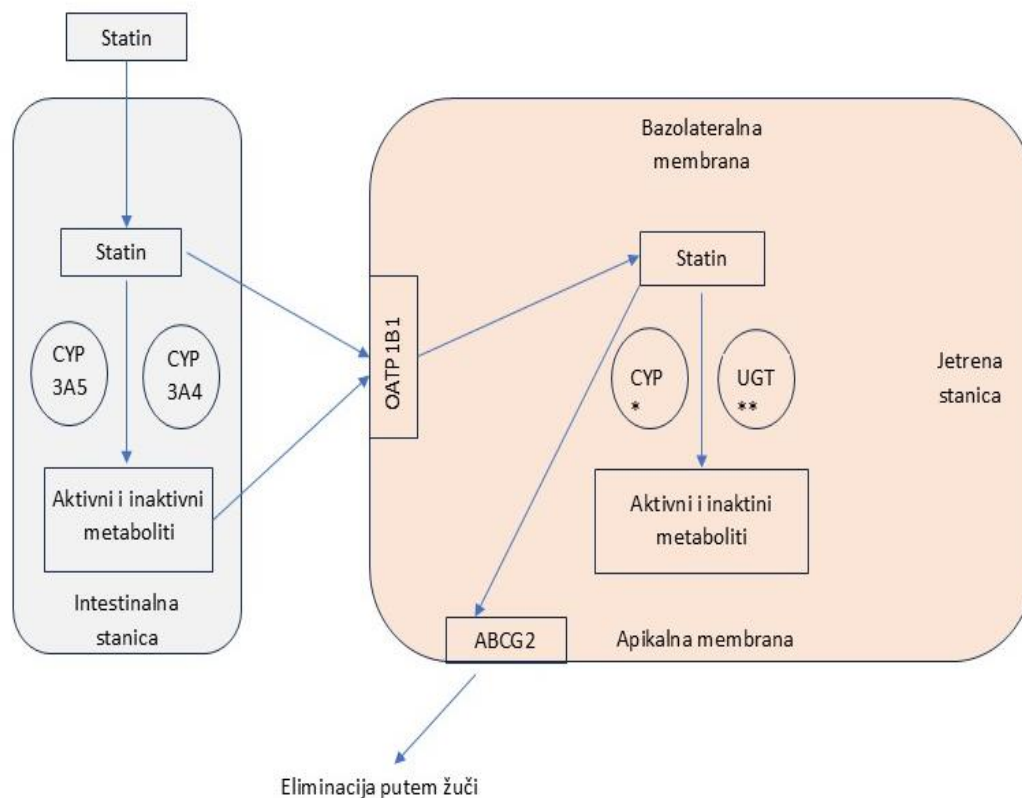
Cjelogenomska asocijacijska istraživanja (GWAS, engl. *genome-wide association study*) pokazala su da je među svim istraženim polimorfizmima metaboličkih enzima i prijenosnika najveći utjecaj na nuspojave povezane sa statinima zabilježen za polimorfizam *rs4149056* (c.521T>C, p.V174A) u genu *SLCO1B1*. Genotipovi polimorfizma *rs4149056*: T/T (divlji tip), T/C i C/C, klasificirani su prema njihovom utjecaju na metabolizam statina u jetri. Alel C povezan je sa smanjenim unosom statina u hepatocite (53). Iako postoji jasna povezanost između polimorfizma *SLCO1B1* i nuspojava, pregled kliničkih studija nije pokazao jasnu korist od rutinskog genotipiziranja

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

SLCO1B1 radi poboljšanja ishoda statinske terapije ili smanjenja nuspojava. Na temelju trenutno dostupnih dokaza, ne preporučuje se rutinska genetska analiza ovog gena prije uvođenja statina u kliničkoj praksi (55).

Uz gen *SLCO1B1*, ključnu ulogu u metabolizmu statina imaju i enzimi iz natporodice metaboličkih enzima citokroma P450, osobito CYP3A4 i CYP2C9. Među često propisivanim statinima, simvastatin i atorvastatin primarno se metaboliziraju putem enzima CYP3A4. Međutim, simvastatin prolazi kroz izražen presistemski metabolizam, što rezultira smanjenom bioraspoloživošću i većom sklonošću farmakokinetičkim interakcijama u usporedbi s atorvastatinom (32). Varijanta *CYP3A4**22 (rs35599367, g.20493C>T), koja se najčešće javlja u europskoj populaciji (učestalost alela približno 5 %), povezana je sa smanjenom ekspresijom gena *CYP3A4* u hepatocitima. Istraživanja pokazuju da nositelji alela T imaju promijenjen metabolizam statina, uključujući 49 % veću bioraspoloživost simvastatina i 35 % nižu koncentraciju metabolita atorvastatina. Također je zabilježen izraženiji učinak simvastatina na sniženje lipida kod nositelja ove varijante, iako još nije utvrđen jasan učinak na smanjenje rizika od infarkta miokarda (56). Farmakokinetika statina s prikazom uloge prijenosnih proteina OATP1B1 i ABCG2 prikazana je na Slici 1.1.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.



Slika 1.1. Farmakokinetika statina s prikazom uloge prijenosnih proteina OATP1B1 i ABCG2. (izvor: izradila autorica disertacije)

*CYP = izoenzimi citokroma P450, **UGT = skupina enzima UDP-glukuronil-transferaze

1.4.1. Farmakogenetika pojedinih statina

Atorvastatin se primarno metabolizira u jetri putem sustava citokroma P450, ponajprije izoenzimima CYP3A4 i CYP3A5, zbog čega postoji značajan potencijal za interakcije s drugim lijekovima koji se metaboliziraju istim putem, osobito s inhibitorima CYP3A4 (34). U jetri se podvrgava opsežnom metabolizmu, pri čemu nastaju aktivni orto-hidroksilirani i para-hidroksilirani metaboliti te različiti β -oksidacijski produkti. Dodatno, atorvastatin se glukuronidira, a taj proces uglavnom posreduju enzimi UDP-

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

glukuronoziltransferaze UGT1A1, UGT1A3 i UGT2B7 (36,57). Atorvastatin je i supstrat ključnih jetrenih transportnih proteina. Njegov aktivni unos u hepatocite posreduje organski anionski transportni polipeptid 1B1, koji je kodiran genom *SLCO1B1*. Izlazni membranski prijenosnik ABCB1 (MDR1, P-glikoprotein), ABCC2 (MRP2) i ABCG2 (BCRP) dodatno moduliraju njegovu intestinalnu apsorpciju i bilijarnu ekskreciju (58). Većina kliničkih studija usredotočila se na polimorfizme u genu *SLCO1B1*. Dva najčešće istraživana polimorfizma gena *SLCO1B1* su rs4149056 (c.521T>C) i rs2306283 (c.388A>G). Za polimorfizam c.521T>C, površina ispod krivulje (AUC, engl. *area under the curve*) je 40–81 % viša kod genotipova T/C i C/C u usporedbi s genotipom T/T. Studije *in vitro* pokazale su da polimorfizam c.521T>C gena *SLCO1B1* smanjuje prijenosnu aktivnost atorvastatina zbog smanjene ekspresije i smanjenog funkcionalnog kapaciteta prijenosnika OATP1B1 na membrani hepatocita, što dovodi do povećanja plazmatskih koncentracija lijeka (32,59).

Rosuvastatin se u ljudskom organizmu metabolizira u vrlo ograničenoj mjeri (približno 10 %). Studije *in vitro* studije na ljudskim hepatocitima pokazuju da je rosuvastatin slab supstrat za enzime citokroma P450. Primarni je izoenzim uključen u njegov metabolizam CYP2C9, dok CYP2C19, CYP3A4 i CYP2D6 imaju tek manju ulogu (39,60). Farmakogenetska istraživanja rosuvastatina najviše su se usredotočila na dva polimorfizma: c.521T>C u genu *SLCO1B1* i c.421C>A u genu *ABCG2*. Polimorfizam c.521T>C povećava AUC rosuvastatina za 19–68 %, no čini se da je učinak slabiji nego kod atorvastatina (40–81 %). Naime, rosuvastatin je supstrat i za druge membranske prijenosnike, uključujući OATP1B3, OATP2B1 i OATP1A2, koji su također prisutni u jetri. Njihovo djelovanje može kompenzirati smanjenu aktivnost OATP1B1, što objašnjava relativno skroman utjecaj polimorfizma *SLCO1B1* na farmakokinetiku rosuvastatina (32). Nekoliko je studija pokazalo da genotip ABCG2 c.421A/A ima veći utjecaj na površinu ispod krivulje rosuvastatina u usporedbi s genskim polimorfizmima drugih prijenosnika (32,61). Za osobe sa smanjenom funkcijom proteina ABCG2 preporučuje se početna doza rosuvastatina ≤20 mg (44). Međutim, ako je za postizanje željenog terapijskog učinka potrebna viša doza, preporučuje se razmotriti primjenu alternativnog statina ili kombinirane terapije (npr. statin + ezetimib). Iako rizik od miopatije nije u potpunosti poznat, neka istraživanja pokazuju da je izloženost rosuvastatinu (AUC) bila 144 % viša

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

u osoba s genotipom c.421A/A u usporedbi s onima s genotipom c.421C/C (divlji tip). Stoga se navedene preporuke temelje prvenstveno na farmakokinetičkim podacima (44).

Tablica 1.1 Preporuke za doziranje atorvastatina i rosuvastatina prema genotipu *SLCO1B1* c.521T>C.

Genotip <i>SLCO1B1</i>	Funkcija prijenosnika <i>OATP1B1</i>	Atorvastatin	Rosuvastatin
T/T	Normalna funkcija	Nema ograničenja	Nema ograničenja
T/C	Oslabljena funkcija	nizak rizik od SAMS* pri dozi 10–20 mg umjeren rizik od SAMS pri dozi 40 mg visok rizik od SAMS pri dozi 80 mg	nizak rizik od SAMS pri dozi 5–20 mg umjeren rizik od SAMS pri dozi 40 mg
C/C	Slaba funkcija	nizak rizik od SAMS pri dozi 10–20 mg visok rizik od SAMS pri dozi 40–80 mg	nizak rizik od SAMS pri dozi 5–20 mg visok rizik od SAMS pri dozi 40 mg

SAMS* - mišićni simptomi povezani sa statinskom terapijom (engl. *statin-associated muscle symptoms*)

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

1.5. Vitamin D

U ljudi je glavni izvor vitamina D njegova sinteza u koži pod utjecajem izlaganja sunčevoj svjetlosti. Najbogatiji prirodni izvor vitamina D3 u hrani su ulja jetre bakalara i drugih masnih riba, tuna, srdela, skuša, losos, plodovi mora (masne ribe i riblja ulja osiguravaju 15–25 % ukupnog unosa), shiitake gljivama, jetri te žumanjku jajeta (osiguravaju 11–13 % ukupnog unosa) (62). Vitamin D dobiven hranom, dodacima prehrani ili izlaganjem suncu biološki je inaktivan i mora proći dvije hidroksilacije kako bi se aktivirao. U krvi se prenosi proteinom koji veže vitamin D (VDBP, engl. *vitamin D-binding protein*) u jetru gdje se hidroksilira kako bi se proizveo 25-hidroksivitamin D3 (25(OH)D3), odnosno kalcidiol, glavni cirkulirajući oblik vitamina D čiji poluživot iznosi oko 2–3 tjedna. Završni korak hidroksilacije događa se u bubrežnim proksimalnim zavijenim tubulima gdje se 25 (OH)D3 metabolizira pomoću CYP27B1 u kalцитriol, 25(OH)2D3, funkcionalni i hormonski aktivni oblik vitamina D. Poluvrijeme života kalцитriola iznosi oko 6–8 sati zbog čega on nije dobar pokazatelj statusa vitamina D u organizmu. Kako bi se odredila koncentracija vitamina D, prati se razina kalcidiola. U bubrežima je CYP27B1 reguliran paratireoidnim hormonom (PTH), faktorom rasta fibroblasta 23 i samim kalцитriolom. Također, može se pretvoriti u 24,25(OH)2D3 pomoću CYP24A1 ograničavajući količinu kalцитriola kada je njegova razina u cirkulaciji visoka (63). Vitamin D potiče apsorpciju kalcija u crijevima, omogućava normalnu mineralizaciju kostiju održavajući koncentraciju kalcija i fosfata u serumu, potreban je za remodeliranje kostiju te potiče smanjenje upale. Preporučene razine 25-hidroksivitamina D (25(OH)D) kreću se između 30–50 ng/mL (75–125 nmol/L). Insuficijencija vitamina D definira se koncentracijama ispod 30 ng/mL (75 nmol/L), dok se vrijednosti ispod 20 ng/mL (50 nmol/L) smatraju deficitom. Teški deficit prisutan je pri koncentracijama nižima od 10 ng/mL (30 nmol/L). Neadekvatne razine vitamina D povezane su s mišićnom slabošću, funkcionalnim oštećenjem, depresijom te povećanim rizikom od padova i prijeloma. Rizični čimbenici za razvoj deficita uključuju tamniji tip kože, ograničenu izloženost suncu, stariju životnu dob, pretilost i uzimanje određenih lijekova (64,65). S obzirom na poznatu ulogu vitamina D u održavanju mišićne funkcije i energetskog metabolizma, posljednjih se godina sve više istražuje njegov mogući utjecaj na podnošljivost statinske terapije. Posebno je zanimljiva pretpostavka da deficit vitamina D može povećati osjetljivost

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

mišićnog tkiva na statine, čime se posljedično povećava rizik od mišićnih simptoma i intolerancije na terapiju. Studije su pokazale poboljšanje mišićnih simptoma kod bolesnika koji su uzimali dodatke vitamina D. U novijem istraživanju koje je uključivalo bolesnike sa statinom induciranim mišićnim simptomima i deficitom vitamina D, suplementacija je trajala šest mjeseci te je rezultirala 63 %-tnim smanjenjem intenziteta boli i poboljšanjem svih pokazatelja kvalitete života. U podskupini bolesnika koji su ponovno započeli terapiju visokodoznim statinima, 75 % ih je uspješno toleriralo terapiju tijekom praćenja (66). U drugoj većoj studiji suplementacija vitaminom D poboljšala je toleranciju statina kod 83,9 % bolesnika (67). Točan mehanizam koji povezuje miopatiju izazvanu statinima s deficitom vitamina D ostaje nedovoljno razjašnjen. Jedna od pretpostavki odnosi se na mogući sinergijski učinak u kojem manjak vitamina D dodatno pogoršava mišićnu toksičnost statina, pri čemu važnu ulogu imaju pleiotropni učinci statina na skeletne mišiće i uloga receptora za vitamin D (VDR) u sintezi mišićnih proteina. Druga hipoteza sugerira da vitamin D može utjecati na metabolizam statina putem indukcije enzima CYP obitelji, osobito CYP3A4 i CYP2C9, za koje je poznato da se aktiviraju vitaminom D. Više razine vitamina D mogle bi pojačati aktivnost tih enzima, što bi rezultiralo bržim metabolizmom statina i smanjenom sistemskom izloženošću (68 – 70).

1.6. Menopauza

Menopauza označava trajni prestanak ovarijske funkcije koji nastaje kao posljedica iscrpljenja folikularne rezerve i smanjenja razine spolnih hormona, prije svega estrogena i progesterona. Taj fiziološki prijelaz povezan je s brojnim endokrinim, metaboličkim i kardiovaskularnim promjenama koje značajno utječu na zdravlje žene (71). Estrogeni imaju važnu ulogu u održavanju povoljnog lipidnog profila i vaskularne funkcije. Djeluju protektivno tako što povećavaju sintezu HDL-C, potiču ekspresiju LDL-receptora u hepatocitima te ubrzavaju katabolizam aterogenih lipoproteina. Nakon menopauze, zbog naglog pada estrogenske aktivnosti, dolazi do porasta ukupnog kolesterola, LDL-C i triglicerida uz istodobno sniženje HDL-C (72).

Uz promjene u metabolizmu lipida, menopauzu prate i promjene u sastavu tijela. Smanjuje se mišićna masa, a raste udio visceralnog masnog tkiva, osobito u području abdomena. Takva redistribucija masnog tkiva povezana je s povećanjem inzulinske rezistencije,

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

porastom razine slobodnih masnih kiselina i pojačanim lučenjem proupalnih citokina, što dodatno pogoršava metabolički i kardiovaskularni rizik (73). Estrogeni u premenopauzi imaju i izražen vazoprotektivni učinak. Poticanjem sinteze dušikovog oksida (NO) u endotelnim stanicama pridonose vazodilataciji, inhibiraju agregaciju trombocita te smanjuju oksidativni stres. Smanjenje razine estrogena nakon menopauze dovodi do poremećene funkcije endotela, povećane krutosti arterija i ubrzanog razvoja aterosklerotskih promjena (74). Brojna istraživanja potvrđuju da se u postmenopauzi učestalost arterijske hipertenzije, dislipidemije i koronarne bolesti srca značajno povećava, a ukupni kardiovaskularni rizik približava onome u muškaraca iste dobi (75). Žene koje uđu u menopauzu prije 45. godine života imaju dodatno povećan rizik od razvoja aterosklerotske bolesti, što se pripisuje duljem trajanju izloženosti estrogenskom deficitu (76).

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

2. HIPOTEZA

Postmenopauzalnim ženama genotipova *SLCO1B1* T/C i C/C za polimorfizam c.521T>C (rs4149056) koje su na terapiji atorvastatinom potrebne su veće doze lijeka za postizanje ciljanih vrijednosti LDL-kolesterola i imaju veću incidenciju nuspojava u odnosu na postmenopauzalne žene navedenih genotipova *SLCO1B1* koje su na terapiji rosuvastatinom.

Vrsta primijenjene statinske terapije, atorvastatin ili rosuvastatin, ne utječe na incidenciju nuspojava kod postmenopauzalnih žena koje imaju nisku koncentraciju vitamina D.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA

Primarni cilj:

1. Ispitati imaju li genski polimorfizam *SLCO1B1* i koncentracija vitamina D utjecaja na dozu statina potrebnu za postizanje ciljane vrijednosti LDL-kolesterola i na nuspojave statina kod postmenopauzalnih žena.

Specifični ciljevi:

1. Ispitati utjecaj polimorfizma rs4149056 u genu *SLCO1B1* na potrebnu dozu atorvastatina i rosuvastatina za postizanje ciljanih vrijednosti LDL-kolesterola
2. Ispitati utjecaj koncentracije vitamina D na potrebnu dozu atorvastatina i rosuvastatina za postizanje ciljanih vrijednosti LDL-kolesterola.
3. Ispitati postoji li povezanost koncentracije vitamina D i nuspojava atorvastatina i rosuvastatina
4. Ispitati postoje li razlike u vrijednostima LDL-kolesterola, HDL-kolesterola, triglicerida i ukupnog kolesterola u odnosu na utvrđene genotipove polimorfizma *SLCO1B1* i s obzirom na koncentraciju vitamina D u serumu.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Ovo je bila randomizirana, prospektivna, intervencijska studija.

4.2. Ispitanici

U istraživanju su sudjelovale osobe ženskog spola u dobi od 45 do 70 godina koje prema važećim smjernicama za liječenje hiperlipoproteinemije trebaju koristiti statin (77). Ispitanice su pacijentice u ambulantama opće ili obiteljske medicine Doma zdravlja Osječko-baranjske županije. Ispitivanje je provedeno u ambulantama opće/obiteljske medicine Doma zdravlja Osječko-baranjske županije u razdoblju od siječnja 2024. do lipnja 2025. godine uz prethodno ishodenje odobrenja Etičkog povjerenstva Doma zdravlja Osječko-baranjske županije, Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Osijeku i Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Dvije glavne skupine ispitanica su:

1. skupina ispitanica koja koristi atorvastatin kao statinsku terapiju i
2. skupina ispitanica koja koristi rosuvastatin kao statinsku terapiju.

Učinjene su bivarijatne analize, za ispitivanje pretpostavki planiranih multivarijatnih analiza te su za izračun minimalne veličine uzorka primijenjene statističke metode izračuna odgovarajućeg broja ispitanika kako slijedi:

- izračun statističke snage za genetički dio istraživanja napravljen je multiplikativnim modelom uz sljedeće postavke: $\beta = 0,8$, $\alpha = 0,05$, case-control ratio = 1, D-prime = 1, N = 128, prevalencija ishoda = 0,209, omjer izgleda (OR) = 2,0 i 4,0. Izračun je učinjen za jedan SNP (rs4149056) te je temeljem njega, uz snagu 0,80 minimalan potreban broj ispitanika 49

- za uočavanje srednjega efekta ($d = 0.5$) u razlici numeričkih varijabli između dvije nezavisne skupine, uz razinu značajnosti od 0.05 i snagu 0.80, minimalna potrebna veličina uzorka je 128 ispitanika (64 po skupini)

- za uočavanje srednjega efekta ($f = 0.25$) u razlici numeričkih varijabli između četiri mjerenja uz razinu značajnosti od 0.05 i snagu 0.95, minimalna potrebna veličina uzorka je 36 ispitanika

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

- za uočavanje srednjega efekta ($q = 0.6$) u povezanosti pojedinih varijabli, uz razinu značajnosti od 0.05 i snagu 0.80, minimalna potrebna veličina uzorka je 94 ispitanika
- za regresijsku analizu minimalna potrebna veličina uzorka uz snagu testa od 95 % je 105 ispitanika.

Zaključno, minimalna veličina uzorka je 128 ispitanica, a uz dodatnih 10 % ispitanika (zbog mogućega osipanja) minimalna veličina uzorka u istraživanju je 141 ispitanica (G*Power inačica 3.1.2).

Za randomizaciju ispitanika primijenila se blok-randomizacija, odnosno randomiziran je dio po dio ispitanika kako ne bi bilo značajne razlike u broju ispitanika u dvije skupine.

Uključni kriterij u istraživanju bile su ženske osobe u dobi od 45 do 70 godina, izostanak menstruacije godinu dana ili dulje, postojanje indikacija za uvođenje statinske terapije na temelju lipidograma, a sve u skladu s aktualnim smjernicama za liječenje hiperlipoproteinemije i prevenciju kardiovaskularnih bolesti u kliničkoj praksi.

Isključni kriterij bili su dob manja od 45 i veća od 70 godina, jatrogena menopauza, aktivna maligna bolest (aktivno onkološko liječenje), hormonska nadomjesna terapija, alkoholizam, šećerna bolest tip 1 i 2, neregulirana hipertenzija koja zahtijeva značajniju korekciju terapije, osobe koje imaju aktivnu bolest jetre ili trajno povišene vrijednosti serumskih transaminaza nerazjašnjenog uzroka koje su trostruko veće od gornje granice normale, osobe s transplantiranom jetrom, akutna infekcija, sepsa, primjena kortikosterodine terapije, primjena terapije levotiroksinom (hipotireoza), primjena vitamina D, već postojeća statinska terapija ili terapija fenofibratima, ezetimibom, PCSK 9 inhibitorima, terapija koja može dovesti po povećanog rizika od pojave miopatije i rabdmiolize uslijed primjene statinske terapije (itrakonazol, ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, amiodaron, verapamil, diltiazem), terapija rifampinom, varfarinom, fenitoinom, izoniazidom, alergija na statinskoj terapiji u osobnoj anamnezi, osobe koje odbijaju terapiju statinima, osobe koje od ranije imaju nepodnošljivost statina, neregulirana bubrežna bolest, potreba za dijalizom.

Svaka ispitanica koja zadovoljava kriterije je, na njoj razumljiv način, informirana o načinu istraživanja, ciljevima istraživanja, a u koju se svrhu koristi Obrazac obavijesti za ispitanice u istraživanju te ukoliko pristaje sudjelovati u istraživanju vlastoručno je potpisala Obrazac suglasnosti za ispitanice u istraživanju (informirani pristanak). Sve

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

ispitanice u istraživanju sudjelovale su dobrovoljno te im je zajamčena mogućnost odustajanja od sudjelovanja u istraživanju u bilo kojem trenutku.

4.3. Metode

Ispitanicama je na početku istraživanja određena koncentracija vitamina D (25(OH)D3), LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, ukupni kolesterol, trigliceridi, glukoza, urea, kreatinin, kreatin kinaza, alanin-aminotransferaza (ALT), aspartat-aminotransferaza (AST), gama-glutamilttransferaza (GGT). Uzeti su uzorci krvi za izolaciju DNA te su isti pohranjeni do postupka genotipizacije. O ispitanicama su se na temelju anamnestičkih podataka i uvida u elektronsku bazu podataka bilježili i sljedeći podaci: dob kod započinjanja statinske terapije, trajanje menopauze, tjelesna masa u kilogramima, tjelesna visina u metrima (m), indeks tjelesne mase (ITM), omjer opsega struka i bokova, pušenje (broj cigareta u danu, duljina pušenja (godine)), tjelesna aktivnost (umjerena i teška), vrijeme provedeno sjedeći, krvni tlak, frekvencija, konzumiranje alkohola.

Procjena kardiovaskularnog rizika provedena je pomoću SCORE2 modela, u skladu s Europskim smjernicama za prevenciju kardiovaskularnih bolesti, kod naizgled zdravih osoba bez prethodno dijagnosticirane aterosklerotske bolesti. Budući da Republika Hrvatska pripada skupini zemalja s visokim kardiovaskularnim rizikom, primijenjene su odgovarajuće granične vrijednosti SCORE2 modela za ovu regiju. Na temelju izračuna, ispitanice su razvrstane u tri kategorije: nizak do umjereni rizik, visok rizik, vrlo visok rizik.

Liječenje se u svih ispitanica započelo dozom statinske terapije koja je preporučena obzirom na početne vrijednosti LDL-C prilikom uključivanja u istraživanje i to hipolipemičkom terapijom umjerenog intenziteta (atorvastatina 10 ili 20 mg; rosuvastatin 5 ili 10 mg) ukoliko je vrijednosti LDL-C potrebno sniziti za 30 do 50 % u odnosu na početne vrijednosti ili hipolipemičkom terapijom visokog intenziteta (atorvastatin 40 ili 80 mg, rosuvastatin 20 ili 40 mg) ukoliko je vrijednosti kolesterola potrebno sniziti za 50 % ili više u odnosu na početne vrijednosti. Daljnja mjerenja obavljala su se svakih 4 tjedna, do ukupno 4 mjeseca (ukupno 16 tjedana istraživanja), neovisno o tome jesu li ispitanice postigle ciljane vrijednosti LDL-C uz primjenu statinske terapije ili ne.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Na svakom kontrolnom mjerenju, ponavljala su se prethodno navedena mjerenja, osim određivanja genskog polimorfizma *SLCO1B1* te koncentracije vitamina D koja su se mjerila prilikom postizanja ciljne vrijednosti LDL-C ili u ispitanica u kojih se iste nisu postigle, prilikom zadnjeg mjerenja (nakon 16 tjedana). U svakom od kontrolnih mjerenja doza statinske terapije povećavala se, ako nisu postignute ciljane vrijednosti LDL-C, do maksimalne preporučene (rosuvastatin 40 mg, atorvastatin 80 mg) tj. maksimalne podnošljive statinske doze. Prema koncentraciji vitamina D ispitanice su svrstane u četiri kategorije: teški deficit: 0–10 ng/mL, deficit: >10–20 ng/mL, suboptimalna razina / insuficijencija: >20–30 ng/mL, optimalna razina: >30–50 ng/mL .

Na svakom kontrolnom mjerenju, svakoj ispitanici bile su navedene dosad zabilježene moguće nuspojave statinske terapije koje navodi Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) te je ispitanica navela ima li koju od navedenih nuspojava: upala nosnih putova, grlobolja, krvarenje iz nosa, alergijske reakcije, glavobolja, mučnina, zatvor, vjetrovi, probavne tegobe, proljev, bolovi u zglobovima, bolovi u mišićima i bolovi u leđima, gubitak apetita, porast tjelesne težine, noćne more, nesanica, omaglica, obamrlost ili trnci u prstima ruku i nogu, smanjen osjet boli ili dodira, promjene osjeta okusa, gubitak pamćenja, zamućen vid, zvonjenje u ušima i/ili glavi, povraćanje, podrigivanje, bol u želucu i trbuhu, osip, kožni osip i svrbež, urtikarija, ispadanje kose, bolovi u vratu, zamor mišića, umor, osjećaj malaksalosti, slabost, bolovi u prsištu, oticanje posebice gležnjeva (edemi), povišena tjelesna temperatura, smetnje vida, neočekivana krvarenja ili pojava modrica, žutilo kože i bjeloočnica, ozljede tetiva, gubitak sluha, ginekomastija, seksualne tegobe, depresija, kašalj, nedostatak zraka. Jetrene nuspojave pratile su se prema vrijednostima jetrenih transaminaza. Mišićne nuspojave klasificirale bi se prema težini, kliničkim simptomima i laboratorijskim nalazima, uključujući koncentraciju kreatin kinaze, u skladu s Klasifikacijom statinom povezane mišićne toksičnosti (45). Povezanost lijeka s pojavom svake nuspojave procjenjivana je zasebno pomoću Naranjo algoritma (78).

Adherencija ispitanica prema terapiji pratila se na način da su ispitanice na svako kontrolno mjerenje donijele kutiju s lijekom te su prebrojeni preostali lijekovi i izračunato je je li ispitanica redovito uzimala preporučeni statin.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Usporedio se utjecaj koncentracije vitamina D i genskog polimorfizma *SLCO1B1* na ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol i trigliceride ovisno o primjeni statinske terapije, vrsti korištene statinske terapije i dozama primijenjene statinske terapije.

Pri svakom od planiranih mjerenja, za uzorkovanje krvi ispitanice su se morale pridržavati sljedećih uputa: dva tjedna prije uzimanja uzorka krvi uobičajeno se hraniti, izbjegavati promjene u tjelesnoj težini; 48 sati prije uzimanja uzorka krvi izbjegavati intenzivnu tjelesnu aktivnost, ne konzumirati alkohol, 24 sata prije uzimanja uzorka krvi uzimati uobičajene obroke hrane, ali ne premasne; 12 sati prije uzimanja uzorka krvi ne uzimati hranu, ne konzumirati alkohol i kavu, ne pušiti.

Laboratorijsko mjerenje obavljalo se u domovima zdravlja Osječko-baranjske županije. Uzet je jedan uzorak venske krvi bez dodatka antikoagulansa za analizu ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola, HDL-kolesterola, triglicerida, CK, ALT, AST, GGT, glukoze, ureje, kreatinina. Uzorci venske krvi bez dodatka antikoagulansa prije analize centrifugirani su na 1000–2000 x g. tijekom 10 minuta. Biokemijske metode koje su korištene jesu: fotometrija UV sa heksokinazom, fotometrija s kolesterol-oksidadom (CHOD-PAP), fotometrija s glicerofosfat-oksidadom, fotometrija UV s urikazom te homogena enzimimunoinhibicijska metoda.

Genotipizacija *SLCO1B1* izvodila se u Odjelu za HLA tipizaciju i genomsku dijagnostiku Kliničkog zavoda za transfuzijsku medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek. Za potrebe genotipizacije uzet je jedan uzorak venske krvi u epruvete s EDTA antikoagulansom. Izolacija genomske DNA učinjena je s pomoću komercijalnog seta High Pure PCR Template Preparation Kit prema uputama proizvođača (Roche Diagnostics, Mannheim, Njemačka). Uzorci DNA pohranjeni su na -20 °C do analize. Za određivanje alelnih varijanti polimorfizma rs4149056 u genu *SLCO1B1* koristili su se komercijalni setovi LightSNiP *SLCO1B1* T521C (TIB Molbiol Syntheselabor, Berlin, Njemačka) i LightCycler FastStart DNA Master HybProbe (Roche Diagnostics, Mannheim, Njemačka) prema uputama proizvođača. Genotipizacija je bila rađena metodom lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu (engl. *real time PCR*) i analizom krivulje taljenja (engl. *melting curve analysis*) pomoću uređaja LightCycler 480II (Roche Life Sciences, Mannheim, Njemačka). Koncentracija vitamina D mjerila se u Kliničkom Zavodu za

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Osijek. Krv je bila izvađena te centrifugirana na 1000–2000 x g. tijekom 10 minuta. Nakon centrifugiranja izdvojio se serum, a uzorak je biti analiziran metodom tekućinske kromatografije spregnute s masenom spektrometrijom (LC-MS/MS) na analizatoru LCMS-8050 prema uputama proizvođača (Shimadzu Corp, Kyoto, Japan).

4.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između mjerenja testirane su analizom varijance za ponavljana mjerenja, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Friedmanovim testom (Post hoc Conover). Povezanost normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli ocijenjena je Pearsonovim koeficijentom korelacije r , a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Spearmanovim koeficijentom korelacije ρ (rho). Regresijskom analizom (bivarijatna i multivarijatna) ispitano je koji čimbenici utječu na vjerojatnost prisutnosti nuspojava kod svih žena i po skupinama s obzirom na vrstu terapije, uz korekciju za dob ispitanica i duljinu menopauze. Analiza genotipova učinjena je *online* programom SNPstats. Sve P-vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti postavljena je na Alpha = 0,05. Za statističku analizu korišteni su statistički programi MedCalc® Statistical Software version 20.010 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021) i SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 (Released 2015. IBM. Armonk, NY: IBM Corp.).

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

5. REZULTATI

5.1. Opća i klinička obilježja ispitanika

U istraživanje je uključeno ukupno 145 postmenopauzalnih žena. Medijan dobi ispitanika bio je 60 (55 – 64), a medijan dobi ulaska u menopauzu 50 (48 – 52) godina. Ukupno 96 (66,2 %) ispitanika izjasnilo se da nisu pušači ili su bivši pušači. U ukupnom uzorku ispitanika njih 54 (37,2 %) ima više od deset godina pušačkog staža, a 23 (15,9 %) konzumira više od deset cigareta dnevno. Više od polovine ispitanika izjasnilo se je u posljednjih godinu dana konzumiralo alkohol, no svakodnevnu konzumaciju alkohola prijavilo je samo 5 (3,4 %) ispitanika. Samo 24 (16,5 %) ispitanika imalo je bar jedan dan u tjednu tešku fizičku aktivnost u prosječnom trajanju 90 (60 – 120) minuta. Većina ispitanika imala je tijekom tjedna umjerenu tjelesnu aktivnost, njih 92 (63,4 %), u prosječnom trajanju 45 (30 – 60) minuta. Ukupno trajanje dnevne tjelesne aktivnosti koja uključuje hodanje, umjerenu i tešku aktivnost iznosilo je 120 (75 – 200) minuta. U ukupnom uzorku ispitanici su 240 (120 – 360) minuta na dan provodili pasivno. Demografska i antropometrijska obilježja, navike te fizička aktivnost ispitanika prikazani su u Tablici 5.1.

