

# KLINIČKE I METABOLIČKE ZNAČAJKE PRETILOSTI I INDEKSA TJELESNE MASE U NEMEDICIRANIH BOLESNIKA S PRVOM EPIZODOM SHIZOFRENIJE I NEADHERENTNIH KRONIČNIH BOLESNIKA SA SHIZOFRENIJOM

---

Sučić, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:971607>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Petra Sučić

KLINIČKE I METABOLIČKE ZNAČAJKE PRETILOSTI I INDEKSA TJELESNE MASE  
U NEMEDICIRANIH BOLESNIKA S PRVOM EPIZODOM SHIZOFRENIJE I  
NEADHERENTNIH KRONIČNIH BOLESNIKA SA SHIZOFRENIJOM

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Petra Sučić

KLINIČKE I METABOLIČKE ZNAČAJKE PRETILOSTI I INDEKSA TJELESNE MASE  
U NEMEDICIRANIH BOLESNIKA S PRVOM EPIZODOM SHIZOFRENIJE I  
NEADHERENTNIH KRONIČNIH BOLESNIKA SA SHIZOFRENIJOM

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

Mentor rada: doc. dr. sc. Sergej Nadalin, viši znanstveni suradnik

Završni rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ na Zavodu za medicinsku biologiju i genetiku

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad ima: 41 stranicu, 4 tablice i 92 literaturna navoda.

## ZAHVALA

Veliku zahvalu dugujem svom mentoru doc. dr. sc. Sergeju Nadalinu, koji je mi je pomogao u svakom segmentu izrade ovog diplomskog rada, sa svojom velikom predanošću i strpljenjem te toplim i korisnim savjetima.

Posebnu zahvalu želim iskazati svom dečku, za bezuvjetno razumijevanje, ljubav, potporu i snagu koju mi je pružio tokom studiranja, i što nikad nije odustajao od mene.

Također se želim zahvaliti svim svojim prijateljima koji su bili uz mene u lijepim i teškim trenucima koje smo djelili skupa.

I na kraju najveću zahvalu želim iskazati svojim roditeljima i obitelji koja mi je omogućila studiranje jer su me nesebično bodrili, vjerovali u mene, bez kojih sve ovo nikad ne bih uspjela postići.

Hvala svima!

## POPIS SKRAĆENICA

- ANOVA – analiza varijance (engl. *analysis of variance*)
- D2 – dopaminski receptor D2 (engl. *dopamine receptor D2*)
- DSM-V – engl. *Diagnostic and statistical manual for mental disorders-V*
- EDTA – engl. *ethylenediaminetetraacetic acid*
- HDL kolesterol – engl. *high density lipoprotein cholesterol*
- HTR2C – engl. *5-Hydroxytryptamine Receptor 2C*
- IL-6 – interleukin 6
- ITM – indeks tjelesne mase
- LDL kolesterol – engl. *low density lipoprotein cholesterol*
- MKB -11 – Međunarodna klasifikacija bolesti 11
- MUFA – mononezasićena masna kiselina (engl. *monounsaturated fatty acid*)
- NPY – neuropeptid Y
- NRC1 – engl. *Nuclear receptor subfamily 3 group C member 1*
- PANSS – engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*
- PUFA – polinezasićena masna kiselina (engl. *polyunsaturated fatty acid*)
- SFA – zasićena masna kiselina (engl. *saturated fatty acid*)
- TNF $\alpha$  – čimbenik nekroze tumora alfa (engl. *Tumor necrosis factor alpha*)

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Osnovne značajke shizofrenije.....	1
1.2. Pretilost – definicija, određivanje i potencijalna uloga u etiopatogenezi metaboličkog sindroma .....	3
1.3. Etiologija pretilosti u shizofreniji – uloga okolišnih i genetičkih čimbenika .....	5
1.4. Klinički i metabolički korelati pretilosti u kroničnih bolesnika sa shizofrenijom .....	7
1.5. Važnost istraživanja kliničkih i metaboličkih korelata pretilosti u nemediciranih bolesnika sa shizofrenijom.....	9
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	10
3. ISPITANICI I METODE .....	11
3.1. Ispitanici .....	11
3.2. Metode.....	13
3.2.1. Evaluacija kliničkih varijabli .....	13
3.2.2. Određivanje pretilosti i indeksa tjelesne mase .....	13
3.2.3. Određivanje koncentracija lipida i glukoze.....	14
3.2.4. Statistička analiza .....	14
4. REZULTATI.....	15
4.1. Učestalost pretilosti i vrijednosti indeksa tjelesne mase .....	15
4.2. Klinički i metabolički parametri u odnosu na pretilost i indeks tjelesne mase .....	15
5. RASPRAVA.....	21
6. ZAKLJUČCI.....	27
7. SAŽETAK.....	28
8. SUMMARY.....	29
9. LITERATURA.....	30
10. ŽIVOTOPIS .....	40

## 1. UVOD

### 1.1. Osnovne značajke shizofrenije

Shizofrenija je složena kronična duševna bolest multifaktorijalne etiologije u čijem nastanku sudjeluju genetički i okolišni čimbenici, a od posebne bi važnosti mogla biti i njihova interakcija (1). Stigma vezana uz oboljele od shizofrenije se tek početkom 19. stoljeća smanjuje, nakon što su francuski psihijatri Philippe Pinel i Jean-Étienne Dominique Esquirol predložili promjenu naziva bolesti iz *dementia praecox* u shizofrenija, što u prijevodu znači cijepanje duše (grč. *shizo* = cijepam; *fren* = duša, razum) (2). Učestalost obolijevanja od shizofrenije u svjetskoj populaciji iznosi 0,4 – 0,7 %; bolest obično nastupa u kasnoj adolescenciji ili ranoj odrasloj dobi (muškarci obolijevaju u dobi od 15 – 25 godina, a žene nešto kasnije, između 25. i 35. godine) (3).

Karakteristični simptomi shizofrenije dijele se na negativne, koji podrazumijevaju odsustvo obrazaca ponašanja koji se susreću u zdravih ljudi, kao što su nedostatak interesa i motivacije, socijalno povlačenje, smanjenje spontanog govora, te pozitivne (radi se o simptomima koji ne postoje u zdravih ljudi, ali njihova pojava upućuje na shizofreniju), poput vidnih, slušnih, taktilnih i olfaktornih halucinacija, sumanutih ideja, zabluda i sl. Inače, kognitivne sposobnosti oboljelih od shizofrenije, također su djelomično poremećene, posebice pažnja (primjerice, bolesnici učestalo bivaju zaokupljeni istom mišlju ili idejom) (4,5). Postoji više podtipova shizofrenije determiniranih prvenstveno kliničkom slikom, a to su paranoidna, koja je ujedno i najčešća, katatona, hebrevena, shizofrenija simplex, rezidualna i nespecificirana shizofrenija (1,6).

