

UTJECAJ STATINA NA RAZVOJ TENDINOPATIJA. SUSTAVNI PREGLED LITERATURE

Blašković, Dorian

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Kinesiology / Sveučilište u Zagrebu, Kineziološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:117:609153>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Kinesiology, University of Zagreb - KIFoREP](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
KINEZIOLOŠKI FAKULTET**

Dorian Blašković

**UTJECAJ STATINA NA RAZVOJ
TENDINOPATIJA. SUSTAVNI PREGLED
LITERATURE**

Diplomski rad

Zagreb, srpanj 2024.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Sveučilište u Zagrebu
Kineziološki fakultet
Horvaćanski zavoj 15, 10000 Zagreb, Hrvatska

Naziv studija: Kineziologija; **smjer:** Kineziologija u edukaciji i kineziterapiji

Vrsta studija: sveučilišni

Razina kvalifikacije: integrirani prijediplomski i diplomski studij

Studij za stjecanje akademskog naziva: sveučilišni magistar kineziologije u edukaciji i kineziterapiji (univ. mag. cin.)

Znanstveno područje: Društvene znanosti

Znanstveno polje: Kineziologija

Vrsta rada: Znanstveno-istraživački rad

Naziv diplomskog rada: je prihvaćena od strane Povjerenstva za diplomske radove Kineziološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u akademskoj godini 2023./2024., dana 17. siječnja 2024.

Mentor: izv. prof. dr. sc. Tatjana Trošt Bobić

Utjecaj statina na razvoj tendinopatija. Sustavni pregled literature.

Dorian Blašković, 0248067280

Sastav Povjerenstva za ocjenu i obranu diplomskog rada i diplomskog ispita:

1. izv. prof. dr. sc. Tatjana Trošt Bobić Predsjednik – mentor
2. izv. prof. dr. sc. Marija Rakovac član
3. izv. prof. dr. sc. Lidija Petrinović član
4. izv. prof. dr. sc. Cvita Gregov zamjena člana

Broj etičkog odobrenja:

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kineziološkog fakulteta,

Horvaćanski zavoj 15, Zagreb

BASIC DOCUMENTATION CARD

DIPLOMA THESIS

University of Zagreb
Faculty of Kinesiology
Horvacanski zavoj 15, 10000 Zagreb, Croatia

Title of study program: Kinesiology; course Kinesiology in Education and Kinesitherapy

Type of program: University

Level of qualification: Integrated undergraduate and graduate

Acquired title: University Master of Kinesiology in Education and Kinesitherapy

Scientific area: Social sciences

Scientific field: Kinesiology

Type of thesis: Scientific-research

Master thesis: has been accepted by the Committee for Graduation Theses of the Faculty of Kinesiology of the University of Zagreb in the academic year 2023/2024 on January 17, 2024

Mentor: Tatjana Trošt Bobić, PhD, assistant prof.

The influence of statins on the development of tendinopathy. A systematic literature review.

Dorian Blašković, 0248067280

Thesis defence committee:

- | | |
|--|--------------------------|
| 1. Tatjana Trošt Bobić, PhD, associate prof. | chairperson – supervisor |
| 2. Marija Rakovac, PhD, associate prof. | member |
| 3. Lidija Petrinović, PhD, associate prof. | member |
| 4. Cvita Gregov, PhD, associate prof. | substitute member |

Ethics approval number:

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of the Faculty of Kinesiology,
Horvacanski zavoj 15, Zagreb

Ovim potpisima se potvrđuje da je ovo završna verzija diplomskog rada koja je obranjena pred Povjerenstvom, s unesenim korekcijama koje je Povjerenstvo zahtijevalo na obrani te da je ova tiskana verzija istovjetna elektroničkoj verziji predanoj u Knjižnici.

Mentor:

izv. prof. dr. sc. Tatjana Trošt Bobić

Student:

Dorian Blašković

UTJECAJ STATINA NA RAZVOJ TENDINOPATIJA. SUSTAVNI PREGLED LITERATURE

SAŽETAK

Glavni cilj ovog preglednog rada bio je utvrditi postoji li utjecaj statina na mišićno-tetivni sustav, s naglaskom na potencijalne negativne efekte, poput tendinopatija. Iako su statini poznati po regulaciji kolesterola, istraživanja sugeriraju da mogu uzrokovati promjene na tetivama, što može rezultirati bolovima i smanjenom funkcionalnošću. Sustavni pregled temelji se na istraživanjima objavljenim na engleskom jeziku dok su se prilikom pretrage koristile ključne riječi „*Statin*“ AND „*Tendinopathy*“ za sve radove od 1980. do 2023. godine. Za potrebe ovog preglednog rada koristile su se dvije elektroničke baze podataka: PubMed i Google Scholar. Analizirane studije pokazale su raznolikost u populaciji, ali nisu jasno identificirale ključne faktore za pojavu tendinopatija. Iako su istraženi različiti tipovi statina, nije dokazana dosljedna povezanost s tendinopatijama. U većini istraživanja, primijećene su negativne promjene na tetivama, osobito na Ahilovoj tetivi, no samo su dvije studije pokazale statistički značajne rezultate. Dok su neka istraživanja istaknula negativne posljedice korištenja ovog lijeka, druga su naglasila i pozitivne učinke statina na mišićno-tetivni sustav. Važno je napomenuti da su istraživanja na životinjama također relevantna za bolje razumijevanje ove problematike. Sustavni pregled literature ističe potrebu za individualiziranim pristupom u propisivanju statina te praćenju zdravlja mišićno-tetivnog sustava pacijenata. Očekuje se da će rezultati istraživanja doprinijeti boljem razumijevanju rizika i koristi primjene statina u kliničkoj praksi, s potencijalnim poboljšanjem zdravstvene skrbi i kvalitete života pacijenata.

Ključne riječi : lijek za kardiovaskularne bolesti, tetiva, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin

THE EFFECT OF STATINS ON THE DEVELOPMENT OF TENDINOPATHY. SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

The main goal of this review paper was to determine whether there is an impact of statins on the muscle-tendon system, with an emphasis on potential negative effects, such as tendinopathy. Although statins are known to regulate cholesterol, research suggests they can cause changes in the tendons, which can result in pain and reduced functionality. The systematic review is based on research published in English. The keywords "Statin" AND "Tendinopathy" were used during the search for all papers from 1980 to 2023. For the purposes of this review paper, two electronic databases were used: PubMed and Google Scholar. The analyzed studies showed diversity in the population but did not clearly identify the key factors for the occurrence of tendinopathy. Although different types of statins have been investigated, no consistent association with tendinopathies has been demonstrated. In most studies, negative changes in the tendons, especially the Achilles tendon, were observed, but only two studies showed statistically significant results. While some studies have highlighted the negative effects, others have also highlighted the positive effects of statins on the musculoskeletal system. It is important to note that research on animals is also relevant for a better understanding of this issue. A systematic review of the literature highlights the need for an individualized approach in prescribing statins and monitoring the health of the musculoskeletal system of patients. The results of the research are expected to contribute to a better understanding of the risks and use of statin administration in clinical practice, with the potential improvement of health care and quality of life of patients.