Tablica 5.1. Opći podaci ispitanika.

(N = 145)	Medijan (IQR) ili N (%)*
Dob (godine)	60 (55 - 64)
Životna dob ulaska u menopauzu (godine)	50 (48 - 52)
Trajanje menopauze (godine)	9 (5 - 14)
Tjelesna masa (kg)	74 (67 - 83)
Tjelesna visina (cm)	164 (161 - 169)
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	26,99 (24,06 - 30,86)
Opseg struka (cm)	88 (80,5 - 99)
Opseg bokova (cm)	106 (100 - 113)
Opseg struka/opseg bokova	0,84 (0,79 - 0,89)

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Status zaposlenja

Zaposlena	86 (59,3)
Nezaposlena	5 (3,4)
U mirovini	54 (37,2)

Stručna sprema

Osnovna škola	3 (2,1)
Srednja škola	97 (66,9)
Viša stručna sprema	14 (9,7)
Visoka stručna sprema	26 (17,9)
Specijalist struke	3 (2,1)
Doktorat	2 (1,4)

Pušački status

Nepušač	72 (49,7)
Bivši pušač	24 (16,6)
Povremeni pušač	5 (3,4)
Stalni pušač	44 (30,3)

Konsumacija alkohola zadnjih godinu dana

Ne	71 (49,7)
Jednom dnevno	5 (3,4)
Jednom tjedno	8 (5,5)
Jednom mjesečno	13 (9,0)
Nekoliko puta godišnje	47 (32,4)

Fizička aktivnost

Umjeren/teška aktivnost dnevno (minute)	120 (75 – 200)
Bez tjelesne aktivnosti dnevno (minute)	240 (120 - 360)

Legenda: *kategorijski podatci prikazani su apsolutnim i relativnim frekvencijama, a kontinuirani medijanom i interkvartilnim rasponom

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Medijan LDL-C u trenutku uključivanja ispitanika u istraživanje bio je 4,3 (3,7 – 4,9) mmol/L, a serumska koncentracija vitamina D 20,2 (14,5 – 27,3) ng/mL. Laboratorijski nalazi i klinička obilježja ispitanika u trenutku uključivanja u istraživanje prikazani su u Tablici 5.2.

Tablica 5.2. Klinička obilježja svih ispitanika u trenutku uključivanja.

(N = 145)	Medijan (IQR) ili N (%)*
Glukoza u krvi (mmol/L)	4,9 (4,5 – 5,3)
Urea (mmol/L)	5,5 (4,8 – 6,6)
Kreatinin (μmol/L)	65 (59 – 71)
Urati (μmol/L)	255 (222 – 306,5)
AST (U/L)	22 (19 – 26)
ALT (U/L)	19 (15 – 26)
GGT (U/L)	18 (15 – 27)
CK (U/L)	96 (76,5 – 117)
Ukupni kolesterol (mmol/L)	6,5 (5,7 – 7,3)
HDL kolesterol (mmol/L)	1,6 (1,4 – 1,8)
LDL kolesterol (mmol/L)	4,3 (3,7 – 4,9)
Trigliceridi (mmol/L)	1,3 (1 – 1,8)
Vitamin D (ng/mL)	20,2 (14,5 – 27,3)
Sistolički arterijski tlak (mmHg)	125 (115 – 139)
Dijastolički arterijski tlak (mmHg)	81 (74 – 90)
Puls (otkucaja/minuti)	74 (69 – 80)
KV rizik (%)	8 (4 – 11)
Umjereni KV rizik	42 (29,0)
Visoki KV rizik	54 (37,2)
Vrlo visoki KV rizik	49 (33,8)

Legenda: *kategorijski podatci prikazani su apsolutnim i relativnim frekvencijama, a kontinuirani medijanom i interkvartilnim rasponom; AST: aspartat aminotransferaza; ALT:

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

alanin aminotransferaza; GGT: gama-glutamilttransferaza; CK: kreatin kinaza; KV: kardiovaskularni

U ukupnom uzorku ispitanika kod njih 71 (49 %) uveden je atorvastatin, a kod 74 (51 %) rosuvastatin. Razina triglicerida u trenutku uključivanja ispitanika bila je značajno viša kod pacijenata rosuvastatinske u odnosu na atorvastatinsku skupinu (Mann-Whitneyev test, P = 0,03). Ostali laboratorijski nalazi i demografske osobine nisu se značajno razlikovale između ove dvije skupine ispitanika. Demografska i klinička obilježja ispitanika u trenutku uključivanja s obzirom na vrstu statina prikazana je u Tablici 5.3.

Tablica 5.3. Demografska i klinička obilježja ispitanika u trenutku uključivanja s obzirom na vrstu statina.

	Medijan (IQR)		P*
	Atorvastatin (N = 71)	Rosuvastatin (N = 74)	
Dob (godine)	60 (56 - 64)	58 (55 - 63)	0,69
Trajanje menopauze (godine)	9 (5 - 13)	9 (5 - 14)	0,89
ITM (kg/m ²)	26,6 (24,2 - 30,8)	27,2 (23,5 - 31,2)	0,97
Opseg struka (cm)	88 (81 - 97)	89 (80 - 101)	0,49
Opseg bokova (cm)	105 (98 - 111)	106 (101 - 115)	0,24
Glukoza u krvi (mmol/L)	4,9 (4,6 - 5,3)	4,8 (4,5 - 5,3)	0,44
Urea (mmol/L)	5,6 (4,8 - 6,6)	5,5 (4,8 - 6,8)	0,98
Kreatinin (μmol/L)	65 (59 - 71)	64 (58 - 71)	0,62
Urati (μmol/L)	256 (222 - 308)	255 (222 - 293)	0,77
AST (U/L)	22 (19 - 25)	22 (19 - 26)	0,54
ALT (U/L)	18 (15 - 24)	19 (15 - 28)	0,32
GGT (U/L)	18 (14 - 25)	19 (15 - 30)	0,10
CK (U/L)	96 (79 - 114)	97 (71 - 117)	0,96
Ukupni kolesterol (mmol/L)	6,5 (5,8 - 7,0)	6,8 (5,9 - 7,5)	0,13

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

HDL kolesterol (mmol/L)	1,7 (1,4 - 1,8)	1,6 (1,4 - 1,8)	0,96
LDL kolesterol (mmol/L)	4,2 (3,7 - 4,7)	4,4 (3,7 - 5,0)	0,24
Trigliceridi (mmol/L)	1,1 (0,9 - 1,7)	1,4 (1,0 - 2,0)	0,03
Vitamin D (ng/mL)	21,2 (15,7 - 28,3)	19,1 (13,8 - 26,4)	0,21

Legenda: *Mann-Whitneyev test; ITM: indeks tjelesne mase; AST: aspartat-aminotransferaza; ALT: alanin-aminotransferaza; GGT: gama-glutamilttransferaza; CK: kreatin kinaza

Nije bilo razlike u kardiovaskularnom riziku ni u kategoriji kardiovaskularnog rizika s obzirom na vrstu uvedenog statina (Tablica 5.4).

Tablica 5.4. Kardiovaskularni rizik i distribucija kategorija kardiovaskularnog rizika s obzirom na vrstu uvedenog statina.

	Medijan (IQR) ili N (%)		P*
	Atorvastatin (N = 71)	Rosuvastatin (N = 74)	
KV rizik (%)	8 (4 – 11)	8 (4 – 11)	0,90
Umjereni KV rizik	21 (29,6)	21 (28,4)	
Visoki KV rizik	24 (33,8)	30 (40,5)	0,67
Vrlo visoki KV rizik	26 (36,6)	23 (31,1)	

Legenda: *Mann-Whitneyev test za kontinuirane varijable i Pearson χ^2 test za kategorijske varijable; KV: kardiovaskularni

Analiza polimorfizma jednog nukleotida (SNP, engl. *single nucleotide polymorphisms*) gena *SLCO1B1* pokazala je frekvenciju genotipa T/T u 91 (62,8 %), T/C u 47 (32,4 %), a C/C u 7 (4,8 %) ispitanika. Nije bilo značajnih razlika u demografskim osobinama i laboratorijskim nalazima u trenutku uključivanja u istraživanje s obzirom na genotip *SLCO1B1*, osim koncentracije glukoze u krvi (Kruskal-Wallisov test, P = 0,02), koja je bila značajno viša kod genotipa T/T u odnosu na genotip T/C (Post hoc Dunn, P_{holm} = 0,02) što je prikazano u Tablici 5.5.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Tablica 5.5. Demografska i klinička obilježja ispitanika u trenutku uključivanja s obzirom na genotip *SLCO1B1*.

	Medijan (IQR)			P*
	T/T (N = 91)	T/C (N = 47)	C/C (N = 7)	
Dob (godine)	58 (55 – 64)	61 (56 – 64)	62 (53 – 66)	0,48
Trajanje menopauze (godine)	8 (5 – 14)	10 (6 – 14)	10 (4 – 16)	0,79
ITM (kg/m ²)	26,7 (24 – 31,2)	27,1 (24,1 – 30,8)	24,1 (24 – 27,3)	0,57
Opseg struka (cm)	88 (80 – 97)	92 (82 – 100)	84 (82 – 90)	0,37
Opseg bokova (cm)	105 (98 – 114)	106 (100 – 113)	106 (101 – 112)	0,88
Glukoza u krvi (mmol/L)	5,1 (4,6 – 5,4)	4,8 (4,4 - 5,1)	4,7 (4,3 - 5,2)	0,02 [†]
Urea (mmol/L)	5,4 (4,7 – 6,7)	5,6 (5,1 - 6,8)	5,7 (4,5 - 6,6)	0,71
Kreatinin (μmol/L)	65 (59 – 72)	62 (57 - 69)	65 (65 - 73)	0,23
Urati (μmol/L)	255 (222 – 289)	256 (221 - 318)	255 (233 - 359)	0,55
AST (U/L)	22 (19 – 26)	21 (20 - 25)	22 (20 - 36)	0,65
ALT (U/L)	19 (15 – 28)	18 (14 - 25)	19 (18 - 55)	0,46
GGT (U/L)	18 (14 – 27)	18 (15 - 26)	18 (17 - 66)	0,65
CK (U/L)	99 (76 – 121)	94 (75 - 107)	88 (79 - 133)	0,53
Ukupni kolesterol (mmol/L)	6,5(5,9 – 7,4)	6,6 (5,7 - 7,3)	7,0 (5,8 - 7,5)	0,97
HDL kolesterol (mmol/L)	1,7 (1,4 – 1,8)	1,6 (1,3 - 1,8)	1,5 (1,4 - 1,7)	0,51
LDL kolesterol (mmol/L)	4,3 (3,7 – 4,8)	4,3 (3,6 - 5)	4,9 (3,7 - 5,2)	0,76
Trigliceridi (mmol/L)	1,3 (1 – 1,9)	1,3 (1 - 1,8)	0,8 (0,8 - 1,9)	0,29
Vitamin D (ng/mL)	22,1	17,7	15,7	0,06

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

	(15,7 – 28,3)	(14 - 26)	(11,2 - 16,2)	
--	---------------	-----------	---------------	--

Legenda: * Kruskal-Wallisov test (Post hoc Dunn); † uz razinu P < 0,05 značajna je razlika između T/T vs. T/C; ITM: indeks tjelesne mase; AST: aspartat-aminotransferaza; ALT: alanin-aminotransferaza; GGT: gama-glutamilttransferaza; CK: kreatin kinaza

Nije bilo razlike u kardiovaskularnom riziku niti u kategoriji kardiovaskularnog rizika s obzirom na genotip *SLCO1B1* (Tablica 5.6).

Tablica 5.6. Kardiovaskularni rizik i distribucija kategorija kardiovaskularnog rizika s obzirom na genotip *SLCO1B1*.

	Medijan (IQR) ili N (%)			P*
	T/T (N = 91)	T/C (N = 47)	C/C (N = 7)	
KV rizik (%)	7 (4 – 10)	9 (6 – 11)	8 (3 – 9)	0,13
Umjereni KV rizik	30 (33,0)	9 (19,1)	3 (42,9)	
Visoki KV rizik	34 (37,3)	17 (36,2)	3 (42,9)	0,24
Vrlo visoki KV rizik	27 (29,7)	21 (44,7)	1 (14,3)	

Legenda: * Kruskal-Wallisov test za kontinuirane varijable i Pearson χ^2 test za kategorijske varijable; KV: kardiovaskularni

5.2. Utjecaj vrste i doze statina na snižavanje koncentracije LDL-kolesterola

S obzirom na kardiovaskularni rizik i ciljane vrijednosti LDL-C ispitanici su primali statinsku terapiju umjerenog intenziteta (atorvastatin 10 mg i 20 mg, rosuvastatin 5 mg i 10 mg) ili visokog intenziteta (atorvastatin 40 mg, 60 mg i 80 mg, rosuvastatin 20 mg, 30 mg i 40 mg). Raspodjela ispitanika prema točnim dozama statina prikazana je u Tablici 5.7.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Tablica 5.7. Raspodjela ispitanika s obzirom na dozu statina.

	N (%)			
	Prvi pregled	1. kontrola	2. kontrola	3. kontrola
Doza atorvastatina	N = 71	N = 53	N = 30	N = 18
10 mg	24 (33,8)	-	-	-
20 mg	-	14 (26,4)	-	-
40 mg	47 (66,2)	2 (3,8)	5 (16,7)	2 (11,1)
60 mg	-	37 (69,8)	1 (3,3)	1 (5,6)
80 mg	-	-	24 (80,0)	15 (83,3)
Doza rosuvastatina	N = 74	N = 53	N = 33	N = 10
5 mg	23 (31,1)	-	-	-
10 mg	-	11 (20,8)	2 (6,1)	-
20 mg	50 (67,6)	-	4 (12,1)	1 (10,0)
30 mg	1 (1,4)	41 (77,4)	2 (6,1)	-
40 mg	-	1 (1,9)	25 (75,8)	9 (90,0)

U skupini ispitanika liječenih atorvastatinom umjerena doza nakon prvog pregleda uvedena je kod njih 24 (33,8 %), a visoka kod 47 (66,2 %). Unutar skupine ispitanika liječenih rosuvastatinom, inicijalno je njih 23 (31,1 %) primalo umjerenu, a 51 (68,9 %) visoku dozu rosuvastatina. Nije bilo statistički značajne razlike u inicijalnoj dozi statina između atorvastatinske i rosuvastatinske skupine (Pearson $\chi^2 = 0,123$ (1), $P = 0,73$). Također, nije bilo razlike u kasnijim dozama statina između rosuvastatinske i atorvastatinske skupine. Promjena doze statina s obzirom na dosegnutu razinu LDL-C tijekom kontrolnih pregleda prikazana je u Tablici 5.8.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Tablica 5.8. Doze statina u ukupnom uzorku ispitanika tijekom prvog i kontrolnih pregleda s obzirom na vrstu statina.

	N	N (%)		P*
		Atorvastatin	Rosuvastatin	
Doza statina				
Prvi pregled	71		74	
Umjerena doza		24 (33,8)	23 (31,1)	0,73
Visoka doza		47 (66,2)	51 (68,9)	
1, kontrola	53		53	
Umjerena doza		14 (26,4)	11 (20,8)	0,49
Visoka doza		39 (73,6)	42 (79,2)	
2, kontrola	30		33	
Umjerena doza		0	2 (6,1)	0,17
Visoka doza		30 (100)	31 (93,9)	
3, kontrola	18		10	
Umjerena doza		0	0	-
Visoka doza		18 (100)	10 (100)	

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

U ukupnom uzorku ispitanika ciljnu vrijednost LDL-C do prve kontrole postiglo je 37 (25,5 %), do druge dodatnih 43 (29,6 %), do treće dodatnih 25 (17,2 %), a do četvrte dodatna 3 (2,1 %) ispitanika. Do kraja istraživanja ciljanu vrijednost LDL-C postiglo je ukupno 108 (74,5 %) ispitanika, a cilj nije dosegnut kod 26 (17,9 %) ispitanika. Ukupno 11 (7,6 %) ispitanika koji nisu dostigli ciljanu vrijednost LDL-C do zadnje kontrole, nije pristupilo četvrtoj kontroli. Nakon prvog pregleda ciljanu vrijednost LDL-C postiglo je 16 (22,5 %) ispitanika atorvastatinske i 21 (28,3 %) ispitanika rosuvastatinske skupine (Pearson $\chi^2 = 0,651$ (1), $P = 0,42$), no do kraja istraživanja pacijenti koji su dosegli ciljanu vrijednost LDL-C značajno češće pripadali su rosuvastatinskoj u odnosu na atorvastatinsku skupinu, 60 (55,6 %) vs. 48 (44,4 %) (Pearson $\chi^2 = 5,151$, $P = 0,02$). Raspodjela ispitanika prema postignutom cilju LDL-C s obzirom na vrstu statina prikazana je u Tablici 5.9.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

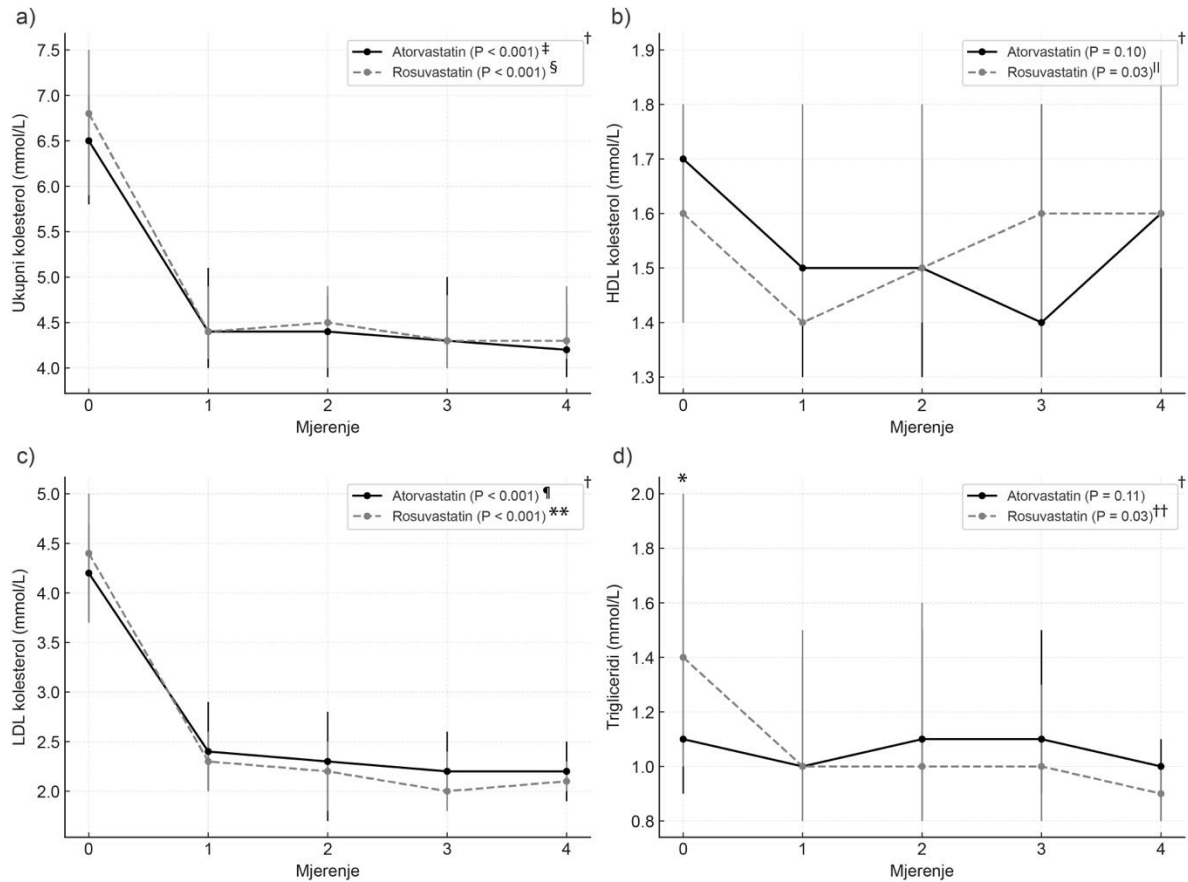
Tablica 5.9. Raspodjela ispitanika prema postignutoj ciljnoj vrijednosti LDL-C s obzirom na vrstu statina.

	N	N (%)		P*
		Atorvastatin	Rosuvastatin	
Ciljani LDL-C postignut	N	N		
1, kontrola	71	16 (22,5)	74 21 (28,4)	0,42
2, kontrola	53	23 (43,4)	53 20 (37,7)	0,55
3, kontrola	30	8 (26,7)	33 17 (51,5)	0,04
4, kontrola	18	1 (5,5)	10 2 (20,0)	0,24

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

U ukupnom uzorku ispitanika sniženje koncentracije LDL-C za 50 % u odnosu na prvi pregled postignuto je kod 94 (64,8 %) ispitanika, od kojih je 40 (42,6 %) pripadalo atorvastatinskoj, a 54 (57,4 %) rosuvastatinskoj skupini (Pearson $\chi^2 = 2.829$ (1), $P = 0,09$). Pacijenti rosuvastatinske skupine imali su na prvom pregledu statistički značajno više vrijednosti triglicerida (Mann-Whitneyev test, $P = 0,03$). Koncentracije ostalih lipida u svim ostalim mjerenjima nisu se statistički značajno razlikovale s obzirom na vrstu statina. Kod pacijenata rosuvastatinske skupine sve vrste lipida značajno su padale u kontrolnim mjerenjima (Friedmanov test $< 0,05$), a kod pacijenata atorvastatinske skupine značajan pad u kontrolnim mjerenjima zabilježen je samo za ukupni kolesterol i LDL-C (Friedmanov test, $P < 0,05$). Medijani koncentracija lipida na prvom pregledu i kontrolnim pregledima u ukupnom uzorku ispitanika s obzirom na vrstu statina prikazani su na Slici 5.1.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.



Slika 5.1. Koncentracija ukupnog kolesterola (a), HDL kolesterola (b), LDL kolesterola (c) i triglicerida (d) s obzirom na vrstu statina.

Legenda: Prikazani su medijani i interkvartilni raspon. Mjerenje 0: prvi pregled, 1 – 4: kontrolni pregledi; * Mann-Whitneyev test $P < 0,05$; † Friedmanov test (Post hoc Conover); ‡ $P < 0,05$ mjerenje 0 vs. 1, 2, 3, 4 / 1 vs. 4 / 2 vs. 3, 4; § $P < 0,05$ mjerenje 0 vs. 1, 2, 3, 4 / 1 vs. 3; †† $P < 0,05$ mjerenje 0 vs. 2, 3; ¶ $P < 0,05$ mjerenje 0 vs. 1, 2, 3, 4 / 1 vs. 3, 4 / 2 vs. 4; ** $P < 0,05$ mjerenje 0 vs. 1, 2, 3, 4 / 1 vs. 2, 3, 4; ††† $P < 0,05$ mjerenje 0 vs. 2, 3.

U ukupnom uzorku, kod ispitanika liječenih rosuvastatinom zabilježen je statistički značajniji ukupni pad ukupnog kolesterola, LDL-C i triglicerida u odnosu na ispitanike liječene atorvastatinom (Tablica 5.10).

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Tablica 5.10. Ukupni pad koncentracije ukupnog kolesterola, HDL-C, LDL-C i triglicerida s obzirom na vrstu statina.

	Medijani razlike između prvog i zadnjeg pregleda (IQR)		P*
	Atorvastatin (N = 71)	Rosuvastatin (N = 74)	
Ukupni kolesterol (mmol/L)	2,20 (1,30 - 2,90)	2,40 (1,80 - 3,20)	0,04
HDL-C (mmol/L)	0,10 (0,00 - 0,30)	0,10 (-0,10 - 0,20)	0,63
LDL-C (mmol/L)	2,30 (1,40 - 2,80)	2,60 (1,70 - 3,08)	0,03
Trigliceridi (mmol/L)	0,10 (-0,10 - 0,50)	0,30 (0,10 - 0,68)	0,004

Legenda: *Mann-Whitneyev test

5.3. Utjecaj genotipa *SLCO1B1* na dozu statina i dinamiku lipidnog profila

Unutar atorvastatinske skupine 46 (64,8 %) ispitanika imalo je *SLCO1B1* genotip T/T, 22 (31 %) T/C, a 3 (4,2 %) ispitanika imalo je genotip C/C. Unutar rosuvastatinske skupine njih 45 (60,8 %) imalo je genotip T/T, 25 (33,8 %) T/C, a 4 (5,4 %) genotip C/C. Nije bilo statistički značajne razlike u distribuciji genotipova *SLCO1B1* između atorvastatinske i rosuvastatinske skupine (Pearsonov $\chi^2 = 0,283$ (2), $P = 0,87$). Također, nije bilo značajne razlike u kasnijim dozama statina s obzirom na genotip *SLCO1B1* (Tablica 5.11).

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Tablica 5.11. Raspodjela ispitanika prema preporučenoj dozi statina s obzirom na genotip *SLCO1B1*.

Pregled / Doza statina	T/T, N (%)	T/C, N (%)	C/C, N (%)	P*
Prvi pregled				0,43
Umjerena doza	33 (36,3)	12 (25,5)	2 (28,6)	
Visoka doza	58 (63,7)	35 (74,5)	5 (71,4)	
1. kontrola				0,45
Umjerena doza	17 (26,5)	6 (16,7)	2 (33,3)	
Visoka doza	47 (73,5)	30 (83,3)	4 (66,7)	
2. kontrola				0,90
Umjerena doza	1 (2,9)	1 (4,2)	0	
Visoka doza	34 (97,1)	23 (95,8)	4 (100)	
3. kontrola				–
Umjerena doza	0	0	0	
Visoka doza	16 (100)	11 (100)	1 (100)	

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

Nije bilo značajne razlike u uspješnosti postizanja ciljane razine LDL-C tijekom četiriju kontrolnih pregleda s obzirom na genotip *SLCO1B1*. Raspodjela ispitanika s obzirom na postignute ciljane vrijednosti LDL-C i genotip *SLCO1B1* prikazana je u Tablici 5.12.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

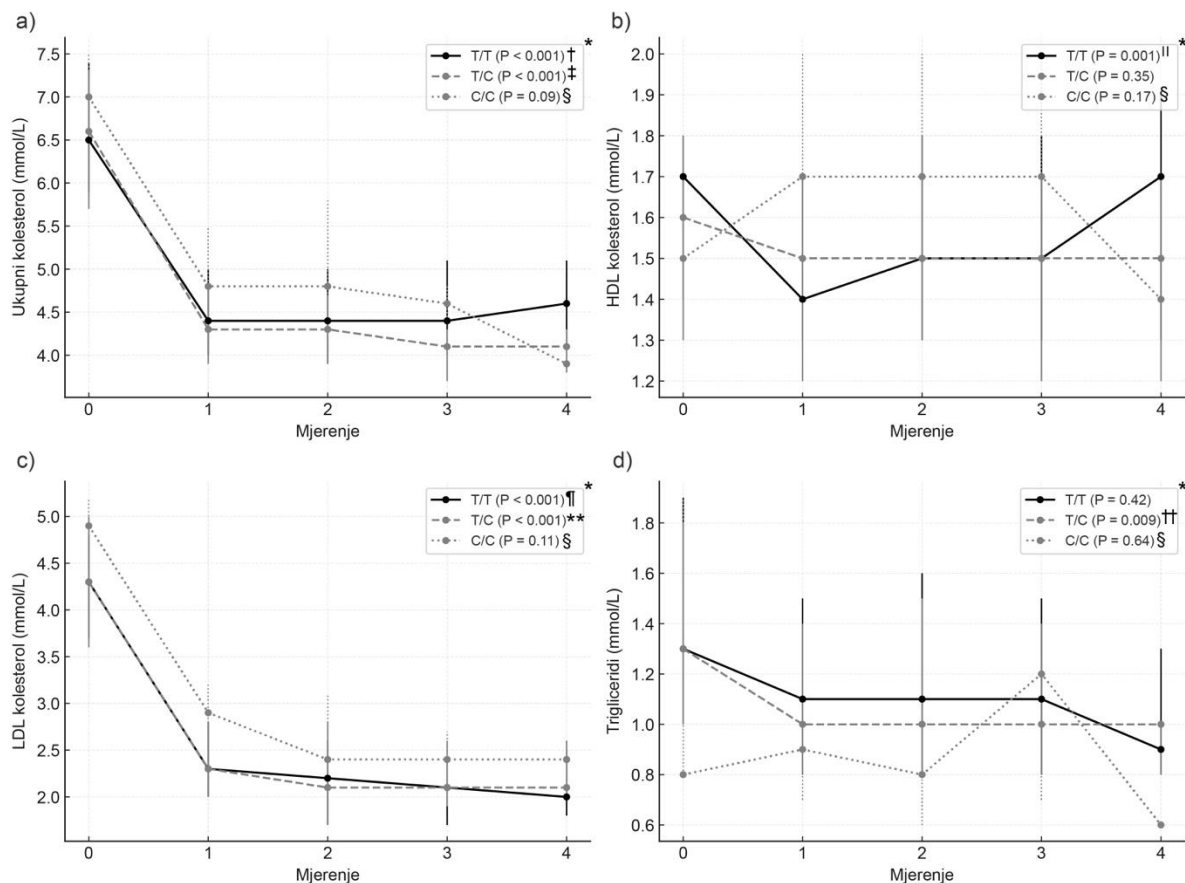
Tablica 5.12. Raspodjela ispitanika prema postignutom cilju LDL-C s obzirom na genotip *SLCO1B1*.

	N	N (%)			P*
		T/T	T/C	C/C	
Ciljani LDL-C postignut	N	N	N	N	
1. pregled	91	26 (28,6)	47 10 (21,3)	7 1 (14,3)	0,51
2. kontrola	64	29 (45,3)	36 12 (33,3)	6 2 (33,3)	0,47
3. kontrola	35	13 (37,1)	24 10 (41,7)	4 2 (50,0)	0,86
4. kontrola	16	2 (12,5)	11 1 (9,1)	1 0	0,90

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

Nije bilo statistički značajne razlike u razinama ukupnog kolesterola, LDL-C, HDL-C kolesterola i triglicerida niti u jednom mjerenju s obzirom na genotip *SLCO1B1*. Unutar genotipa T/T bilježi se značajan pad razine ukupnog kolesterola, HDL-C i LDL-C kolesterola nakon uvođenja statina (Friedmanov test, $P < 0,05$), no ne i triglicerida (Friedmanov test, $P = 0,42$). Unutar genotipa T/C bilježi se značajan pad razine ukupnog kolesterola, LDL-C i triglicerida (Friedmanov test, $P < 0,05$), no ne HDL-C (Friedmanov test, $P = 0,35$). Unutar genotipa C/C u kontrolnim mjerenjima nema statistički značajne promjene u razinama ukupnog kolesterola (Friedmanov test, $P = 0,09$), HDL-C (Friedmanov test, $P = 0,17$), LDL-C (Friedmanov test, $P = 0,11$) niti triglicerida (Friedmanov test, $P = 0,64$). Medijani koncentracija ukupnog kolesterola, HDL-C, LDL-C i triglicerida prilikom uključivanja ispitanika te četiri kontrole, a s obzirom na genotip *SLCO1B1* prikazani su na Slici 5.2.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.



Slika 5.2. Koncentracija ukupnog kolesterola (a), HDL kolesterola (b), LDL kolesterola (c) i triglicerida (d) s obzirom na genotip *SLCO1B1*.

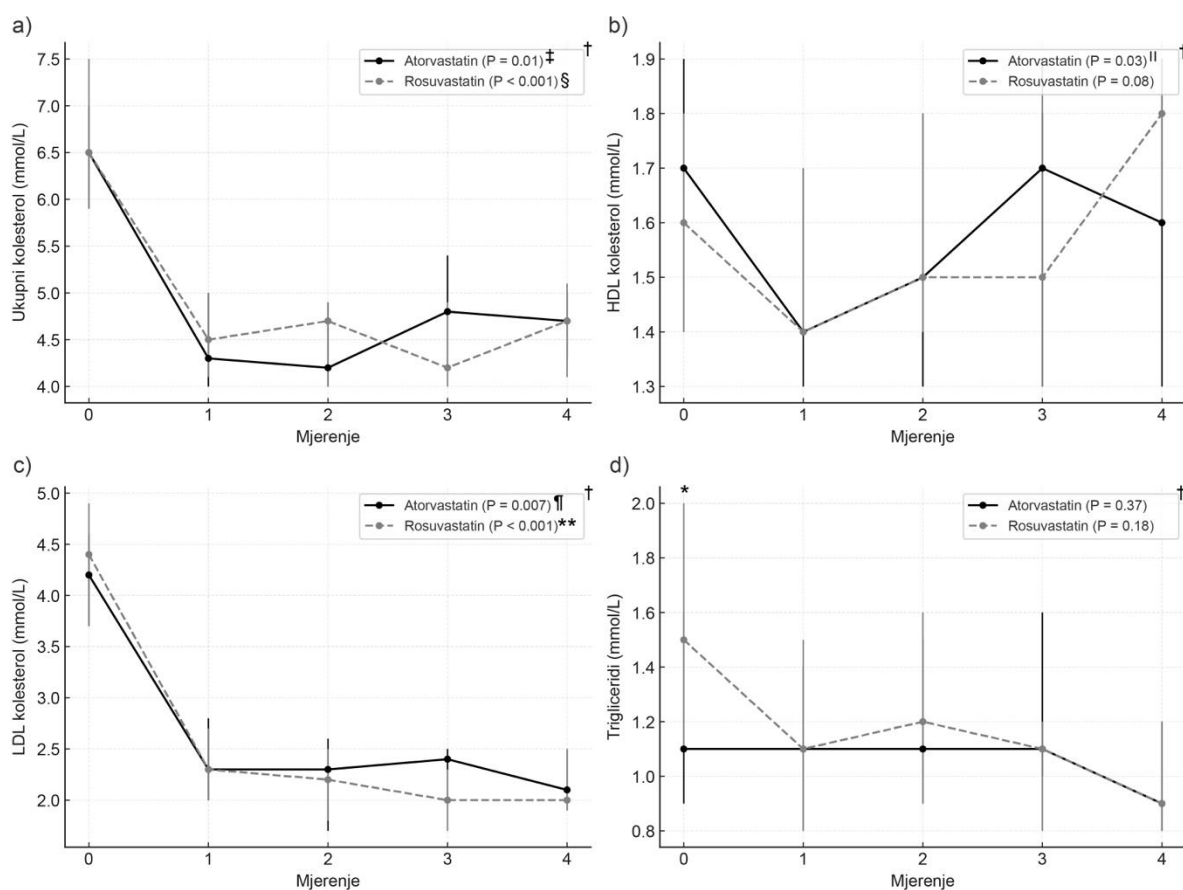
Legenda: *Kruskal-Wallisov test; † Friedmanov test (Post hoc Conover); ‡ $P_{holm} < 0,05$ mjerenje 0 vs. 1, 2, 3, 4; § $P_{holm} < 0,05$ mjerenje 0 vs. 1, 2, 3, 4 / 1 vs. 3, 4 / 2 vs. 3, 4; ‖ $P_{holm} < 0,05$ mjerenje 0. Vs. 1, 2, 3; ¶ $P_{holm} < 0,05$ mjerenje 0 vs. 1, 2, 3, 4 / 1 vs. 4; ** $P_{holm} < 0,05$ mjerenje 0 vs. 1, 2, 3, 4 / 1 vs. 3, 4 / 2 vs. 3, 4; †† $P_{holm} < 0,05$ mjerenje 0 vs. 2, 3, 4; ‡‡ Friedmanov test rađen je za prva četiri mjerenja, jer posljednje mjerenje ima samo jednog ispitanika.