Dijagnoza shizofrenije se postavlja na temelju anamneze i kliničke slike, a budući da još uvijek ne postoje specifični biokemijski markeri pomoću kojih bi se bolest potvrdila ili isključila, glavni dijagnostički instrumentarij predstavljaju dva sustava koja precizno, kvalitativno i kvantitativno, definiraju simptome koje osoba mora imati da bi se



postavila dijagnoza shizofrenije. U svakodnevnoj praksi je najviše zastupljena Međunarodna klasifikacija bolesti – 11. revizija (MKB-11), dok se 5. izdanje Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje (engl. *Diagnostic and statistical manual for mental disorders* – DSM-V), Američkog psihijatrijskog udruženja, više koristi u znanstvenoistraživačke svrhe (1,7). Antipsihotična terapija predstavlja temelj liječenja bolesnika sa shizofrenijom, ali važna je i psihoterapija, koja se provodi uglavnom kada se simptomi bolesti mogu kontrolirati antipsihotičnim lijekovima. Inače, pozitivni simptomi shizofrenije obično dobro odgovaraju na terapiju, dok su negativni i kognitivni simptomi stabilni i teže se liječe (1,8).

Bolesnici sa shizofrenijom imaju 15 do 20 godina kraći životni vijek od opće populacije (5). Nakon samoubojstava, visoka učestalost kardiovaskularnih bolesti, poput srčanog infarkta, moždanog udara, nagle srčane smrti, aneurizmi krvnih žila i sl., najviše doprinose skraćenom trajanju životnog vijeka u osoba oboljelih od shizofrenije (9-11). Visoka učestalost metaboličkog sindroma ili neke od njegovih komponenti (pretilosti, dislipidemije, dijabetesa i hipertenzije) koja u populaciji oboljelih od shizofrenije može iznositi i do gotovo 70 %, u najvećoj mjeri doprinosi riziku za kardiovaskularne bolesti u shizofreniji (11,12). Najvažnijim se pak čimbenikom predispozicije za razvoj metaboličkog sindroma smatra prekomjerna količina masnog tkiva u području struka, odnosno, abdominalni (visceralni) tip pretilosti (13,14).

## 1.2. Pretilost – definicija, određivanje i potencijalna uloga u etiopatogenezi metaboličkog sindroma

Pretilost (lat. *obesitas*, *adipositas*) je kronična bolest koju karakterizira prekomjerno nakupljanje masti, prvenstveno u stanicama masnog tkiva – adipocitima, a nastaje kada količina unesene energije nadmaši količinu energije koja se troši u svojoj svakodnevnoj tjelesnoj aktivnosti i proizvodnji topline (15,16). Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, pretilost je bolest u kojoj se višak masti, odnosno, masnog tkiva nakuplja u tolikoj mjeri da ugrožava zdravlje čovjeka (<https://www.who.int/topics/obesity/en/>, pristupljeno 17. travnja 2020). S obzirom na područja u kojima se masno tkivo nakuplja u pretilosti, razlikujemo dva tipa pretilosti: abdominalni (visceralni) tip te potkožni (periferni) tip (16). Najčešće korišteni postupci za procjenu i dijagnostiku pretilosti uključuju antropometrijske metode, poput određivanja indeksa tjelesne mase (ITM), mjerenja opsega struka, mjerenja opsega trbuha te određivanja omjera opsega struka i bokova (16,17). Unatoč tome što ne daje podatke o tjelesnom sastavu, već prvenstveno o stupnju (statusu) uhranjenosti, zbog svoje se jednostavnosti ITM još uvijek koristi kao najčešći pokazatelj prekomjerne tjelesne mase i pretilosti (18,19).

Abdominalno masno tkivo je metabolički aktivno; u suvišku, otpušta povećanu količinu slobodnih masnih kiselina i upalnih čimbenika – (adipo)citokina, kao što su leptin, adiponektin, rezistin, čimbenik nekroze tumora alfa (engl. *Tumor necrosis factor alpha* –  $TNF\alpha$ ), interleukin 1 beta te interleukin-6 (IL-6), koji interferiraju s inzulinskom signalizacijom, što rezultira smanjenim preuzimanjem glukoze u mišićima, pretjeranom sintezom triglicerida, kao i pojačanom glukoneogenezom u jetri (14,20). Inače, adipocitokini reguliraju apetit (leptin i adiponektin smanjuju glad), osjetljivost na inzulin (leptin i adiponektin povećavaju osjetljivost na inzulin, a rezistin smanjuje), upalne procese (adiponektin djeluje protuupalno, a rezistin,  $TNF\alpha$ , IL-6 i ostali citokini proupalno) te se

povezuju s razvojem ateroskleroze (14,16). U pretilosti često dolazi do rezistencije tkiva na hormon sitosti – leptin, što dodatno pridonosi nakupljanju masnog tkiva, budući da izostaje fiziološka regulacija osjećaja gladi, a koncentracija hormona gladi – adiponektina se smanjuje, što dovodi do rezistencije tkiva na inzulin (13,14). Beta-stanice gušterače nastoje navladati hiperglikemiju u krvi, koja je posljedica smanjenog učinka inzulina na masne i mišićne stanice (inzulinska rezistencija), pojačanom sintezom i otpušanjem inzulina u krv (kompenzatorna hiperinzulinemija) (20,21). Budući da dolazi do gubitaka vazodilatacijskog učinka inzulina na krvne žile, a reapsorcija natrija u bubrezima je očuvana, kod inzulinske rezistencije često se javlja hipertenzija (13,14). Nadalje, razvoju hipertenzije doprinose i prethodno spomenute otpuštene slobodne masne kiseline, budući da njihova povećana koncentracija ostvaruje vazokonstriksijski učinak na stijenke krvnih žila i tako povećava vrijednosti arterijskog tlaka (20,22). Konačno, inzulinska rezistencija pogoduje nastanku aterosklerotskih plakova u stijenkama krvnih žila, s obzirom na dobro poznati antiaterogeni i antiupalni učinak inzulina u endotelnim i glatkim mišićnim stanicama (14,23).