Key words: medicine for cardiovascular diseases, tendon, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. CILJEVI I HIPOTEZE	3
3. METODE RADA	4
3.1. Strategije pretraživanja literature	4
3.2. Kriterij uključivanja i isključivanja studija	4
3.3. Odabir radova	5
3.4. Procjena metodološke kvalitete	7
4. REZULTATI	10
4.1. Karakteristike radova	10
5. SAŽETAK REZULTATA	18
6. RASPRAVA	20
7. ZAKLJUČAK	23
8. LITERATURA	24

1. UVOD

Kardiovaskularne bolesti, bolesti koje zauzimaju prvo mjesto po pitanju mortaliteta u cijelom svijetu mogu se javiti u različitim oblicima. Bolesti srčanog mišića odnosno krvožilnog sustava koji je zadužen za opskrbu samog srca, mozga i ostalih vitalnih organa čovjeka predstavljaju širu sliku dok se konkretne bolesti mogu manifestirati na različite načine. Različiti su pristupi u tretiranju kardiovaskularnih bolesti pa se tako koriste: beta-blokatori (*eng. beta-blockers*) u slučaju samog infarkta miokarda, dugoročno liječenje postojeće vaskularne bolesti u kontekstu dovođenja životnog stila pojedinca pod kontrolu te bihevioralnih promjena uz upotrebu farmakoloških sredstava, invazivne intervencije poput: upotrebe koronarne *premosnice* (*eng. coronary artery bypass graft*) i perkutana transluminalna koronarna angioplastika (*eng. percutaneous transluminal coronary angioplasty*) te različite farmakološke intervencije među kojima je u konačnici i lijek statin Gaziano, T., i sur. (2006).

Statin je vrsta lijeka koji je postao temelj za terapiju u slučaju potrebe za prevencijom razvoja, ali i samog liječenja kardiovaskularnih bolesti radi njegove sposobnosti smanjenja rizika od srčanih udara, moždanih udara i ostalih vaskularnih tipova komorbiditeta. Pokazao je iznimno pozitivan utjecaj u tretiranju povišenih razina kolesterola u krvi, hiperlipidemije, točnije snižavanju razina LDL kolesterola (*eng. Low-density lipoprotein*) te koncentracija triglicerida dok istovremeno omogućava povećanje razine HDL kolesterola (*eng. High-density lipoprotein*) Sizar, O. i sur. (2023).

Uslijed određenih nejasnoća u rezultatima do sad provedenih istraživanja o posljedicama korištenja statina, postavlja se pitanje koje su potencijalne negativne posljedice na organizam.

Lokomotorni sustav ključan je za kretanje i funkcionalnost tijela, predstavlja kompleksnu mrežu mišića, kostiju, zglobova i drugih tkiva koja omogućuju pokretljivost i podržavaju tjelesnu strukturu. Očuvanje zdravlja lokomotornog sustava od iznimne je važnosti za opću dobrobit i kvalitetu života pojedinca, a u ovom preglednom radu dovodi se u pitanje sigurnost odnosno zdravlje tetiva uslijed izloženosti djelovanju lijeka statina.

Studije su sugerirale da bi lijek statin, osim svoje primarne uloge u regulaciji kolesterola, mogao imati raznolike efekte na mišićno-tetivni sustav. Ovi efekti obuhvaćaju mogućnost mišićnih nuspojava, poput miozitisa i mialgije ali i tendinopatije što može rezultirati bolovima u mišićima i smanjenom funkcionalnošću Selva-O'Callaghan, A. i sur. (2018).

Važno je napomenuti kako jedan od problema leži u činjenici što veliki broj ljudi ne prijavljuje sve simptome povezane s korištenjem statina (poput tetivnih manifestacija) nadležnim institucijama. To može potencijalno dovesti do vrlo slabe informiranosti doktora koji će u budućnosti prepisivati taj lijek te samih pacijenata koji ga u konačnici i konzumiraju de Oliveira i sur. (2015) prema Chazerain i sur., (2001), Mansi i sur., (2013), Marie i Noblet, (2009), Nesselroade i Nickels, (2010), Rubin i sur., (2011), Savvidou i Moreno, (2012).

Kroz ovaj sustavni pregled literature cilj je analizirati koliko bi uistinu statin mogao biti uzročnik tetivnih manifestacija tipa tendinopatija. Gotovo sve analizirane studije bavile su se praćenjem ispitanika koji su dio opće populacije te su se njihovi podaci u najvećoj mjeri prikupljali iz velikih nacionalnih medicinskih baza podataka.

U analiziranim studijama prevladava heterogenost po pitanju populacije i njihove kronološke dobi te spola. Međutim, niti dob niti spol ispitanika još uvijek se ne smatraju relevantnim faktorima utjecaja pojavnosti tendinopatija uslijed uzimanja statina. Isto tako lijek statin vrlo je često diferenciran pa se u tom kontekstu spominju vrste kao što su: simvastatin, atorvastatin te rosuvastatin. Dio provedenih istraživanja ne ukazuje na utjecaj određene vrste statina na pojavnost tetivnih manifestacija tipa tendinopatija. Ipak, u radu Marie, I. i sur (2008), takvim se pokazao atorvastatin. Literatura ujedno ukazuje i na određene nejasnoće. Komorbiditeti tipa hiperlipidemija te dijabetes kod određenih ispitanika iz ne konkretno razjašnjenih razloga prekrivaju potencijalno štetno djelovanje lijeka statina Lin, T. T., i sur. (2015).

Dosadašnje prikupljanje saznanja o ovoj problematici u najvećoj je mjeri bilo usmjereno prema negativnim posljedicama koje se manifestiraju uslijed konzumacije lijeka statina. Međutim, u se literaturi pojavljuju i druga krajnosti u obliku pozitivnih učinaka lijeka statina na mišićno – tetivni sustav čovjeka. Nedosljednost rezultata istraživanja ukazuje na potrebu za sustavnim pregledom literature.

Očekuje se da će rezultati ovog istraživanja pridonijeti boljem razumijevanju rizika i koristi povezanih s primjenom statina u kliničkom kontekstu, što bi moglo imati značajan utjecaj na zdravstvenu skrb i kvalitetu života pacijenata.

2. CILJEVI I HIPOTEZE

Cilj ovog rada je sistematizirati dosadašnja saznanja o tome da li i uolikoj mjeri konzumacija lijeka statina može utjecati na strukturne promjene na tetivama. U kvalitativnu analizu ovog sustavnog pregleda literature uključena su sva istraživanja koja promatraju utjecaj statina kao potencijalnog uzročnika na pojavnost tetivnih manifestacija tipa tendinopatija. Također ovim pregledom literature potrebno je proširiti sliku o trenutno dosta zanemarivanom riziku po pitanju konzumacije lijeka statina koji ako se ostvari može u velikoj mjeri dodatno narušiti zdravstveni status pojedinca.

Hipoteza: Konzumacija lijekova iz skupine statina ima negativan utjecaj na strukturu tetiva te je uzročnik tendinopatija.

3. METODE RADA

Sustavna analiza odnosno pregled dostupne literature za potrebe ovog rada proveden je prema službenim uputama koje su određene za izradu sustavnih meta-analiza i preglednih radova: „*The preferred Reporting items for Systematic reviews and Meta – Analyses (PRISMA) statement*“ – PRISMA 2020 (Page i sur., 2021.)

3.1. Strategije pretraživanja literature

Proces pregleda dostupne literature proveden je u elektronskim bazama podataka PubMed i Google Scholar. Pretraživanje je izvršeno u prosincu 2023. godine. Pretraga unutar navedenih baza podataka provedena je koristeći se određenim ključnim riječima u tražilicama istih – „*Statin*“ AND „*Tendinopathy*“. Prilikom pretrage elektronskih baza podataka nije se koristio filter razvrstavanja radova zbog generalno manje dostupnosti dosadašnjih istraživanja na tu temu. Kod pročitanih studija u cijelosti naknadno se izvršavala provjera referenci korištenih za njihovu izradu. U konačnici pretraga literature završena je sa 57 studija iz dviju korištenih elektronskih baza podataka.