5.4. Utjecaj vrste statina unutar različitih genotipova *SLCO1B1* na dinamiku lipidnog profila

Unutar genotipa T/T ispitanici rosuvastatinske skupine imali su samo značajno više inicijalne razine triglicerida (Mann-Whitneyev test, $P = 0,008$). Razine ostalih lipida ni u jednom mjerenju nisu se značajno razlikovale između ove dvije skupine. U obje skupine

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

bilježi se značajan pad razine ukupnog kolesterola u kontrolnim mjerenjima (Friedmanov test, $P < 0,05$). Značajan pad HDL-a u kontrolnim mjerenjima zabilježen je kod ispitanika liječenih atorvastatinom (Friedmanov test, $P < 0,05$), dok ispitanici liječeni rosuvastatinom genotipa T/T nisu imali značajan pad HDL-C u kontrolnim mjerenjima (Friedmanov test, $P = 0,08$). U obje skupine ispitanika razina LDL-C značajno je padala u kontrolnim pregledima nakon uvođenja terapije (Friedmanov test, $P < 0,05$). Razina triglicerida nije se niti u jednoj skupini značajno snizila tijekom kontrolnih mjerenja (Slika 5.3).



Slika 5.3. Koncentracija ukupnog kolesterola (a), HDL-kolesterola (b), LDL-kolesterola (c) i triglicerida (d) s obzirom na vrstu statina unutar genotipa *SLCO1B1* T/T.

Legenda: Prikazani su medijani i interkvartilni raspon. Mjerenje 0: prvi pregled, 1 – 4: kontrolni pregledi; * Mann-Whitneyev test $P < 0,05$; † Friedmanov test (Post hoc Conover); ‡ $P < 0,05$ mjerenje 0 vs. 3, 4; § $P < 0,05$ mjerenje 0 vs. 1, 2, 3, 4; ¶ $P < 0,05$ mjerenje 0 vs. 2, 3; ¶¶ $P < 0,05$ mjerenje 0 vs. 3, 4; ** $P < 0,05$ mjerenje 0 vs. 1, 2, 3, 4 / 1 vs. 4

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Unutar genotipa T/T, ispitanici na rosuvastatinu zabilježili su značajniji pad triglicerida (Tablica 5.13).

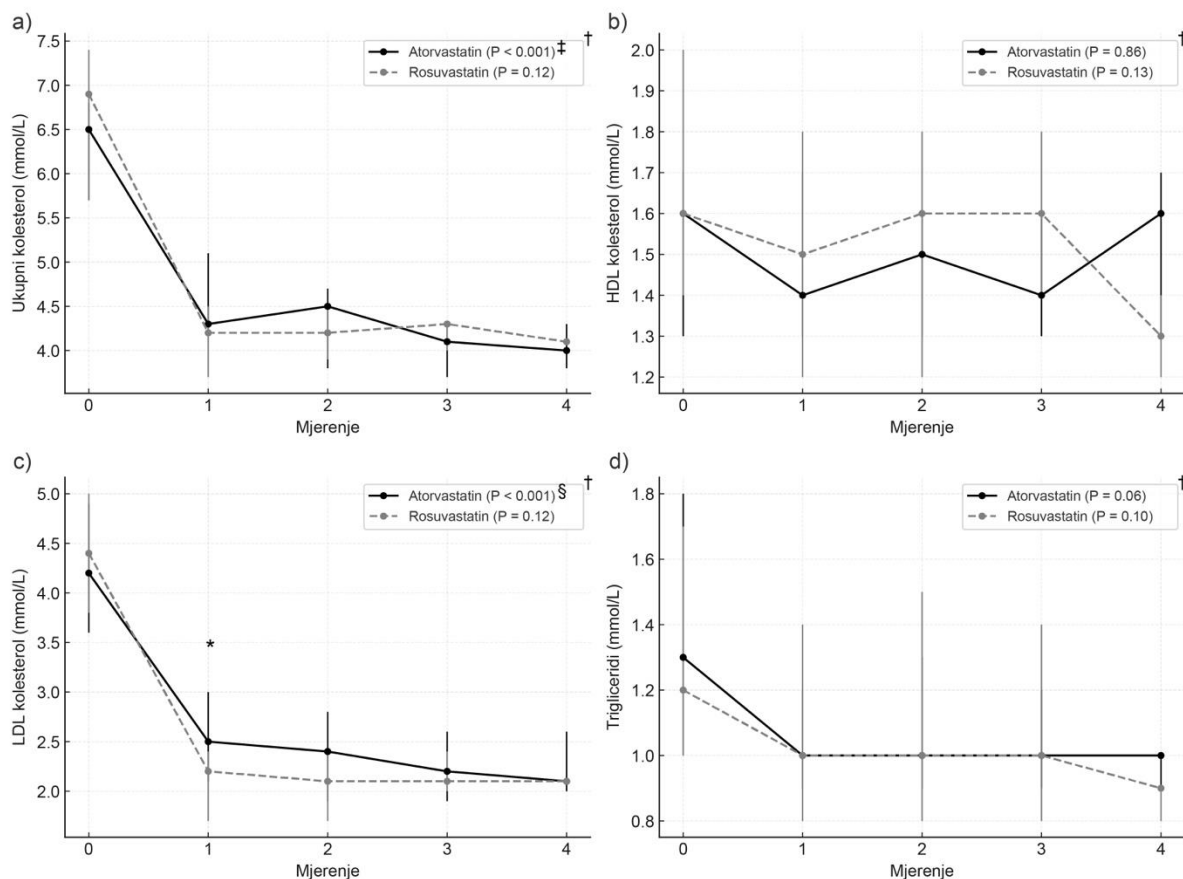
Tablica 5.13. Ukupni pad koncentracije ukupnog kolesterola, HDL-C, LDL-C i triglicerida s obzirom na vrstu statina unutar genotipa T/T.

	Medijani razlike između prvog i zadnjeg pregleda (IQR)		P*
	Atorvastatin (N = 46)	Rosuvastatin (N = 45)	
Ukupni kolesterol (mmol/L)	2,20 (1,43 - 2,80)	2,30 (1,80 - 3,00)	0,23
HDL-C (mmol/L)	0,10 (0,00 - 0,30)	0,10 (-0,10 - 0,30)	0,44
LDL-C (mmol/L)	2,30 (1,43 - 2,77)	2,50 (1,70 - 3,10)	0,12
Trigliceridi (mmol/L)	0,10 (-0,28 - 0,40)	0,40 (0,20 - 0,70)	<0,001

Legenda: *Mann-Whitneyev test

Unutar genotipa T/C ispitanici rosuvastatinske skupine postigli su značajno niže vrijednosti LDL-C na prvoj kontroli u odnosu na ispitanike atorvastatinske skupine, 2,2 (1,7 – 2,4) vs. 2,5 (2,1 – 3,0) mmol/L (Mann-Whitneyev test, P = 0,02). Ostale razine lipida nisu se značajno razlikovale s obzirom na vrstu statina. Ispitanici atorvastatinske skupine imali su značajni pad ukupnog kolesterola i LDL-C u kontrolnim mjerenjima (Friedmanov test, P < 0,05). Ispitanici rosuvastatinske skupine unutar genotipa T/C nisu imali statistički značajne promjene niti jedne vrste lipida u kontrolnim mjerenjima u odnosu na prvi pregled (Slika 5.4).

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.



Slika 5.4. Koncentracija ukupnog kolesterola (a), HDL kolesterola (b), LDL kolesterola (c) i triglicerida (d) s obzirom na vrstu statina unutar genotipa *SLCO1B1* T/C.

Legenda: Prikazani su medijani i interkvartilni raspon. Mjerenje 0: prvi pregled, 1 – 4: kontrolni pregledi; * Mann-Whitneyev test $P < 0,05$; † Friedmanov test (Post hoc Conover); ‡ $P < 0,05$ mjerenje 0 vs. 1, 2, 3, 4 / 2 vs. 4; § $P < 0,05$ mjerenje 0 vs. 1, 2, 3, 4 / 1 vs. 3, 4

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Unutar genotipa T/C, nije bilo razlike u ukupnom padu ni jednog lipida između atorovastatinske i rosuvastatinske skupine (Tablica 5.14).

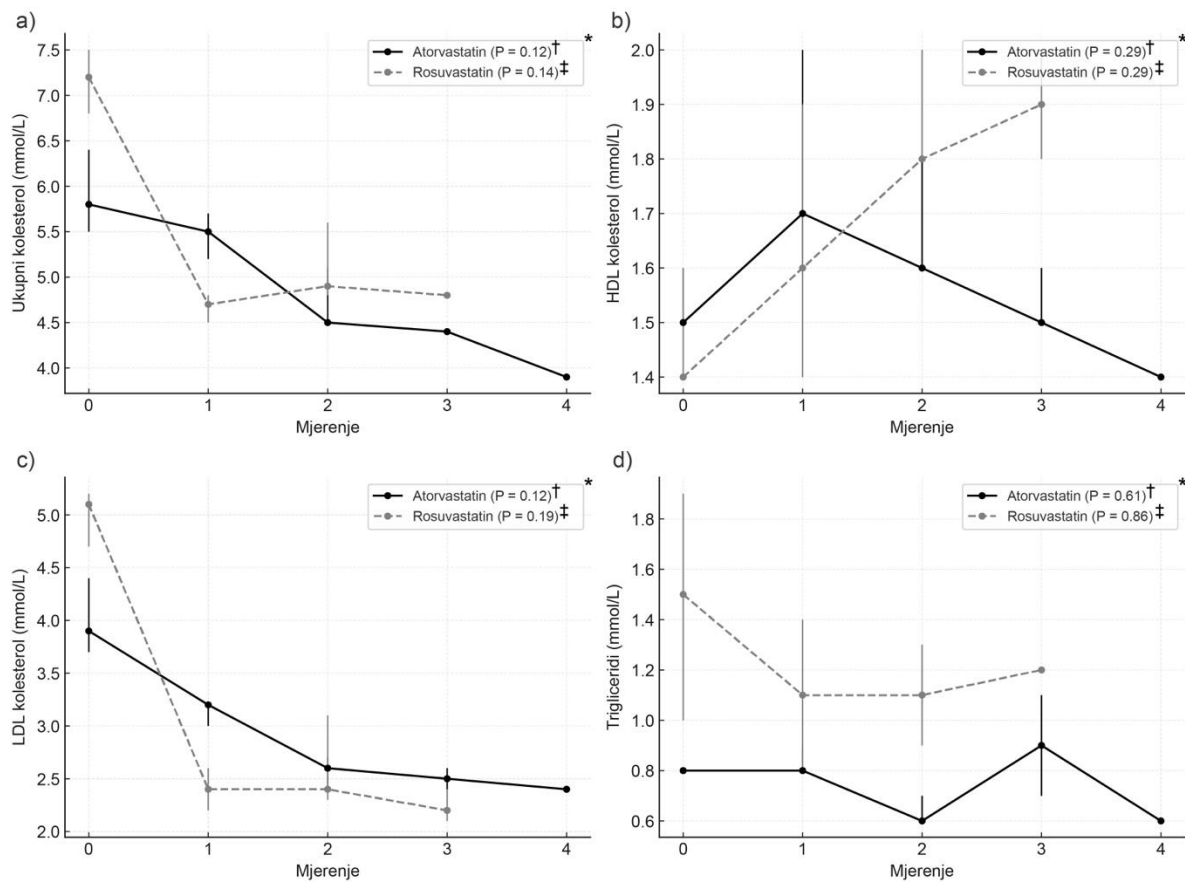
Tablica 5.14. Ukupni pad koncentracije ukupnog kolesterola, HDL-C, LDL-C i triglicerida s obzirom na vrstu statina unutar genotipa T/C.

	Medijani razlike između prvog i zadnjeg pregleda (IQR)		P*
	Atorvastatin (N = 22)	Rosuvastatin (N = 25)	
Ukupni kolesterol (mmol/L)	2,20 (1,35 - 3,18)	2,93 (1,70 - 3,40)	0,23
HDL-C (mmol/L)	0,05 (-0,07 - 0,20)	0,10 (0,00 - 0,20)	0,39
LDL-C (mmol/L)	2,20 (1,42 - 2,90)	2,60 (1,70 - 3,10)	0,29
Trigliceridi (mmol/L)	0,20 (0,10 - 0,90)	0,20 (0,10 - 0,60)	0,89

Legenda: *Mann-Whitneyev test

Unutar genotipa C/C nije bilo značajne razlike u koncentracijama lipida ni u jednom mjeranju između atorovastatinske i rosuvastatinske skupine. Ni jedna skupina ispitanika nije imala značajnu promjenu razine ukupnog kolesterola, HDL-C, LDL-C ili triglicerida na kontrolnim pregledima (Slika 5.5).

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.



Slika 5.5. Koncentracija ukupnog kolesterola (a), HDL-kolesterola (b), LDL-kolesterola (c) i triglicerida (d) s obzirom na vrstu statina unutar genotipa *SLCO1B1* C/C.

Legenda: Prikazani su medijani i interkvartilni raspon. Mjerenje 0: prvi pregled, 1 – 4: kontrolni pregledi; * Friedmanov test (Post hoc Conover); [†] Test je rađen za mjerenja 0 – 3, u mjerenju 4 samo je jedan ispitanik; [‡] Test je rađen za mjerenja 0 – 3, u mjerenju 4 nije bio ni jedan ispitanik

Unutar genotipa C/C, nije bilo razlike u ukupnom padu niti jednog lipida između atorvastatinske i rosuvastatinske skupine (Tablica 5.15).

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Tablica 5.15. Ukupni pad koncentracije ukupnog kolesterola, HDL-C, LDL-C i triglicerida s obzirom na vrstu statina unutar genotipa C/C.

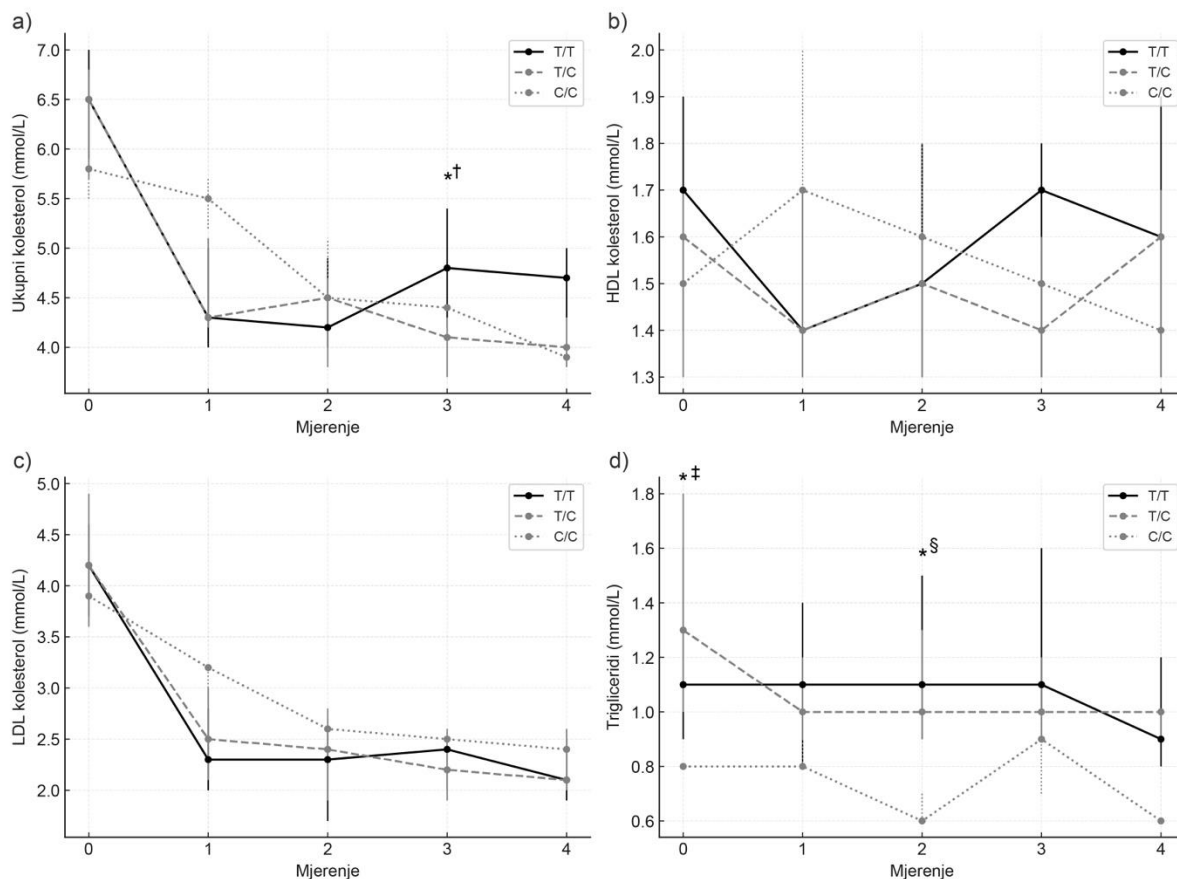
	Medijani razlike između prvog i zadnjeg pregleda (IQR)		P*
	Atorvastatin (N = 3)	Rosuvastatin (N = 4)	
Ukupni kolesterol (mmol/L)	1,30 (1,30 - 1,35)	2,40 (2,10 - 2,48)	0,40
HDL-C (mmol/L)	0,10 (-0,05 - 0,10)	-0,15 (-0,23 - -0,08)	0,23
LDL-C (mmol/L)	1,70 (1,40 - 2,00)	2,75 (2,33 - 2,85)	0,23
Trigliceridi (mmol/L)	0,00 (-0,25 - 0,10)	0,05 (0,00 - 0,25)	0,63

Legenda: *Mann-Whitneyev test

5.5. Utjecaj *SLCO1B1* na koncentracije lipida s obzirom na vrstu statina

Unutar atorvastatinske skupine ispitanici genotipa T/C imali su značajno niže vrijednosti ukupnog kolesterola na trećoj kontroli u odnosu na genotip T/T i značajno više vrijednosti triglicerida u prvom mjerenju u odnosu na genotip C/C (Kruskal-Wallisov test, Post hoc Dunn, $P < 0,05$). Pacijenti genotipa C/C unutar atorvastatinske skupine imali su značajno niže vrijednosti triglicerida na trećoj kontroli u odnosu na genotip T/T (Kruskal-Wallisov test, Post hoc Dunn, $P < 0,05$). Ostali nalazi lipida nisu se značajno razlikovali s obzirom na genotip *SLCO1B1* unutar atorvastatinske skupine ispitanika (Slika 5.6).

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

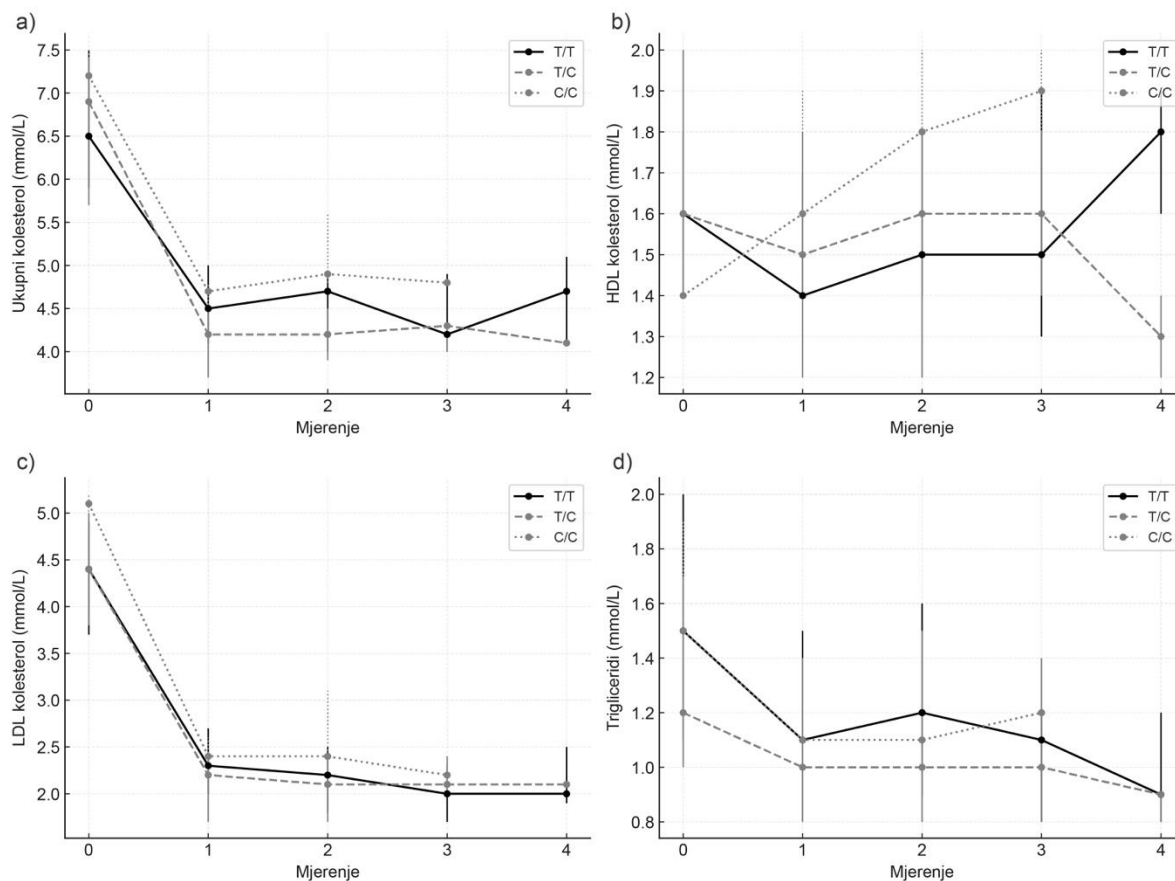


Slika 5.6. Koncentracija ukupnog kolesterola (a), HDL-kolesterola (b), LDL-kolesterola (c) i triglicerida (d) unutar atorvastatinske skupine s obzirom na genotip *SLCO1B1*.

Legenda: Prikazani su medijani i interkvartilni raspon. Mjerenje 0: prvi pregled, 1 – 4: kontrolni pregledi; * Kruskal-Wallisov test (Post hoc Dunn) $P < 0,05$; † $P < 0,05$ T/T vs. T/C) ‡ $P < 0,05$ T/C vs. C/C; § $P < 0,05$ T/T vs. C/C

Pogreška! Za dodavanje Heading 1, NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.. Pogreška! Za dodavanje Heading 1, NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Unutar rosuvastatinske skupine nije bilo značajnih razlika u koncentracijama niti jednog lipida niti u jednom mjerenju (Slika 5.7).



Slika 5.7. Koncentracija ukupnog kolesterola (a), HDL-kolesterola (b), LDL-kolesterola (c) i triglicerida (d) unutar rosuvastatinske skupine s obzirom na genotip *SLCO1B1*.

Legenda: Prikazani su medijani i interkvartilni raspon. Mjerenje 0: prvi pregled, 1 – 4: kontrolni pregledi; * Kruskal-Wallisov test (Post hoc Dunn) $P < 0,05$

5.6. Utjecaj genotipa *SLCO1B1* na potrebnu dozu atorvastatina i rosuvastatina za postizanje ciljanih vrijednosti LDL-kolesterola

Nije bilo statistički značajnih razlika u dozama statina unutar atorvastatinske i rosuvastatinske skupine s obzirom na genotip *SLCO1B1* (Tablica 5.16. - Tablica 5.18).

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Tablica 5.16. Raspodjela ispitanika prema preporučenoj dozi statina s obzirom na genotip *SLCO1B1* unutar atorvastatinske skupine.

Pregled / Doza statina	T/T, N (%)	T/C, N (%)	C/C, N (%)	P*
Prvi pregled				0,24
Umjerena doza	17 (37,0)	5 (22,7)	2 (66,7)	
Visoka doza	29 (63,0)	17 (77,3)	1 (33,3)	
1. kontrola				0,15
Umjerena doza	9 (29,0)	3 (15,8)	2 (66,7)	
Visoka doza	22 (71,0)	16 (84,2)	1 (33,3)	
2. kontrola				–
Umjerena doza	0	0	0	
Visoka doza	15 (100)	13 (100)	2 (100)	
3. kontrola				–
Umjerena doza	0	0	0	
Visoka doza	8 (100)	9 (100)	1 (100)	

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

Tablica 5.17. Raspodjela ispitanika prema preporučenoj dozi statina s obzirom na genotip *SLCO1B1* unutar rosuvastatinske skupine.

Pregled / Doza statina	T/T, N (%)	T/C, N (%)	C/C, N (%)	P*
Prvi pregled				0,31
Umjerena doza	16 (35,6)	7 (28,0)	0	
Visoka doza	29 (64,4)	18 (72,0)	4 (100)	
1. kontrola				0,57
Umjerena doza	8 (24,2)	3 (17,6)	0	
Visoka doza	25 (75,8)	14 (82,4)	3 (100)	

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

2. kontrola				0,84
Umjerena doza	1 (5,0)	1 (9,1)	0	
Visoka doza	19 (95,0)	10 (90,9)	2 (100)	
3. kontrola				–
Umjerena doza	0	0	–	
Visoka doza	8 (100)	2 (100)	–	

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

Također, nije bilo značajnih razlika u dozama statina s obzirom na vrstu statina unutar pojedinih genotipova *SLCO1B1* (Tablica 5.18-Tablica 5.20).

Tablica 5.18. Raspodjela ispitanika prema preporučenoj dozi statina s obzirom na vrstu statina unutar genotipa T/T.

Pregled / Doza statina	Atorvastatin, N (%)	Rosuvastatin, N (%)	P*
Prvi pregled			0,89
Umjerena doza	17 (37,0)	16 (35,6)	
Visoka doza	29 (63,0)	29 (64,4)	
1. kontrola			0,66
Umjerena doza	9 (39,0)	8 (24,2)	
Visoka doza	22 (71,0)	25 (75,8)	
2. kontrola			0,38
Umjerena doza	0	1 (5,0)	
Visoka doza	15 (100)	19 (95,0)	
3. kontrola			–
Umjerena doza	0	0	
Visoka doza	8 (100)	8 (100)	

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Tablica 5.19. Raspodjela ispitanika prema preporučenoj dozi statina s obzirom na vrstu statina unutar genotipa T/C.

Pregled / Doza statina	Atorvastatin, N (%)	Rosuvastatin, N (%)	P*
Prvi pregled			0,68
Umjerena doza	5 (22,7)	7 (28,0)	
Visoka doza	17 (77,3)	18 (72,0)	
1. kontrola			0,88
Umjerena doza	3 (15,8)	3 (17,6)	
Visoka doza	16 (84,2)	14 (82,4)	
2. kontrola			0,27
Umjerena doza	0	1 (9,1)	
Visoka doza	13 (100)	10 (90,9)	
3. kontrola			–
Umjerena doza	0	0	
Visoka doza	9 (100)	2 (100)	

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

Tablica 5.20. Raspodjela ispitanika prema preporučenoj dozi statina s obzirom na vrstu statina unutar genotipa C/C.

Pregled / Doza statina	Atorvastatin, N (%)	Rosuvastatin, N (%)	P*
Prvi pregled			0,05
Umjerena doza	2 (66,7)	0	
Visoka doza	1 (33,3)	4 (100)	
1. kontrola			0,08
Umjerena doza	2 (66,7)	0	
Visoka doza	1 (33,3)	3 (100)	
2. kontrola			–
Umjerena doza	0	0	

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Visoka doza	2 (100)	2 (100)	
3. kontrola			–
Umjerenjena doza	0	–	
Visoka doza	1 (100)	–	

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

Nije bilo statistički značajnih razlika u uspješnosti postizanja ciljanih vrijednosti LDL-C unutar atorvastatinske i rosuvastatinske skupine s obzirom na genotip *SLCO1B1* (Tablica 5.21. i Tablica 5.22).

Tablica 5.21. Raspodjela ispitanika prema postignutom cilju LDL-C s obzirom na genotip *SLCO1B1* unutar atorvastatinske skupine.

	N (%)						P*
		T/T		T/C		C/C	
Ciljana vrijednost LDL-C postignuta	N		N		N		
1. kontrola	46	14 (30,4)	22	2 (9,1)	3	0	0,09
2. kontrola	31	16 (51,6)	19	6 (31,6)	3	1 (33,3)	0,36
3. kontrola	15	4 (26,7)	13	3 (23,1)	2	1 (50,0)	0,72
4. kontrola	8	0	9	1 (11,1)	1	0	0,59

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

Tablica 5.22. Raspodjela ispitanika prema postignutom cilju LDL-C s obzirom na genotip *SLCO1B1* unutar rosuvastatinske skupine.

	N (%)						P*
		T/T		T/C		C/C	
Ciljana vrijednost LDL-C postignuta	N		N		N		
1. kontrola	45	12 (26,7)	25	8 (32,0)	4	1 (25,0)	0,88
2. kontrola	33	13 (39,4)	17	6 (35,3)	3	1 (33,3)	0,95
3. kontrola	20	9 (45,0)	11	7 (63,6)	2	1 (50,0)	0,61

Pogreška! Za dodavanje Heading 1, NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.. Pogreška! Za dodavanje Heading 1, NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

4. kontrola | 8 | 2 (25,0) | 2 | 0 | - | - | 0,43

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

Također, nije bilo značajnih razlika u uspješnosti postizanja ciljanih vrijednosti LDL-C s obzirom na vrstu statina unutar genotipa *SLCO1B1* T/T i C/C. Pacijenti na rosuvastatinu unutar genotipa T/C značajno su češće postigli ciljani LDL na trećoj kontroli (Tablica 5.23. – Tablica 5.25).

Tablica 5.23. Raspodjela ispitanika prema postignutom cilju LDL-C s obzirom na vrstu statina unutar genotipa T/T.

	N	N (%)		P*
		Atorvastatin	Rosuvastatin	
Ciljana vrijednost LDL-C postignuta	N	N		
1. kontrola	46	14 (30,4)	45 12 (26,7)	0,69
2. kontrola	31	16 (51,6)	33 13 (49,4)	0,33
3. kontrola	15	4 (26,7)	20 9 (45,0)	0,27
4. kontrola	8	0	8 2 (25,0)	0,13

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

Tablica 5.24. Raspodjela ispitanika prema postignutom cilju LDL-C s obzirom na vrstu statina unutar genotipa T/C.

	N	N (%)		P*
		Atorvastatin	Rosuvastatin	
Ciljana vrijednost LDL-C postignuta	N	N		
1. kontrola	22	2 (9,1)	25 8 (32,0)	0,06
2. kontrola	19	6 (31,6)	17 6 (35,3)	0,81
3. kontrola	13	3 (23,1)	11 7 (63,6)	0,04
4. kontrola	9	1 (11,1)	2 0	0,62

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

Tablica 5.25. Raspodjela ispitanika prema postignutom cilju LDL-C s obzirom na vrstu statina unutar genotipa C/C.

	N (%)				P*
	Atorvastatin		Rosuvastatin		
Ciljana vrijednost LDL-C postignuta	N		N		
1. kontrola	3	0	4	1 (25,0)	0,35
2. kontrola	3	1 (33,3)	3	1 (33,3)	>0,99
3. kontrola	2	1 (50,0)	2	1 (50,0)	>0,99
4. kontrola	1	0	-	-	-

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

5.7. Utjecaj koncentracije vitamina D na lipidni profil

Nije bilo statistički značajne razlike u inicijalnim koncentracijama vitamina D između atorvastatinske i rosuvastatinske skupine ispitanika, 21,2 (15,8 – 28,1) vs. 19,1 (14,0 – 26,4) ng/mL (Mann-Whitneyev test, P = 0,31). U ukupnom uzorku ispitanika nije bilo značajne korelacije između inicijalnih vrijednosti vitamina D i koncentracija LDL-C ni u jednom mjerenju. Također, značajnih korelacija nije bilo ni unutar ispitanika atorvastatinske ni rosuvastatinske skupine (Tablica 5.26).

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Tablica 5.26. Korelacija između početnih koncentracija vitamina D i razine LDL-C.

	Spearmanov koeficijent korelacije (P vrijednost)					
	Vitamin D (ng/mL)					
	N	Svi ispitanici	N	Atorvastatin	N	Rosuvastatin
Prvi pregled	145	0,066 (0,43)	71	0,102 (0,39)	74	0,047 (0,69)
1. kontrola	145	0,030 (0,72)	71	-0,114 (0,34)	74	0,161 (0,17)
2. kontrola	106	-0,002 (0,99)	53	-0,094 (0,50)	53	0,085 (0,54)
3. kontrola	63	0,157 (0,22)	30	0,124 (0,51)	33	0,238 (0,18)
4. kontrola	28	-0,062 (0,76)	18	0,030 (0,91)	10	-0,222 (0,54)

S obzirom na početne koncentracije vitamina D, pacijenti su podijeljeni u 4 skupine: optimalna (≥ 30 ng/mL), deficijencija (20 – 29,9 ng/mL), insuficijencija (10 – 19,9 ng/mL) i teški deficit (< 10 ng/mL). U ukupnom uzorku optimalnu razinu vitamina D imalo je 29 (20 %), insuficijenciju 61 (42,1 %), deficijenciju 44 (30,3 %), a teški deficit imalo je 11 (7,6 %) ispitanika. Nije bilo značajnih razlika u frekvenciji kategorija razina vitamina D između atorvastatinske i rosuvastatinske skupine (Tablica 5.27).