### 1.3. Etiologija pretilosti u shizofreniji – uloga okolišnih i genetičkih čimbenika

Pretilost se smatra oboljenjem multifaktorijalne etiologije, što podrazumijeva da je u njenom nastanku implicirana uloga genetičkih i okolišnih čimbenika, kao i njihova interakcija; literaturni podaci upućuju na uzimanje antipsihotičnih lijekova i nezdravu prehranu kao glavne okolišne čimbenike koji doprinose podložnosti za pretilost u shizofreniji (24,25). Istraživanja su pokazala da inhibicija neurotransmiterskih sustava antipsihotičnim lijekovima, osim što opušta i smanjuje tjelesnu aktivnost, smanjuje učinak hormona sitosti – leptina na kontrolu unosa hrane, što stimulira sekreciju leptina, razvoj rezistencije na leptin i potiče apetit (11,26,27). Osim toga, opaženo je da pojedini antipsihotični lijekovi, kao što je olanzapin, povišuju koncentraciju neuropeptida Y (NPY) u pojedinim dijelovima mozga (*nucleus arcuatus*), a poznato je da NPY, između ostalog, potiče hranjenje (27-29). Nadalje, s obzirom da je osjećaj ugone, potaknut unosom hrane, posredovan otpuštanjem dopamina u mozgu, pretpostavlja se da blokada dopaminskih D2 receptora različitim antipsihotičnim lijekovima također pogoduje porastu tjelesne mase, odnosno, razvoju pretilosti (26,30). Potrebno je spomenuti da se porast tjelesne mase, koji proizlazi iz uzimanja antipsihotične terapije, kao i distres koji ga prati, smatraju važnim čimbenicima rizika neadherentnosti na antipsihotičnu terapiju (31,32). Naime, opaženo je da je rizik za prestankom uzimanja antipsihotičnih lijekova u pretilih bolesnika u usporedbi s nepretilim bolesnicima čak 2,5 puta veći (31,32).

Istraživanja prehrambenih navika upućuju da oboljeli od shizofrenije unose značajno manje vlakana, folata, PUFA (engl. *polyunsaturated fatty acid* – PUFA), posebice iz n-3 obitelji, kao i mononezasićenih masnih kiselina (engl. *monounsaturated fatty acid* – MUFA), a više zasićenih masnoća i kalorija (11,33-36). Novije studije ukazuju da takva prehrana, osim što direktno doprinosi porastu tjelesne mase, pogoduje aktivaciji upalnog odgovora u organizmu; potonja je spoznaja posebice zanimljiva, budući da je pojačano stanje upale

implicirano u etiologiji pretilosti, kao i njenim komplikacijama, poput prethodno spomenute rezistencije na inzulin i metaboličkog sindroma (14,37-39). Naime, poznato je da zasićene masne kiseline (engl. *saturated fatty acid* – SFA) potiču nastanak upalnog odgovora u organizmu, dok se MUFA, i pojedini metaboliti n-3 PUFA (resolvini, neuroprotektini i dokozatrieni), povezuju sa suzbijanjem upalnih procesa u stanicama (11,40-43).

Istraživanje genetike pretilosti u shizofreniji do sada je ponajviše bilo usmjereno na ispitivanje varijanti sekvenca gena čiji su produkti uključeni u moguću patogenezu pretilosti u kronično oboljelih ispitanika (44). Pri tome se najveći značaj pripisuje varijantama sekvenci u genima koji se povezuju s porastom tjelesne mase nakon terapije antipsihotičnim lijekovima, poput gena za alfa-adrenergičku transmisiju, gena uključenih u signalne puteve leptina – hormona sitosti, grelina – hormona gladi te gena za različite neurotransmitterske sustave, primjerice gena za serotonininski receptor HTR2C (engl. *5-hydroxytryptamine receptor 2C*) i dopaminski receptor D2 (engl. *dopamine receptor D2*). Nadalje, novije studije upućuju da bi varijante sekvenca gena NRC1 (engl. *Nuclear receptor subfamily 3 group C member 1*), koji se povezuje s kontrolom cirkadijarnog ritma te varijante sekvenca gena TNF $\alpha$  (engl. *Tumor necrosis factor alpha* – TNF $\alpha$ ), čija je uloga implicirana u kontroli upalnih procesa u organizmu, mogle, također, biti od važnosti u etiologiji pretilosti. Konačno, literaturni podaci sve više ukazuju na mogućnost plejotropnog učinka navedenih gena, budući da je njihova uloga, osim u pretilosti, implicirana i u etiologiji shizofrenije (32,44).

#### 1.4. Klinički i metabolički korelati pretilosti u mediciranih bolesnika sa shizofrenijom

Iako su čimbenici rizika i potencijalni (etio)patogenetski mehanizmi za pretilost u shizofreniji dobro opisani u literaturi, do sada je jako malo istraživanja sustavno ispitalo značajke fenomena pretilosti u toj bolesti, odnosno, istražilo postoji li povezanost između kliničkih značajki shizofrenije i komponenti metaboličkog sindroma, s pojavom pretilosti. Najveći je broj studija uključio oboljele iz azijske (kineske) populacije, a u svim se istraživanjima radilo o kroničnim bolesnicima koji su kontinuirano uzimali antipsihotičnu terapiju (45-51). Njihovi rezultati ukazuju da su pojava pretilosti i više vrijednosti ITM-a, očekivano, rizični čimbenici za obolijevanje od dislipidemija i dijabetesa, ali da mogu djelovati protektivno na težinu simptoma ocjenske ljestvice PANSS-a (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*) (46-51). Zanimljivo je da istraživanja o mogućoj povezanosti pretilosti i povišenog ITM-a s kognitivnim funkcijama u shizofreniji nisu rezultirala ujednačenim spoznajama (45,50). S jedne je strane pronađeno je da pretilost i povišeni ITM-a negativno djeluju na vrijednosti kognitivnog faktora PANSS psihopatologije, što implicira njihov protektivni učinak na kogniciju u oboljelih (50). S druge je pak strane opaženo je da bolesnici koji su pretili, odnosno, bolesnici koji imaju više vrijednosti ITM-a, postižu lošije rezultate u neurokognitivnim testovima (45). Unatoč tome što su se pretilost i ITM pokazali modulatorima kliničke psihopatologije shizofrenije, iz istraživanja koja su korelirala pretilost i ITM s dobi nastupa bolesti proizašli su negativni rezultati: pokazalo se da navedeni čimbenici ne doprinose ranijem nastupu bolesti, niti ga odgađaju (46-51). Konačno, istraživanja o povezanosti pretilosti s brojem hospitalizacija zbog pojave psihotičnih epizoda, kao još jednog obilježja kliničke manifestacije shizofrenije, ograničena su na studiju koja uključuje oboljele iz sjevernoameričke populacije (46). Rezultati navedene studije upućuju da su bolesnici sa shizofrenijom, ali i shizoafektivnim poremećajem te bipolarnim afektivnim

poremećenjem s vrijednostima ITM-a  $\geq 25$  bili hospitalizirani značajno veći broj puta zbog psihotičnog ponašanja u usporedbi s bolesnicima čije su vrijednosti ITM-a  $< 25$ .