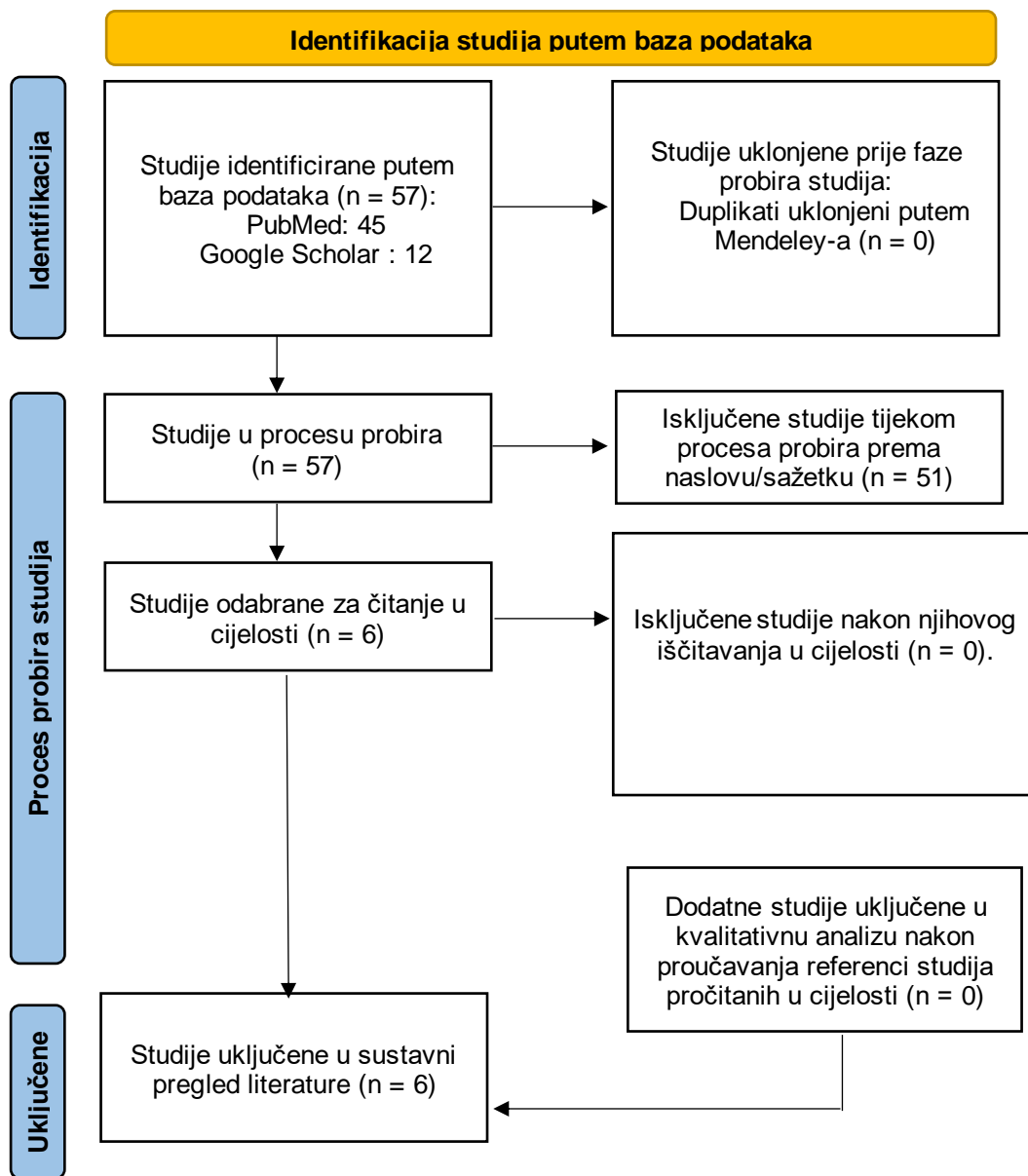
3.2. Kriterij uključivanja i isključivanja studija

Kao što je ranije navedeno u sustavni pregled literature uvrštene su sve dostupne studije neovisno o vremenu objave s obzirom na manju dostupnost. U kontekstu vrsta studija, poželjne su one koje spadaju u skupinu randomiziranih kontroliranih studija. S obzirom na nedostupnost navedenih vrsta studija, pažnja se usmjerila prema retrospektivnim studijama, studijama presjeka (*eng. Cross-sectional study*) te kohortnim studijama (*eng. Cohort study*). Uzorak ispitanika kod uključenih studija sačinjavale su odrasle osobe koje su dio opće populacije a imale su razvijenu tendinopatiju bilo koje vrste. Također najčešća karakteristika skupina ispitanika analiziranih studija bila je upotreba lijeka statina kroz minimalni period od jedne godine. Radovi uključeni u sustavni pregled morali su biti u formatu cjelovitog teksta i protokola istraživanja isključivo na engleskom jeziku.

Jedini kriteriji za isključivanje iz sustavnog pregleda literature s obzirom na malu istraženost ove problematike bio bi ukoliko su po svojoj vrsti bile studije slučaja (*eng. Case report*) ili studije na životinjama.

3.3. Odabir radova

Radovi su odabrani izborom autora uz dodatne konzultacije s mentorom. Istraživanje dvije elektronske baze podataka rezultiralo je pronalaskom ukupno njih 57. Uvrštavanjem pronađenih radova u citatni program Menedeley nisu pronađeni duplikati. 57 studija u procesu probira najprije se diferenciralo na temelju naslova i sažetka. Ukoliko su studije u svojem naslovu sadržavali ključnu riječi “ruptura” bile bi isključene, također bi se studija isključila ukoliko je intervencija pojedine studije bila usmjerena prema životinjama. Nakon izvršenog probira prema navedenom kriteriju, 51 studija isključena je iz daljnjih postupaka. U kvalitativnu metodološku analizu uvršteno je 6 studija nakon cjelovitog iščitavanja. Postupak razvrstavanja studija odnosno njihovo uključivanje i isključivanje prikazano je u grafičkom prikazu PRSIMA dijagrama (Slika 1). (Moher i sur., 2009)



Slika 1. Prisma dijagram tijekom sustavnog pretrage literature. Prilagođeno prema „the prisma 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews”, Page i sur., 2021, systematic reviews (<https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>)

3.4. Procjena metodološke kvalitete

Procjena metodološke kvalitete radova provedena je na temelju popisa kriterija koji su navedeni i objašnjeni na *JBI Critical appraisal tools* popisu kriterija (*The Joanna Briggs Institute, posljednje ažuriranje, 2022.*) te temeljem kriterija koji su isključivo namijenjeni za provjeru kvalitete kohortnih studija te studija presjeka (čiji su se kriteriji koristili za metodološku analizu i retrospektivnih studija). Popisi kriterija metodološke kvalitete prikazani su u tablici (Tablica 1) za kohortne studije te popis kriterija za procjenu metodološke kvalitete za studije presjeka (i retrospektivnih studija) (Tablica 3). Navedeni kriteriji za određivanje metodološke kvalitete izabranih studija okarakterizirani su ocjenama. Ocjene ujedno predstavljaju i pojedino pitanje od 1-8 (za studije presjeka i retrospektivne studije) i od 1-11 (za kohortne studije). Ukoliko su odgovori na pitanja „DA“ dodjeljuje se po jedan bod za svako pitanje, ukoliko je odgovor na pitanje sa „NE“, „NIJE PRIMJENJIVO“ ili „NEJASNO“ ne dodjeljuje se niti se oduzima bod. Bodovi studije zbrojeni su i podijeljeni sa brojem pitanja te se u konačnici u određenom postotku dobiva metodološka kvaliteta studije. Dobiveni rezultati biti će sistematično prikazani u tablične prikaze s obzirom na parametre korištenja lijeka statina i njihov eventualni utjecaj na pojavnost tendinopatije.

KRITERIJ	DA	NE	NEJASNO	NIJE PRIMJENJIVO
1. Jesu li kriteriji za uključivanje u uzorak bili jasno definirani?				
2. Jesu li predmeti istraživanja i okruženje detaljno opisani?				
3. Je li izloženost izmjerena na valjan i pouzdan način?				
4. Jesu li objektivni, standardni kriteriji korišteni za mjerenje stanja?				
5. Jesu li identificirani zbunjujući čimbenici?				
6. Jesu li navedene strategije za rješavanje zbunjujućih čimbenika?				
7. Jesu li ishodi izmjereni na valjan i pouzdan način?				
8. Je li korištena odgovarajuća statistička analiza?				