Tablica 5.27. Frekvencija kategorija razina vitamina D s obzirom na vrstu statina.

Kategorija koncentracije vitamina D	N (%)		P*
	Atorvastatin (N = 71)	Rosuvastatin (N = 74)	
Optimalno	16 (22,5)	13 (17,6)	0,45
Insuficijencija	31 (43,7)	30 (40,5)	
Deficijencija	21 (29,6)	23 (31,1)	
Teški deficit	3 (4,2)	8 (10,8)	

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

U ukupnom uzorku ispitanika nije bilo statistički značajnih razlika u dozama statina na prvom i kontrolnim pregledima s obzirom na kategoriju koncentracije vitamina D (Tablica 5.28).

Tablica 5.28. Doze statina u ukupnom uzorku ispitanika s obzirom na kategoriju koncentracije vitamina D.

Pregled / Doza statina	Optimalna N (%)	Insuficijencija N (%)	Deficijencija N (%)	Teški deficit N (%)	P*
Prvi pregled					0,37
Umjerena doza	12 (41,4)	15 (24,6)	16 (36,4)	4 (36,4)	
Visoka doza	17 (58,6)	46 (75,4)	28 (63,6)	7 (63,6)	
1. kontrola					0,67
Umjerena doza	6 (31,6)	10 (20,4)	6 (20,7)	3 (33,3)	
Visoka doza	13 (68,4)	39 (79,6)	23 (79,3)	6 (66,7)	
2. kontrola					0,39
Umjerena doza	1 (10,0)	0	1 (5,6)	0	
Visoka doza	9 (90,0)	31 (100)	17 (94,4)	4 (100)	
3. kontrola					–
Umjerena doza	0	0	0	0	
Visoka doza	6 (100)	13 (100)	8 (100)	1 (100)	

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Nije bilo statistički značajnih razlika u dozama statina na prvom i kontrolnim pregledima s obzirom na kategoriju koncentracije vitamina D unutar atorvastatinske ni rosuvastatinske skupine ispitanika (Tablica 5.29. i Tablica 5.30).

Tablica 5.29. Doze statina unutar atorvastatinske skupine s obzirom na kategoriju koncentracije vitamina D.

Pregled / Doza statina	Optimalna N (%)	Insuficijencija N (%)	Deficijencija N (%)	Teški deficit N (%)	P*
Prvi pregled					0,94
Umjerena doza	6 (37,5)	11 (35,5)	6 (28,6)	1 (33,3)	
Visoka doza	10 (62,5)	20 (64,5)	15 (71,4)	2 (66,7)	
1. kontrola					0,96
Umjerena doza	3 (30,0)	7 (26,9)	3 (21,4)	1 (33,3)	
Visoka doza	7 (70,0)	19 (73,1)	11 (78,6)	2 (66,7)	
2. kontrola					–
Umjerena doza	0	0	0	0	
Visoka doza	3 (100)	18 (100)	7 (100)	2 (100)	
3. kontrola					–
Umjerena doza	0	0	0	–	
Visoka doza	3 (100)	11 (100)	4 (100)	–	

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Tablica 5.30. Doze statina unutar rosuvastatinske skupine s obzirom na kategoriju koncentracije vitamina D.

Pregled / Doza statina	Optimalna N (%)	Insuficijencija N (%)	Deficijencija N (%)	Teški deficit N (%)	P*
Prvi pregled					0,06
Umjerena doza	6 (46,2)	10 (43,5)	4 (13,3)	3 (37,5)	
Visoka doza	7 (53,8)	13 (56,5)	26 (86,7)	5 (62,5)	
1. kontrola					0,52
Umjerena doza	3 (33,3)	3 (20,0)	3 (13,0)	2 (33,3)	
Visoka doza	6 (66,7)	12 (80,0)	20 (87,0)	4 (66,7)	
2. kontrola					0,57
Umjerena doza	1 (14,3)	1 (9,1)	0	0	
Visoka doza	6 (85,7)	13 (100)	10 (90,9)	2 (100)	
3. kontrola					–
Umjerena doza	0	0	0	0	
Visoka doza	3 (100)	2 (100)	4 (100)	1 (100)	

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

U ukupnom uzorku ispitanika nije bilo razlike u uspješnosti postizanja ciljanog LDL-C s obzirom na kategoriju početne koncentracije vitamina D (Tablica 5.31).

Tablica 5.31. Frekvencija postizanja ciljnih vrijednosti LDL-C s obzirom na kategoriju koncentracije vitamina D.

Kontrola	Optimalna N (%)	Insuficijencija N (%)	Deficijencija N (%)	Teški deficit N (%)	P*
1. kontrola	9 (31,0)	12 (19,7)	14 (31,8)	2 (18,2)	0,42
2. kontrola	9 (47,4)	18 (36,7)	11 (37,9)	5 (55,6)	0,66
3. kontrola	4 (40,0)	12 (38,7)	6 (33,3)	3 (75,0)	0,49
4. kontrola	0	1 (7,7)	2 (25,0)	0	0,44

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

Također, nije bilo razlike u uspješnosti postizanja ciljnog LDL-a s obzirom na kategoriju početne koncentracije vitamina D unutar atorvastatinske ni rosuvastatinske skupine (Tablica 5.32 i Tablica 5.33).

Tablica 5.32. Frekvencija postizanja ciljanih vrijednosti LDL-C s obzirom na kategoriju koncentracije vitamina D unutar atorvastatinske skupine.

Kontrola	Optimalna N (%)	Insuficijencija N (%)	Deficijencija N (%)	Teški deficit N (%)	P*
1. kontrola	5 (31,3)	5 (16,1)	6 (28,6)	0	0,43
2. kontrola	7 (70,0)	8 (30,8)	7 (50,0)	1 (33,3)	0,17
3. kontrola	0	4 (22,2)	2 (28,6)	2 (100)	0,08
4. kontrola	0	1 (9,1)	0	–	0,71

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Tablica 5.33. Frekvencija postizanja ciljne razine LDL-C s obzirom na kategoriju koncentracije vitamina D unutar rosuvastatinske skupine.

Kontrola	Optimalna N (%)	Insuficijencija N (%)	Deficijencija N (%)	Teški deficit N (%)	P*
1. kontrola	4 (30,8)	7 (23,3)	8 (34,8)	2 (25,0)	0,82
2. kontrola	2 (22,2)	10 (43,5)	4 (26,7)	4 (66,7)	0,24
3. kontrola	4 (57,1)	8 (61,5)	4 (36,4)	1 (50,0)	0,65
4. kontrola	0	0	2 (50,0)	0	0,29

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

Radi dodatne analize ispitanici su s obzirom na početne koncentracije vitamina D podijeljeni u 2 skupine: optimalna razina, insuficijencija i deficijencija (> 10 ng/mL) i teški deficit (≤ 10 ng/mL). U ukupnom uzorku teški deficit vitamina D imalo je 11 (7,6 %) ispitanika. Nije bilo značajnih razlika u frekvenciji kategorija razina vitamina D između atorvastatinske i rosuvastatinske skupine (Tablica 5.34.).

Tablica 5.34. Frekvencija kategorija razina vitamina D s obzirom na vrstu statina u ukupnom uzorku.

Kategorija koncentracije vitamina D	N (%)		P*
	Atorvastatin (N = 71)	Rosuvastatin (N = 74)	
Bez teškog deficita	68 (95,8)	66 (92,4)	0,13
Teški deficit	3 (4,2)	8 (10,8)	

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

U ukupnom uzorku ispitanika nije bilo statistički značajnih razlika u dozama statina na prvom pregledu i kontrolnim pregledima s obzirom na kategoriju koncentracije vitamina D (Tablica 5.35).

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Tablica 5.35. Doze statina u ukupnom uzorku ispitanika s obzirom na kategoriju koncentracije vitamina D.

Pregled / Doza statina	Bez teškog deficita N (%)	Teški deficit N (%)	P*
Prvi pregled			0,77
Umjerena doza	43 (32,1)	4 (36,4)	
Visoka doza	91 (67,9)	7 (63,6)	
1. kontrola			0,47
Umjerena doza	22 (22,7)	3 (33,3)	
Visoka doza	75 (77,3)	6 (66,7)	
2. kontrola			0,71
Umjerena doza	2 (3,4)	0	
Visoka doza	57 (96,6)	4 (100)	
3. kontrola			–
Umjerena doza	0	0	
Visoka doza	27 (100)	1 (100)	

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

U ukupnom uzorku ispitanika nije bilo razlike u uspješnosti postizanja ciljanog LDL-C na kontrolnim pregledima s obzirom na kategoriju početne koncentracije vitamina D (Tablica 5.36). Nije bilo razlike ni u ukupno postignutom cilju između ove dvije skupine ispitanika, 98 (79,7 %) vs. 10 (90,9 %) (Pearson $\chi^2 = 0,815$ (1), P = 0,37).

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

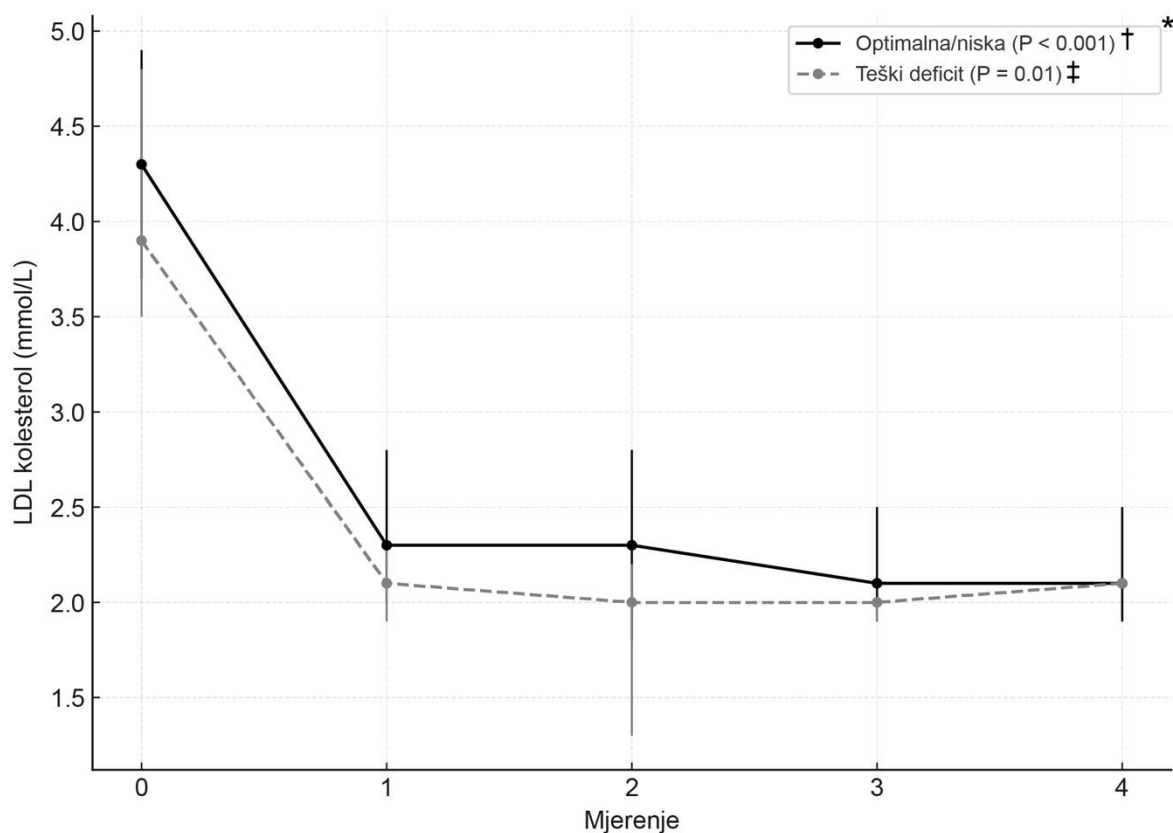
Tablica 5.36. Frekvencija postizanja ciljane razine LDL-C s obzirom na kategoriju koncentracije vitamina D.

	N (%)				P*
	N	Bez teškog deficita	N	Teški deficit	
Ciljana vrijednost LDL-C postignuta					
1. kontrola	134	35 (26,1)	11	2 (18,2)	0,56
2. kontrola	97	38 (39,2)	9	5 (55,6)	0,34
3. kontrola	59	22 (37,3)	4	3 (75,0)	0,14
4. kontrola	27	3 (11,1)	1	0	0,72

Legenda: *Pearsonov χ^2 test

U ukupnom uzorku ispitanika nije bilo značajne razlike u koncentracijama LDL-C između dviju skupina ispitanika s obzirom na koncentraciju vitamina D. Pacijenti obje kategorije s obzirom na koncentraciju vitamina D imali su značajan pad u LDL-C tijekom kontrolnih pregleda (Friedmanov test, $P < 0,05$) (Slika 5.9.).

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

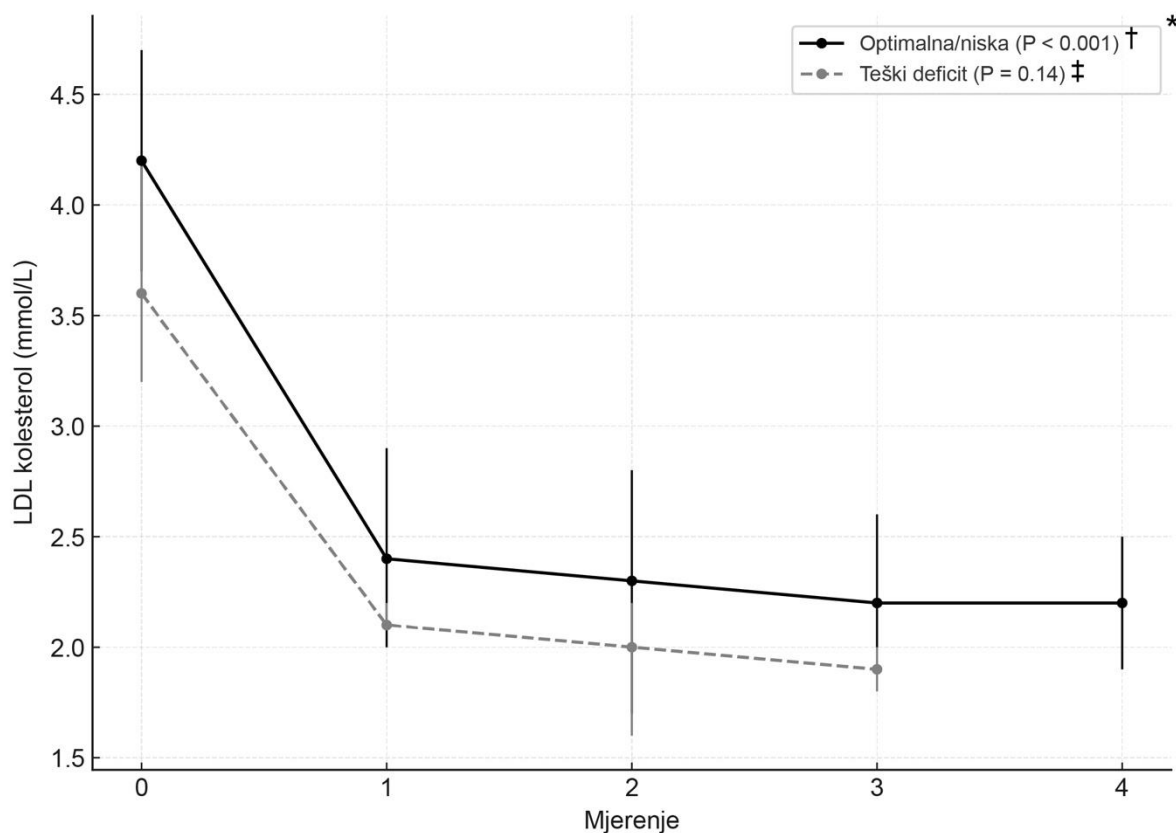


Slika 5.8 Koncentracija LDL-kolesterola s obzirom na dvije kategorije inicijalne koncentracije vitamina D.

Legenda: Prikazani su medijani i interkvartilni raspon. Mjerenje 0: prvi pregled, 1 – 4: kontrolni pregledi; * Friedmanov test (Post hoc Conover); † P < 0,05 mjerenje 0 vs. 1, 2, 3, 4 / 1 vs. 3, 4 / 2 vs. 4; ‡ P < 0,05 mjerenje 0 vs. 1, 2, 3 / 1 vs. 3 / 2 vs. 3

Unutar atorvastatinske skupine nije bilo značajne razlike u koncentracijama LDL-C između dviju skupina ispitanika s obzirom na koncentraciju vitamina D. Pacijenti s teškim deficitom vitamina D nisu imali značajan pad LDL-C u kontrolnim pregledima (Friedmanov test, P = 0,14) (Slika 5.10).

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

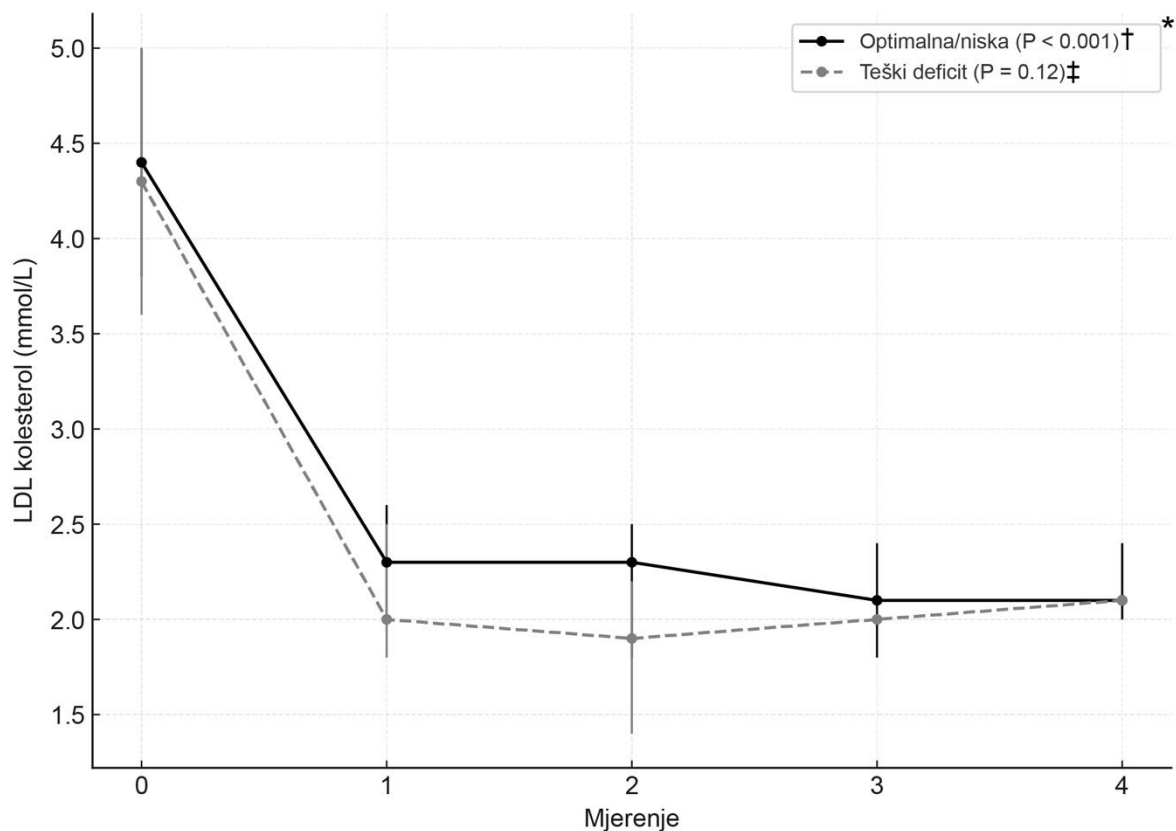


Slika 5.9 Koncentracija LDL kolesterola s obzirom na dvije kategorije inicijalne koncentracije vitamina D unutar atorvastatinske supine.

Legenda: Prikazani su medijani i interkvartilni raspon. Mjerenje 0: prvi pregled, 1 – 4: kontrolni pregledi; * Friedmanov test (Post hoc Conover); † $P < 0,05$ mjerenje 0 vs. 1, 2, 3, 4 / 1 vs. 3, 4 / 2 vs. 3, 4; ‡ Test je rađen za mjerenja 0 – 3, u mjerenju 4 nije bio ni jedan ispitanik

Unutar rosuvastatinske skupine nije bilo značajne razlike u koncentracijama LDL-C između dviju skupina ispitanika s obzirom na koncentraciju vitamina D. Pacijenti s teškim deficitom vitamina D nisu imali značajan pad LDL-C u kontrolnim pregledima (Friedmanov test, $P = 0,12$) (Slika 5.11).

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.



Slika 5.10. Koncentracija LDL kolesterola s obzirom na dvije kategorije inicijalne koncentracije vitamina D unutar rosuvastatinske supine.

Legenda: Prikazani su medijani i interkvartilni raspon. Mjerenje 0: prvi pregled, 1 – 4: kontrolni pregledi; * Friedmanov test (Post hoc Conover); † $P < 0,05$ mjerenje 0 vs. 1, 2, 3, 4 / 1 vs. 2, 3, 4; ‡ Test je rađen za mjerenja 0 – 3, u mjerenju 4 bio je samo jedan ispitanik

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

5.8. Utjecaj statina na koncentraciju vitamina D

U ukupnom uzorku ispitanika, koncentracija vitamina D na početku istraživanja iznosila je 20,2 (14,5 – 27,3) ng/mL, a na kraju istraživanja 21,8 (16,5 – 30,3) ng/mL. Nije bilo statistički značajne razlike u koncentracijama vitamina D prije i nakon uvođenja statina između atorvastatinske i rosuvastatinske skupine. U atorvastatinskoj skupini inicijalne koncentracije iznosile su 21,2 (15,7 – 28,3), a u rosuvastatinskoj 19,1 (13,8 – 26,4) ng/mL (Mann-Whitneyev test, P = 0,21). Završne koncentracije u atorvastatinskoj skupini iznosile su 23,1 (17,0 – 33,2), a u rosuvastatinskoj 21,5 (14,5 – 29,1) ng/mL (Mann-Whitneyev test, P = 0,18). Također, nije bilo niti značajne razlike u promjeni koncentracije vitamina D na kraju istraživanja s obzirom na početno izmjerene koncentracije između atorvastatinske i rosuvastatinske skupine (Tablica 5.37).

Tablica 5.37. Promjena koncentracije vitamina D s obzirom na vrstu statina.

	Medijani razlike između zadnjeg i prvog pregleda (IQR)		P*
	Atorvastatin (N = 71)	Rosuvastatin (N = 74)	
Vitamin D (ng/mL)	0,7 (-0,7 – 2,6)	0,5 (-1,2 – 2,9)	0,60

Legenda: *Mann-Whitneyev test

S obzirom na početnu dozu statina, nije bilo razlike u inicijalnoj i završnoj koncentraciji vitamina D na kraju istraživanja unutar atorvastatinske skupine, no pacijenti na inicijalno visokim dozama rosuvastatina na kraju istraživanja imali su statistički značajno niže koncentracije vitamina D u odnosu na pacijente na inicijalno umjerenom dozi (Tablica 5.38).

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Tablica 5.38. Koncentracije vitamina D na početku i na kraju istraživanja s obzirom na inicijalnu dozu statina.

Atorvastatin	Medijani (IQR)		P*
	Umjerena doza (N = 24)	Visoka doza (N = 47)	
Početni vitamin D (ng/mL)	19,7 (16,6 – 31,2)	21,6 (15,0 – 27,9)	0,88
Završni vitamin D (ng/mL)	23,1 (17,0 – 34,1)	22,5 (16,8 – 32,9)	0,86
Rosuvastatin	Medijani (IQR)		P*
	Umjerena doza (N = 23)	Visoka doza (N = 51)	
Početni vitamin D (ng/mL)	22,7 (14,4 – 30,3)	16,9 (13,3 – 26,0)	0,15
Završni vitamin D (ng/mL)	27,0 (21,8 – 33,1)	17,7 (14,1 – 26,3)	0,006

Legenda: *Mann-Whitneyev test

Nije bilo statistički značajne razlike s obzirom na vrstu statina u završnim koncentracijama vitamina D kod pacijenata na umjerenj dozi statina (Mann-Whitneyev test, P = 0,32), no pacijenti na inicijalno visokim dozama rosuvastatina imali su značajno niže završne koncentracije vitamina D od pacijenata na inicijalno visokim dozama atorvastatina, 17,7 (14,1 – 26,3) vs 22,5 (16,8 vs 32,9) ng/mL (Mann-Whitneyev test, P = 0,02).

5.9. Čimbenici koji utječu pa postizanje ciljnih vrijednosti LDL-kolesterola

Do kraja istraživanja ciljanu razinu LDL-C postiglo je ukupno 108 (74,5 %) ispitanika, a cilj nije dosegnut kod 26 (17,9 %) ispitanika. 11 (7,6 %) ispitanika koji nisu dostigli ciljanu vrijednost LDL-C do zadnje kontrole, nije pristupilo četvrtoj kontroli. Univarijatnom logističkom regresijom ocijenjen je utjecaj više nezavisnih čimbenika na vjerojatnost da će kod ispitanika doći do konačnog postizanja ranije definirane ciljne vrijednosti LDL-C. Kao nezavisne varijable ispitanici su dob ispitanika, dob ulaska u menopauzu, trajanje

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

menopauze, indeks tjelesne mase, omjer opsega struka i bokova, pušački status, konzumacija alkohola, dnevna tjelesna aktivnost u minutama, pasivna dnevna aktivnost u minutama, kardiovaskularni rizik, početna koncentracija vitamina D, vrsta statina te genotip *SLCO1B1*. Od nezavisnih prediktora uspješnosti postizanja cilja starija životna dob ispitanika pokazuje tendenciju manje vjerojatnosti postizanja ciljnog LDL-C nakon uvođenja statina, no nije dosegnuta potrebna razina statističke značajnosti (OR 0,94, P = 0,09). Međutim, starija dob ulaska u menopauzu značajno smanjuje vjerojatnost postizanja ciljnog LDL-C (OR 0,81, P = 0,008). Od ostalih prediktora koji smanjuju vjerojatnost postizanja ciljnog LDL-C značajnim su se pokazali još svakodnevna konzumacija alkohola, koja smanjuje vjerojatnost za čak 89 % (OR 0,11, P = 0,02), pasivna tjelesna aktivnost u minutama po danu (OR 0,99, P = 0,02) te visok kardiovaskularni rizik koji smanjuje vjerojatnost postizanja ciljnog LDL-C za 83 % (OR 0,17, P = 0,009). S druge strane, terapija rosuvastatinom značajno povećava vjerojatnost postizanja ciljanog kolesterola u našem uzorku ispitanika (OR 2,81, P = 0,03). Početna razina vitamina D i genotip *SLCO1B1* nisu se pokazali kao značajni prediktori uspješnosti postizanja ciljanog LDL-C. Utjecaj pojedinih prediktora na vjerojatnost postizanja ciljane razine LDL-C prikazan je u Tablici 5.39.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Tablica 5.39. Univarijatna logistička regresija – predviđanje konačnog postizanja ciljanih vrijednosti LDL-C.

Prediktor	β	Wald	P	OR	95% CI
Dob (godine)	-0,064	2,820	0,09	0,94	(0,87 – 1,01)
Dob ulaska u menopauzu (godine)	-0,206	7,009	0,008	0,81	(0,70 – 0,95)
Trajanje menopauze (godine)	-0,007	0,029	0,86	0,99	(0,92 – 1,07)
ITM (kg/m ²)	0,000	0,000	0,99	1,00	(0,93 – 1,08)
OS/OB	0,178	0,003	0,96	1,19	(0,002 – 620,2)
Pušački status					
Bivši pušač	-0,271	0,174	0,68	0,76	(0,21 – 2,73)
Povremeni pušač	-1,37	1,974	0,16	0,25	(0,04 – 1,72)
Stalni pušač	-0,745	2,199	0,14	0,47	(0,18 – 1,27)
Alkohol					
Jednom dnevno	-2,234	5,184	0,02	0,11	(0,02 – 0,73)
Jednom tjedno	0,118	0,011	0,92	1,12	(0,12 – 10,26)
Jednom mjesečno	-0,624	0,693	0,41	0,54	(0,12 – 2,33)
Nekoliko puta godišnje	-0,634	1,551	0,21	0,53	(0,20 – 1,44)
Dnevna tjelesna aktivnost (min)	-0,001	0,143	0,71	0,99	(0,99 – 1,00)
Pasivnost dnevno (min)	-0,003	5,242	0,02	0,99	(0,99 – 0,99)
KV rizik (ref. umjeren)					
Visok	-1,154	2,755	0,09	0,32	(0,08 – 1,23)
Vrlo visok	-1,798	6,852	0,009	0,17	(0,04 – 0,64)
Koncentracija vitamina D	-0,005	0,056	0,81	0,99	(0,96 – 1,03)
Vrsta statina (rosuvastatin)	1,034	4,904	0,03	2,81	(1,13 – 7,02)
<i>SLCO1B1</i>					
T/C	-0,511	1,261	0,26	0,6	(0,25 – 1,46)
C/C	0,000	0,000	>0,99	1,0	(0,11 – 9,23)

Legenda: β : koeficijent regresije; OR: omjer vjerojatnosti; CI: raspon pouzdanosti

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Radi identifikacije nezavisnih prediktora postizanja terapijskog cilja, provedena je multivarijatna logistička regresijska analiza metodom postupne selekcije prediktora (engl. *stepwise forward: Likelihood Ratio*). U analizu su uključene sve varijable koje su u univarijatnom modelu pokazale potencijalni učinak uz razinu statističke značajnosti $P < 0,10$ ili su klinički relevantne: dob, dob u menopauzi, trajanje menopauze, ITM, razine tjelesne aktivnosti, kardiovaskularni rizik, genotip *SLCO1B1*, vrsta statina i početna koncentracija vitamina D. Nakon postupne selekcije, u završnom modelu zadržane su varijable: dob u menopauzi, pasivna aktivnost dnevno, kardiovaskularni rizik i vrsta statina. Konačni model u cijelosti je statistički značajan ($\chi^2 = 26,051$ (5), $P < 0,001$) i točno klasificira 85,1 % ispitanika. Rezultati su pokazali da svaka dodatna godina dobi u kojoj je nastupila menopauza smanjuje vjerojatnost postizanja terapijskog cilja za oko 15 %, međutim ovdje nije dosegnuta razina statističke značajnosti (OR 0,85, $P = 0,06$). S druge strane pasivna tjelesna aktivnosti i viši kardiovaskularni rizik značajno smanjuju vjerojatnost postizanja ciljane vrijednosti LDL-C. Za svaku minutu pasivne tjelesne aktivnosti dnevno vjerojatnost postizanja terapijskog cilja smanjuje se za 1 %, dok ispitanici s vrlo visokim rizikom imaju 85 % manju vjerojatnost postizanja ciljanog LDL-C u odnosu na ispitanike umjerenog rizika. Također, u multivarijatnom modelu ispitanici liječeni s rosuvastatinom imaju više od tri puta veću šansu postizanja terapijskog cilja u odnosu na one liječene atorvastatinom. Multivarijatni model prikazan je u Tablici 5.40.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Tablica 5.40. Multivarijatna regresijska analiza – predviđanje konačnog postizanja ciljanih vrijednosti LDL-C.

Prediktor	β	Wald	P	OR	95% CI
Dob ulaska u menopauzu (godine)	-0,158	3,665	0,06	0,85	(0,73 – 1,00)
Pasivnost dnevno (min)	-0,005	7,245	0,007	0,99	(0,99 – 1,00)
KV rizik					
Visok	-1,622	4,516	0,03	0,20	(0,04 – 0,88)
Vrlo visok	-1,900	6,521	0,01	0,15	(0,03 – 0,64)
Vrsta statina (rosuvastatin)	1,148	4,873	0,03	3,15	(1,14 – 8,73)
Konstanta	11,590	7,477	0,006		

Legenda: β : koeficijent regresije; OR: omjer vjerojatnosti; CI: raspon pouzdanosti

Zbog velikog utjecaja vrste statina na postizanje cilja, učinjena je multivarijatna regresijska analiza s istim nezavisnim prediktorima za postizanje ciljane razine LDL-C unutar ispitanika atorvastatinske i rosuvastatinske skupine. Unutar atorvastatinske skupine kao značajan nezavisni prediktor manje vjerojatnosti za postizanje terapijskog cilja također su se pokazali dob ulaska u menopauzu, pasivna tjelesna aktivnost te kategorija kardiovaskularnog rizika. Model je u cijelosti statistički značajan ($\chi^2 = 32,280$ (4), $P < 0,001$), objašnjava 56 % varijance ishoda (R^2 Nagelkerke = 0,56) i točno kategorizira 89,4 % ispitanika. Prikazan je u Tablici 5.41.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Tablica 5.41. Multivarijatna regresijska analiza – predviđanje konačnog postizanja ciljnog LDL-C unutar atorvastatinske skupine.

Prediktor	β	Wald	P	OR	95% CI
Dob ulaska u menopauzu (godine)	-0,301	4,362	0,04	0,74	(0,56 – 0,98)
Pasivnost dnevno (min)	-0,011	10,227	0,001	0,99	(0,98 – 0,99)
KV rizik					
Visok	-3,673	6,914	0,009	0,02	(0,002 – 0,39)
Vrlo visok	-3,770	7,979	0,005	0,03	(0,002 – 0,31)
Konstanta	22,174	7,956	0,005		

Legenda: β : koeficijent regresije; OR: omjer vjerojatnosti; CI: raspon pouzdanosti

Unutar rosuvastatinske skupine ispitanika jedinim značajnim prediktorom u multivarijatnoj regresijskoj analizi pokazala se svakodnevna konzumacija alkohola, koja smanjuje vjerojatnost postizanja terapijskog cilja LDL-C za 95 % (OR 0,05, P = 0,03). Međutim, model unutar rosuvastatinske skupine nije u cjelini statistički značajan ($\chi^2 = 7,383$ (4), P = 0,12), te objašnjava samo 10 – 20 % varijance ishoda (R² Cox & Snell = 0,10, Nagelkerke = 0,20). Prikazan je u Tablici 5.42.