Doprinos istraživanju fenomena pretilosti u shizofreniji proizlazi i iz nedavne studije koja uključuje bolesnike iz hrvatske populacije (51). Iako nije pronađena značajna povezanost pretilosti s kliničkim značajkama shizofrenije (dob nastupa bolesti i težina simptoma ocjenske ljestvice PANSS-a) opaženo je da su kronični pretili bolesnici sa shizofrenijom koji uzimaju antipsihotičnu terapiju značajno skloniji razvoju dislipidemija. Pri tome je rizik za pojavu dislipidemija u pretilih bolesnika pokazao zanimljive varijacije ovisne o spolu; u muškaraca se pretilost prvenstveno pokazala rizičnim čimbenikom za povišene vrijednosti triglicerida u plazmi, a u žena, za hiperkolesterolemiju.

Konačno, pod pretpostavkom da bi porast tjelesne mase uslijed antipsihotične terapije mogao biti impliciran u terapijskom učinku pojedinih antipsihotika, veći je broj studija u posljednje vrijeme istražio povezanost vrijednosti ITM-a sa simptomima kliničke psihopatologije nakon odgovarajućeg perioda antipsihotične terapije. Rezultati uglavnom upućuju na inverznu povezanost između porasta tjelesne mase i težine kliničke slike, iako su, doduše, zabilježeni i negativni rezultati (52,53). Pri tome se mehanizam protektivnog učinka porasta tjelesne mase na težinu kliničke psihopatologije pripisuje porastu koncentracije moždanog leptina, potencijalnog modulatora dopaminergičke neurotransmisije (54-56).

### *1.5. Važnost istraživanja kliničkih i metaboličkih korelata pretilosti u nemediciranih bolesnika sa shizofrenijom*

Nekoliko spoznaja iz znanstvene literature upućuje da bi, osim u mediciranih bolesnika sa shizofrenijom, učinak pretilosti na kliničku manifestaciju shizofrenije i metaboličke parametre bilo zanimljivo istražiti u bolesnika koji nisu na antipsihotičnoj terapiji. Prvo, upotreba antipsihotičnih lijekova kontinuirano se povezuje s porastom tjelesne mase, dislipidemijama, dijabetesom i razvojem metaboličkog sindroma (11,12,24,25). Drugo, pokazalo se da porast tjelesne mase induciran antipsihoticima pozitivno korelira s njihovim terapijskim učinkom (52,53). Treće, porast tjelesne mase, koji se pripisuje uzimanju antipsihotika, kao i distres koji ga prati, pogoduju razvoju neadherentnosti na antipsihotike (31,32). Inače, zbog visoke učestalosti neadherentnosti na antipsihotičnu terapiju, a koja kod kroničnih bolesnika sa shizofrenijom, prema podacima iz literature, iznosi i do 50 %, neadherentni bolesnici predstavljaju, prema našem mišljenju, uz nemedicirane bolesnike s prvom psihozom, zanimljivu skupinu nemediciranih bolesnika za istraživanje kliničkih i metaboličkih implikacija pretilosti (57,58). Nadalje, učinak pretilosti na kliničke i metaboličke parametre mogao bi se razlikovati između bolesnika s prvom epizodom i neadherentnih kroničnih bolesnika, budući da potonji već neko vrijeme boluju od shizofrenije, a tijekom bolesti su, također, u varijabilnom obimu, bili izloženi uzimanju antipsihotičnih lijekova.



## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

U istraživanju koje je provedeno u okviru ovog diplomskog rada testirali smo sljedeće hipoteze:

- 1) pretilost i više vrijednosti ITM-a povezane su s kliničkim značajkama shizofrenije (dob nastupa bolesti i težina simptoma ocjenske ljestvice PANSS-a) te parametrima metaboličkog sindroma (koncentracije lipida i glukoze u plazmi natašte) u nemediciranih bolesnika sa shizofrenijom: bolesnika s prvom epizodom i neadherentnih kroničnih bolesnika
- 2) pojava pretilosti, odnosno, više vrijednosti ITM-a, povezane su s brojem psihotičnih epizoda u skupini neadherentnih kroničnih bolesnika

### **3. ISPITANICI I METODE**

#### *3.1. Ispitanici*

U istraživanje je uključeno 187 nemediciranih bolesnika s prvom epizodom shizofrenije ili neadherentnih kroničnih bolesnika sa shizofrenijom. Značajke ispitanika prikazane su u tablici 1. Svi bolesnici bili su hospitalizirani na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, Zagreb, u periodu između 2015. i 2019. godine. Kriteriji za odabir bolesnika bili su: 1) državljani Republike Hrvatske dobi između 18 i 65 godina s potvrđenom dijagnozom shizofrenije prema DSM-V klasifikaciji od strane barem dvaju specijalista psihijatrije. Isključni kriteriji bili su: 2) prisutnost ozbiljnih neuroloških oboljenja koje bi mogle utjecati na kognitivnu sposobnost, poput ozljeda glave, cerebrovaskularnih bolesti, Alzheimerove i Parkinsonove bolesti; 3) trudnoća i dojenje u posljednjih godinu dana 4) ovisnost o psihoaktivnim drogama u posljednjih šest mjeseci; 5) vrijednosti ITM-a < 20, koje označavaju pothranjenost (59,60).

Nemediciranost bolesnika je procijenjena na temelju anamnestičkih podataka. Bolesnici s prvom epizodom nisu nikada uzimali antipsihotične lijekove, dok su ih neadherentni bolesnici, u periodu od posljednjih mjesec dana, uzimali neredovito, ili ih nisu uopće uzimali. Nadalje, niti jednom od neadherentnih bolesnika nisu bili propisani dugodjelujući depo antipsihotici.