Tablica 1. Popis kriterija korištenih u procjeni kvalitete metodološke izrade uključenih studija presjeka te retrospektivnih studija.

STUDIJA	PITANJE								UKUPNO %
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Marie, I. i sur. (2008)	DA	DA	DA	DA	DA	NIJE PRIMJENJIVO	DA	NEJASNO	75%
Albers Sophie, I. i sur. (2016)	DA	DA	NE	NE	DA	NE	NE	NEJASNO	37,5%
de Sá, A. i sur. (2018)	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	100%

Tablica 2. Prikaz analiziranih studija presjeka te retrospektivnih studija

KRITERIJ	DA	NE	NEJASNO	NIJE PRIMJENJIVO
1. Jesu li dvije skupine bile slične i regrutirane iz iste populacije?				
2. Jesu li izloženosti mjerene na sličan način kako bi se ljudi svrstali u izložene i neizložene skupine?				
3. Je li izloženost izmjerena na valjan i pouzdan način?				
4. Jesu li identificirani zbunjujući čimbenici?				
5. Jesu li navedene strategije za rješavanje zbunjujućih čimbenika?				
6. Jesu li grupe/sudionici bili slobodni od ishoda na početku studije (ili u trenutku izlaganja)?				
7. Jesu li ishodi izmjereni na valjan i pouzdan način?				
8. Je li vrijeme praćenja prijavljeno i dovoljno da bude dovoljno dugo za postizanje rezultata?				
9. Je li praćenje bilo dovršeno, a ako nije, jesu li razlozi gubitka praćenja opisani i istraženi?				
10. Jesu li korištene strategije za rješavanje nepotpunog praćenja?				
11. Je li korištena odgovarajuća statistička analiza?				

Tablica 3. Popis kriterija korištenih u procjeni kvalitete metodološke izrade uključenih kohortnih studija.

STUDIJA	PITANJE											UKUPNO %
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Lin, T. T., i sur. (2015)	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	NEJASNO	DA	90%
Eliasson, P. i sur. (2019)	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	NEJASNO	DA	90%
Kwak, D., i sur (2023)	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	NIJE PRIMJENJIVO	DA	90%

Tablica 4. Prikaz analiziranih kohortnih studija

4. REZULTATI

4.1. Karakteristike radova

Slika 1. prikaz je prve faze sustavnog pregleda dostupne literature u kojoj je identificirano 57 studija nakon pretraživanja elektronskih baza podataka PubMed i Google Scholar. U završnu, kvalitativnu analizu uvršteno je 6 studija koje su odgovarale ranije određenim kriterijima uključivanja. U 6 studija koje su izabrane za detaljnu kvalitativnu analizu istraživao se lijek statin odnosno utjecaj njegove konzumacije na potencijalan razvoj nekih od oblika tendinopatija.

Većina analiziranih studija svoju pažnju isključivo je usmjeravala prema konzumaciji statina od minimalno 1 godine kao mogući rizik od razvoja nekog od oblika tendinopatija. Niti jedna se studija nije egzaktno držala jednog tipa tendinopatije već se više generaliziralo s eventualnim napomenama koji bi dijelovi ljudskog lokomotornog sustava mogli biti najviše zahvaćeni. Po pitanju odabira ispitanika svih 6 analiziranih studija bile su dosta homogenizirane. Svaka od 6 studija prikupljala je podatke iz nacionalnih službi za zdravstveno osiguranje kao npr. u radu Kwaka, D. i sur. (2023) ili iz nacionalnih farmakovigilancija kao u radu Marie, I. i sur. (2008).

Također analizirane studije u svojim postupcima primarno su bile usmjerena prema skupini opće populacije žena i muškaraca sa povećom heterogenošću kada su u pitanju godine ali u konačnici nije određeno kao jedna od utjecajnih varijabli na konačne ishode. Uz starosnu dob ispitanika istraživači su pratili varijable kao što su vrsta statina koji se koristi, kumulativne doze statina koje su najčešće diferencirane kao male, srednje i velike doze. Intervencije analiziranih studija su najčešće bile retrospektivno prikupljanja informacija iz nacionalnih baza podataka

ili prospektivno praćenje kroz određeni niz godina te isključivanje i uključivanje ispitanika prema zadanim kriterijima kao što su već ranije prisutne tendinopatije, konzumacije nekih drugih, za zdravlje tetiva potencijalno opasnih lijekova poput kortikosteroida ili prisutnost određenih komorbiditeta koji bi također mogli ulaziti u kategoriju zbunjujućih čimbenika. Intervencije koje su za veću metodološku kvalitetu bile poželjne primjenjivale su se u studijama de Sá, A. i sur. (2018) gdje se koristila radiološka metoda ultrazvuka na Ahilovoj tetivi ili u studiji Eliasson, P. i sur. (2019) gdje se uz opservacijski dio na dvije nezavisne kohorte provela i *in vitro* histološka pretraga na fibroblastima tetive *m. semitendinosus* kod pacijenata s ozljedom prednje ukrižene sveze koljenog zgloba koji će biti podvrgnuti rekonstrukciji istog.

Narativna sinteza studija koje su uključene u analizu metodološke kvalitete biti će prikazana u tablicama. Točnije, za svaku studiju provedenu kroz postupak analize po zadanim kriterijima tablično će se prikazati ključni podaci kao što su : vrsta studije, karakteristike skupina ispitanika prema dobi, spolu, visini i težini (ukoliko su unutar analizirane studije podaci prikazani), provedena intervencija, praćeni ishod studije, protokol provedenog testiranja (ukoliko je studija sadržavala provedbu određenog testiranja) i naposljetku dobiveni rezultati odnosno saznanja. Ispod tablice navedena je legenda s korištenim kraticama u tabličnom prikazu.

Tablica 5. Izdvojeni relevantni podaci studija koje su zadovoljile kriterije za ulazak u kvalitativnu analizu

STUDIJA	DIZAJN STUDIJE	KARAKTERISTIKE ISPITANIKA INTERVENCIJSKE GRUPE	INTERVENCIJA	PRAĆENI ISHOD	PROTOKOL TESTIRANJA	REZULTATI
Marie, I. i sur. (2008)	RCS	n= 96 (Ž=29, M=67) Mdn. god. = 56 Dijabetes (Mdn. 7.3) Hyperuricemia (Mdn. 5.2) Fizički napor (Mdn. 15.6.) Povijest tetivnih poremećaja (Mdn. 11.5)	Retrospektivno prikupljanje spontanih slučajeva statin povezanih tetivnih manifestacija od 1990. do 2005. iz baze podataka Francuske farmakovigilancije	tendinitis, ruptura tetive, specifični simptomi : eritema, oticanje, palpatorna osjetljivost, "krutost", vrsta statina, doza statina, utjecaj popratnih lijekova.	Nakon retrospektivne selekcije, 96 ispitanika podvrgnuto standardiziranom upitniku (spol, dob, povijest bolesti s naglaskom na prijašnje tendinopatije te komorbiditete koji bi potencijalno mogli biti remeteći faktor te konzumacija drugih sličnih lijekova.	63 ispitanika sa tendinopatijom. Unutar cijele populacije ispitanika te velikog spektra identificiranih mjesta nastanka 52,1% njih imalo je tetivne manifestacije na Ahilovoj tetivi. Atrovastatin pokazao se kao vrsta lijeka koja je u najvećoj mjeri bila povezana sa pojavnosti tendinopatija. Kod 100% ispitanika (n=7) kod kojih se ukinula terapija, nakon povratka na istu ponovno su zadobili simptome.