Tablica 5.42. Multivarijatna regresijska analiza – predviđanje konačnog postizanja ciljanog LDL-C unutar rosuvastatinske skupine.

Prediktor	β	Wald	P	OR	95% CI
Alkohol (ref. ne)					
Jednom dnevno	-2,927	4,583	0,03	0,05	(0,004 – 0,78)
Konstanta	2,234	13,518	<0,001		

Legenda: β : koeficijent regresije; OR: omjer vjerojatnosti; CI: raspon pouzdanosti

Pogreška! Za dodavanje Heading 1, NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.. Pogreška! Za dodavanje Heading 1, NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

5.10. Utjecaj vrste i doze statina na pojavu nuspojava

U ukupnom uzorku ispitanika njih 15 (10,3 %) imalo je nuspojave terapije statinima. Ispitanici na atorvastatinu statistički značajno su češće imali nuspojave u odnosu na ispitanike na rosuvastatinu, 13 (18,3 %) vs. 2 (2,7 %), (Pearson $\chi^2 = 9,516$ (1), $P = 0,002$). Također, pacijenti kojima je na prvom pregledu uvedena visoka doza statina značajno su češće imali nuspojave u odnosu na one s inicijalno umjerenom dozom, 14 (14,3 %) vs. 1 (2,1 %), (Pearson $\chi^2 = 5,063$ (1), $P = 0,02$). Kod obaju ispitanika unutar rosuvastatinske skupine koji su imali nuspojave inicijalno je uvedena visoka doza rosuvastatina. Udio ispitanika s nuspojavama rastao je unutar kategorija kardiovaskularnog rizika – od 2,4 % u skupini umjerenog rizika, 9,3 % u skupini visokog rizika, do 18,4 % u skupini vrlo visokog kardiovaskularnog rizika. Analizom je utvrđena statistički značajna povezanost između kategorija kardiovaskularnog rizika i pojave nuspojava (Pearson $\chi^2 = 6,341$ (2), $P = 0,04$), a test linearnog trenda također je bio značajan ($\chi^2 = 6,252$, $P = 0,01$). Analiza *post hoc* s korekcijom Bonferroni pokazala je značajnu razliku u pojavi nuspojava između ispitanika umjerenog i vrlo visokog rizika (Pearson $\chi^2 = 5,909$ (1), $P = 0,01$). Od ukupnog broja ispitanika kod kojih su zabilježene nuspojave, kod dvije ispitanice, od kojih su obje liječene atorvastatinom, zabilježen je porast jetrenih transaminaza manji od tri puta iznad gornje granice referentnih vrijednosti. U jedne je ispitanice porast zabilježen na prvom kontrolnom pregledu, a u druge na trećem kontrolnom pregledu. Obje su bolesnice bile subjektivno bez tegoba te je na sljedećem kontrolnom vađenju kod obje bolesnice zabilježen pad vrijednosti jetrenih transaminaza. Od gastrointestinalnih nuspojava, šest ispitanica prijavilo je povremenu mučninu, pet nadutost, a dvije nelagodu ispod desnog rebrenog luka. Većina nuspojava ($n = 9$; 60 %) prijavljena je na drugom kontrolnom pregledu, odnosno osam tjedana nakon uvođenja statinske terapije, dok su dvije ispitanice (13,3 %) nuspojave prijavile već nakon četiri tjedna od početka terapije. Prema algoritmu Naranjo, za procjenu uzročno-posljedične povezanosti lijeka i nuspojava, u većine slučajeva dobiven je rezultat od 3 do 5 bodova, što odgovara kategoriji „moguće povezanosti“. U dvije ispitanice s povišenim jetrenim transaminazama rezultat je iznosio 6 bodova, što ukazuje na „vjerojatnu povezanost“ s primjenom statina. Ni u jedne ispitanice nuspojava nije zahtijevala trajni prekid terapije.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

5.11. Utjecaj genotipa *SLCO1B1* na pojavu nuspojava statina

Od ispitanika koji su razvili nuspojave njih 4 (26,6 %) bilo je T/T, 10 (66,7 %) T/C, a 1 (6,7 %) genotipa C/C *SLCO1B1*. Unutar genotipa T/T nuspojave je razvilo 4,4 % ispitanika, unutar genotipa T/C njih 21,3 %, a unutar genotipa C/C 14,3 % ispitanika razvilo je nuspojave. Utvrđena je statistički značajna povezanost između genotipa *SLCO1B1* i pojave nuspojava (Pearson $\chi^2 = 9,646$ (2), $P = 0,008$). Analiza *post hoc* s korekcijom Bonferroni korekcijom je značajno češću pojavu nuspojava kod ispitanika genotipa T/C u odnosu na genotip T/T (Pearson $\chi^2 = 9,689$ (1), $P = 0,002$).

Unutar ispitanika atorvastatinske skupine održana je povezanost genotipa *SLCO1B1* i pojave nuspojava (Pearson $\chi^2 = 17,286$ (2), $P < 0,001$), dok ova povezanost nije postojala kod ispitanika rosuvastatinske skupine (Pearson $\chi^2 = 1,325$ (2), $P = 0,52$), vjerojatno kao posljedica malog broja ispitanika unutar te skupine s nuspojavama.

5.12. Utjecaj inicijalne koncentracije vitamina D na pojavu nuspojava

Nije bilo statistički značajne razlike u koncentracijama vitamina D između pacijenata koji nisu imali nuspojave i onih koji jesu, 21,1 (15,0 – 27,5) v. 16,2 (14,2 – 22,0) ng/mL, (Mann-Whitneyev test, $P = 0,37$). S optimalnom početkom koncentracijom vitamina D nuspojave je razvilo 3 (10,3 %) ispitanika, s deficijencijom 2 (4,5 %), a s insuficijencijom njih 10 (16,4 %). Ni jedan pacijent s teškim deficitom vitamina D nije razvio nuspojave. Nije bilo statistički značajne povezanosti između četiriju kategorija koncentracije vitamina D i pojave nuspojava (Pearsonov $\chi^2 = 5,271$ (3), $P = 0,15$).

5.13. Utjecaj vrste i doze statina i genotipa *SLCO1B1* na jetrene transaminaze i kreatin kinazu

Unutar atorvastatinske skupine 24 (33,8 %) ispitanika inicijalno je primalo 10 mg atorvastatina, a 47 (66,2 %) primalo je 40 mg atorvastatina. Unutar rosuvastatinske skupine 23 (31,1 %) ispitanika inicijalno je primalo 5 mg rosuvastatina, 50 (67,6 %) primalo je 20 mg, a 1 (1,4 %) ispitanik primao je 30 mg rosuvastatina. U kasnijim kontrolama doza

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

statina povećavala se ako nije postignut terapijski cilj, kako je ranije prikazano u Tablici 5.7.

Nije bilo značajnih korelacija između doza atorvastatina i razina ALT, AST, GGT ni u jednom mjerenju (Tablica 5.43), dok je između doza rosuvastatina i pojedinih kontrolnih razina jetrenih transaminaza uočena značajna pozitivna korelacija, kako je prikazano u Tablici 5.44.

Tablica 5.43. Korelacija između doza atorvastatina i razina ALT-a, AST-a i GGT-a.

Spearmanov koeficijent korelacije (P vrijednost)					
Doza atorvastatina					
	N	Prvi pregled	1. kontrola	2. kontrola	3. kontrola
Prvi pregled	71				
ALT (U/L)		0,018 (0,88)	0,135 (0,34)	-0,012 (0,95)	0,106 (0,67)
AST (U/L)		-0,088 (0,46)	-0,160 (0,25)	-0,177 (0,35)	0,161 (0,52)
GGT (U/L)		0,064 (0,60)	0,163 (0,24)	-0,241 (0,20)	-0,335 (0,17)
1. kontrola	71				
ALT (U/L)		-0,138 (0,25)	-0,084 (0,55)	-0,200 (0,29)	0,001 (1,00)
AST (U/L)		-0,211 (0,08)	-0,239 (0,08)	-0,201 (0,29)	0,124 (0,62)
GGT (U/L)		-0,101 (0,40)	-0,082 (0,56)	-0,325 (0,08)	-0,430 (0,07)
2. kontrola	53				
ALT (U/L)		0,020 (0,89)	0,009 (0,95)	-0,171 (0,37)	-0,254 (0,31)
AST (U/L)		-0,104 (0,46)	-0,130 (0,35)	-0,143 (0,45)	-0,229 (0,36)
GGT (U/L)		-0,048 (0,73)	-0,076 (0,59)	-0,233 (0,22)	-0,279 (0,26)
3. kontrola	30				
ALT (U/L)		-0,114 (0,55)	-0,114 (0,55)	-0,185 (0,33)	-0,042 (0,87)
AST (U/L)		-0,016 (0,94)	-0,016 (0,94)	-0,123 (0,52)	0,009 (0,97)
GGT (U/L)		-0,274 (0,14)	-0,274 (0,14)	-0,371 (0,04)	-0,309 (0,21)
4. kontrola	18				
ALT (U/L)		0,072 (0,78)	0,072 (0,78)	0,072 (0,78)	0,112 (0,66)
AST (U/L)		-0,115 (0,65)	-0,115 (0,65)	-0,115 (0,65)	-0,081 (0,75)

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

GGT (U/L) -0,043 (0,86) -0,043 (0,86) -0,043 (0,86) -0,050 (0,84)

Legenda: AST: aspartat-aminotransferaza; ALT: alanin-aminotransferaza; GGT: gama-glutamilttransferaza;

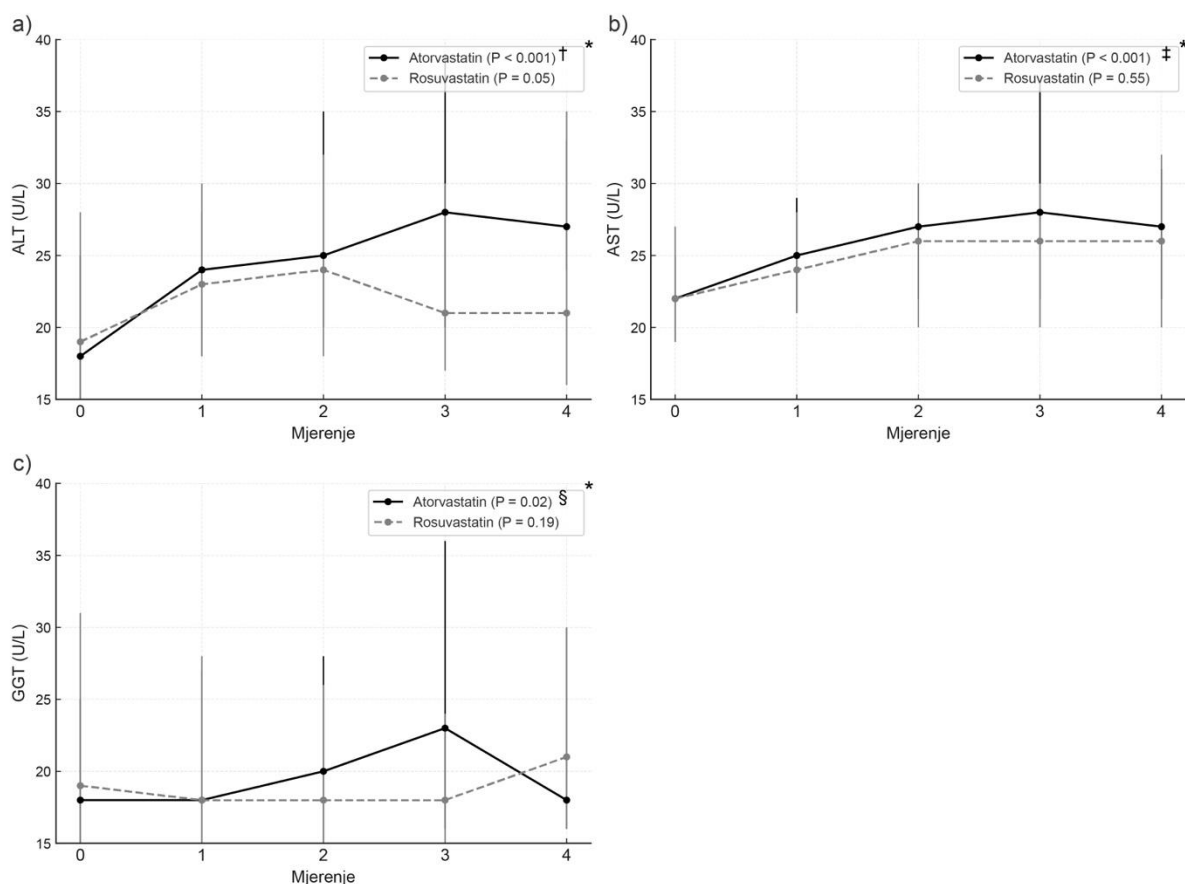
Tablica 5.44. Korelacija između doza rosuvastatina i razina ALT-a, AST-a i GGT-a.

Spearmanov koeficijent korelacije (P vrijednost)					
Doza rosuvastatina					
	N	Prvi pregled	1. kontrola	2. kontrola	3. kontrola
Prvi pregled	74				
ALT (U/L)		0,032 (0,78)	0,186 (0,18)	0,163 (0,37)	-0,233 (0,52)
AST (U/L)		0,159 (0,18)	0,300 (0,03)	0,282 (0,11)	-0,175 (0,63)
GGT (U/L)		0,220 (0,06)	0,238 (0,09)	0,164 (0,36)	0,525 (0,12)
1. kontrola	74				
ALT (U/L)		0,228 (0,05)	0,286 (0,04)	0,092 (0,61)	-0,409 (0,24)
AST (U/L)		0,234 (0,04)	0,359 (0,01)	0,309 (0,08)	-0,291 (0,41)
GGT (U/L)		0,173 (0,14)	0,146 (0,30)	0,135 (0,45)	0,524 (0,12)
2. kontrola	53				
ALT (U/L)		0,309 (0,02)	0,309 (0,02)	0,292 (0,10)	0,407 (0,24)
AST (U/L)		0,449 (<0,001)	0,449 (<0,001)	0,412 (0,02)	0,175 (0,63)
GGT (U/L)		0,236 (0,09)	0,236 (0,09)	0,094 (0,60)	0,525 (0,12)
3. kontrola	33				
ALT (U/L)		0,336 (0,06)	0,336 (0,06)	0,297 (0,09)	0,411 (0,24)
AST (U/L)		0,230 (0,20)	0,230 (0,20)	0,316 (0,07)	0,175 (0,63)
GGT (U/L)		0,225 (0,21)	0,225 (0,21)	0,136 (0,45)	0,525 (0,12)
4. kontrola	10				
ALT (U/L)		-0,087 (0,81)	-0,087 (0,81)	-0,087 (0,81)	0,406 (0,24)
AST (U/L)		0,176 (0,63)	0,176 (0,63)	0,176 (0,63)	0,293 (0,41)
GGT (U/L)		0,088 (0,81)	0,088 (0,81)	0,088 (0,81)	0,529 (0,12)

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Legenda: AST: aspartat-aminotransferaza; ALT: alanin-aminotransferaza; GGT: gama-glutamilttransferaza;

U ukupnom uzorku ispitanika nije bilo značajne razlike u koncentracijama transaminaza između atorvastatinske i rosuvastatinske skupine ni u jednom mjerenju. Uočen je značajan porast ALT-a na prvom i drugom kontrolu u odnosu na početne koncentracije unutar atorvastatinske skupine, dok je kod pacijenata na rosuvastatinu porast bio na granici statističke značajnosti samo između prvog i posljednjeg mjerenja. ALT je rastao značajno samo unutar atorvastatinske skupine, kao i GGT, koji je pokazao značajan trend rasta, no Conoverova analiza *post hoc* s korekcijom za višestruke usporedbe nije utvrdila statistički značajnu razliku između pojedinih parova mjerenja (Slika 5.12).

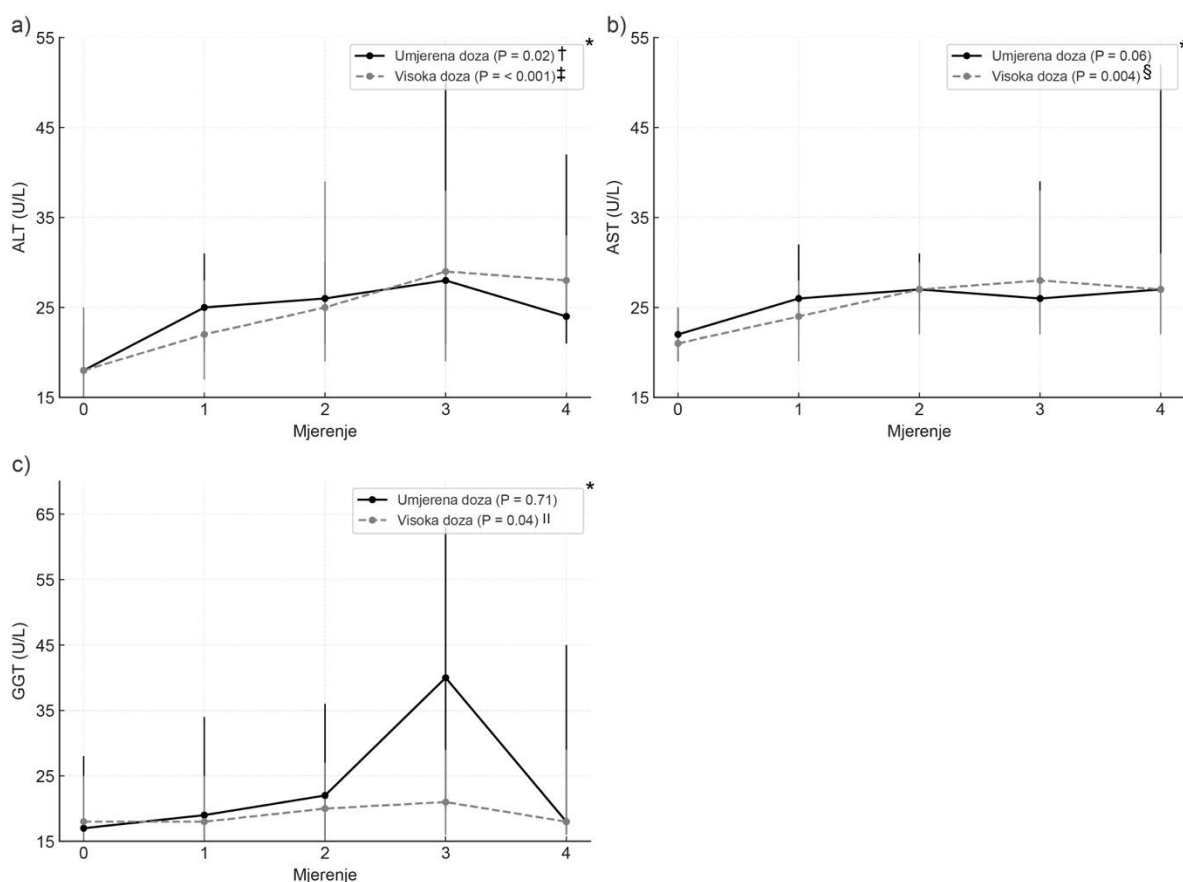


Slika 5.11. Koncentracija ALT-a (a), AST-a (b) i GGT-a (c) s obzirom na vrstu statina.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Legenda: Prikazani su medijani i interkvartilni raspon. Mjerenje 0: prvi pregled, 1 – 4: kontrolni pregledi. AST: aspartat-aminotransferaza; ALT: alanin-aminotransferaza; GGT: gama-glutamilttransferaza; * Friedmanov test (Post hoc Conover); † $P < 0,05$ mjerenje 0 vs. 1, 2, 3, 4 / 1 vs. 2, 3, 4; ‡ $P < 0,05$ mjerenje 0 vs. 1, 2, 3, 4; § $P > 0,05$ među svim mjerenjima

Unutar atorvastatinske skupine nije bilo značajnih razlika u koncentracijama transaminaza među pacijentima na početno umjerenj i visokoj dozi atorvastatina. Značajan porast svih transaminaza u pojedinim kontrolnim pregledima uočen je kod pacijenata na visokoj dozi, dok su pacijenti na umjerenj dozi imali samo značajan porast ALT-a do treće kontrole (Slika 5.13).

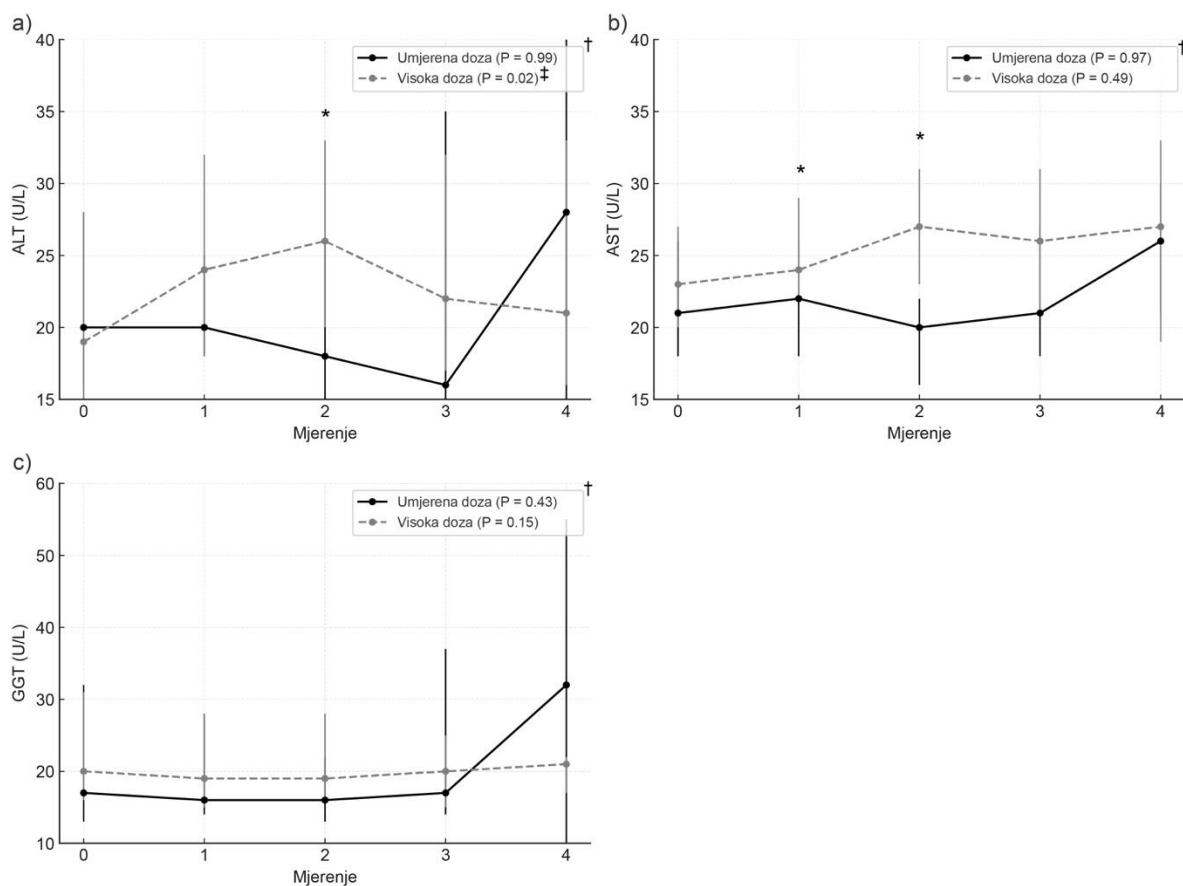


Slika 5.12 Koncentracija ALT-a (a), AST-a (b) i GGT-a (c) s obzirom na početnu dozu atorvastatina.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Legenda: Prikazani su medijani i interkvartilni raspon. Mjerenje 0: prvi pregled, 1 – 4: kontrolni pregledi. AST: aspartat-aminotransferaza; ALT: alanin-aminotransferaza; GGT: gama-glutamilttransferaza; * Friedmanov test (Post hoc Conover); † P < 0,05 mjerenje 0 vs. 1, 2, 3, 4 / 1 vs. 2, 3, 4; ‡ P < 0,05 mjerenje 0 vs. 1, 2, 3, 4; § P > 0,05 između svih mjerenja

Pacijenti na visokim dozama rosuvastatina imali su statistički značajno veće razine ALT-a na drugoj kontroli te AST-a na prvoj i drugoj kontroli u odnosu na pacijente na inicijalno umjerenim dozama (Mann-Whitneyev test, P < 0,05). Značajan porast ALT-a zabilježen je samo u pacijenata na inicijalno visokim dozama rosuvastatina (Slika 5.14).



Slika 5.13 Koncentracija ALT-a (a), AST-a (b) i GGT-a (c) s obzirom na početnu dozu rosuvastatina.

Legenda: Prikazani su medijani i interkvartilni raspon. Mjerenje 0: prvi pregled, 1 – 4: kontrolni pregledi. AST: aspartat-aminotransferaza; ALT: alanin-aminotransferaza; GGT:

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

gama-glutamilttransferaza; * Friedmanov test (Post hoc Conover); † P < 0,05 mjerenje 0 vs. 1, 2, 3, 4 / 1 vs. 2, 3, 4; ‡ P < 0,05 mjerenje 0 vs. 1, 2, 3, 4; § P > 0,05 između svih mjerenja

Nije bilo statistički značajne razlike u početnim i završnim koncentracijama CK između atorvastatinske i rosuvastatinske skupine, kao ni u promjeni koncentracije CK (Tablica 5.45).

Tablica 5.45. Koncentracije CK i razlika u koncentraciji CK s obzirom na vrstu statina.

	Medijan (IQR)		P*
	Atorvastatin (N = 71)	Rosuvastatin (N = 74)	
Prvi pregled CK (U/L)	96 (79 – 114)	97 (71 – 117)	0,96
Zadnji pregled CK (U/L)	116 (87 – 148)	112 (86 – 146)	0,96
Razlika CK (U/L)	15 (2 – 40)	13 (0 – 32)	0,84

Legenda: * Mann-Whitneyev test; CK: kreatin kinaza

Također, nije bilo razlike u koncentracijama CK s obzirom na početnu dozu statina ni u ukupnom uzorku ispitanika ni unutar ispitanika atorvastatinske i rosuvastatinske skupine (Tablica 5.46).

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

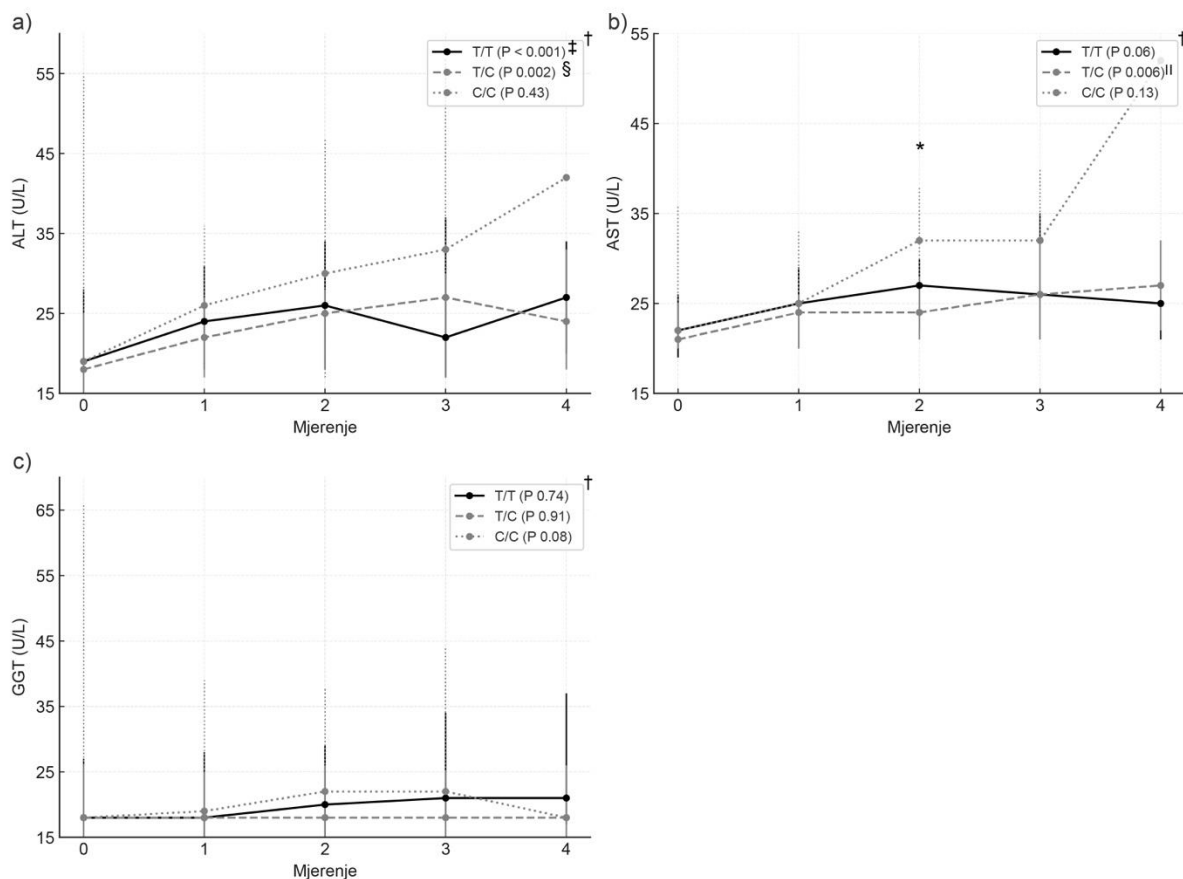
Tablica 5.46. Koncentracije CK i razlika u koncentraciji CK s obzirom na početnu dozu statina.

Početna doza statina	Medijan (IQR)		P*
	Umjerena doza (N = 47)	Visoka doza (N = 98)	
Prvi pregled CK (U/L)	94 (81 – 119)	98 (71 – 116)	0,75
Zadnji pregled CK (U/L)	112 (88 – 142)	115 (83 – 148)	0,78
Razlika CK (U/L)	11 (2 – 32)	16 (0 – 36)	0,77
Početna doza atorvastatina	Umjerena doza (N = 24)	Visoka doza (N = 47)	
Prvi pregled CK (U/L)	88 (79 – 113)	98 (76 – 117)	0,77
Zadnji pregled CK (U/L)	101 (87 – 132)	130 (72 – 157)	0,29
Razlika CK (U/L)	11 (2 – 20)	18 (0 – 40)	0,38
Početna doza rosuvastatina	Umjerena doza (N = 23)	Visoka doza (N = 51)	
Prvi pregled CK (U/L)	99 (81 – 123)	96 (63 – 116)	0,48
Zadnji pregled CK (U/L)	130 (98 – 163)	108 (84 – 144)	0,13
Razlika CK (U/L)	15 (3 – 53)	12 (-1 – 31)	0,66

Legenda: * Mann-Whitneyev test; CK: kreatin kinaza

Ispitanici genotipa C/C imali su u drugoj kontroli statistički značajno veće razine AST-a od ispitanika genotipa T/C (Kruskal-Wallisov test (Post hoc Dunn), P = 0,04). Pacijenti genotipa T/T imali su u kontrolnim pregledima značajan porast ALT-a, genotipa T/C porast ALT-a i AST-a, a kod pacijenata genotipa C/C nije zabilježena značajna promjena jetrenih transaminaza (Slika 5.15).

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.



Slika 5.14. Koncentracija ALT-a (a), AST-a (b) i GGT-a (c) s obzirom na genotip *SLCO1B1*.

Legenda: Prikazani su medijani i interkvartilni raspon. Mjerenje 0: prvi pregled, 1 – 4: kontrolni pregledi. AST: aspartat-aminotransferaza; ALT: alanin-aminotransferaza; GGT: gama-glutamilttransferaza; * Friedmanov test (Post hoc Conover); † $P < 0,05$ mjerenje 0 vs. 1, 2, 3, 4 / 1 vs. 2, 3, 4; ‡ $P < 0,05$ mjerenje 0 vs. 1, 2, 3, 4; § $P > 0,05$ između svih mjerenja

Nije bilo razlike u početnim i završnim koncentracijama CK, kao ni značajnih razlika u promjeni koncentracije CK s obzirom na genotip *SLCO1B1* (Tablica 5.47).

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Tablica 5.47. Koncentracije CK i razlika u koncentraciji CK s obzirom na genotip *SLCO1B1*.

	Medijan (IQR)			P*	
	T/T (N = 91)	N	T/C (N = 47)		C/C (N = 7)
Prvi pregled CK (U/L)	99 (76 – 121)		94 (75 – 107)	88 (79 – 133)	0,53
Zadnji pregled CK (U/L)	118 (88 – 158)		111 (85 – 143)	122 (91 – 134)	0,43
Razlika CK (U/L)	15 (2 – 36)		14 (0 – 36)	16 (-11 – 26)	0,81

Legenda: * Kruskal-Wallisov test; CK: kreatin kinaza

5.14. Čimbenici koji utječu na pojavu nuspojava terapije statinima

Ispitan je utjecaj pojedinih varijabli na pojavu nuspojava univarijantnom regresijskom analizom: dob ispitanika, dob ulaska u menopauzu, trajanje menopauze, indeks tjelesne mase, omjer opsega struka i bokova, pušački status, konzumacija alkohola, dnevna tjelesna aktivnost u minutama, pasivna dnevna aktivnost u minutama, kardiovaskularni rizik, početna koncentracija vitamina D, vrsta statina, te genotip *SLCO1B1*. Kao značajni prediktor pojave nuspojave pokazala se veća dob ulaska u menopauzu (OR 1,21, P = 0,04), dok se ostale demografske osobine ispitanika, pušenje, konzumacija alkohola i tjelesna aktivnost nisu pokazali kao značajni faktori pojave nuspojave. Također, pacijenti s vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom imaju značajno veću vjerojatnost nastanka nuspojave u odnosu na pacijente s umjerenim rizikom (OR 9,22, P = 0,04). U odnosu na atorvastatin, pacijenti na rosuvastatinu imaju 88 % manju vjerojatnost nastanka nuspojave (OR = 0,12, P = 0,007). Genotip *SLCO1B1* T/C u odnosu na genotip T/T značajno povećava vjerojatnost nastanka nuspojave (OR 5,88, P = 0,004). Utjecaj pojedinih prediktora na vjerojatnost nastanka nuspojave prikazan je u Tablici 5.48.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Tablica 5.48. Univarijatna logistička regresija – predviđanje pojave nuspojava.