Istraživanje su odobrila Etička povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci i Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu. Provedeno je u skladu s Nürnberškim kodeksom, kao i najnovijom revizijom Helsinške deklaracije. Pristanak ispitanika za sudjelovanje u istraživanju potvrđen je davanjem pismene suglasnosti. Poštovani su temeljni etički i bioetički principi, kao što su osobni integritet (autonomnost), pravednost, neškodljivost i dobročinstvo (61). Nadalje, bila je osigurana privatnost svih ispitanika, kao i zaštita tajnosti podataka.

Tablica 1. Značajke bolesnika

	Bolesnici s prvom epizodom (N = 67)	Neadherentni kronični bolesnici (N = 120)	P
Dob	29,0 ± 10,0	43,3 ± 14,0	< <b>0,001</b>
Muškarci/žene	42/25	56/64	<b>0,035</b>
Nepretili/pretili	61/6	105/15	0,461
Dob nastupa bolesti	28,5 ± 10,0	28,9 ± 11,4	0,799
Broj psihotičnih epizoda	-	3,9 ± 1,6	-
Trajanje bolesti	0,5 ± 0,9	14,4 ± 12,0	< <b>0,001</b>
Zbroj pozitivnih simptoma PANSS-a	22,8 ± 5,7	22,8 ± 6,7	0,952
Zbroj negativnih simptoma PANSS-a	26,6 ± 7,8	27,1 ± 7,7	0,660
Zbroj općih simptoma PANSS-a	51,5 ± 10,1	50,8 ± 8,2	0,587
Zbroj ukupnih simptoma PANSS-a	100,9 ± 20,0	100,7 ± 17,4	0,930
Pozitivni faktor PANSS-a	13,6 ± 3,5	12,8 ± 4,3	0,231
Negativni faktor PANSS-a	13,9 ± 6,1	13,8 ± 5,8	0,883
Depresivni faktor PANSS-a	9,8 ± 2,7	9,5 ± 3,1	0,570
Faktor uzbuđenja PANSS-a	7,7 ± 2,4	8,8 ± 2,8	<b>0,023</b>
Kognitivni faktor PANSS-a	5,8 ± 2,3	5,9 ± 2,0	0,969
Pušači/nepušači	37/30	62/58	0,640
Ukupni kolesterol (mmol/L)	4,4 ± 0,8	5,0 ± 1,1	< <b>0,001</b>
LDL kolesterol (mmol/L)	2,6 ± 0,7	3,1 ± 0,9	< <b>0,001</b>
HDL kolesterol (mmol/L)	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	0,463
Trigliceridi (mmol/L)	1,3 ± 0,7	1,4 ± 1,0	0,364
LDL/HDL	2,3 ± 0,9	2,7 ± 1,1	<b>0,026</b>
Trigliceridi/HDL	1,3 ± 1,1	1,3 ± 1,2	0,860
Glukoza (mmol/L)	5,1 ± 0,7	5,7 ± 1,5	<b>0,003</b>
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	23,4 ± 3,9	25,3 ± 4,6	<b>0,005</b>

PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale

LDL kolesterol = Low density lipoprotein cholesterol

HDL kolesterol = High density lipoprotein cholesterol

### *3.2. Metode*

#### *3.2.1. Evaluacija kliničkih varijabli*

Dob prve hospitalizacije zbog psihotičnog ponašanja uzeta je u obzir kao približna dob nastupa bolesti. U akutnoj fazi bolesti koja je zahtijevala hospitalizaciju napravljena je evaluacija simptoma ocjenske ljestvice PANSS psihopatologije. Navedena se ljestvica sastoji od 30 čestica od kojih 7 mjeri pozitivne simptome, 7 negativne simptome, te 16 opće simptome, koji uključuju kognitivne simptome (smetnje pozornosti, pamćenja i apstraktnog mišljenja) i afektivne simptome (simptome promijenjenog raspoloženja). Vrijednosti svih simptoma ocjenjuju se ocjenom od 1 (označava odsustvo simptoma) do 7 (označava najjaču manifestaciju određenog simptoma), dok ukupni simptomi PANSS-a predstavljaju zbroj utvrđenih vrijednosti svih pozitivnih, negativnih i općih simptoma (62). Izdvajanjem specifičnih simptoma PANSS-a i zbrojem njihovih vrijednosti izračunate su vrijednosti pozitivnog faktora (P1, P3, P6 i O9), negativnog faktora (N2, N3, N4, N6 i N7), faktora uzbuđenja (P4, P7 i O1), depresivnog faktora (O2 O3 i O6) te kognitivnog faktora (O10 i O12) (63-65).

#### *3.2.2. Određivanje pretilosti i indeksa tjelesne mase*

Na temelju anamnestičkih podataka o tjelesnoj masi (kg) i visini (m), napravljeno je određivanje ITM-a ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Pretilim bolesnicima smatrani su oni s vrijednostima ITM-a  $> 30$ , dok su bolesnici s normalnom tjelesnom masom (ITM vrijednosti od 20 do 25), kao i bolesnici s prekomjernom tjelesnom masom (ITM vrijednosti od 25 do 30) klasificirani kao nepretili (59,60).

### 3.2.3. Određivanje koncentracija lipida i glukoze

Za određivanje koncentracija lipida i glukoze u plazmi bolesnika, uzorci krvi (5 ml + *ethylenediaminetetraacetic acid* – EDTA) izvađeni su ispitanicima venepunkcijom u ranim jutarnjim satima, a svi su bolesnici bili natašte najmanje 12 sati prije uzimanja krvi. U određivanju koncentracije različitih vrsta lipida: ukupni kolesterol, LDL kolesterol (engl. *low density lipoprotein cholesterol*), HDL kolesterol (engl. *high density lipoprotein cholesterol*) i trigliceridi, te glukoze, korišten je biokemijski analizator Abbott Architect c8000.

### 3.2.4. Statistička analiza

Značajke različitih skupina ispitanika (neliječeni bolesnici s prvom epizodom shizofrenije vs. neadherentni kronični bolesnici; pretili vs. nepretili), uspoređene su korištenjem hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) testa i jednosmjerne analize varijance (engl. *analysis of variance* – ANOVA). Korelacije između ITM-a i značajki bolesnika testirane su pomoću Pearsonovog koeficijenta korelacije. Kliničke i metaboličke varijable koje su pokazale statistički značajnu povezanost s pretilosti i/ili ITM-om ( $P < 0,05$ ) dodatno su istražene pomoću multiple regresijske analize. Među prediktore smo, u regresijske analize, uključili spol i pušenje, za analizu dobi nastupa bolesti te dob, spol i pušenje, za analizu ostalih varijabli (66-73). Statistička obrada podataka izvedena je pomoću računalnog programa Statistica for Windows, inačica 13, (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA).