STUDIJA	DIZAJN STUDIJE	KARAKTERISTIKE ISPITANIKA INTERVENCIJSKE GRUPE	INTERVENCIJA	PRAĆENI ISHOD	PROTOKOL TESTIRANJA	REZULTATI
Lin, T. T., i sur. (2015)	COH	n = 498 687 (Ž= 245 277, M= 253 401) Mean God. 48.8 ± 14.0 SD Dijabetes n=470 287 Hiperlipidemija n=437 057	Iz baze podataka nacionalnog zdravstvenog osiguranja Taiwana 1 000 000 slučajno odabranih sudionika. Primarno istraživanje utjecaja dijabetesa i hiperlipidemije na razvoj RCD (engl. <i>rotator cuff disease</i>) Klasifikacija bolesti provedena putem ICD - 9.	Pojavnost RCD uslijed dijabetesa i hiperlipidemije. Praćenje statin povezanih tetivnih manifestacija, vrste statina te kumulativne doze statina.	498 687 ispitanika praćeno je 11 godina. Vezano na statin, podaci o prepisivanju recepata za upotrebu prikupljeni su iz ambulantnih i bolničkih zapisa. Ispitanici neovisno o komorbiditetu dijabetes ili hiperlipidemija bili su dodatno raspoređeni u skupine korisnika i nekorisnika statina na temelju broja kumulativnih dana konzumacije statina. (>28, <28 dana)	Korisnici statina imali su statistički značajno manji rizik za razvoja RCD u odnosu na ne korisnike statina.

STUDIJA	DIZAJN STUDIJE	KARAKTERISTIKE ISPITANIKA INTERVENCIJSKE GRUPE	INTERVENCIJA	PRAĆENI ISHOD	PROTOKOL TESTIRANJA	REZULTATI
Albers Sophie, I. i sur. (2016)	CSS	Ispitanici s tendinopatijom n= 126 Mean god. = 46	Određivanje prevalencije i incidencije tendinopatija donjih ekstremiteta kod opće populacije.	Utjecaj godina, spola, sistemskih kortikosteroida, fluorokinolona ili statina do 6 mjeseci prije dijagnoze.	Iz e-baze podataka akademske opće prakse te dostupnih 10 500 registriranih pacijenata upotrebom ICPC dobiveno je 1091 podudaranje iz kojeg je u konačnici izdvojeno 126 slučajeva tendinopatija donjih ekstremiteta (aduktor, bolni sindrom velikog trohantera, "skakačko koljeno", Ahilova tendinopatija, plantarni fascitis). Usporedba se vršila sa općom populacijom.	Nije bilo statistički značajnih razlika između ispitanika sa tendinopatijom i ispitanika opće populacije s obzirom na dob, spol, konzumaciju lijekova ili prisutnim komorbiditetom. Prevalencija od 11.83 na 1000 osoba-godina. Incidencija od 10.52 na 1000 osoba-godina. Kod ispitanika sa nekim od oblika tendinopatija (n=126), njih petnaest (n=15) konzumiralo je lijek statin što nije bilo statistički značajno o odnosu na ukupnu populaciju ispitanika koji su koristili neke od antilipemičkih lijekova.

STUDIJA	DIZAJN STUDIJE	KARAKTERISTIKE ISPITANIKA INTERVENCIJSKE GRUPE	INTERVENCIJA	PRAĆENI ISHOD	PROTOKOL TESTIRANJA	REZULTATI
de Sá, A. i sur. (2018)	CSS	n=66 (Ž = 8, M=58) 66 ± 9 god. BMI = 27 ± 3.7 Razina tjelesne aktivnosti (IPAQ) : niska, umjerena, visoka = 7, 31, 28	Regrutacija korisnika statina iz programa kardiovaskularne rehabilitacije centra za kardiovaskularno zdravlje. Istraživanje utjecaja indeksa tjelesne mase te konzumacije lijeka statina na strukturu Ahilove tetive upotrebom radiološke metode ultrazvuka.	Promjene poprečnog presjeka i longitudinalne (Type 1 Echo) organizacije kolagena Ahilove tetive.	Ispitanik leži na trbuhu sa stopalima učvršćenim zbog stabilizacije Ahilove tetive. Snimanje obje, lijeve i desne strane. Upotreba sonde od 10 MHz koja je povezana na robotski uređaj koji je dodatno pričvršćen. Snimanje nije direktno izvršavao istraživač.	Srednja vrijednost od 4,5 godina konzumacije statina nije bila u korelaciji sa promjenama na poprečnom presjeku tetive. Korisnici statina u prosjeku stariji ali bez značajne korelacije sa promjenama na poprečnom presjeku i longitudinalnom (Type 1 Echo) organizacijom kolagena. Indeks tjelesne mase u negativnoj je korelaciji sa longitudinalnom (Type 1 Echo) organizaciji kolagena najviše kod ispitanika karakteriziranih kao pretilim. Kod korisnika lijeka statina nisu se pokazale statistički značajne promjene kod poprečnog presjeka tetive te njezine longitudinalne (Type 1 Echo) organizacije kolagena.

STUDIJA	DIZAJN STUDIJE	KARAKTERISTIKE ISPITANIKA INTERVENCIJSKE GRUPE	INTERVENCIJA	PRAĆENI ISHOD	PROTOKOL TESTIRANJA	REZULTATI
Eliasson, P. i sur. (2019)	COH	<p>2 nezavisne kohorte Švedske populacije</p> <p>Ž = 52 220 (19 323 korisnika statina, 32 987 ne korisnika)</p> <p>M= 40 713 (17 854 korisnika statina, 22 859 ne korisnika statina)</p>	<p>Istraživanje povezanosti konzumacije lijeka statina u kohorti sa pojavnosti različitih tetivnih manifestacija kod dviju nezavisnih kohorta.</p> <p>Eksperimentalno razumijevanje patogeneze statin izazvane tendinopatije kroz „3D Cell Culture Model“</p>	<p>Pojavnost tendinopatija na temelju vrste i doze statina.</p> <p>Pojavnost određene vrste tendinopatije.</p> <p>Izolirano praćenje simvastina kroz histološku analizu.</p>	<p>Opservacijski dio temeljio se na usporedbi dviju nezavisnih kohorti raspodjelom na korisnike i ne korisnike lijeka statina te razlike u pojavnosti tendinopatija.</p> <p>Eksperimentalni dio temeljio se na provedbi in vitro (laboratorijske) studije na tetivi <i>m.semitendinosus</i>. Za istraživanje se koristio simvastatin.</p>	<p>Kod korisnika lijeka statina potvrđen je veći rizik za pojavnost tendinopatija.</p> <p>Kod muškaraca je povećani veći relativni rizik u slučaju konzumacije rosuvastatina.</p> <p>Nema statističkih značajnih razlika ovisno o vrstu i ukupnoj dozi konzumacije statina.</p> <p>Nakon provedbe in vitro (laboratorijske) studije utvrdilo se da je došlo do redukcije u maksimalnoj sili, redukcije krutosti tetive te do redukcije materijalnih svojstva, vršnog stresa i elasticiteta.</p> <p>Isto tako došlo je do povećanja MMP-1 te MMP-13 koji imaju ulogu u razgradnji kolagena tip 1 i tip 2.</p>

STUDIJA	DIZAJN STUDIJE	KARAKTERISTIKE ISPITANIKA INTERVENCIJSKE GRUPE	INTERVENCIJA	PRAĆENI ISHOD	PROTOKOL TESTIRANJA	REZULTATI
Kwak, D., i sur (2023)	COH	Cijela kohorta (n=594 130) Povezana kohorta (n=252 204) Korisnici statina (n= 84 102) Kontrolna skupina, ne korisnici statina (n= 168 204)	Istraživanje mogućeg rizika konzumacije lijeka statina za pojavnost tendinopatija na temelju podataka iz baze nacionalne službe za zdravstveno osiguranje Republike Koreje od 2002. do 2015. godine	Pojavnost tendinopatija (trigger finger, radial styloid tenosynovitis, tendinopatija ramenog obruča, tendinopatija lakta, Ahilova tendinopatija) na temelju vrste statina te na temelju kumulativne doze statina.	Iz baze podataka prikupljeno gotovo milijun ispitanika (n=979 390). n=385 260 isključenih ispitanika zbog: <20 godina u 2002. godini, propisan lijek statin 2002. godine, reumatoidni artritis, nedostatak informacija ili pogreške. n=594 130 uključenih ispitanika. Od 2002. godine praćenje vrste statina, kumulativne doze statina te vrste tendinopatija sve do evaluacije podataka u 2015. godini.	Statistički značajno veći rizik za razvoj tendinopatija kod korisnika statina u odnosu na ne korisnike statina. Neovisno o vrsti statina, korisnici istoga i dalje imaju statistički značajno veći rizik od pojavnosti tendinopatija u odnosu na ne korisnike statina. Neovisno o kumulativnoj dozi statina, korisnici istoga i dalje imaju statistički značajan rizik za razvoj tendinopatija.