Prediktor	β	Wald	P	OR	95% CI
Dob (godine)	0,060	1,521	0,22	1,06	(0,97 - 1,17)
Dob ulaska u menopauzu (godine)	0,192	4,298	0,04	1,21	(1,01 - 1,45)
Trajanje mp (godine)	0,001	0,000	0,99	1,00	(0,91 - 1,10)
ITM (kg/m ²)	0,022	0,249	0,62	1,02	(0,94 - 1,11)
OS/OB	1,143	0,083	0,77	3,14	(0,001 - 7422,0)
Pušački status					
Bivši pušač	-0,169	0,041	0,84	0,84	(0,16 - 4,37)
Stalni pušač	0,259	0,193	0,66	1,30	(0,41 - 4,12)
Alkohol					
Jednom dnevno	0,693	0,345	0,56	2,00	(0,20 - 20,18)
Jednom tjedno	0,134	0,014	0,91	1,14	(0,12 - 10,53)
Dnevna tjelesna aktivnost (min)	-0,005	0,716	0,40	1,00	(0,98 - 1,01)
Pasivnost dnevno (min)	0,000	0,005	0,94	1,00	(1,00 - 1,00)
KV rizik					
Visok	1,431	1,645	0,20	4,18	(0,47 - 37,2)
Vrlo visok	2,222	4,245	0,04	9,22	(1,12 - 76,2)
Koncentracija vitamina D	-0,022	0,591	0,44	0,98	(0,92 - 1,04)
Vrsta statina (rosuvastatin)	-2,088	7,170	0,007	0,12	(0,03 - 0,57)
<i>SLCO1B1</i>					
T/C	1,771	8,075	0,004	5,88	(1,73 - 19,9)
C/C	1,288	1,161	0,28	3,62	(0,35 - 37,7)

Legenda: β : koeficijent regresije; OR: omjer vjerojatnosti; CI: raspon pouzdanosti

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Radi identifikacije nezavisnih prediktora pojave nuspojava, provedena je multivarijatna logistička regresijska analiza metodom postupne selekcije prediktora. U analizu su uključene sve varijable koje su u univarijatnom modelu pokazale potencijalni učinak uz razinu statističke značajnosti $P < 0,10$ ili su klinički relevantne: dob, dobu ulaska u menopauzu, kardiovaskularni rizik, početna koncentracija vitamina D, genotip *SLCO1B1* i vrsta statina. U konačnom multivarijatnom modelu statistički značajnim faktorima za nastanak nuspojava pokazali su se terapija atorvastatinom koja povećava vjerojatnost nastanka nuspojava za više od deset puta (OR 10,14, $P = 0,004$), te genotip *SLCO1B1* T/C koji u odnosu na genotip T/T vjerojatnost nastanka nuspojava za više od sedam puta (OR 7,4, $P = 0,002$). Model je u potpunosti statistički značajan ($\chi^2 = 21,296$ (3), $P < 0.001$), objašnjava 14 – 28 % varijance ishoda (R^2 Cox & Snell = 0,14, Nagelkerke = 0,28) i točno klasificira 89,7 % slučajeva. Multivarijatni model prikazan je u Tablici 5.49.

Tablica 5.49. Multivarijatna regresijska analiza – predviđanje nuspojava statinima.

Prediktor	β	Wald	P	OR	95% CI
Vrsta statina (atorvastatin)	2,314	8,290	0,004	10,1	(2,1 – 48,9)
<i>SLCO1B1</i> (ref. T/T)					
T/C	2,002	9,355	0,002	7,4	(2,1 – 26,7)
C/C	1,531	1,463	0,23	4,62	(0,39 – 55,2)
Konstanta	-4,773	28,780	<0,001		

Legenda: β : koeficijent regresije; OR: omjer vjerojatnosti; CI: raspon pouzdanosti

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

6. RASPRAVA

6.1. Opća obilježja ispitanika i njihov utjecaj na postizanje ciljnih vrijednosti LDL-kolesterola

U našem istraživanju sudjelovalo je 145 postmenopauzalnih žena, pri čemu je medijan dobi ulaska u menopauzu iznosio 50 godina, što odgovara prosječnoj dobi ulaska u menopauzu u općoj populaciji (45–55 godina) (71). Dob nastupa prirodne menopauze ovisi o kombinaciji genskih i okolišnih čimbenika. Genska predispozicija ima ključnu ulogu, a obiteljska anamneza ranijeg ulaska u menopauzu značajno povećava rizik, što se povezuje s varijacijama u genima koji sudjeluju u popravku DNA, razvoju jajnika i oogenezi (79, 80). Neke studije pokazuju da su pušenje, neredoviti ciklusi i arterijska hipertenzija povezani s ranijom menopauzom, dok su centralna pretilost i hiperlipidemija povezane s kasnijim nastupom menopauze (81). Socioekonomski čimbenici, posebice razina obrazovanja, također su identificirani kao povezani s dobi menopauze, pri čemu žene višeg obrazovanja češće ulaze u menopauzu kasnije (79). U analizi 32 studije s više od 310 000 žena, rana menopauza (< 45 godina) bila je povezana s povišenim rizikom za KVB i ukupnu smrtnost, dok je menopauza u dobi 50–54 godine bila povezana sa smanjenim rizikom od fatalne koronarne bolesti. Rezultati o povezanosti početka menopauze s kardiovaskularnim ishodima bili su nedosljedni (82). Također, još jedna studija koja je obuhvatila 46 238 žena tijekom 15 godina praćenja, pokazala je da je rizik za KVB bio značajno viši kod žena s prijevremenom i ranom menopauzom u usporedbi s menopauzom u dobi 50–52 godine. Zdrav životni stil smanjio je rizik od KVB za 23 %, a kod žena s prijevremenom menopauzom čak za 52 %, neovisno o dobi ulaska u menopauzu (83).

Medijan dobi ispitanica u našem istraživanju iznosio je 60 godina, a starija životna dob ispitanika pokazala se kao negativan prediktivni čimbenik za postizanje ciljanih vrijednosti LDL-C što je sukladno s dosadašnjim spoznajama. Metaanaliza koja je obuhvatila 28 kliničkih studija pokazala je da statini smanjuju rizik od velikih vaskularnih događaja u svim dobnim skupinama, ali je relativna korist bila nešto manja u starijih osoba, osobito onih bez prethodne vaskularne bolesti (84). U skladu s tim, kasniji početak menopauze u našem istraživanju bio je povezan s manjom vjerojatnošću postizanja

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

ciljanih vrijednosti LDL-C i većom incidencijom nuspojava, što može odražavati nepovoljniji metabolički profil u toj skupini žena. U studiji koja je obuhvatila 4 279 postmenopauzalnih žena također su pokazalo da kasniji početak menopauze (>54 godine) povećava rizik za razvoj šećerne bolesti tipa 2 te je povezan s višim indeksom tjelesne mase (85). Takvi metabolički čimbenici, osobito povećana tjelesna masa i inzulinska rezistencija, mogli bi smanjiti učinkovitost statinske terapije i otežati postizanje ciljanih vrijednosti LDL-C.

Medijan ITM ispitanika iznosio je 26,99 kg/m², što ukazuje na prekomjernu tjelesnu masu, dok je omjer struka i bokova (0,84) ostao ispod graničnih vrijednosti za abdominalnu pretilost. Naime, veći ITM u nekim se istraživanjima pokazao protektivnim čimbenikom za raniji početak menopauze, što se objašnjava povećanim perifernim aromatiziranjem androgena u estrogene u masnom tkivu (86). S druge strane, abdominalna pretilost, mjerena većim omjerom struka i bokova, povezuje se s nepovoljnijim metaboličkim profilom, uključujući inzulinsku rezistenciju, dislipidemiju i hipertenziju, što može ubrzati gubitak ovarijske funkcije i posljedično dovesti do ranijeg ulaska u menopauzu (81). U jednoj studiji analizirani su čimbenici povezani s pojavom osteoporoze, čija je prevalencija iznosila 37,8 %. Utvrđeno je da etnicitet i pušenje nisu značajno povezani s osteoporozom, dok su niži indeks tjelesne mase i dulje trajanje postmenopauze bili neovisni čimbenici rizika. Viši ITM pokazao se zaštitnim, a rizik se značajno povećavao nakon 20 godina trajanja menopauze (87). Uspoređujući naše rezultate s dosadašnjom literaturom, može se zaključiti da, iako su naše ispitanice imale viši ITM, omjer struka i bokova nije upućivao na izraženu centralnu pretilost, što bi moglo djelomično objasniti izostanak izraženijeg negativnog utjecaja pretilosti na dob ulaska u menopauzu u našem uzorku. Ovi podaci upućuju na to da nije samo ukupna tjelesna masa, nego i distribucija masnog tkiva ključna u procjeni rizika za raniji nastup menopauze i s time povezanih kardiometaboličkih ishoda.

U našem istraživanju 63,4 % ispitanica prijavilo je redovitu tjelesnu aktivnost, prosječnog trajanja 45 minuta dnevno, dok su ispitanice u prosjeku provodile 240 minuta dnevno u sedentarnim aktivnostima. Ovi rezultati prate trend zabilježen i u drugim populacijama žena srednje i starije životne dobi, gdje je tjelesna aktivnost prisutna kod

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

većine, ali nedostatna u odnosu na važeće preporuke. Prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije starije odrasle osobe trebale bi biti tjelesno aktivne 150–300 minuta tjedno umjerenim intenzitetom ili 75–150 minuta tjedno visokim intenzitetom, odnosno ostvariti kombinaciju obiju vrsta aktivnosti radi postizanja značajnih zdravstvenih koristi (88). Više studija pokazalo je da redovita tjelesna aktivnost može imati protektivni učinak na zdravlje žena u postmenopauzi, uključujući bolju kontrolu tjelesne mase, povoljniji lipidni i glikemijski profil, smanjenje rizika od osteoporoze i kardiovaskularnih bolesti (86,89). Sjedilački način života, s druge strane, identificiran je kao neovisan čimbenik rizika za kardiometaboličke poremećaje, a u nekim studijama povezano je i s ranijim nastupom menopauze, vjerojatno posredovano mehanizmima kronične upale, inzulinske rezistencije i hormonskog disbalansa. U literaturi se ističe da nije samo ukupna količina tjelesne aktivnosti važna, već i omjer aktivnog i sjedilačkog vremena, jer se pokazalo da dugotrajno sjedenje može neutralizirati povoljan učinak kraćih epizoda fizičke aktivnosti (90). Naše ispitanice, iako su u većem udjelu bile tjelesno aktivne, i dalje su znatan dio dana provodile sedentarnim načinom života. U našem istraživanju pokazano je da je svaka dodatna minuta pasivne tjelesne aktivnosti povezana sa smanjenjem vjerojatnosti postizanja terapijskog cilja za 1 %. Tjelesna neaktivnost pridonosi inzulinskoj rezistenciji, povećanju tjelesne mase i smanjenju aktivnosti lipoproteinske lipaze, što sve može umanjiti učinak statina na sniženje LDL-C (86,90). Također, povezana je s nepovoljnim zdravstvenim ishodima, uključujući povećani rizik od ukupne smrtnosti, smrtnosti od kardiovaskularnih i malignih bolesti, kao i veću učestalost kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tipa 2 (88,90). Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije starije osobe trebale bi ograničiti vrijeme provedeno u sjedećem položaju te, kad god je moguće, zamijeniti sjedilačke aktivnosti tjelesnom aktivnošću bilo kojeg intenziteta, jer i aktivnosti lakšeg intenziteta pridonose očuvanju zdravlja (88).

Više od polovine ispitanica izjasnilo se da je u protekloj godini konzumiralo alkohol, dok je svakodnevnu konzumaciju prijavilo samo 3,4 %. Ovi rezultati upućuju na uglavnom umjeren obrazac konzumacije, što je u skladu s literaturom. U našem istraživanju svakodnevna konzumacija alkohola smanjila je vjerojatnost postizanja ciljanih vrijednosti LDL-C za 89 %. Alkohol ima dvojak učinak na kardiovaskularni sustav – u malim dozama (jedno do dva pića) može imati protektivni učinak, dok veće količine (četiri

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

i više pića dnevno) djeluju štetno (91). U presječnom istraživanju utvrđeno je da konzumacija alkohola povećava rizik za metabolički sindrom, osobito za abdominalnu pretilost, hipertrigliceridemiju i hiperglikemiju, dok istodobno smanjuje rizik od niskog HDL-C. Učinak je bio ovisan o dozi – pri unosu ≥ 50 g alkohola dnevno prevladavali su štetni metabolički učinci unatoč povoljnim promjenama HDL-C (92). Alkohol na ženski organizam djeluje drukčije nego na muški, ponajprije zbog niže razine dehidrogenaznih enzima i većeg omjera masnog tkiva i vode u tijelu, što rezultira višim koncentracijama alkohola nakon unosa i većom osjetljivošću na njegove štetne učinke. Zbog toga žene razvijaju alkoholom povezane bolesti ranije nego muškarci. U razdoblju perimenopauze i postmenopauze rizik se dodatno povećava uslijed promjena u sastavu tijela te psihosocijalnih čimbenika poput stresa, depresije ili gubitka bliskih osoba, a u posljednja dva desetljeća razlike u stopama konzumacije alkohola između muškaraca i žena postupno se smanjuju. Alkoholna ovisnost u ovoj populaciji povezana je s nižom kvalitetom života, a protektivni učinci umjerene konzumacije zanemarivi su u usporedbi sa štetnim posljedicama kronične i prekomjerne uporabe (93). S druge strane, neka istraživanja sugeriraju moguću povezanost umjerene konzumacije alkohola s kasnijim nastupom menopauze. U velikoj prospektivnoj studiji u kojoj je sudjelovalo 107 817 žena, umjerena konzumacija (10–14,9 g alkohola/dan) bila je povezana sa smanjenim rizikom od rane menopauze (<45 g.) u odnosu na apstinenciju, a najizraženiji učinak zabilježen je kod konzumacije bijelog vina te potencijalno crnog vina i žestokih pića, dok pivo nije imalo učinak. Visoka konzumacija nije bila povezana s odgađanjem menopauze. Ovi rezultati sugeriraju da bi učinak alkohola na dob menopauze mogao ovisiti o vrsti pića, no istodobno je jasno da prekomjerna konzumacija poništava moguće protektivne učinke i povećava rizik za brojne komorbiditete (94).

Većina ispitanica (66,3 %) izjasnila se kao nepušačice ili bivše pušačice, no 37,2 % imalo je više od deset godina pušačkog staža, a 15,9 % konzumiralo je više od deset cigareta dnevno. Za usporedbu, u Hrvatskoj prema podacima Tobacco Atlas, prevalencija pušenja među ženama u Hrvatskoj iznosi oko 31,1 % (95). Brojna istraživanja potvrđuju da pušenje ubrzava gubitak ovarijske rezerve i dovodi do ranijeg ulaska u menopauzu, u prosjeku i do jedne godine ranije u odnosu na žene koje ne puše. Mehanizmi uključuju toksični učinak policikličkih aromatskih ugljikovodika na folikularne

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

stanice te ubrzan metabolizam estrogena (96) U presječnoj studiji na 513 žena u Beogradu analizirana je povezanost pušenja s kvalitetom života u menopauzi. Utvrđeno je da dulje trajanje pušenja, ali ne i broj popušanih cigareta dnevno, pogoršava simptome menopauze. Žene koje su pušile kraće od 10 godina imale su blaže tegobe, dok je pušenje dulje od 20 godina bilo povezano s izraženijim simptomima (97).

Medijan sistoličkog arterijskog tlaka iznosio je 125 mmHg, dijastoličkog 81 mmHg, a medijan srčane frekvencije bio je 74/min. Ove su vrijednosti u granicama prihvatljivih za žene srednje životne dobi. Prema nacionalnim podacima iz studije May Measurement Month 2023, prosječni tlak u uzorku građana u Republici Hrvatskoj bio je 132,6/79,1 mmHg, kod 64 % žena (prosječna dob 58 godina) (98). Nadalje, prema Europskom statističkom uredu (Eurostat), u Hrvatskoj je 38 % žena prijavilo je dijagnozu arterijske hipertenzije, što je među najvišim udjelima u Europskoj uniji (99). Ovi podaci sugeriraju da žene u Hrvatskoj imaju relativno visoku prevalenciju hipertenzije te naši rezultati za medijan tlaka potvrđuju potrebu za kontinuiranim praćenjem i prevencijom arterijske hipertenzije u populaciji žena u perimenopauzi i postmenopauzi.

U našem istraživanju 37,2 % žena imalo je visok, a 33,8 % vrlo visok kardiovaskularni rizik, što znači da je više od dvije trećine ispitanica bilo u skupinama s povećanim rizikom. Takvi su rezultati očekivani u postmenopauzalnoj dobi kada zbog hormonskih promjena i kumulacije čimbenika rizika dolazi do ubrzanog porasta vrijednosti SCORE2. Europske smjernice također ističu da žene nakon menopauze češće prelaze u visoke kategorije rizika (28). Naši rezultati to potvrđuju i upućuju da je u ovoj dobnoj skupini potrebno aktivno zbrinjavanje kardiovaskularnog rizika, jer samo manji udio žena ostaje u niskorizičnim kategorijama. Također, naše istraživanje pokazalo je da ispitanice s vrlo visokim rizikom imaju 85 % manju vjerojatnost postizanja ciljanih vrijednosti LDL-C u odnosu na ispitanice niskog do umjerenog rizika. Ranije studije pokazale su da većina bolesnika visokog i vrlo visokog rizika ne doseže preporučene ciljne vrijednosti LDL-C, unatoč primjeni hipolipemika. Naprimjer, u studiji Real-World Attainment of Low-Density Lipoprotein Cholesterol samo 31,1 % ispitanika doseglo je ciljne razine LDL-C, a najviše neostvarenje ciljeva primijećeno je kod bolesnika s visokim i vrlo visokim KV rizikom (78,2 % odnosno 71,7 % nisu postigli ciljeve) (100).

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

6.2. Utjecaj statina na lipidogram i postizanje ciljnih vrijednosti LDL-kolesterola

Naša kohorta postmenopausalnih žena pokazala je klinički relevantno poboljšanje lipidnog profila nakon uvođenja statina, s brzim padom LDL-C i stabilizacijom tijekom daljnjih kontrola. Već pri prvom kontrolnom pregledu medijan LDL-C snižen je s 4,2 na 2,4 mmol/L u skupini ispitanica liječenih atorvastatinom (-42,9 %), odnosno s 4,4 na 2,3 mmol/L kod ispitanica liječenih rosuvastatinom (-47,7 %). Do treće kontrole smanjenje je iznosilo -47,6 % (atorvastatin) i -54,5 % (rosuvastatin), uz vrlo slične vrijednosti i na četvrtoj kontroli (-47,6 % naspram -52,3 %). Ovakav obrazac očekivan je s obzirom na veću potentnost rosuvastatina pri ekvipotentnim dozama i dulji poluvijek, a podudara se s rezultatima STELLAR studije u kojoj je rosuvastatin u svim dozama pokazao najveće sniženje LDL-C, pri čemu su ciljne vrijednosti postignute u 79–92 % bolesnika liječenih rosuvastatinom, naspram 52–81 % bolesnika liječenih atorvastatinom (101). URANUS studija provedena na bolesnicima sa šećernom bolesti također je pokazala veću učinkovitost rosuvastatina u usporedbi s atorvastatinom u smanjenju LDL-C i u postizanju ciljanih vrijednosti, uz sličan sigurnosni profil; nakon četiri tjedna liječenja, 81 % bolesnika u skupini koja je primala rosuvastatin postiglo je tadašnje ciljane vrijednosti u usporedbi sa 65 % bolesnika na atorvastatinu. Do kraja šesnaestog tjedna, 94 % bolesnika liječenih rosuvastatinom ostvarilo je ciljane vrijednosti, dok je u atorvastatinskoj skupini taj udio iznosio 88 % (102).

Istodobno, u našem istraživanju ukupni kolesterol snižen je za ~33–36 % u obje skupine, dok su trigliceridi ostali uglavnom stabilni u atorvastatinskoj skupini (-9 % na kraju), ali su u rosuvastatinskoj skupini padali izraženije (oko -29 % već na prvoj kontroli i do -36 % do zadnje kontrole), uz skromne i varijabilne promjene HDL-C tijekom praćenja. Unatoč tome što su ispitanice na terapiji rosuvastatinom u početku imale veće vrijednosti triglicerida, ta je skupina ipak češće postizala ciljne vrijednosti LDL-C tijekom praćenja. Udio ispitanica koje su postigle ciljane vrijednosti LDL-C rastao je kumulativno kroz kontrole (ukupno 74,5 % do kraja istraživanja), pri čemu je, među onima koji su dosegli cilj, bilo više ispitanica liječenih rosuvastatinom (55,6 %) nego atorvastatinom (44,4 %; P=0,02). Ovi su rezultati važni jer smanjuju vjerojatnost da je razlika posljedica boljeg početnog profila u rosuvastatinskoj skupini – naprotiv, početne vrijednosti bile su

Pogreška! Za dodavanje Heading 1, NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.. Pogreška! Za dodavanje Heading 1, NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

nepovoljnije, a ishod unatoč tomu bolji. Rosuvastatin je hidrofilniji i pokazuje veću afinitetnu selektivnost prema jetrenim stanicama u odnosu na atorvastatin, koji je lipofilniji i difuznije se distribuira u ekstrahepatička tkiva (103). Također, rosuvastatin ima duže poluvrijeme eliminacije (≈ 19 h) i veću afinitetnu vezu za HMG-CoA reduktazu, što objašnjava njegovu veću potentnost u usporedbi s atorvastatinom (poluvrijeme ≈ 14 h) zbog čega postiže veće sniženje LDL-C pri nižim dozama (104).

Važnu ulogu u postizanju ciljanih vrijednosti LDL-C kod naših ispitanica ima i doza statina. U trenutku uključivanja oko dvije trećine žena u objema skupinama dobivalo je visoku dozu (atorvastatin 66,2 % vs. rosuvastatin 68,9 %), bez značajne razlike među statinima. Ni tijekom daljnjih kontrola nije bilo sustavne razlike u raspodjeli doza među skupinama. Način doziranja vjerojatno je pridonio visokim stopama postizanja ciljanih vrijednosti LDL-C. Sustavni pregled i metaanaliza pokazali su da svi statini visokog intenziteta prosječno snižavaju LDL-kolesterol ≥ 50 %, a u izravnoj usporedbi 40 mg rosuvastatina učinkovitiji je od 80 mg atorvastatina, uz sličan profil nuspojava (više nuspojava pri većim dozama) (105). U studiji TNT, u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću, 80 mg atorvastatina snizilo je prosječni LDL-C na 2,0 mmol/L u odnosu na 2,6 mmol/L uz 10 mg. Terapija visokog intenziteta smanjila je velike kardiovaskularne događaje za 22 % bez razlike u ukupnoj smrtnosti (106). U drugoj studiji provedenoj na 17 802 osoba, rosuvastatin u dozi od 20 mg snizio je LDL-C $\sim 50\%$ i hs-CRP (engl. *high-sensitivity C-reactive protein*) 37 % te značajno smanjio velike KV događaje. Nije porastao rizik od nastanka miopatije, ali je zabilježen nešto veći rizik novonastalog dijabetesa (107). PROVE-IT TIMI-22 dodatno je pokazao ranu korist intenzivnijeg sniženja LDL-kolesterola nakon akutnog koronarnog sindroma (108). Također, studije naglašavaju i povoljan učinak statina umjerenog inteziteta u usporedbi s alternativnim pripravcima; u randomiziranom SPORT ispitivanju rosuvastatin 5 mg dnevno za 28 dana snizio je LDL-C za ~ 35 %, dok nijedan od šest popularnih dodataka prehrani (riblje ulje, kurkuma, češnjak, cimet, biljni steroli, crvena riža) nije pokazao učinak; sigurnosni profil bio je sličan među skupinama (109).

U usporedbi s nedavnim europskim podacima stopa postizanja ciljanih vrijednosti LDL-C u našem istraživanju bila je znatno viša. U presječnom istraživanju DA

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

VINCI, koje je obuhvatilo bolesnike iz 18 europskih zemalja, samo je 54 % ispitanika postiglo ciljne vrijednosti LDL-C prema smjernicama ESC/EAS iz 2016. godine, dok je tek 33 % zadovoljilo strože kriterije iz 2019. godine, pri čemu je uspješnost bila osobito niska u skupini vrlo visokog kardiovaskularnog rizika (100). Ograničena primjena statina visokog intenziteta (20 % u primarnoj i 38 % u sekundarnoj prevenciji) te rijetka uporaba kombinirane terapije (statin + ezetimib 9 %, PCSK9 inhibitori 1 %) uvelike objašnjavaju ovako suboptimalne ishode. Noviji podaci iz istraživanja SANTORINI koje je uključilo više od 9000 bolesnika u 14 europskih zemalja, potvrdili su da navedeni terapijski jaz i dalje postoji unatoč ažuriranim smjernicama. Na početku istraživanja samo je 20 % bolesnika s visokim i vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom postiglo ciljne vrijednosti LDL-C preporučene smjernicama ESC/EAS iz 2019. godine, dok je čak 80 % ostalo iznad ciljne vrijednosti unatoč širokoj dostupnosti hipolipemika. Značajno je da gotovo četvrtina bolesnika (21,8 %) uopće nije primalo hipolipemijsku terapiju, dok je više od polovine bilo liječeno isključivo monoterapijom statinom. Takvi podaci upućuju na trajnu nedovoljnu primjenu kombinirane terapije i općenito prenisoku razinu intenzifikacije liječenja (110). Nasuprot tome, visoka stopa postizanja terapijskog cilja u našem istraživanju (74,5 %) vjerojatno odražava dosljednu primjenu potentnih statina visokog intenziteta od početka liječenja te proaktivno, sustavno praćenje i pravovremenu prilagodbu doze tijekom praćenja. Takav individualiziran i pažljivo nadziran pristup smanjuje kliničku inerciju i omogućuje brže postizanje ciljnih vrijednosti LDL-C.

6.3. Utjecaj polimorfizma *SLCO1B1* na lipidogram i postizanje ciljanih vrijednosti LDL-kolesterola

U našoj kohorti postmenopauzalnih žena za varijantu *SLCO1B1* c.521T>C (p.Val174Ala; rs4149056) učestalosti genotipova bile su T/T 62,8 %, T/C 32,4 % i C/C 4,8 %. Iz toga proizlazi procijenjena učestalost C-alela oko 21 %. Naši rezultati uklapaju se u dosadašnje spoznaje i zamalo su identični hrvatskoj populacijskoj studiji (T/T 61,7 %, T/C 34,8 %, C/C 3,5 %; alel C ≈ 20,9 %) (111).

U podskupini genotipa T/T početne vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL-C i HDL-C bile su jednake među skupinama, dok su trigliceridi na prvom pregledu bili veći u skupini ispitanica liječenih rosuvastatinom (P=0,008). Tijekom praćenja i uz jedan i uz

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

drugi statin bilježi se pad ukupnog kolesterola i LDL-C, bez međusobnih razlika po točkama mjerenja, dok je kod ispitanica na terapiji rosuvastatinom zabilježen statistički značajniji ukupni pad triglicerida. Ovakav je obrazac očekivan s obzirom na to da kod genotipa *SLCO1B1* 521T/T nema funkcionalnog ograničenja prijenosnika OATP1B1 pa razlike među statinima proizlaze iz intrinzične potentnosti i doze statina, a ne iz farmakogenetike.

U podskupini genotipa T/C već na prvoj kontroli ispitanice koje su liječene rosuvastatinom postigle su niže vrijednosti LDL-C, dok nije bilo razlike u trigliceridima i HDL-C. U skupini ispitanica liječenih atorvastatinom prati se pad ukupnog kolesterola i LDL-C tijekom vremena, dok u skupini ispitanica liječenih rosuvastatinom daljnje promjene nisu dosegle značajnost, vjerojatno zato što su vrijednosti LDL-C već bile značajno snižene na prvom kontrolnom pregledu. Naši rezultati mogu se objasniti farmakogenetičkim svojstvima statina; hepatocitni unos rosuvastatina odvija se preko više prijenosnika (OATP1B1/*SLCO1B1*, OATP1B3, OATP2B1), a *ABCG2/BCRP* najviše utječe na njegovu sistemsku izloženost i hepatobilijarno izlučivanje (112). Zbog preklapanja transportnih puteva, funkcijska varijanta *SLCO1B1* c.521T>C ima skroman utjecaj na intrahepatičnu dostupnost i farmakodinamski učinak rosuvastatina, stoga se klinički učinak vidi ranije. Suprotno tome, kod atorvastatina, čiji se unos ovisan o OATP1B1 prijenosniku, sniženje LDL-C češće se ostvaruje postupno, uz očekivanu titraciju doze do postizanja ciljnih vrijednosti (32).

U podskupini genotipa C/C nije bilo statistički značajnih razlika između atorvastatina i rosuvastatina na lipidni profil, kao ni promjena u lipidnom profilu tijekom praćenja. U skladu s našim rezultatima, jedna je prospektivna kohortna studija pokazala da nositelji alela C polimorfizma *SLCO1B1* rs4149056 tijekom trogodišnjeg praćenja imaju više vrijednosti LDL-kolesterola tijekom terapije statinima – u prosjeku za oko 0,16 mmol/L po C alelu ($p < 0,001$), neovisno o vrsti statina. U istom istraživanju nije utvrđena povezanost genotipa s dugoročnim rizikom smrti ili infarkta miokarda (59). Kod nositeljica alela C polimorfizma *SLCO1B1* rs4149056 očekuje se smanjen unos statina u hepatocite uz povišenu sistemsku izloženost. Studije su pokazale povišenje AUC-a tijekom terapije atorvastatinom za približno 40–81 % u nositeljica genotipova TC/CC u odnosu na TT

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

(32,113). Terapija rosuvastatinom za isti polimorfizam povećava AUC (otprilike 19–68 %), no učinak je u prosjeku blaži nego kod atorvastatina (19–68 % naspram 40–81 %), s obzirom na veću hidrofilnost rosuvastatina i više prijenosnika (32). Budući da se inhibicija HMG-CoA reduktaze i posljedična ekspresija LDL-receptora odvijaju u jetri, klinički učinak prvenstveno ovisi o intrahepatičnoj, a ne o plazmatskoj koncentraciji lijeka. Varijante *SLCO1B1* prije svega mijenjaju izloženost i rizik od mišićnih nuspojava, dok je učinak na brzinu i uspješnost sniženja LDL-C na terapiji atorvastatinom ili rosuvastatinom varijabilan i nedosljedan (44,114). U ranijoj meta-analizi nije nađena značajna povezanost između genotipova polimorfizma *SLCO1B1* c.521T>C i hipolipemijskog učinka statina (115).

U skupini žena liječenih atorvastatinom uočene su pojedinačne razlike: ispitanice s genotipom T/C na trećoj su kontroli imale niži ukupni kolesterol u odnosu na skupinu ispitanica s genotipom T/T, a ispitanice s genotipom C/C niže trigliceride u odnosu na skupinu s genotipom T/T, dok se ostatak lipidnog profila nije razlikovao prema genotipovima. Takvi izdvojeni rezultati, uz malen broj ispitanica (osobito u podskupini C/C), najvjerojatnije odražavaju slučajnu varijabilnost, a ne stabilan genski učinak. U literaturi, kao što je ranije navedeno, iako alel c.521C povećava sistemsku izloženost atorvastatinu zbog slabijeg jetrenog unosa, dosljedan utjecaj na snižavanje LDL-C nije potvrđen (116).

U rosuvastatinskoj skupini nije bilo razlika u vrijednostima lipidnog profila između genotipova *SLCO1B1* ni u jednoj točki mjerenja. Rezultati se mogu objasniti time što iako OATP1B1 sudjeluje u unosu rosuvastatina u hepatocite, klinički odgovor na smanjenje LDL-C više je određen varijantom polimorfizma ABCG2 c.421C>A. Taj je učinak potvrđen u JUPITER-farmakogenetskim analizama i velikim GWAS-studijama, a potvrđuju ga i relevantne smjernice (44,114,117). U pojedinačnim studijama nositeljice alela c.421A postižu veće sniženje LDL-C na terapiji rosuvastatinom, dok alel c.521C polimorfizma *SLCO1B1* uglavnom ne utječe na sniženje LDL-C (118).

U našem istraživanju nije zabilježena statistički značajna razlika u dozi statina unutar atorvastatinske i rosuvastatinske skupine, kao ni u postizanju ciljanih vrijednosti LDL-C među različitim genotipovima *SLCO1B1*. Ovakvi rezultati mogu se objasniti činjenicom da funkcionalni učinak polimorfizma *SLCO1B1* primarno utječe na

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

farmakokinetiku i rizik od nuspojava, a ne izravno na hipolipemijski učinak statina. Sukladno našim rezultatima i rezultatima prethodnih istraživanja, može se zaključiti da genotipizacija *SLCO1B1* ima veću kliničku vrijednost u procjeni podnošljivosti statinske terapije nego u predviđanju stupnja snižavanja LDL-C. Aktualne smjernice ističu da se na temelju kombinacije genotipova *SLCO1B1/ABCG2/CYP2C9* ne smije uskraćivati statin osobama s jasnom indikacijom, već da genotipizacija treba služiti kao pomoć u odabiru odgovarajućeg statina i prilagodbi doze u slučaju pojave nuspojava, uz poseban oprez pri primjeni visokih doza simvastatina kod nositelja alela povezanih sa smanjenom funkcijom *SLCO1B1* (44).

6.4. Učinci vitamina D na lipidogram i postizanje ciljanih vrijednosti LDL-kolesterola

U našem istraživanju prosječna koncentracija vitamina D iznosila je 20 ng/mL (\approx 50 nmol/L), što se prema važećim kriterijima smatra insuficijentnim i upućuje na visoku prevalenciju hipovitaminoze D u ispitivanoj populaciji postmenopauzalnih žena. Slični rezultati zabilježeni su i u ranijem hrvatskom istraživanju koje je obuhvatilo 120 postmenopauzalnih žena, a prosječna vrijednost vitamina D iznosila je 46,9 nmol/L (\approx 18,8 ng/mL); čak 92,5 % ispitanica imalo je nedostatne vrijednosti. Vrijednosti su opadale s dobi ($r = -0,28$; $p = 0,002$), a najviše su bile tijekom ljeta. Takvi nalazi nisu neočekivani jer je nedostatak vitamina D izrazito čest u postmenopauzalnoj dobi, kada zbog hormonalnih promjena, smanjene sinteze u koži i nedovoljnog izlaganja suncu dolazi do progresivnog pada serumskih koncentracija vitamina D (119). Opservacijske studije pokazale su da više od 40 % Europljana ima manjak vitamina D (120). Među starijim osobama situacija je još alarmantnija – neka istraživanja pokazuju da tek 15 % starije populacije ima optimalan status vitamina D (121).