## 4. REZULTATI

### 4.1. Učestalost pretilosti i vrijednosti indeksa tjelesne mase

U istraživanju je sudjelovalo 67 bolesnika s prvom epizodom shizofrenije, među kojima je 6 (9,0 %) bilo pretilo te 120 neadherentnih kroničnih bolesnika sa shizofrenijom, među kojima je 15 (12,5 %) bilo pretilo (tablice 1 i 2). Srednje vrijednosti ITM-a u pretilih bolesnika s prvom epizodom shizofrenije iznose  $31,8 \pm 1,4$ , a u pretilih neadherentnih kroničnih bolesnika iznose  $34,2 \pm 3,4$ . U nepretilih bolesnika s prvom epizodom shizofrenije srednje vrijednosti ITM-a iznose  $22,5 \pm 3,0$ , a u pretilih neadherentnih kroničnih bolesnika su također nešto više i iznose  $24,0 \pm 3,1$  (tablica 2).

### 4.2. Klinički i metabolički parametri u odnosu na pretilost i indeks tjelesne mase

Vrijednosti kliničkih i metaboličkih parametara kod pretilih i nepretilih bolesnika s prvom epizodom shizofrenije, odnosno, neadherentnih kroničnih bolesnika sa shizofrenijom prikazane su u tablici 2. U odnosu na nepretile bolesnike s prvom epizodom shizofrenije pretili su bolesnici imali značajno višu dob nastupa bolesti ( $38,2 \pm 19,8$  vs.  $27,6 \pm 8,4$ ;  $P = 0,013$ ), značajno niže vrijednosti depresivnog faktora ( $7,2 \pm 1,9$  vs.  $10,0 \pm 2,6$ ;  $P = 0,029$ ), značajno više omjere LDL kolesterol/HDL kolesterol ( $3,7 \pm 2,1$  vs.  $2,2 \pm 0,7$ ;  $P < 0,001$ ) i trigliceridi/HDL kolesterol ( $2,6 \pm 2,3$  vs.  $1,2 \pm 0,9$ ;  $P = 0,004$ ), kao i značajno više koncentracije glukoze ( $5,7 \pm 0,6$  vs.  $5,1 \pm 0,7$ ;  $P = 0,004$ ). S druge strane, u usporedbi s nepretilim neadherentnim kroničnim bolesnicima, pretili su bolesnici imali značajno veći broj psihotičnih epizoda ( $4,8 \pm 1,7$  vs.  $3,8 \pm 1,5$ ;  $P = 0,026$ ), niže vrijednosti pozitivnog faktora ( $10,5 \pm 3,2$  vs.  $13,0 \pm 4,3$ ;  $P = 0,032$ ) i niže koncentracije HDL kolesterola ( $1,0 \pm 0,3$  vs.  $1,3 \pm 0,3$ ,  $P = 0,016$ ).

Tablica 2. Klinički i metabolički parametri u pretilih i nepretimih bolesnika

	Bolesnici s prvom epizodom shizofrenije			Neadherentni kronični bolesnici		
	Nepretili (N = 61)	Pretili (N = 6)	P	Nepretili (N = 105)	Pretili (N = 15)	P
Dob	28,0 ± 8,4	38,8 ± 19,7	<b>0,011</b>	43,7 ± 14,0	41,0 ± 14,0	0,481
Spol (muškarci/žene)	39/22	4/2	0,894	49/56	9/6	0,333
Dob nastupa bolesti	27,6 ± 8,4	38,2 ± 19,8	<b>0,013</b>	29,5 ± 11,8	24,8 ± 7,0	0,139
Broj psihotičnih epizoda	-	-	-	3,8 ± 1,5	4,8 ± 1,7	<b>0,026</b>
Zbroj pozitivnih simptoma PANSS-a	22,9 ± 5,6	22,5 ± 6,1	0,868	23,1 ± 6,7	20,1 ± 6,0	0,091
Zbroj negativnih simptoma PANSS-a	27,3 ± 7,6	21,5 ± 7,0	0,077	27,1 ± 7,4	25,1 ± 9,0	0,335
Zbroj općih simptoma PANSS-a	51,9 ± 10,2	47,2 ± 5,6	0,266	51,0 ± 8,1	46,9 ± 6,8	0,062
Zbroj ukupnih simptoma PANSS-a	102,1 ± 20,0	91,2 ± 10,7	0,192	101,2 ± 17,0	92,1 ± 16,6	0,056
Pozitivni faktor PANSS-a	13,5 ± 3,5	14,4 ± 3,0	0,599	13,0 ± 4,3	10,5 ± 3,2	<b>0,032</b>
Negativni faktor PANSS-a	14,2 ± 6,1	11,2 ± 5,7	0,305	13,6 ± 5,5	13,2 ± 5,7	0,816
Depresivni faktor PANSS-a	10,0 ± 2,6	7,2 ± 1,9	<b>0,029</b>	9,5 ± 3,1	9,2 ± 2,2	0,746
Faktor uzbuđenja PANSS-a	7,5 ± 2,5	9,8 ± 1,5	0,050	9,0 ± 2,7	7,9 ± 3,2	0,174
Kognitivni faktor PANSS-a	5,9 ± 2,4	5,8 ± 0,4	0,937	6,0 ± 2,0	4,9 ± 1,8	0,053
Ukupni kolesterol (mmol/L)	4,3 ± 0,8	4,7 ± 1,2	0,264	5,0 ± 1,2	4,7 ± 0,6	0,277
LDL kolesterol (mmol/L)	2,5 ± 0,6	3,0 ± 0,9	0,123	3,1 ± 1,0	3,0 ± 0,6	0,584
HDL kolesterol (mmol/L)	1,2 ± 0,3	1,0 ± 0,5	0,112	1,3 ± 0,3	1,0 ± 0,3	<b>0,016</b>
Trigliceridi (mmol/L)	1,3 ± 0,7	1,8 ± 0,8	0,151	1,4 ± 1,0	1,5 ± 0,6	0,744
LDL/HDL	2,2 ± 0,7	3,7 ± 2,1	<b>&lt; 0,001</b>	2,6 ± 1,1	3,1 ± 1,1	0,085
Trigliceridi/HDL	1,2 ± 0,9	2,6 ± 2,3	<b>0,004</b>	1,3 ± 1,2	1,7 ± 1,1	0,216
Glukoza (mmol/L)	5,1 ± 0,7	5,7 ± 0,6	<b>0,041</b>	5,7 ± 1,5	5,9 ± 2,1	0,632
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	22,5 ± 3,0	31,8 ± 1,4	<b>&lt; 0,001</b>	24,0 ± 3,1	34,2 ± 3,4	<b>&lt; 0,001</b>

PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale

Tablica 3 prikazuje Pearsonove koeficijente korelacije i P vrijednosti za povezanost ITM-a s kliničkim i metaboličkim parametrima u bolesnika s prvom epizodom shizofrenije i neadherentnih kroničnih bolesnika. Kod obje je skupine bolesnika opažena značajna negativna korelacija između ITM-a i spola ( $r = -0,32$ ,  $P = 0,008$  i  $r = -0,24$ ,  $P = 0,008$ ) te ITM-a i HDL kolesterola ( $r = -0,49$ ,  $P < 0,001$  and  $r = -0,26$ ,  $P = 0,004$ ). Negativne vrijednosti koeficijenta korelacije za ITM i spol upućuju na niže vrijednosti ITM-a u oboljelih žena u odnosu na muškarce. U bolesnika s prvom epizodom shizofrenije također je opažena pozitivna korelacija ITM-a s koncentracijama triglicerida ( $r = 0,40$ ;  $P = 0,001$ ) i glukoze ( $r = 0,28$ ,  $P = 0,020$ ), odnosno, s omjerima LDL kolesterol/HDL kolesterol ( $r = 0,54$ ;  $P < 0,001$ ) i trigliceridi/HDL kolesterol ( $r = 0,50$ ;  $P < 0,001$ ). Nadalje, kod neadherentnih kroničnih bolesnika, vrijednosti ITM-a pozitivno su korelirale s brojem psihotičnih epizoda ( $r = 0,20$ ,  $P = 0,028$ ), a negativno, sa zbrojem općih ( $r = -0,27$ ,  $P = 0,003$ ) i ukupnih simptoma PANSS-a ( $r = -0,21$ ,  $P = 0,019$ ) te s kognitivnim faktorom ( $r = -0,19$ ,  $P = 0,035$ ).



Tablica 3. Pearsonovi koeficijenti korelacije i P vrijednosti za povezanost indeksa tjelesne mase s kliničkim i metaboličkim parametrima

	Bolesnici s prvom epizodom shizofrenije (N = 67)	Neadherentni kronični bolesnici (N = 120)
Dob	r = 0,21; P = 0,077	r = -0,13; P = 0,179
Spol (muškarci/žene)	r = -0,32; <b>P = 0,008</b>	r = -0,24; <b>P = 0,008</b>
Dob nastupa bolesti	r = 0,20; P = 0,091	r = -0,17; P = 0,075
Broj psihotičnih epizoda	-	r = 0,20; <b>P = 0,028</b>
Zbroj pozitivnih simptoma PANSS-a	r = -0,09; P = 0,468	r = -0,11; P = 0,228
Zbroj negativnih simptoma PANSS-a	r = -0,17; P = 0,172	r = -0,10; P = 0,234
Zbroj općih simptoma PANSS-a	r = -0,13; P = 0,309	r = -0,27; <b>P = 0,003</b>
Zbroj ukupnih simptoma PANSS-a	r = -0,16; P = 0,209	r = -0,21; <b>P = 0,019</b>
Pozitivni faktor PANSS-a	r = -0,03; P = 0,821	r = -0,17; P = 0,059
Negativni faktor PANSS-a	r = -0,07; P = 0,657	r = -0,00; P = 0,970
Depresivni faktor PANSS-a	r = -0,19; P = 0,186	r = -0,03; P = 0,667
Faktor uzbuđenja PANSS-a	r = 0,20; P = 0,169	r = -0,11; P = 0,255
Kognitivni faktor PANSS-a	r = -0,07; P = 0,620	r = -0,19; <b>P = 0,035</b>
Ukupni kolesterol (mmol/L)	r = 0,11; P = 0,368	r = -0,09; P = 0,293
LDL kolesterol (mmol/L)	r = 0,19; P = 0,125	r = -0,07; P = 0,462
HDL kolesterol (mmol/L)	r = -0,49; <b>P &lt; 0,001</b>	r = -0,26; <b>P = 0,004</b>
Trigliceridi (mmol/L)	r = 0,40; <b>P = 0,001</b>	r = 0,11; P = 0,226
LDL/HDL	r = 0,54; <b>P &lt; 0,001</b>	r = 0,13; P = 0,140
Trigliceridi/HDL	r = 0,50; <b>P &lt; 0,001</b>	r = 0,16; P = 0,072
Glukoza (mmol/L)	r = 0,28; <b>P = 0,020</b>	r = 0,01; P = 0,895

PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale

Multipla regresijska analiza pokazala je da je pretilost značajan prediktor dobi nastupa bolesti kod bolesnika s prvom epizodom shizofrenije ( $\beta = 0,30$ ,  $P = 0,013$ ), kao i pozitivnog faktora, kod neadherentnih kroničnih bolesnika sa shizofrenijom ( $\beta = -0,19$ ,  $P = 0,045$ ). Kod neadherentnih kroničnih bolesnika, također je opažen je trend prema predikciji kognitivnog faktora, od strane pretilosti ( $\beta = -0,18$ ,  $P = 0,067$ ). Kod bolesnika s prvom epizodom shizofrenije, vrijednosti ITM-a značajno su doprinijele koncentracijama HDL kolesterola ( $\beta = -0,41$ ,  $P < 0,001$ ), triglicerida ( $\beta = 0,30$ ,  $P = 0,011$ ), i glukoze ( $\beta = 0,28$ ,  $P = 0,020$ ) te vrijednostima omjera LDL kolesterol/HDL kolesterol ( $\beta = 0,48$ ,  $P < 0,001$ ) i trigliceridi/HDL kolesterol ( $\beta = 0,34$ ,  $P < 0,001$ ). Nadalje, kod neadherentnih kroničnih bolesnika ITM se pokazao značajnim prediktorom broja psihotičnih epizoda ( $\beta = 0,24$ ,  $P = 0,008$ ), vrijednosti zbroja općih ( $\beta = -0,29$ ,  $P = 0,002$ ) i ukupnih simptoma ocjenske ljestvice PANSS-a ( $\beta = -0,22$ ,  $P = 0,021$ ) te koncentracije HDL kolesterola ( $\beta = -0,24$ ,  $P = 0,017$ ). Pretilost doprinosi s približno 3,1 % do 9 % istraženim varijablama, pri čemu je njen učinak najmanji na kognitivni faktor (promjena  $R^2 = 0,031$ ), a najveći, na dob nastupa bolesti (promjena  $R^2 = 0,090$ ). S druge strane, doprinos ITM-a istraženim varijablama varira od približno 4,5 % do 29,4 %, pri čemu ITM u najmanjoj mjeri doprinosi koncentraciji HDL kolesterola u neadherentnih kroničnih bolesnika (promjena  $R^2 = 0,045$ ), a u najvećoj mjeri, omjeru LDL kolesterola i HDL kolesterola (promjena  $R^2 = 0,294$ ) (tablica 4).