5. SAŽETAK REZULTATA

Temeljem metodološke analize određenih studija može se uočiti utjecaj konzumacije lijeka statina na pojavnost tetivnih manifestacija tipa tendinopatija. Od ukupno 6 studija uključenih u procjenu metodološke kvalitete koje su za svoj cilj imale utvrditi postoji li rizik za nastanak tendinopatija uslijed konzumacije lijeka statina, 3 studije (Marie, I. i sur. 2008, Lin, T. T., i sur. 2015 i Kwak, D., i sur 2023) pratile su određene (Francuska, Taiwan, Republika Koreja), mnogobrojne populacije kroz duži niz godina bilo prospektivno ili retrospektivno. Isto tako ovim studijama je zajedničko da su se svi podaci prikupljali iz velikih nacionalnih baza podataka. Studije autora Albers Sophie, I. i sur. 2016 i de Sá, A. i sur. 2018 također su podatke prikupljale iz velikih nacionalnih baza podataka ali su se zaključci donosili na temelju utvrđenog stanja u jednoj vremenskoj točki. Eliasson, P. i sur. (2019) uz opservacijski dio na dvije nezavisne kohorte, pažnju su također usmjerili prema otkrivanju patoloških procesa koji se odvijaju na tetivi uslijed primjene lijeka statina putem histološke analize. Za razliku od ostalih, studija Lin, T. T., i sur. 2015. primarni je cilj imala na istraživanju utjecaja dijabetesa i hiperlipidemije na razvoj patoloških stanja ramenog obruča (*eng. Rotator cuff disease*) te se nastavno na to pratio i lijek statin kao potencijalni uzročnik navedenog. Studija Marie, I. i sur. 2008., razvrstavanjem ispitanika u proces je u konačnici uključila njih 96. Ispostavilo se da je 66 % ispitanika razvilo tendinopatiju uslijed konzumacije lijeka statina dok su ostali ispitanici razvili tendinopatiju s naknadnom rupturom ili „de novo“ rupturom. Isto tako tendinopatija Ahilove tetive bila je najzastupljenija dok su se generalno tetivne manifestacije u najvećoj mjeri događale kod ispitanika koji su konzumirali jednu od vrsta statina, Atorvastatin. Marie, I. i sur. 2008. zaključili su kako se može potvrditi povezanost na temelju vremenske veze između početka konzumacije lijeka te početka pojave prvih simptoma te da iste te manifestacije nisu doza zavisne. Zanimljiva saznanja utvrđena su kod autora Lin, T. T., i sur. 2015., koji su uslijed praćenja utjecaja dijabetesa i hiperlipidemije pratili i potencijalni utjecaj statina na razvoj bolesti ramenog obruča (*eng. Rotator cuff disease, RCD*). Uočilo se kako su korisnici statina, točnije rosuvastatina, simvastatina i kako navode, ostalih vrsta statina bili povezani sa manjim rizikom od razvoja RCD u usporedbi sa ne korisnicima te u konačnici zaključili kako je statin pozitivno utjecao s obzirom da su dijabetes i hiperlipidemija svojevrstni rizični čimbenici za razvoj tendinopatija. U istraživanju koje su proveli Albers Sophie, I. i sur. 2016., cilj je bio utvrditi prevalenciju i incidenciju tendinopatija donjih ekstremiteta kod Nizozemske opće populacije te kao sekundarni cilj utvrditi povezanost određenih faktora koji bi potencijalno mogli biti uzročnik među kojima je i sami lijek statin. Upotrebom *International Classification*

of Primary Care Codes (ICPC) iz populacije je izvučeno 126 slučajeva tendinopatija donjih ekstremiteta iz čega je u konačnici utvrđeno njih petnaest (n=15) koji su bili okarakterizirani kao korisnici statina. Autori su zaključili kako se ne radi o statistički značajnoj razlici u odnosu na druge ispitanike iz populacije koji su koristili neke od antilipemičkih lijekova. Vrlo obećavajuća saznanja ostvarila su novija istraživanja autora Eliasson, P. i sur. (2019) i Kwak, D., i sur (2023). Eliasson, P. i sur. 2019., uz opservacijski dio proveli su „in vitro“ laboratorijsku studiju na fibroblastima tetive *m.semitendinosus* kod 5 pacijenata za koje je predviđen odlazak na rekonstrukciju prednje ukrižene sveze. Tetiva je bila izložena jednoj vrsti statina, simvastatina. Provedbom histološke analize istraživači su došli do zaključka da je statin utjecao na smanjenje u maksimalnoj sili te redukciji krutosti (za pola bez promjena u poprečnom presjeku tetive) te je isto tako došlo do redukcije kod materijalnih svojstava tetive (gustoća, čvrstoća), vršnog stresa (otpornosti na silu) te kod elasticiteta (kod djelovanja neke sile na tetivu). Isto tako autori su zaključili kako je izlaganje tetive simvastatinu ostvarilo povećanje matriks metaloproteinaze (MMP), točnije povećanje MMP-1 čija je funkcija razgradnja kolagena tipa 1 te MMP-13 čija je funkcija razgradnja kolagena tipa 2. Kwak, D., i sur 2023., nakon kriterija isključivanja, <20 godina života u 2002., propisan statin u 2002., reumatoidni artritis te nedostatak informacija ili pogreške stvorili dvije kohorte, korisnike statina i kontrolnu skupinu. Uzimajući u obzir čimbenike poput godina, spola, dijabetesa, dislipidemije, upotrebe steroida te antibiotika doneseni su određeni zaključci. Statistički značajno veći rizik imali su korisnici statina, isto tako statistički značajno veći rizik imali su neovisno o kojoj se vrsti statina radi te statistički značajno veći rizik neovisno o kumulativnoj dozi statina, što je ujedno i potvrdilo da će i uslijed minimalne doze rizik postojati.