Uloga vitamina D u metabolizmu lipida predmet je brojnih istraživanja, no rezultati su još uvijek neujednačeni. U našem istraživanju nije bilo razlike u uspješnosti postizanja ciljanih vrijednosti LDL-C s obzirom na početnu koncentraciju vitamina D. U velikom presječnom istraživanju provedenom na više od 15 000 ispitanika utvrđena je obrnuta povezanost između serumskih koncentracija vitamina D i LDL-C, dok za ukupni kolesterol, HDL-C i trigliceride nije nađena jasna povezanost (122). S druge strane, u nedavno objavljenoj studiji koja je obuhvatila 25 metaanaliza, pokazano je da suplementacija

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

vitaminom D dovodi do blagog sniženja triglicerida i ukupnog kolesterola te porasta HDL-C, dok je učinak na LDL-kolesterol uglavnom blag ili nedosljedan (123).

Vitamin D sudjeluje u regulaciji metabolizma lipida prvenstveno putem genetskih mehanizama ovisnih o polimorfizmima gena za receptor vitamina D (VDR) koji se nalazi na kromosomu 12 (12q13.11). Određeni polimorfizmi gena *VDR* povezani su s većim razinama triglicerida i kolesterola (124). Primjerice, polimorfizam *VDR* rs2228570 povezan je s povišenim LDL-kolesterolom. Osim toga, VDR utječe na metabolizam kolesterola regulirajući sintezu žučnih kiselina inhibicijom signalnog puta LXR- α , čime održava ravnotežu kolesterola. Nedostatak vitamina D smanjuje aktivnost VDR-a, što dovodi do smanjene ekspresije *Insig-2* i posljedične aktivacije *SREBP-2*, čime se povećava ekspresija *HMG-CoA* reduktaze i sinteza kolesterola (125,126). Uz genske, postoje i negenski mehanizmi koji povezuju vitamin D i lipide. Povećana apsorpcija kalcija u crijevu može smanjiti sintezu triglicerida vezanjem masnih kiselina u netopive komplekse te potaknuti pretvorbu kolesterola u žučne kiseline. Vitamin D također regulira PTH, čime može utjecati na koncentraciju triglicerida, dok hipovitaminoza D može doprinijeti inzulinskoj rezistenciji, poremećaju funkcije β -stanica i proinflamatornom stanju, što sve može pridonijeti dislipidemiji i aterogenezi (125,127).

U ukupnom uzorku ispitanica nije utvrđena razlika u uspješnosti postizanja ciljanih vrijednosti LDL-C s obzirom na početne koncentracije vitamina D. Međutim, zabilježeno je da kod ispitanica s teškim deficitom vitamina D nije došlo do značajnog sniženja LDL-C ni u jednoj terapijskoj skupini, unatoč primjeni statinske terapije visokog intenziteta. Rezultate našeg istraživanja potvrđuje i studija provedena kod bolesnika praćenih 12 mjeseci kod kojih je atorvastatin učinkovito snižavao ukupni i LDL-C samo kod onih s razinama vitamina D >30 nmol/L, dok u bolesnika s teškim deficitom nije zabilježen značajan učinak na lipide, stoga zaključuju da je za optimalan odgovor na terapiju atorvastatinom potrebna koncentracija vitamina D viša od 30 nmol/L (128). Moguće objašnjenje za ove rezultate smanjena je intrahepatična aktivnost statina kod teškog deficita vitamina D. Budući da je učinak statina na LDL-C ovisan o intracelularnom pristupu hepatocitu, a ne o sistemske koncentraciji lijeka, neke studije pokazuju da nedostatak vitamina D može dodatno smanjiti ekspresiju prijenosnika i enzima ključnih za

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

farmakološki odgovor. U eksperimentalnom modelu na štakorima pokazano je da deficit vitamina D smanjuje ekspresiju prijenosnika OATP (Oatp1a1 i Oatp2b1) te njihovih humanih homolognih proteina OATP1B1 i OATP2B1 u staničnoj liniji Huh7, što rezultira smanjenim unosom statina u hepatocite i posljedično slabijim lipidnim odgovorom. Autori su zaključili da status vitamina D može utjecati na farmakodinamički učinak statina putem promjene dostupnosti lijeka u jetri, primarnom mjestu djelovanja (129). Ipak, takvi su mehanizmi zasad uglavnom potvrđeni u životinjskim i staničnim modelima, dok klinički dokazi u ljudi ostaju ograničeni. Trenutačno ne postoje snažni dokazi da deficit vitamina D kod ljudi izravno snižava ekspresiju gena *SLCO1B1*, *ABCG2* ili drugih prijenosnika relevantnih za farmakokinetiku statina, ni da time značajno utječe na koncentracije statina u plazmi i snižavanje LDL-C.

Iz naših rezultata proizlazi nekoliko važnih zaključaka. Kod žena s dislipidemijom u postmenopauzalnoj dobi, određivanje koncentracije vitamina D moglo bi biti korisno u slučajevima kada se, unatoč dobroj adherenciji i primjeni visokih doza statina, ne postižu ciljane vrijednosti LDL-C. Postmenopauzalne žene predstavljaju posebno rizičnu populaciju zbog povećanog udjela visceralne masti, smanjene sinteze vitamina D u koži te česte prisutnosti osteopenije i osteoporoze. Stoga praćenje i suplementacija vitamina D može imati dvostruki terapijski učinak – povoljan utjecaj na kardiometabolički profil i zdravlje kostiju. Naši nalazi također upućuju da teški deficit vitamina D može biti jedan od neovisnih čimbenika slabijeg odgovora na statinsku terapiju. S obzirom na visoku prevalenciju deficita u postmenopauzalnoj populaciji, rutinska procjena statusa vitamina D trebala bi postati standardni dio sveobuhvatne kardiometaboličke procjene u ovoj skupini bolesnica.

Utjecaj statinske terapije na status vitamina D predmet je brojnih istraživanja, no rezultati dosad objavljenih studija nisu jednoznačni. Statini djeluju unutar metaboličkog puta koji sudjeluje u sintezi 7-dehidrokolesterola – prekursora vitamina D, pa se pretpostavlja da mogu modulirati i njegovu razinu u serumu. U našem istraživanju nije bilo statistički značajne razlike u koncentraciji vitamina D prije uvođenja statinske terapije i na završnim mjerenjima. Međutim, zabilježeno je da su ispitanici koji su inicijalno primali rosuvastatin visokog intenziteta imali statistički značajno niže koncentracije vitamina D na

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

kraju istraživanja u odnosu na ispitanike koji su bili na terapiji rosuvastatinom umjerenog intenziteta i atorvastatinom visokog intenziteta. Takvi rezultati mogu upućivati na potencijalnu povezanost s dozom rosuvastatina s metabolizmom vitamina D. Prema podacima dostupnim u literaturi rezultati istraživanja o učinku statina na koncentraciju vitamina D pokazuju kontradiktorne rezultate. U analizi 6 261 starije osobe (NHANES), korisnici statina imali su 3–4 nmol/L više vrijednosti vitamina D u odnosu na one koji ih nisu uzimali. Učinak je bio prisutan neovisno o trajanju terapije, posebno kod simvastatina, atorvastatina i rosuvastatina (130). U prospektivnom istraživanju 60 muškaraca s dijabetesom tipa 2 koji su primali atorvastatin 40 mg dnevno kroz šest mjeseci zabilježeno je značajno smanjenje LDL-C, no bez utjecaja na koncentraciju vitamina D, kalcija, fosfora ni paratireoidnog hormona (131). U istraživanju na starijim osobama razine vitamina D bile su značajno više u skupini koja je uzimala statine u odnosu na kontrolu ($P < 0,001$), osobito kod terapije atorvastatinom ($23,0 \pm 9,9$ nmol/L). Povećanje vitamina D bilo je izraženije kod kratkotrajnog uzimanja statina, dok nije bilo razlika između različitih doza atorvastatina i rosuvastatina (132). U sustavnoj analizi, koja je obuhvatila sedam studija, randomizirana ispitivanja pokazala su blagi porast vitamina D ($+2,7$ ng/mL), dok su opservacijske studije pokazale blagi pad ($-0,7$ ng/mL) (133). Istraživanja Ertugrul i sur. pokazali su da rosuvastatin može znatno povisiti razine 25(OH)D — s 14 na 36 ng/mL u prvoj i s 11,8 na 35,2 ng/mL u drugoj studiji. Studije su provedene zimi u populaciji s izraženim deficitom vitamina D, što može djelomično objasniti snažan porast. Autori pretpostavljaju da statini, osobito rosuvastatin, mogu povećati apsorpciju vitamina D putem stimulacije prijenosnika uključenih u prijenos kolesterola (SR-BI, CD36, NPC1L1), a ne samo putem utjecaja na njegov metabolizam (134). S obzirom na poznate razlike u lipofilnosti i farmakokinetici pojedinih statina, moguće je da hidrofobni statini poput atorvastatina imaju drugačiji učinak na sintezu i metabolizam vitamina D u usporedbi s hidrofilnim rosuvastatinom (134). Pojedine studije pokazale su da lipofilni statini poput simvastatina i atorvastatina mogu povećati razine određenih metabolita vitamina D, dok manje lipofilni statini ne pokazuju takav učinak (135). Mehanizmi koji stoje iza porasta vitamina D nakon primjene statina još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni, no pretpostavlja se da bi potentnost statina mogla imati ulogu (68). S obzirom na to da nije razjašnjen učinak primjene statina na koncentraciju vitamina D, predloženo je nekoliko mogućih

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

mehanizama kojima statini mogu utjecati na metabolizam i biodostupnost vitamina D, pri čemu se pretpostavlja neutralan ili čak povoljan učinak na njegove serumske koncentracije. Jedan od mehanizama uključuje kompetitivnu inhibiciju enzima CYP3A4, koji sudjeluje i u razgradnji statina i u katabolizmu vitamina D, čime se može usporiti inaktivacija vitamina D i povećati razina 25(OH)D u serumu (124,132). Nadalje, statini mogu potaknuti ekspresiju prijenosnika kolesterola u crijevu (SR-BI, CD36, NPC1L1), koji sudjeluju i u apsorpciji vitamina D, čime se može poboljšati njegova intestinalna apsorpcija. Pretpostavlja se i da inhibicija sinteze kolesterola može povećati koncentraciju njegovih prekursora, uključujući 7-dehidrokolesterol (7-DHC) u koži, što može olakšati stvaranje vitamina D3 pod utjecajem UVB zračenja. Konačno, iznesena je i hipoteza da statini mogu djelovati kao djelomični agonisti receptora za vitamin D, čime bi mogli dijeliti neke kardioprotektivne učinke vitamina D, no ta pretpostavka još nije potvrđena kliničkim dokazima (124).

6.5. Nuspojave statina

6.5.1. Utjecaj vrste i doze statina na pojavu nuspojava

U ukupnom uzorku ispitanika, nuspojave statinske terapije zabilježene su u 15 osoba (10,3 %). Ispitanici na terapiji atorvastatinom statistički značajno su češće imali nuspojave u odnosu na ispitanike na rosuvastatinu. Lipofilni statini, uključujući simvastatin i atorvastatin, povezani su s najvećim rizikom za razvoj nuspojava zbog sposobnosti neselektivne difuzije u ekstrahepatična tkiva, poput skeletne muskulature. Nasuprot tome, hidrofilni statini, poput rosuvastatina, pokazuju slabiju penetraciju u mišiće, što je povezano s nižim rizikom za razvoj SAMS-a (41). Nedavna metaanaliza uspoređivala je učestalost nuspojava između lipofilnih i hidrofilnih statina te nije zabilježena statistički značajna razlika, pri čemu je učestalost iznosila 4 % za lipofilne i 5 % za hidrofilne statine. Ista studija pokazala je da su nuspojave značajno češće u starijih osoba i žena. Također je ispitivan utjecaj kroničnih bolesti na pojavnost nuspojava, pri čemu je najsnažnija pozitivna korelacija zabilježena u bolesnika sa šećernom bolešću, hipotireozom i debljinom, dok arterijska hipertenzija nije identificirana kao čimbenik rizika za ove nuspojave (136). U jednoj novijoj studiji uspoređen je učinak atorvastatina i rosuvastatina na jetrene enzime. U većini slučajeva, vrijednosti su bile manje od dvostruke gornje

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

granice referentnih vrijednosti, ali su izraženija povišenja zabilježena kod atorvastatina u dozi od 40 mg/dan u usporedbi s rosuvastatinom u dozi od 20 mg dnevno (137). U više je studija pokazano da su i atorvastatin i rosuvastatin povezani s povećanim rizikom od razvoja novonastalog dijabetesa, iako je statistička značajnost potvrđena samo u studijama SPARCL i JUPITER. Razlike u dozama, početnim karakteristikama ispitanika i trajanju terapije otežavaju izravnu usporedbu ovih dvaju lijekova (138). Ipak, novija analiza pokazala je da je učestalost novonastalog dijabetesa bila značajno veća u skupini koja je primala rosuvastatin nego u onoj koja je primala atorvastatin kada je postignuta razina LDL-C < 1,8 mmol/L (139).

U našem istraživanju zabilježena je značajno veća učestalost nuspojava među ispitanicima koji su od početka bili liječeni statinskom terapijom visokog intenziteta u odnosu na one koji su primali terapiju umjerenog intenziteta. Takvi rezultati u skladu su s poznatom povezanosti ovisnom o dozi, prema kojoj se rizik od nuspojava, osobito mijalgija i hepatotoksičnosti, povećava s višim dnevnim dozama i većom sistemskom izloženošću lijeku. Naši rezultati potvrdila su i ranija istraživanja (140). U istraživanju provedenom među starijim bolesnicima liječenima statinima uočena je veća učestalost nuspojava u skupini koja je primala doze visokog intenziteta u odnosu na bolesnike s nižim dozama statina. Najčešće zabilježene nuspojave bile su mijalgije (14 %), povišene vrijednosti jetrenih enzima (13 %), mučnina (9 %) i proljev (6 %) (141).

Porast učestalosti nuspojava unutar kategorija kardiovaskularnog rizika – od 2,4 % u skupini niskog do umjerenog, 9,3 % u skupini visokog, do 18,4 % u skupini vrlo visokog rizika može se objasniti na dva načina. S jedne strane, bolesnici s višim kardiovaskularnim rizikom češće su izloženi višim dozama statina kako bi se postigli stroži terapijski ciljevi LDL-C. S druge strane, ta populacija često ima komorbiditete i dodatnu terapiju što povećava osjetljivost na nuspojave i mogućnost farmakokinetičkih interakcija. Stoga je veća pojavnost nuspojava u skupinama s višim KV rizikom očekivana.

U našem istraživanju nijedna osoba nije imala mišićne nuspojave, već su sve osobe imale koje su prijavile nuspojave imale izražene gastrointestinalne tegobe, dok je u dvije ispitanice zabilježeno reverzibilno povećanje transaminaza za 2 puta više od referentnih vrijednosti. Studije su pokazale da se konstipacija i abdominalna bol javljaju u

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

oko 2–3 % korisnika statina. U ranijoj studiji, u kojoj su bolesnici primali atorvastatin u dozama od 10 do 80 mg, najčešće prijavljene nuspojave bile su konstipacija, nadutost, dispepsija i bol u truhu. Povišenje transaminaza više od tri puta iznad referentne vrijednosti zabilježeno je u 0,7 % bolesnika, uglavnom unutar prvih 16 tjedana terapije, dok miopatija nije potvrđena ni u jednog ispitanika (142). U drugoj studiji koja je obuhvatila 11 680 bolesnika, najčešći razlog prekida terapije bila je mijalgija, dok je 33 bolesnika (0,28 %) prekinulo terapiju zbog abdominalne boli (143). U studiji Zhang i suradnika, nuspojave povezane sa statinima zabilježene su u 17,4 % bolesnika, pri čemu je 1,6 % ispitanika prijavilo gastrointestinalne simptome iako specifični tipovi simptoma nisu bili detaljno navedeni (144). Odsutnost mijalgija u našoj kohorti može se objasniti karakteristikama naše populacije, koja je obuhvaćala pretežno zdrave žene postmenopauzalne dobi bez značajnijih komorbiditeta poput dijabetesa, hipotireoze ili kronične bubrežne bolesti, koji su poznati rizični čimbenici za razvoj statinom inducirane miopatije (145,146). Također, poznato je da intenzivna fizička aktivnost povećava rizik od mišićnih nuspojava, dok su naše ispitanice veći dio dana provodile sjedilačkim načinom života, što je moglo pridonijeti odsutnosti miopatije u ovoj populaciji (145,147). U literaturi se kao neovisni čimbenici rizika za miopatiju navodi istodobna primjena određenih lijekova koji povećavaju sistemsku izloženost statinima, među kojima su verapamil, beta-blokatori, diltiazem i diuretici. Ovi lijekovi mogu interferirati s metabolizmom statina putem enzima CYP3A4 ili transportnih proteina, čime se povećava koncentracija lijeka u plazmi i rizik od mišićnih nuspojava (147). S obzirom na to da naše ispitanice nisu imale navedene rizične čimbenike, kao ni značajnije interakcije lijekova, izostanak mišićnih nuspojava u ovom istraživanju bio je djelomično očekivan. Prevladavanje blagih gastrointestinalnih tegoba vjerojatno odražava netoleranciju na statine povezanu s dozom, a ne sustavnu toksičnost, što potvrđuje dobru podnošljivost terapije u ovoj populaciji.

6.5.2. Utjecaj polimorfizma *SLCO1B1* na nuspojave

U našem istraživanju utvrđena je značajna povezanost između genotipa *SLCO1B1* i pojave nuspojava. Nuspojave su se najčešće javljale u ispitanika s genotipom T/C. Ova povezanost bila je osobito izražena u skupini liječenoj atorvastatinom, dok kod bolesnika koji su primali rosuvastatin nije potvrđena, što se vjerojatno može objasniti manjim brojem

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

ispitanika s nuspojavama i različitim farmakokinetičkim svojstvima lijeka. Dobiveni rezultati potvrđuju važnu ulogu polimorfizma *SLCO1B1* u razvoju statinom induciranih nuspojava, osobito kod atorvastatina, čiji se transport u hepatocite u velikoj mjeri oslanja na prijenosnik OATP1B1. Nositelji alela c,521C imaju smanjenu funkciju prijenosnika, što rezultira većom sistemskom izloženošću lijeku i povećanim rizikom od mijalgija i hepatotoksičnosti. Slični rezultati opisani su i u prethodnim farmakogenetskim studijama i metaanalizama (54). Nuspojave u našem istraživanju su prolazne gastrointestinalne tegobe, dok nijedna osoba nije imala SAMS. Neka istraživanja sugeriraju da je polimorfizam *SLCO1B1* c.521T>C prvenstveno povezan s miopatijom induciranom simvastatinom, dok je povezanost s miopatijom uzrokovanom atorvastatinom slabije izražena. To se može objasniti razlikama u uključenosti drugih prijenosnika organskih aniona (OATP) u jetreni unos – simvastatin se u najvećoj mjeri oslanja na OATP1B1, dok je atorvastatin supstrat i za OATP1B1 i za OATP2B1 (148). U jednoj kliničkoj studiji u kojoj su ispitanici primali 80 mg simvastatina, kod homozigota za *SLCO1B1* C/C zabilježena je kumulativna incidencija miopatije od 18 %, pri čemu se većina slučajeva pojavila unutar prve godine terapije. Genotip C/T bio je povezan s približno 3 % rizika, dok je genotip T/T imao izrazito nizak rizik od svega 0,6 %. Sveukupno, više od 60 % slučajeva miopatije moglo se pripisati prisutnosti alela c.521C u genu *SLCO1B1* (54).

6.5.3. Utjecaj koncentracije vitamina D na nuspojave

S obzirom na to da je vitamin D uključen u brojne metaboličke i imunomodulacijske procese, pretpostavlja se da njegov manjak može povećati osjetljivost na statinom inducirane nuspojave, osobito mišićne, putem smanjene ekspresije mitohondrijskih enzima, poremećaja homeostaze kalcija i povećane propusnosti staničnih membrana mišićnih vlakana. Neke su studije doista pokazale povezanost niskog vitamina D s većom učestalošću mišićnih simptoma i slabijom podnošljivošću statina, dok su druge rezultate ocijenile kontradiktornima (149). U našem istraživanju dominirale su gastrointestinalne nuspojave, dok mišićne nisu zabilježene, što može objasniti izostanak povezanosti s vitaminom D. Dodatno, moguće je da su ispitanice s nižim vrijednostima vitamina D primale niže doze statina čime je ublažen potencijalni negativan učinak deficijencije. Naposljetku, mali broj ispitanica u pojedinim podskupinama, osobito u kategoriji teškog

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

deficita, smanjuje statističku snagu analize. Stoga, iako naši rezultati ne potvrđuju povezanost statusa vitamina D s pojavom nuspojava, utjecaj vitamina D na mišićnu i metaboličku toleranciju statina ostaje biološki vjerojatan i zahtijeva daljnja istraživanja na većim uzorcima i s duljim praćenjem.

6.5.4. Utjecaj statina na jetrene enzime i kreatin kinazu

U atorvastatinskoj skupini nije bilo značajnih razlika u vrijednostima transaminaza između bolesnika na početno umjerenim i visokim dozama, no kod bolesnika na visokim dozama uočen je značajan porast svih transaminaza u pojedinim kontrolama. U rosuvastatinskoj skupini bolesnici na visokim dozama imali su više vrijednosti ALT-a i AST-a u odnosu na one na umjerenim dozama. Ovi rezultati ukazuju na doza-ovisan učinak statina na jetrene transaminaze, prisutan kod oba lijeka, osobito pri višim dozama. Povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a koja se javljaju tijekom terapije najčešće predstavljaju reverzibilnu metaboličku prilagodbu hepatocita, a ne stvarnu hepatotoksičnost. Statini inhibiraju HMG-CoA reduktazu u jetri, što dovodi do povećane sinteze i aktivnosti jetrenih enzima te posljedičnog, prolaznog porasta transaminaza u serumu (150). Prema podacima iz literature, takva su povišenja uglavnom blaga i prolazna, a klinički značajan porast (više od tri puta iznad referentne vrijednosti) bilježi se u manje od 1 % bolesnika te se najčešće povlači i bez prekida terapije. Sličan obrazac zabilježen je i u našem istraživanju, gdje su povišenja transaminaza opažena pretežno u ranoj fazi liječenja i kod bolesnika na visokim dozama statina (151,152). Istraživanja *in vitro* potvrđuju da oštećenje mitohondrija u jetri uzrokovano statinima ovisi o dozi i trajanju izloženosti. Statini smanjuju membranski potencijal i povećavaju stvaranje superoksida, što može dovesti do mitohondrijske disfunkcije. Lipofilni statini poput atorvastatina, simvastatina i lovastatina metaboliziraju se putem enzima CYP3A4, pa kod visokih doza ili istodobne primjene CYP3A4 inhibitora (npr. makrolida) dolazi do povećanja koncentracije lijeka i opterećenja jetre, što potencijalno može uzrokovati oštećenje (152). Uz to, genski polimorfizmi enzima koji sudjeluju u metabolizmu statina mogu doprinijeti individualnoj sklonosti razvoju jetrene disfunkcije (44). Iako su blage promjene jetrenih transaminaza česte, klinički značajna oštećenja jetre javljaju se u svega 1,9–5,5 % slučajeva. Učestalost porasta ALT-a više od tri puta iznad gornje granice normale iznosi: fluvastatin 1,0–2,0 %,

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

atorvastatin 0,9–1,3 %, pitavastatin 0,9 %, simvastatin 0,7 %, a rosuvastatin < 0,4 % (152).

U našem istraživanju nije zabilježen porast koncentracija CK niti pojava mialgija, miopatije ili rabdomiolize, što potvrđuje dobru podnošljivost statinske terapije. Ovakvi rezultati u skladu su s rezultatima randomiziranih studija koje pokazuju da je učestalost mišićnih simptoma slična kao kod placeba, dok se klinički značajna miopatija javlja u manje od 0,1 % bolesnika na maksimalnim dozama (150). S obzirom na to da su naše ispitanice bile zdrave, bez komorbiditeta i interakcija lijekova, odsutnost mišićnih nuspojava dodatno potvrđuje da su atorvastatin i rosuvastatin u primijenjenim dozama sigurni i dobro podnošljivi u postmenopauzalnoj populaciji. Metaanaliza randomiziranih studija pokazala je da terapija visokog intenziteta povećava učestalost povišenja jetrenih transaminaza usporedbi s nižim dozama. Rizik je bio izraženiji kod hidrofilnih statina, dok kod lipofilnih nije potvrđen. Također je zabilježen trend porasta kreatin kinaze s višim dozama pri čemu je rizik bio veći za lipofilne statine (153).

6.5.5. Prednosti i ograničenja istraživanja

Ovo istraživanje ima niz prednosti koje povećavaju njegovu znanstvenu vrijednost i primjenjivost u kliničkoj praksi. Prvo, riječ je o prvom istraživanju u Hrvatskoj koje istodobno analizira farmakogenetski profil, status vitamina D i lipidni odgovor na statinsku terapiju u postmenopauzalnih žena, čime se popunjava značajna praznina u postojećoj literaturi. Drugo, istraživanje je provedeno prospektivno, uz sustavno praćenje ispitanica tijekom više vremenskih točaka, što omogućuje preciznu procjenu promjena u lipidnom profilu i dinamike terapijskog odgovora. Treće, uključeni su klinički relevantni parametri — lipidni profil, jetreni enzimi, kreatin kinaza i vitamin D — koji omogućuju cjelovitu procjenu učinkovitosti i sigurnosti terapije. Osim toga, genotipizacija polimorfizma *SLCO1B1* c.521T>C provedena je u domaćoj populaciji i uspoređena s dostupnim podacima za hrvatsku populaciju, čime je potvrđena reprezentativnost uzorka. Analiza je dodatno proširena uključivanjem podataka o nuspojavama i intenzitetu statinske terapije, što omogućuje dublje razumijevanje odnosa između genskih, biokemijskih i kliničkih čimbenika. Konačno, homogena populacija postmenopauzalnih žena bez značajnih

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

komorbiditeta omogućila je izoliranije ispitivanje učinaka statina, smanjujući utjecaj zbunjujućih čimbenika koji su česti u većim, heterogenim kohortama.

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničenja koja treba uzeti u obzir pri tumačenju dobivenih rezultata. Prvo, uzorak je obuhvaćao isključivo žene postmenopauzalne dobi iz Osječko baranjske županije što ograničava mogućnost generalizacije nalaza na mušku populaciju, mlađe žene te na druge etničke skupine. Poznate su spolne razlike u farmakokinetici i farmakodinamici statina, kao i varijabilnost učestalosti alela i genetskih podloga među različitim populacijama, što treba uzeti u obzir pri interpretaciji rezultata. Drugo, iako je istraživanje provedeno prospektivno, broj ispitanica u pojedinim podskupinama bio je relativno malen, osobito u skupini s teškim deficitom vitamina D te među nositeljicama varijantnih genotipova *SLCO1B1*, a osobito genotipa C/C. Niska učestalost tog genotipa mogla je smanjiti statističku snagu analize i ograničiti mogućnost detekcije malih do umjerenih učinaka genotipa na lipidni odgovor i podnošljivost terapije. Treće, razdoblje praćenja od 16 tjedana omogućilo je procjenu kratkoročne učinkovitosti i podnošljivosti statinske terapije, ali nije bilo namijenjeno procjeni dugoročnih kardiovaskularnih ishoda ni trajne sigurnosti liječenja. Nadalje, procjena nuspojava statina temeljila se na subjektivnom izvješćivanju ispitanica i kliničkoj procjeni, pri čemu procjenitelji ishoda nisu bili zaslijepljeni, što može predstavljati izvor procjenjivačke pristranosti, osobito kod subjektivnih simptoma. Ipak, primarni ishodi učinkovitosti i sigurnosti temeljili su se na objektivnim laboratorijskim mjerenjima, čime je vjerojatnost značajne sustavne pristranosti smanjena. Farmakogenetska analiza bila je ograničena isključivo na polimorfizam *SLCO1B1* c.521T>C. Iako se radi o najopsežnije istraženoj varijanti povezanoj s transportom statina i rizikom miopatije, izostanak analize drugih polimorfizama relevantnih transportnih proteina i enzima uključenih u metabolizam statina mogao je ograničiti potpunije sagledavanje genskog doprinosa interindividualnoj varijabilnosti terapijskog odgovora. Na kraju, iako je adherencija terapiji bila visoka, nisu sustavno praćeni svi potencijalni zbunjujući čimbenici, poput prehrambenih navika ili izloženosti sunčevoj svjetlosti, koji mogu utjecati na lipidni profil, pojavu nuspojava i status vitamina D.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

U budućim istraživanjima preporučuje se uključiti veći i heterogeniji uzorak te produžiti razdoblje praćenja kako bi se procijenio dugoročni učinak statina na lipidni status i koncentraciju vitamina D. Posebnu pozornost trebalo bi usmjeriti na detaljniju farmakogenetsku analizu koja bi, uz polimorfizam *SLCO1B1* c.521T>C, uključila i druge polimorfizme gena *SLCO1B1* te polimorfizme gena relevantnih za transport i metabolizam statina, poput *ABCG2* i *CYP2C9*, kako bi se preciznije utvrdila njihova uloga u učinkovitosti i sigurnosti terapije.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

7. ZAKLJUČCI

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Genski polimorfizam *SLCO1B1* c.521T>C (rs4149056) nije bio povezan s dozom statina potrebnom za postizanje ciljanih vrijednosti LDL-kolesterola, ni s uspješnošću postizanja terapijskog cilja tijekom praćenja.
- Početna koncentracija vitamina D nije bila povezana s potrebnom dozom atorvastatina ili rosuvastatina za postizanje ciljanih vrijednosti LDL-kolesterola.
- Genotip *SLCO1B1* bio je statistički značajno povezan s pojavom nuspojava statinske terapije, pri čemu su nuspojave bile češće u ispitanica s heterozigotnim genotipom T/C, osobito u skupini liječenoj atorvastatinom.
- Početna koncentracija vitamina D nije pokazala statistički značajnu povezanost s pojavom nuspojava atorvastatina i rosuvastatina.
- Nisu utvrđene statistički značajne razlike u vrijednostima ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola, HDL-kolesterola i triglicerida s obzirom na genotip *SLCO1B1*.
- Rosuvastatin je u ukupnom uzorku bio povezan s većim ukupnim padom ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida u odnosu na atorvastatin, neovisno o genotipu *SLCO1B1* i početnoj koncentraciji vitamina D.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja bio je ispitati utjecaj polimorfizma rs4149056 u genu *SLCO1B1* i početne koncentracije vitamina D na dozu statina potrebnu za postizanje ciljnih vrijednosti LDL-kolesterola i na nuspojave statina kod postmenopauzalnih žena.

Nacrt studije: Provedeno je prospektivno, randomizirano, intervencijsko istraživanje.

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 145 postmenopauzalnih žena kojima je, sukladno važećim kliničkim smjernicama, uvedena terapija atorvastatinom ili rosuvastatinom. Ispitanice su praćene u četverotjednim intervalima do postizanja ciljnih vrijednosti LDL-kolesterola ili, u slučaju nepostizanja cilja, tijekom maksimalnog razdoblja praćenja od 16 tjedana. Tijekom praćenja su analizirani parametri lipidnog profila, jetrene transaminaze i koncentracija kreatin kinaze, dok je na svakom kontrolnom pregledu bilježena pojavnost nuspojava statinske terapije. Analiziran je utjecaj genotipa *SLCO1B1*, početne koncentracije vitamina D, vrste i doze statina te drugih kliničkih čimbenika na postizanje ciljanih vrijednosti LDL-kolesterola i pojavnost nuspojava.

Rezultati: Polimorfizam *SLCO1B1* rs4149056 nije pokazao povezanost s potrebnom dozom statina ni s uspješnošću postizanja ciljnih vrijednosti LDL-kolesterola. Početna koncentracija vitamina D također nije bila povezana s učinkovitošću statinske terapije. Genotip *SLCO1B1* bio je statistički značajno povezan s pojavom nuspojava, koje su se češće javljale u ispitanica s heterozigotnim genotipom T/C, osobito kod ispitanica liječenih atorvastatinom. Početna koncentracija vitamina D nije pokazala značajnu povezanost s pojavom nuspojava. U usporedbi s atorvastatinom, rosuvastatin je bio povezan s izraženijim ukupnim sniženjem LDL-kolesterola, ukupnog kolesterola i triglicerida, neovisno o genotipu *SLCO1B1* i početnoj koncentraciji vitamina D.

Zaključak: Polimorfizam *SLCO1B1* ima važniju ulogu u podnošljivosti statinske terapije nego u njezinoj učinkovitosti, dok početna koncentracija vitamina D ne pokazuje značajan utjecaj na učinkovitost liječenja statinima. U ispitivanoj populaciji rosuvastatin je pokazao povoljniji profil lipidnog sniženja u odnosu na atorvastatin.

Ključne riječi: atorvastatin; LDL-kolesterol; genski polimorfizam; rosuvastatin; vitamin D

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

9. SUMMARY

Influence of *SLCO1B1* gene polymorphism and vitamin D concentration on statin dose requirements for achieving target LDL-cholesterol levels and on statin-related adverse effects in postmenopausal women

Objectives: The aim of this study was to evaluate the impact of the rs4149056 polymorphism in the *SLCO1B1* gene and baseline vitamin D concentration on the statin dose required to achieve target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels, as well as on statin-related adverse effects in postmenopausal women.

Study Design: This was a prospective, randomized, interventional study.

Participants and Methods: The study included 145 postmenopausal women who were initiated on atorvastatin or rosuvastatin therapy in accordance with current clinical guidelines. Participants were followed at four-week intervals until target LDL-C levels were achieved or, in cases where targets were not achieved, for a maximum follow-up period of 16 weeks. During follow-up, lipid profile parameters, liver transaminases, and creatine kinase levels were assessed, and the occurrence of statin-related adverse effects was recorded at each visit. The influence of *SLCO1B1* genotype, baseline vitamin D concentration, statin type and dose, and other clinical factors on LDL-C target attainment and the occurrence of adverse effects was analyzed.

Results: The rs4149056 polymorphism in the *SLCO1B1* gene was not associated with the statin dose required or with successful achievement of target LDL-C levels. Baseline vitamin D concentration was also not associated with statin efficacy. In contrast, *SLCO1B1* genotype was significantly associated with the occurrence of statin-related adverse effects, which were more frequent in carriers of the heterozygous T/C genotype, particularly among patients treated with atorvastatin. Baseline vitamin D concentration was not significantly associated with the occurrence of adverse effects. Compared with atorvastatin, rosuvastatin was associated with a greater overall reduction in LDL-C, total cholesterol, and triglyceride levels, independent of *SLCO1B1* genotype and baseline vitamin D concentration.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Conclusion: The *SLCO1B1* polymorphism appears to play a more prominent role in statin tolerability than in lipid-lowering efficacy, whereas baseline vitamin D concentration does not significantly influence the effectiveness of statin therapy. In the studied population, rosuvastatin demonstrated a more favorable lipid-lowering profile compared with atorvastatin.

Keywords: atorvastatin; cholesterol, LDL; polymorphism, Genetic; rosuvastatin calcium; vitamin D

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

10. LITERATURA

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Dostupno na stranici: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Datum pristupa: 15.09.2025.
2. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, i sur. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. Eur Heart J. 2020;41(1):12–85.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2022. g. Dostupno na stranici: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2022-g/> .Datum pristupa: 15.09.2025.
4. Teo KK, Rafiq T. Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries. Canadian Journal of Cardiology. 2021;37(5):733–43.
5. Ciumărnean L, Milaciu MV, Negrean V, Orășan OH, Vesa SC, Sălăgean O, i sur. Cardiovascular Risk Factors and Physical Activity for the Prevention of Cardiovascular Diseases in the Elderly. Int J Environ Res Public Health. 2021;19(1):207.
6. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Bairey Merz CN, Chieffo A, Figtree GA, i sur. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. The Lancet. 2021;397(10292):2385–438.
7. Bergami M, Scarpone M, Bugiardini R, Cenko E, Manfrini O. Sex beyond cardiovascular risk factors and clinical biomarkers of cardiovascular disease. Rev Cardiovasc Med. 2022;23(1):19.
8. Rajendran A, Minhas AS, Kazzi B, Varma B, Choi E, Thakkar A, i sur. Sex-specific differences in cardiovascular risk factors and implications for cardiovascular disease prevention in women. Atherosclerosis. 2023;384:117269.
9. WANG JG. Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Hypertension (2024 revision). Journal of Geriatric Cardiology. 2025;22(1):1–149.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

10. Nicholls M. Optimizing Cardiovascular Risk Factors. *Eur Heart J.* 2021;42(35):3420–1.
11. Mambo A, Yang Y, Mahulu E, Zihua Z. Investigating the interplay of smoking, cardiovascular risk factors, and overall cardiovascular disease risk: NHANES analysis 2011–2018. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024;24(1):193.
12. Cacciatore S, Andaloro S, Bernardi M, Oterino Manzanas A, Spadafora L, Figliozzi S, i sur. Chronic Inflammatory Diseases and Cardiovascular Risk: Current Insights and Future Strategies for Optimal Management. *Int J Mol Sci.* 2025;26(7):3071.
13. Sockalingam L, Desai D, Wong A, Azim G, Doobay B, Khalid Z, i sur. The Rise in Cardiovascular Risk Factors and Chronic Diseases in Guyana: A Narrative Review. *Ann Glob Health.* 2021;87(1):46.
14. Gimbrone MA, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620–36.
15. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, i sur. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):56.
16. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of Plaque Formation and Rupture. *Circ Res.* 2014;114(12):1852–66.
17. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature.* 2021;592(7855):524–33.
18. Ajoalabady A, Pratico D, Lin L, Mantzoros CS, Bahijri S, Tuomilehto J, i sur. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms. *Cell Death Dis.* 2024;15(11):817.
19. Alloubani A, Nimer R, Samara R. Relationship between Hyperlipidemia, Cardiovascular Disease and Stroke: A Systematic Review. *Curr Cardiol Rev.* 2021;17(6): e051121189015.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

20. Khatana C, Saini NK, Chakrabarti S, Saini V, Sharma A, Saini R V., i sur. Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:1–14.
21. Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. El colesterol LDL como agente causal de la aterosclerosis. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis.* 2024;36:S3–8.
22. Lee YJ, Hong BK, Yun KH, Kang WC, Hong SJ, Lee SH, i sur. Alternative LDL Cholesterol-Lowering Strategy vs High-Intensity Statins in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol.* 2025;10(2):137.
23. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, Ballantyne CM, Birtcher KK, Kris-Etherton PM, i sur. 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(9):960–93.
24. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandebroek K, i sur. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3346.
25. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987–1003.
26. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, i sur. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315–81.
27. de Vries TI, Cooney MT, Selmer RM, Hageman SHJ, Pennells LA, Wood A, i sur. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2455–67.
28. Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, Kuulasmaa K, de Vries T, i sur. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439–54.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

29. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, i sur. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2025;46(42):4359-4378.
30. Faubion SS, Kapoor E, Moyer AM, Hodis HN, Miller VM. Statin therapy: does sex matter? *Menopause.* 2019;26(12):1425–35.
31. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(12):757–69.
32. Hirota T, Fujita Y, Ieiri I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(9):809–22.
33. Almeida SO, Budoff M. Effect of statins on atherosclerotic plaque. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29(8):451–5.
34. HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode RH. Atorvastatin Pliva – Sažetak opisa svojstava lijeka. 2024. Dostupno na stranici: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Atorvox-10-mg-filmom-oblozene-tablete/17428/>. Datum pristupa: 22.10.2025.
35. Lennerns H. Clinical Pharmacokinetics of Atorvastatin. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(13):1141–60.
36. McIver LA, Siddique MS. Atorvastatin. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Dostupno na stranici: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430779/>. Datum pristupa: 20.10.2025.
37. Sharma M, Mehta I. Surface stabilized atorvastatin nanocrystals with improved bioavailability, safety and antihyperlipidemic potential. *Sci Rep.* 2019;9(1):16105.
38. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Rosuvastatin Genericon. 2025. Dostupno na stranici: <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/PIL/Rosuvastatin-Genericon-PIL.pdf>. Datum pristupa: 22.10.2025.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

39. Kanukula R, Salam A, Rodgers A, Kamel B. Pharmacokinetics of Rosuvastatin: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials in Healthy Adults. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(2):165–75.
40. Turner RM, Radman I, Bozina N, Alfirevic A. Pharmacogenetics and Statin-Related Myopathy: What do we Know? *Pharmacogenomics.* 2020;21(12):821–5.
41. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity. *Circ Res.* 2019;124(2):328–50.
42. Satish Ramkumar 1 AR 1, SR 1. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol Sin.* 2016;32(6):631–9.
43. Vinci P, Panizon E, Tosoni LM, Cerrato C, Pellicori F, Mearelli F, i sur. Statin-Associated Myopathy: Emphasis on Mechanisms and Targeted Therapy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11687.
44. Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, i sur. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for *SLCO1B1* , *ABCG2* , and *CYP2C9* genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(5):1007–21.
45. Turner RM, Pirmohamed M. Statin-Related Myotoxicity: A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components. *J Clin Med.* 2019;9(1):22.
46. Statin Intolerance Pathway [Internet]. Nottingham: Nottinghamshire APC; n.d. Dostupno na: <https://www.nottsapc.nhs.uk/media/yq3bq3ls/statin-intolerance-pathway.pdf>. Datum pristupa: 20.10.2025.
47. Saku K, Zhang B, Noda K, The PATROL Trial Investigators. Randomized Head-to-Head Comparison of Pitavastatin, Atorvastatin, and Rosuvastatin for Safety and Efficacy (Quantity and Quality of LDL) - The PATROL Trial -. *Circulation Journal.* 2011;75(6):1493–505.
48. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, i sur. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet.* 2010;375(9716):735–42.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

49. Preiss D. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy. *JAMA*. 2011;305(24):2556.
50. Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, Blaha MJ, Martin SS. Statins and Cognition: A Systematic Review and Meta-analysis of Short- and Long-term Cognitive Effects. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(11):1213–21.
51. Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, Springate BA, Bixby K, Murali M, i sur. Do Statins Impair Cognition? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gen Intern Med*. 2015;30(3):348–58.
52. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, i sur. Discontinuation of Statins in Routine Care Settings. *Ann Intern Med*. 2013;158(7):526–34.
53. Zubiaur P, Benedicto MD, Villapalos-García G, Navares-Gómez M, Mejía-Abril G, Román M, i sur. *SLCO1B1* Phenotype and *CYP3A5* Polymorphism Significantly Affect Atorvastatin Bioavailability. *J Pers Med*. 2021;11(3):204.
54. *SLCO1B1* Variants and Statin-Induced Myopathy — A Genomewide Study. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(8):789–99.
55. Zhou Y, Lauschke VM. Should we test for *SLCO1B1* genotype before prescribing statins?—a discussion of clinical trial results. *Ann Transl Med*. 2022;10(23):1293–1293.
56. Zheng E, Madura P, Grandos J, Broncel M, Pawlos A, Woźniak E, i sur. When the same treatment has different response: The role of pharmacogenomics in statin therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2024;170:115966.
57. Reig-López J, García-Arieta A, Mangas-Sanjuán V, Merino-Sanjuán M. Current Evidence, Challenges, and Opportunities of Physiologically Based Pharmacokinetic Models of Atorvastatin for Decision Making. *Pharmaceutics*. 2021;13(5):709.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

58. Hoste E, Haufroid V, Deldicque L, Balligand JL, Elens L. Atorvastatin-associated myotoxicity: A toxicokinetic review of pharmacogenetic associations to evaluate the feasibility of precision pharmacotherapy. *Clin Biochem.* 2024;124:110707.
59. Li JH, Suchindran S, Shah SH, Kraus WE, Ginsburg GS, Voora D. *SLCO1B1* Genetic Variants, Long-Term Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Clinical Events in Patients Following Cardiac Catheterization. *Pharmacogenomics.* 2015;16(5):449–58.
60. Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, Hill SJ, Giles PB, Phillips PJ, i sur. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers. *Clin Ther.* 2003;25(11):2822–35.
61. Kanukula R, Salam A, Rodgers A, Kamel B. Pharmacokinetics of Rosuvastatin: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials in Healthy Adults. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(2):165–75.
62. Benedik E. Sources of vitamin D for humans. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research.* 2022;92(2):118–25.
63. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365–408.
64. Gröber U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(2):158–66.
65. Cui A, Zhang T, Xiao P, Fan Z, Wang H, Zhuang Y. Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: A pooled analysis of 7.9 million participants. *Front Nutr.* 2023;10:1070808.
66. Carallo C, Capozza A, Gnasso A. Effects of Vitamin D Supplementation in Patients with Statin-Associated Muscle Symptoms and Low Vitamin D Levels. *Metab Syndr Relat Disord.* 2022;20(10):567–75.
67. Teo CB, Tan PY, Tay RYK, Khoo J, Watts GF, Loh WJ. Association Between Vitamin D Supplementation and Statin-Associated Muscle Symptoms: A

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

Systematic Review. High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. 2022;29(4):337–51.

68. Riche KD, Arnall J, Rieser K, East HE, Riche DM. Impact of vitamin D status on statin-induced myopathy. *J Clin Transl Endocrinol.* 2016;6:56–9.
69. Pennisi M, Di Bartolo G, Malaguarnera G, Bella R, Lanza G, Malaguarnera M. Vitamin D Serum Levels in Patients with Statin-Induced Musculoskeletal Pain. *Dis Markers.* 2019;2019:1–6.
70. Dirks AJ, Jones KM. Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy. *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* 2006;291(6):C1208–12.
71. Ko SH, Kim HS. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients.* 2020;12(1):202.
72. Mešalić L, Tupković E, Kendić S, Balić D. Correlation Between Hormonal and Lipid Status in Women in Menopause. *Bosn J Basic Med Sci.* 2008;8(2):188–92.
73. Tabatabaei-Malazy O, Djalalinia S, Asayesh H, Shakori Y, Esmaeili Abdar M, Mansourian M, i sur. Menopause and metabolic syndrome in the Middle East countries; a systematic review and meta-analysis study. *J Diabetes Metab Disord.* 2018;17(2):357–64.
74. Naftolin F, Friedenthal J, Nachtigall R, Nachtigall L. Cardiovascular health and the menopausal woman: the role of estrogen and when to begin and end hormone treatment. *F1000Res.* 2019;8:1576.
75. Fasero M, Coronado PJ. Cardiovascular Disease Risk in Women with Menopause. *J Clin Med.* 2025;14(11):3663.
76. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, i sur. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health.* 2019;4(11):e553–64.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

77. Kronenberg F, Borén J, Ray KK. 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias - Advancing evidence-based care through innovation. *Atherosclerosis*. 2025;409:120487.
78. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, i sur. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–45.
79. Peycheva D, Sullivan A, Hardy R, Bryson A, Conti G, Ploubidis G. Risk factors for natural menopause before the age of 45: evidence from two British population-based birth cohort studies. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):438.
80. Thasneem K, Kalarani IB, Jayaprasad P, Mohammed V, Veerabathiran R. Genes linked with early menopause and the pathogenesis of its associated diseases: a systematic review. *Middle East Fertil Soc J*. 2022;27(1):2.
81. Jiao J, Hao J, Hou L, Luo Z, Shan S, Ding Y, i sur. Age at natural menopause and associated factors with early and late menopause among Chinese women in Zhejiang province: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2024;19(7):e0307402.
82. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JSE, Fauser BCJM, Chowdhury R, i sur. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality. *JAMA Cardiol*. 2016;1(7):767.
83. Pant A, Gibson AA, Marschner S, Liao LP, Laranjo L, Chow CK, i sur. Age of menopause, healthy lifestyle and cardiovascular disease in women: a prospective cohort study. *Heart*. 2025;111(6):262–8.
84. Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L, Blazing M, i sur. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *The Lancet*. 2019;393(10170):407–15.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

85. Zhao Y, Wang S, Yang Y, Cao W, Chen K, Wang K. Mediation effect of body mass index on the association between age at menopause and type 2 diabetes mellitus in postmenopausal Chinese women. *Menopause*. 2022;29(5):590–8.
86. Zhu D, Chung HF, Pandeya N, Dobson AJ, Kuh D, Crawford SL, i sur. Body mass index and age at natural menopause: an international pooled analysis of 11 prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(8):699–710.
87. Fistarol M, Rezende CR, Figueiredo Campos AL, Kakehasi AM, Geber S. Time since menopause, but not age, is associated with increased risk of osteoporosis. *Climacteric*. 2019;22(5):523–6.
88. World Health Organization (WHO). Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566046/>. Datum pristupa: 22.10.2025.
89. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands J V, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1542–62.
90. Ding Y, Chen J, Niu M, Xiao Q, Zhao H, Pan X, i sur. Activity-to-sedentary ratio provides novel insight into mortality reduction among male survivors of cardiovascular disease in the United States: national health and nutrition examination survey, 2007–2014. *BMC Public Health*. 2023;23(1):35.
91. Marušić R, Levaković A, Degmečić D, Bačun T. Comorbidity of Somatic Illnesses on People With Treated Mental Disorders – A New Challenge in Medicine. *Southeastern European medical journal*. 2022;6(2):54–66.
92. Chen CC, Lin WY, Li CI, Liu CS, Li TC, Chen YT, i sur. The association of alcohol consumption with metabolic syndrome and its individual components: the Taichung community health study. *Nutrition Research*. 2012;32(1):24–9.
93. Milic J, Glisic M, Voortman T, Borba LP, Asllanaj E, Rojas LZ, i sur. Menopause, ageing, and alcohol use disorders in women. *Maturitas*. 2018;111:100–9.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

94. Freeman JR, Whitcomb BW, Purdue-Smithe AC, Manson JE, Langton CR, Hankinson SE, i sur. Is Alcohol Consumption Associated With Risk of Early Menopause? *Am J Epidemiol.* 2021;190(12):2612–7.
95. The Tobacco Atlas. Current Rates of Smoking and Tobacco Use in Croatia. Dostupno na stranici: <https://tobaccoatlas.org/factsheets/croatia/>. Datum pristupa: 22.10.2025.
96. Gold EB. Factors Associated with Age at Natural Menopause in a Multiethnic Sample of Midlife Women. *Am J Epidemiol.* 2001;153(9):865–74.
97. Dotlic J, Markovic N, Gazibara T. Patterns of smoking and menopause-specific quality of life: smoking duration matters more. *Behavioral Medicine.* 2023;49(1):29–39.
98. Jelakovic B, Soldo A, Skopic OV, Abramovic I, Jelakovic A, Josipovic J, i sur. MAY MEASUREMENT MONTH 2023 IN CROATIA, CLOSE TO GUINNESS RECORD. *J Hypertens.* 2024;42(Suppl 1):e8.
99. Eurostat. 22% of people in the EU have high blood pressure [Internet]. 2021 Sep 29. Dostupno na stranici: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/edn-20210929-1>. Datum pristupa: 22.10.2025.
100. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovas P, Bray S, Kiru G, i sur. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(11):1279–89.
101. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, i sur. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR**STELLAR = Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92(2):152–60.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

102. Berne C, Siewert-Delle A. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. *Cardiovasc Diabetol.* 2005;4(1):7.
103. Climent E, Benaiges D, Pedro-Botet J. Hydrophilic or Lipophilic Statins? *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:687585.
104. Lopez LM. Rosuvastatin: A High-Potency HMG-CoA Reductase Inhibitor. *Journal of the American Pharmacists Association.* 2005 Jul;45(4):503–13.
105. Jaam M, Al-Naimi HN, Haddad MM, Abushanab D, Al-Badriyeh D. Comparative efficacy and safety among high-intensity statins. *Systematic Review and Meta-Analysis. J Comp Eff Res.* 2023;12(3): e220163.
106. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, i sur. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine.* 2005;352(14):1425–35.
107. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, i sur. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *New England Journal of Medicine.* 2008;359(21):2195–207.
108. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, i sur. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine.* 2004;350(15):1495–504.
109. Laffin LJ, Bruemmer D, Garcia M, Brennan DM, McErlean E, Jacoby DS, i sur. Comparative Effects of Low-Dose Rosuvastatin, Placebo, and Dietary Supplements on Lipids and Inflammatory Biomarkers. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(1):1–12.
110. Ray KK, Haq I, Bilitou A, Manu MC, Burden A, Aguiar C, i sur. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *The Lancet Regional Health - Europe.* 2023;29:100624.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

111. Božina T, Ganoci L, Karačić E, Šimičević L, Vrkić-Kirhmajer M, Klarica-Domjanović I, i sur. *ABCG2* and *SLCO1B1* gene polymorphisms in the Croatian population. *Ann Hum Biol.* 2022;49(7–8):323–31.
112. Marušić R, Šojat D, Bačun T, Nešković N, Debeljak Ž, Glegj M, i sur. Impact of *SLCO1B1* Polymorphism and Vitamin D Status on Statin Efficacy and Tolerability in Postmenopausal Women. *Biomedicines.* 2026;14(1):113.
113. Li S, Yu Y, Jin Z, Dai Y, Lin H, Jiao Z, i sur. Prediction of pharmacokinetic drug-drug interactions causing atorvastatin-induced rhabdomyolysis using physiologically based pharmacokinetic modelling. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019;119:109416.
114. Postmus I, Trompet S, Deshmukh HA, Barnes MR, Li X, Warren HR, i sur. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Commun.* 2014;5(1):5068.
115. Dou Y, Zhu X, Wang Q, Tian X, Cheng J, Zhang E. Meta-Analysis of the *SLCO1B1* c.521T>C Variant Reveals Slight Influence on the Lipid-Lowering Efficacy of Statins. *Ann Lab Med.* 2015;35(3):329–35.
116. Guan Z, Wu K, Li R, Yin Y, Li X, Zhang S, i sur. Pharmacogenetics of statins treatment: Efficacy and safety. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44(6):858–67.
117. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic Determinants of Statin-Induced Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012;5(2):257–64.
118. Khoury MJ. Dealing With the Evidence Dilemma in Genomics and Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(6):635–8.
119. Laktasic-Zerjavic N, Korsic M, Crncevic-Orlic Z, Kovac Z, Polasek O, Soldo-Juresa D. Vitamin D status, dependence on age, and seasonal variations in the concentration of vitamin D in Croatian postmenopausal women initially screened for osteoporosis. *Clin Rheumatol.* 2010;29(8):861–7.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

120. Correction to: “Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.” J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(10):e1991–e1991.
121. Kweder H, Eidi H. Vitamin D deficiency in elderly: Risk factors and drugs impact on vitamin D status. Avicenna J Med. 2018;8(04):139–46.
122. Gholamzad A, Khakpour N, Kabipour T, Gholamzad M. Association between serum vitamin D levels and lipid profiles: a cross-sectional analysis. Sci Rep. 2023;13(1):21058.
123. Radkhah N, Zarezadeh M, Jamilian P, Ostadrahimi A. The Effect of Vitamin D Supplementation on Lipid Profiles: an Umbrella Review of Meta-Analyses. Advances in Nutrition. 2023;14(6):1479–98.
124. Cozma D, Tudoran C, Văcărescu C. Statins, Vitamin D, and Cardiovascular Health: A Comprehensive Review. Biomedicines. 2025 Oct 15;13(10):2515.
125. Al Refaie A, Baldassini L, Mondillo C, De Vita M, Giglio E, Tarquini R, i sur. Vitamin D and Dyslipidemia: Is There Really a Link? A Narrative Review. Nutrients. 2024;16(8):1144.
126. Gonzalez FJ, Moschetta A. Potential Role of the Vitamin D Receptor in Control of Cholesterol Levels. Gastroenterology. 2014;146(4):899–902.
127. Riek AE, Oh J, Bernal-Mizrachi C. 1,25(OH)₂ vitamin D suppresses macrophage migration and reverses atherogenic cholesterol metabolism in type 2 diabetic patients. J Steroid Biochem Mol Biol. 2013;136:309–12.
128. Pérez-Castrillón JL, Abad Manteca L, Vega G, del Pino Montes J, de Luis D, Dueñas Laita A. Vitamin D Levels and Lipid Response to Atorvastatin. Int J Endocrinol. 2010;2010:1–4.
129. Peng J, Yang G, Huang Z. Vitamin D Deficiency Impacts Exposure and Response of Pravastatin in Male Rats by Altering Hepatic OATPs. Front Pharmacol. 2022;13:841954.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

130. Orces CH, Montalvan M, Tettamanti D. The Effect of Statins on Serum Vitamin D Concentrations Among Older Adults. *Cureus*. 2020;12(7):e8950.
131. Terzi A, Kamoun E, Yazidi M, Bassem H, Khessairi N, Oueslati I, i sur. Effect of long-term atorvastatin treatment on serum vitamin D levels in type 2 diabetes patients. *Endocrine Abstracts*. 2023;90.
132. Erdal G, Caglar N, Karabulut D, Kocamaz N, Isiksacan N. Is Vitamin D level elevated in patients on statin treatment? *International Journal of the Cardiovascular Academy*. 2019;5(4):159.
133. Mazidi M, Rezaie P, Vatanparast H, Kengne AP. Effect of statins on serum vitamin D concentrations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(1):93–101.
134. Yavuz B, Ertugrul DT. Statins and vitamin D. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(1):8–9.
135. Banach M, Stulc T, Dent R, Toth PP. Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: There is need for substantial improvement. *Int J Cardiol*. 2016;225:184–96.
136. Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez A V, Sahebkar A, i sur. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(34):3213–23.
137. Ashraf J, Ali Khan M, Minhaj S, Khatti S, Aarij KM, Shehzad DrM, i sur. Statins and Abnormal Liver Function Tests: Is There a Correlation? *Cureus*. 2020;12(8):e10145.
138. Abbas A, Milles J, Ramachandran S. Rosuvastatin and Atorvastatin: Comparative Effects on Glucose Metabolism in Non-Diabetic Patients with Dyslipidaemia. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2012;5:CMED.S7591.
139. Hong SJ, Lee YJ, Kang WC, Hong BK, Lee JY, Lee JB, i sur. Effect of rosuvastatin versus atorvastatin on new-onset diabetes mellitus in patients treated with high-intensity statin therapy for coronary artery disease: a post-hoc analysis from the LODESTAR randomized clinical trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):287.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

140. Cai T, Abel L, Langford O, Monaghan G, Aronson JK, Stevens RJ, i sur. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ*. 2021;374:n1537.
141. Manocha D, Bansal N, Gumaste P, Brangman S. Safety Profile of High-Dose Statin Therapy in Geriatric Patients with Stroke. *South Med J*. 2013;106(12):658–64.
142. Black DM, Bakker-Arkema RG, Nawrocki JW. An Overview of the Clinical Safety Profile of Atorvastatin (Lipitor), a New HMG-CoA Reductase Inhibitor. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):577.
143. Kasliwal R, Wilton L V, Cornelius V, Aurich-Barrera B, Shakir SAW. Safety Profile of Rosuvastatin. *Drug Saf*. 2007;30(2):157–70.
144. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, i sur. Discontinuation of Statins in Routine Care Settings. *Ann Intern Med*. 2013;158(7):526–34.
145. Feng Q, Wilke RA, Baye TM. Individualized Risk for Statin-Induced Myopathy: Current Knowledge, Emerging Challenges and Potential Solutions. *Pharmacogenomics*. 2012;13(5):579–94.
146. Cheeley MK, Saseen JJ, Agarwala A, Ravilla S, Ciffone N, Jacobson TA, i sur. NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. *J Clin Lipidol*. 2022;16(4):361–75.
147. Hopewell JC, Offer A, Haynes R, Bowman L, Li J, Chen F, i sur. Independent risk factors for simvastatin-related myopathy and relevance to different types of muscle symptom. *Eur Heart J*. 2020;41(35):3336–42.
148. Song Y, Lim HH, Yee J, Yoon HY, Gwak HS. The Association between ABCG2 421C>A (rs2231142) Polymorphism and Rosuvastatin Pharmacokinetics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceutics*. 2022;14(3):501.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

149. Fadah K, Mares A, Lange RA. Statin-Associated muscle symptoms and vitamin D supplementation. *Curr Opin Cardiol.* 2025;40(4):215–20.
150. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, Goldstein LB, i sur. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(2).
151. Pastori D, Pani A, Di Rocco A, Menichelli D, Gazzaniga G, Farcomeni A, i sur. Statin liver safety in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and metanalysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(2):441–51.
152. Ma MM, Xu YY, Sun LH, Cui WJ, Fan M, Zhang S, i sur. Statin-Associated Liver Dysfunction and Muscle Injury: epidemiology, Mechanisms, and Management Strategies. *Int J Gen Med.* 2024;17:2055–63.
153. Dale KM, White CM, Henyan NN, Kluger J, Coleman CI. Impact of Statin Dosing Intensity on Transaminase and Creatine Kinase. *Am J Med.* 2007;120(8):706–12.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

11. ŽIVOTOPIS

Radno iskustvo:

- 2021. – u tijeku
specijalizant endokrinologije i dijabetologije u Nacionalnoj memorijalnoj bolnici „dr. Juraj Njavro“ Vukovar

Obrazovanje:

- 2021. – u tijeku
Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josip Juraj Strossmayer Osijek
- 2014. – 2021.
Integrirani diplomski studij Medicina, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josip Juraj Strossmayer Osijek

Osobne vještine i kompetencije:

- materinji jezik: hrvatski
- ostalo: engleski
- poznavanje računalnih/informatičkih programa: Microsoft Office (Word, Excel, Power Point)

Priznanja i nagrade:

- 2025. – Nagrada za najboljeg mladog kliničara Hrvatskog endokrinološkog društva 2024./2025.
- 2021. - Dekanova nagrada za izvannastavnu znanstvenu aktivnost Medicinskog fakulteta Osijek

Publikacije:

Radovi u časopisima (15)

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

1. **Marušić R**, Šojat D, Bačun T, Nešković N, Debeljak Ž, Glegj M, Polić MV, Marczi S. Impact of SLCO1B1 Polymorphism and Vitamin D Status on Statin Efficacy and Tolerability in Postmenopausal Women. *Biomedicines*. 2026; 14(1):113.
2. **Marušić R**, Šojat D, Bačun T, Marczi S. Genetic polymorphisms and statin-associated side effects: The role of SLCO1B1 and additional risk factors. *Southeastern European Medical Journal*. 2026. *rad prihvaćen za objavu od strane urednika časopisa.
3. Schönberger E, Švitek L, Grubišić B, Cvijić Perić T, **Marušić R**, Vlahović Vlašić N, Kizivat T, Canecki Varžić S, Stemberger Marić L, Bilić Ćurčić I. Beyond Tumor Immunity: The Disruption of Endocrine and Infectious Homeostasis by Immune Checkpoint Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26(23):11619.
4. Tepeš M, Madžar Z, Dušanić D, Čosić V, Mikšić B, Puljiz M, **Marušić R** i sur. The neuroendocrine tumor of the ileocecal valve presented as an obstructive ileus – a case report and literature review. *Libri Oncologici*. 2025;53(1):47-54.
5. **Marušić R**, Turk T, Bačun T. Clinical evaluation, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Acta Clinica Croatica* 2024; 63:501-511.
6. Gradinjan Centner M, Čačić Kenjerić D, Schönberger E, Centner H, Sladić Rimac D, Steiner K, **Marušić R**, Bakula M, Fabris Vitković D, Mihaljević I, i sur. The Interplay between Dietary Habits and Glycemic Control in Type 1 Diabetes: A Comprehensive Prospective FGM Study. *Life*. 2024; 14(9):1153.
7. Dragila Ž, Gvozdanić L, **Marušić R**, Maričić L. Sex-related Differences in Characteristics and Therapy of Heart Failure Patients. *Southeastern European Medical Journal*. 2024;7(2):1-10.
8. **Marušić R**, Olujić M, Karl D, Jurić P, Kralik K, Bačun T, Degmečić D. Upotreba anksiolitika kod studenata medicine na Medicinskom fakultetu u Osijeku. *Socijalna psihijatrija*. 2023;50(4):373-388.
9. **Marušić R**, Dragila Ž, Levaković A, Lekić I, Mihaljević D, Debaljak Ž, Bačun T. The most common indications for measuring metanephrine and normetanephrine in plasma – a rational approach. *Med Glas (Zenica)* 2023; 20(2):128-134.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

10. Radoja I, Karl D, **Marušić R**. A contemporary approach to diagnostic evaluation and treatment of nocturia and nocturnal polyuria. *Liječnički vjesnik*. 2023;145(3-4):146-157.
11. Šojat D, **Marušić R**, Ormanac K, Marczi S, Bačun T. Lipid profile of postmenopausal women. *Medica Jadertina*. 2023;53(2):137-144.
12. **Marušić R**, Levaković A, Degmečić D, Bačun T. Comorbidity of Somatic Illnesses on People With Treated Mental Disorders - A New Challenge in Medicine. *Southeastern European Medical Journal*. 2022;6(2):54-66.
13. **Marušić R**, Olujić M, Bačun T. Pheochromocytoma in pregnancy – a rare but dangerous diagnosis. *Med Glas* 2022;19(2):100-105.
14. Olujić M, Šimić I, Kotromanović D, Biuk D, Miškulin M, **Marušić R**, Bilić-Kirin V, Miškulin I. Usporedbe vrijednosti intraokularnog tlaka mjerene air-puff (nekontaktnom) tonometrijom i Goldman aplanacijskom tonometrijom. *Medicina Fluminensis*. 2021;57(4):415-422.
15. **Marušić R**, Turk T, Degmečić D, Bačun T. Pheochromocytoma: The path from first symptoms to diagnosis – a case report. *Medicina Flum* 2021;57(1):81-86.

Sudjelovanja na međunarodnim kongresima (10)

1. **Marušić R**, Bilić-Ćučić I, Prpić-Križevac I, Schönberger E, Steiner K, Ormanac K, Canecki-Varžić S. Solitary abdominal pain unveiling pheochromocytoma in a young patient: a case report. 26th European Congress of Endocrinology 2024. Abstract Book. 2024;(99):EP393.
2. **Marušić R**, Bilić-Ćučić I, Schönberger E, Steiner K, Ormanac K, Oštarijaš E, Canecki-Varžić S. A thousand faces of pheochromocytoma: Insights from a case series. 26th European Congress of Endocrinology 2024. Abstract Book. 2024;(99):EP632.
3. Schönberger E, Bilić-Ćučić I, **Marušić R**, Steiner K, Ormanac K, Canecki-Varžić S. Challenges in managing acromegaly: choosing the right therapeutic option. 26th European Congress of Endocrinology 2024. Abstract Book. 2024;(99):EP383.

Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno..Pogreška! Za dodavanje Heading 1,NASLOV tekstu koji želite da se ovdje pojavi koristite karticu Polazno.

4. Steiner K, Canecki-Varžić S, Schönberger E, **Marušić R**, Ormanac K, Bilić-Ćurčić I. COVID-19 and hyponatremia: from possibility to probability. 26th European Congress of Endocrinology 2024. Abstract Book. 2024;(99):P539.
5. Ormanac K, Canecki-Varžić S, **Marušić R**, Schönberger E, Steiner K, Bilić-Ćurčić I. Double pituitary lesions in cushing disease – a case report. 26th European Congress of Endocrinology 2024. Abstract Book. 2024;(99):EP632.
6. Šojat D, Ormanac K, **Marušić R**, Bačun T. Lipid profile of postmenopausal women. 25th European Congress of Endocrinology – Endocrine Abstracts.2023;(90):EP374.
7. Lekić I, **Marušić R**, Marczi S, Bačun T. Relation of HLA system genes in patients with type 1 diabetes and other autoimmune diseases. 25th European Congress of Endocrinology – Endocrine Abstracts. 2023;90:EP260.
8. Marczi S, Suver Stević M, Bačun T, **Marušić R**, Bugarin A, Lekić I, Samardžija M. HLA class II alleles and haplotypes in type 1 diabetes mellitus and type 1 diabetes mellitus associated with autoimmune comorbidities in Croatian patients: A single center study. HLA Immune Response Genetics. 2022;(99):538-538.
9. **Marušić R**, Bačun T. The concentration of metanephrine and normetanephrine in the most common indications for biochemical monitoring. European Congress of Endocrinology 2022 - Endocrine Abstracts. 2022;(81):EP11.
10. Lekić I, **Marušić R**, Marczi S, Bačun T. Relation of HLA system genes in patients with type 1 diabetes and other autoimmune diseases. ESE Young Endocrinologists and Scientists (EYES) 2022 - Endocrine Abstracts. 2022;(83):DOMNO1.