6. RASPRAVA

Provedena analiza metodološke kvalitete pojedinih studija na temu utjecaja lijeka statina na razvoj tetivnih manifestacija tipa tendinopatija dala je odgovore na neka pitanja, a isto tako prikazala kako još uvijek postoji dosta nejasnoća. Od 6 uključenih studija u kvalitativnu analizu, u samo dvije studije autora Eliasson, P. i sur. (2019) i Kwak, D., i sur (2023) dokazane su pretpostavke kako lijek statin ima negativne učinke na strukturu tetive odnosno može uzrokovati tetivne manifestacije tipa tendinopatije. Obje studije novijeg su datuma te su svoje postupke temeljile na dosadašnjim istraživanjima i saznanjima o utjecaju statina na razvoj tendinopatija. Eliasson, P. i sur. (2019) u opservacijskom dijelu svojeg istraživanja potvrdili su kako korisnici statina u odnosu na ne korisnike imaju povećani rizik od pojavnosti tendinopatija. Kao i u većini studija autori su zaključili kako ne postoje statistički značajne razlike kod razvoja tetivnih manifestacija ovisno o vrsti statina koja se koristi te kumulativnoj dozi lijeka. Drugi dio ove studije bio je eksperimentalni te se zapravo po prvi puta provela histološka analiza tetive kako bi se direktno pokušalo utvrditi postoji li uistinu negativan utjecaj statina na tetivu. Autori su u konačnici došli do vrlo važnih spoznaja gdje su nakon histološke analize tetive *m. semitendinosus* koju su izložili utjecaju jedne vrste statina, simvastatina zaključili kako je došlo do redukcije svih za normalno funkcioniranje tetive važnih karakteristika kao što su maksimalna sila, razina otpornosti na visoki stres, krutost te elasticitet. Isto tako do negativnih promjena došlo je kod matriks metaloproteinaze, iznimno važne skupine enzima koji imaju ključnu ulogu u razgradnji komponenata izvanstaničnog matriksa (Eliasson i sur., 2019). Došlo je do povećanja MMP – 1 zaduženog za razgradnju kolagena tipa 1 te MMP – 13 zaduženog za razgradnju kolagena tipa 2. Važno je napomenuti kako se radi o prvoj studiji ovakvog tipa dok su godinu dana ranije de Sá, A. i sur. 2018 objavili istraživanje u kojem su primijenili ultrazvuk kao alat kojim su pratili promjene u strukturi Ahilove tetive uslijed konzumacije lijeka statina. Autori su bili usmjereni prema longitudinalnoj organizaciji kolagena, u studiji karakteriziranog kao „Type 1 Echo“ te poprečnom presjeku Ahilove tetive. Unatoč konkretnoj eliminaciji faktora pristranosti u konačnici ipak nije identificiran utjecaj na promjene u poprečnom presjeku te longitudinalnoj „Type 1 Echo“ organizaciji kolagena. S obzirom da je predmet istraživanja bio i indeks tjelesne mase, istraživači su potvrdili kako rezultati koje su dobili govore o pretilosti kao svojevrsnom riziku za narušavanje strukture tetive dok konzumacija statina nije dovedena u korelaciju sa bilo kakvim promjenama. Dobivena saznanja ukazuju na važnost daljnjeg, preciznijeg proučavanja ovakvih procesa kao što su to učinili Eliasson, P. i sur. (2019) potpuno izolirajuću tetivu te direktno primjenjujući

rizični faktor od interesa. Nadalje interesantne informacije dobivene su u radu Lin, T. T., i sur. 2015. koji su pažnju usmjerili prema utjecaju dviju kroničnih nezaraznih bolesti, točnije dislipidemiji i dijabetesu kao potencijalnim uzročnicima razvoja bolesti ramenog obruča (*eng. Rotator cuff disease*). U područje interesa uključeno je i djelovanje samog lijeka statina na potencijalne promjene u strukturama tetive. Dobiiveni ishod išao je u korist statinu kao faktoru koji se u ovom kontekstu našao kao čimbenik od pomoći smanjivši rizik za razvoj RCD. To saznanje potvrđuje činjenicu kako se radi o vrlo učinkovitom i kvalitetnom lijeku kada su u pitanju navedeni tipovi komorbiditeta te da je samo potrebno povećavati svijest o nekim njegovim potencijalnim negativnim stranama. Albers Sophie, I. i sur. 2016 utvrđivali su prevalenciju i incidenciju tendinopatija donjih ekstremiteta, u kao drugi cilj se pratio mogući utjecaj nekih drugih faktora koji bi mogli biti rizični čimbenik za razvoj tendinopatija među kojima je bio svrstan i lijek statin. Iako su se pojavili ispitanici koji su razvili određene tendinopatije donjih ekstremiteta, nije bilo dovoljno slučajeva da bi u kontekstu utjecaja statina mogli govoriti o statističkoj značajnosti. Kroz detaljnu analizu svih 6 studija uključenih u kvalitativnu analizu jasno se može iščitati kako u slučaju potvrđenog negativnog utjecaja lijeka statina na razvoj tetivnih manifestacija tipa tendinopatija problem nije pronađen u dozama koje se konzumiraju a isto tako bez obzira što postoji široki spektar vrsta statina niti jedna od njih nije se pokazala kao statistički značajno najrizičnija po pitanju zdravlja tetive. Unatoč glavnom području promatranja, točnije utjecaju statina na pojavnost tendinopatija, u literaturi se kao potencijalni rizični čimbenik spominje i po pitanju ruptura tetiva. Beri, A. i sur. (2009) u svojoj studiji htjeli istražiti povezanost djelovanja lijeka statina i tetivnih manifestacija tipa rupture te su u konačnici zaključili kako ipak nema statističke značajnosti kada je riječ o toj mogućnosti. Ono što su također primijetili je da postoji veća vjerojatnost da nastanak rupture zadesi žensku populaciju te navode kako bi objašnjenje za to mogao biti negativan utjecaj hormona estrogena. Beri, A. i sur. (2009) prema Feingold, K. R. (1980) i Brady, P. S (1983) govore o inhibiciji mevalonata iz skupine terpenoida koji ima ulogu u posttranslacijskoj modifikaciji krucijalnih staničnih proteina što ako govorimo o inhibiciji u konačnici dovodi do inhibicije matriks metaloproteinaze za koju je poznato kako je potrebna u obnovi i remodelaciji oštećenih tetiva. Konkretnija saznanja ostvarili su de Oliveira i sur. (2015) i Kaleağasıoğlu, F. i sur. (2017) provodeći svoja istraživanja na životinjama točnije štakorima. de Oliveira i sur. (2015) u svojoj studiji između ostalog prateći promjene na epitenonu Ahilove tetive, sloju koji obavlja vanjsku površinu tetive, uslijed izlaganja dviju vrsti statina odnosno atorvastatina te simvastatina uočili kako je došlo do statistički značajne redukcije u debljini istog u odnosu na kontrolnu skupinu. Također dokučili su kako je došlo do značajnih negativnih promjena u organizaciji kolagena u

odnosu na kontrolnu skupinu osim skupini S-20 odnosno onoj koja je bila izložena dozi od 20mg simvastaina. Nastavno na to uočen je negativan trend kod biomehaničkih karakteristika tipa maksimalnog mogućeg stresa kojeg tetiva može podnijeti. Još jedna studija novijeg datuma Kaleağasioğlu, F. i sur. (2017) bavila se praćenjem promjena koje se događaju kod životinja uslijed izlaganja statinu. U odnosu na prijašnju studiju gdje su pratili utjecaj dvije vrste statina u ovoj se pratio još i rosuvastatin no kao što je i ranije kazano nije činilo značajne razlike kada je u pitanju vrsta lijeka. Autori su uočili kako je došlo do statistički značajnih negativnih posljedica po Ahilove tetive u kontekstu pojavnosti tendinopatija te pogoršanja biomehaničkih svojstava same tetive u odnosu na kontrolnu skupinu. Ono što je kod Kaleağasioğlu, F. i sur. (2017) bilo zanimljivo je kako su u svojem istraživanju i pratili biomehanička svojstva tibie kao na primjer otpornost na silu koja prouzrokuje kompletnu frakturu tibie, otpornost na silu koja uzrokuje trajna oštećenja tibie i otpornost na sile koje mogu potencijalno dovesti do deformacija te uočili pozitivno djelovanje statina. Analizirajući studije koje su se bavile proučavanjem mogućeg utjecaja lijeka statina na pojavnost tetivnih manifestacija tipa rupture može se vidjeti kako definitivno rizik postoji neovisno o dozi i vrsti koja se koristi ali ruptura je stanje do kojeg može doći uslijed upale pa je iz tog razloga važno usmjeriti pažnju prema tendinopatijama. Potrebno je i dalje proučavati utjecaj statina i bolje shvatiti samu fiziološku pozadinu nastanka tendinopatija uslijed upotrebe statina randomiziranim kontroliranim studijama kako bi se mogli donositi još konkretniji zaključci.

7. ZAKLJUČAK

Provedeni sustavni pregled literature imao je za cilj da se prouče trenutna saznanja o potencijalnim popratnim negativnim učincima na zdravlje tetiva kada je u pitanju konzumacija lijeka statina u svrhu poboljšanja zdravlja i očuvanja kvalitete života kod određenih bolesti. Činjenica je kako je lijek statin danas od velike koristi kada se radi o snižavanju razina kolesterola u krvi točnije ublažavanja komplikacija koje sa sobom nosi bolest tipa hiperkolesterolemije. Unatoč njegovoj efikasnosti kod navedenog problema popraćen je, između ostaloga i raznim kontraindikacijama u tetivno – mišićnom sustavu čovjeka. U analiziranim studijama djelomično su potvrđene pretpostavke kako uistinu postoji rizik od pojavnosti tetivnih manifestacija tipa tendinopatija uslijed konzumacije lijeka, dok se čak u jednoj studiji navodi kako u slučaju hiperlipidemije koja je svojevrsni rizični čimbenik za razvoj RCD statin smanjuje šanse za navedenu prijetnju što se može okarakterizirati pozitivnim djelovanjem. Isto tako radi se o riziku koji se pretjerano ne mijenja ovisno o vrsti statina (simvastatin, rosuvastatin, atorvastatin i ostali) koji se koristi ili o kumulativnoj dozi koja je prepisana. Tendinopatije su izazvane negativnim promjenama koje se zbivaju kod ključnih segmenata za pravilno funkcioniranje fizioloških procesa tetive kao što su matriks metaloproteinaze. Dolazi do povećanja enzima MMP – 1 i MMP – 13 čije su funkcije razgradnje kolagena tipa 1 i kolagena tipa 2 što u ovom kontekstu dovodi do prekomjerne razgradnje tetivnog tkiva. Isto tako rupturi se mogu javiti kao popratni dio negativnog utjecaja lijeka statina uslijed zanemarivanja smanjenja biomehaničkih svojstava tetive. Pokazalo se kako je ipak Ahilova tetiva najviše zahvaćena u odnosu na ostale dijelove tijela. Pacijenti bi trebali biti puno bolje praćeni te bi se trebala podići svijest po pitanju konzumacije lijeka statina nakon propisivanja liječnika kako bi se na vrijeme moglo reagirati i prevenirati moguće potencijalno vrlo neugodne posljedice po pitanju zdravlja pojedinca. Postavljena hipoteza djelomično je potvrđena iako je dosta istraživanja potvrdilo tu pretpostavku ali i uz to ostaje još uvijek dosta nejasnoća po pitanju statina i tendinopatija. Za potrebe konkretnijih i relevantnijih podataka na ovu temu, a samim time i donošenjem boljih zaključaka u budućnosti je potrebno provoditi još studija, točnije kontroliranih – randomiziranih studija. Također je potrebno detaljnije i preciznije praćenje fizioloških promjena kao što se već i ranije radilo na životinjama.

8. LITERATURA

Albers, I. S., Zwerver, J., Diercks, R. L., Dekker, J. H., & Van den Akker-Scheek, I. (2016). Incidence and prevalence of lower extremity tendinopathy in a Dutch general practice population: a cross sectional study. *BMC musculoskeletal disorders*, *17*, 16.

<https://doi.org/10.1186/s12891-016-0885-2>

Brady, P. S., Scofield, R. F., Mann, S., & Landau, B. R. (1983). Effects of estrogen and testosterone on the metabolism of mevalonate by the shunt pathway. *Journal of lipid research*, *24*(9), 1168–1175.

Chazerain, P., Hayem, G., Hamza, S., Best, C., & Ziza, J. M. (2001). Four cases of tendinopathy in patients on statin therapy. *Joint bone spine*, *68*(5), 430–433.

[https://doi.org/10.1016/s1297-319x\(01\)00300-1](https://doi.org/10.1016/s1297-319x(01)00300-1)

de Sá, A., Hart, D. A., Khan, K., & Scott, A. (2018). Achilles tendon structure is negatively correlated with body mass index, but not influenced by statin use: A cross-sectional study using ultrasound tissue characterization. *PloS one*, *13*(6), e0199645.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199645>

Eliasson, P., Dietrich-Zagonel, F., Lundin, A. C., Aspenberg, P., Wolk, A., & Michaëlsson, K. (2019). Statin treatment increases the clinical risk of tendinopathy through matrix metalloproteinase release - a cohort study design combined with an experimental study. *Scientific reports*, *9*(1), 17958. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53238-7>

Feingold, K. R., Wiley, M. H., Searle, G. L., Machida, B. K., & Siperstein, M. D. (1980). Sex difference in human mevalonate metabolism. *The Journal of clinical investigation*, *66*(2), 361–366. <https://doi.org/10.1172/JCI109864>

Gaziano, T., Reddy, K. S., Paccaud, F., Horton, S., & Chaturvedi, V. (2006). Cardiovascular disease. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd edition.

Kaleağasıoğlu, F., Olcay, E., & Olgaç, V. (2017). Statin-induced calcific Achilles tendinopathy in rats: comparison of biomechanical and histopathological effects of simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*, 25(6), 1884–1891. <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3728-z>

Kwak, D., Moon, S. J., Park, J. W., Lee, D. H., & Lee, J. I. (2023). Effects of Statin Treatment on the Development of Tendinopathy: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Orthopaedic journal of sports medicine*, 11(7), 23259671231167851. <https://doi.org/10.1177/23259671231167851>

Lin, T. T., Lin, C. H., Chang, C. L., Chi, C. H., Chang, S. T., & Sheu, W. H. (2015). The effect of diabetes, hyperlipidemia, and statins on the development of rotator cuff disease: a nationwide, 11-year, longitudinal, population-based follow-up study. *The American journal of sports medicine*, 43(9), 2126–2132. <https://doi.org/10.1177/0363546515588173>

Mansi, I., Frei, C. R., Pugh, M. J., Makris, U., & Mortensen, E. M. (2013). Statins and musculoskeletal conditions, arthropathies, and injuries. *JAMA internal medicine*, 173(14), 1–10. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.6184>

Marie, I., Delafenêtre, H., Massy, N., Thuillez, C., Noblet, C., & Network of the French Pharmacovigilance Centers (2008). Tendinous disorders attributed to statins: a study on ninety-six spontaneous reports in the period 1990-2005 and review of the literature. *Arthritis and rheumatism*, 59(3), 367–372. <https://doi.org/10.1002/art.23309>

Marie, I., & Noblet, C. (2009). Tendinopathies iatrogènes : après les fluoroquinolones... les statines ! [Drug-associated tendon disorders: after fluoroquinolones ... here are statins!]. *La Revue de médecine interne*, 30(4), 307–310. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2008.12.004>

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>

Munn, Z., Barker, T. H., Moola, S., Tufanaru, C., Stern, C., McArthur, A., Stephenson, M., & Aromataris, E. (2020). Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBI evidence synthesis*, *18*(10), 2127–2133.

<https://doi.org/10.11124/JBISRIR-D-19-00099>

Nesselroade, R. D., & Nickels, L. C. (2010). Ultrasound diagnosis of bilateral quadriceps tendon rupture after statin use. *The western journal of emergency medicine*, *11*(4), 306–309.

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic reviews*, *10*(1), 89.

<https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>

Rubin, G., Haddad, E., Ben-Haim, T., Elmalach, I., & Rozen, N. (2011). Bilateral, simultaneous rupture of the quadriceps tendon associated with simvastatin. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*, *13*(3), 185–186.

Savvidou, C., & Moreno, R. (2012). Spontaneous distal biceps tendon ruptures: are they related to statin administration?. *Hand surgery : an international journal devoted to hand and upper limb surgery and related research : journal of the Asia-Pacific Federation of Societies for Surgery of the Hand*, *17*(2), 167–171. <https://doi.org/10.1142/S0218810412500153>

Selva-O'Callaghan, A., Alvarado-Cardenas, M., Pinal-Fernández, I., Trallero-Araguás, E., Milisenda, J. C., Martínez, M. Á., Marín, A., Labrador-Horrillo, M., Juárez, C., & Grau-Junyent, J. M. (2018). Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert review of clinical immunology*, *14*(3), 215–224.

<https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1440206>

Sizar, O., Khare, S., Jamil, R. T., & Talati, R. (2023). Statin Medications. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.