Tablica 4. Klinički i metabolički parametri u odnosu na pretilost i indeks tjelesne mase <sup>a,b</sup>

Bolesnici s prvom epizodom shizofrenije (N = 67)					
Zavisna varijabla	Prediktor	$\beta$	Promjena R <sup>2</sup>	F <sup>c</sup>	P
Dob nastupa bolesti	Pretilost	0,30	0,090	6,46	<b>0,013</b>
HDL kolesterol	Indeks tjelesne mase	-0,41	0,246	21,32	<b>&lt; 0,001</b>
Trigliceridi	Indeks tjelesne mase	0,30	0,080	6,76	<b>0,011</b>
LDL kolesterol/HDL Kolesterol	Indeks tjelesne mase	0,48	0,294	27,10	<b>&lt; 0,001</b>
Trigliceridi/HDL Kolesterol	Indeks tjelesne mase	0,34	0,252	21,94	<b>&lt; 0,001</b>
Glukoza	Indeks tjelesne mase	0,28	0,080	5,63	<b>0,020</b>
Nedaherentni kronični bolesnici (N = 120)					
Zavisna varijabla	Prediktor	$\beta$	Promjena R <sup>2</sup>	F <sup>c</sup>	P
Broj psihotičnih epizoda	Indeks tjelesne mase	0,24	0,058	7,24	<b>0,008</b>
Zbroj općih simptoma PANSS-a	Indeks tjelesne mase	-0,29	0,085	10,12	<b>0,002</b>
Zbroj ukupnih simptoma PANSS-a	Indeks tjelesne mase	-0,22	0,048	5,43	<b>0,021</b>
PANSS pozitivni faktor	Pretilost	-0,19	0,037	4,11	<b>0,045</b>
PANSS kognitivni faktor	Pretilost	-0,18	0,031	3,42	0,067
HDL kolesterol	Indeks tjelesne mase	-0,24	0,045	5,83	<b>0,017</b>

PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale

<sup>a,b</sup> Testirani prediktori za dob nastupa bolesti bili su spol, pušenje, pretilost i indeks tjelesne mase; testirani prediktori za koncentracije lipida i glukoze, broj psihotičnih epizoda i težinu simptoma ocjenske ljestvice PANSS-a bili su dob, spol, pušenje, pretilost i indeks tjelesne mase

<sup>c</sup> kriteriji za ulazak i izlazak prediktora iz regresijske jednadžbe: F za ulazak = 3,0, F za izlazak 1,0

## 5. RASPRAVA

Zbog visoke učestalosti pretilosti, bolesnici sa shizofrenijom predstavljaju zanimljivu skupinu ispitanika za istraživanje fenomena pretilosti (12,47). Sve studije koje su do sada istražile kliničke i metaboličke korelate pretilosti u shizofreniji bile su provedene na kroničnim bolesnicima koji su kontinuirano uzimali antipsihotičnu terapiju, u najvećoj se mjeri radilo o bolesnicima iz kineske populacije, a podataka za europsku populaciju je iznimno malo (45-51). U ovom diplomskom radu je po prvi puta istražena povezanost pojave pretilosti i vrijednosti ITM-a s kliničkim i metaboličkim značajkama shizofrenije u nemediciranih bolesnika. U istraživanje su bile uključene dvije skupine takvih bolesnika: bolesnici s prvom epizodom shizofrenije, koji nikada u životu nisu uzimali antipsihotične lijekove, i neadherentni kronični bolesnici.

Naši rezultati upućuju da bi više vrijednosti ITM-a mogle predstavljati rizični čimbenik za koncentracije lipida i glukoze u plazmi, ali i da bi, uz pretilost, mogle imati protektivan učinak na težinu simptoma ocjenske ljestvice PANSS psihopatologije (tablice 2, 3 i 4). Navedeni se rezultati uklapaju u rezultate koji proizlaze iz istraživanja provedenih u kineskoj, sjevernoameričkoj, a djelomično i hrvatskoj, populaciji kroničnih bolesnika sa shizofrenijom na antipsihotičnoj terapiji (45-51). Osim toga, štetan je učinak pretilosti na metabolizam lipida i glukoze u plazmi u skladu s opažanjima o učinku pretilosti među pripadnicima zdrave (opće) populacije (74-76). Nadalje, naši rezultati koji ukazuju na veći broj psihotičnih epizoda kod neadherentnih kroničnih bolesnika koji su pretili ili imaju viši ITM podudaraju se s rezultatima jedne sjevernoameričke studije provedene među kroničnim mediciranim bolesnicima sa shizofrenijom, shizoafektivnim i bipolarnim afektivnim poremećajem (46). Mišljenja smo da bi veća neadherentnost na antipsihotične lijekove, predhodno opažena kod bolesnika s višim vrijednostima ITM-a (31,32), mogla biti čimbenik koji ujedno doprinosi većem broju psihotičnih epizoda u toj skupini bolesnika. Konačno, u

skladu s istraživanjima provedenim na kroničnim mediciranim bolesnicima sa shizofrenijom su negativni rezultati o povezanosti pretilosti i ITM-a, s dobi nastupa bolesti, opaženi kod kroničnih neadherentnih bolesnika (tablice 2, 3 i 4) (46-51). Ipak, naši rezultati ukazuju na zanimljivu mogućnost o protektivnom učinku pretilosti na dob nastupa bolesti u bolesnika koji manifestiraju prvu epizodu shizofrenije; čini se, naime, da u navedene skupine bolesnika pojava pretilosti odgađa dob nastupa bolesti (tablice 2 i 4).

Niz literaturnih spoznaja ukazuje na mogućnost da bi protektivan učinak pretilosti u shizofreniji mogao biti posljedica viših koncentracija leptina za koje je poznato da pozitivno koreliraju s pretilosti, odnosno, ITM-om (77,78). Leptin proizvode masne stanice (adipociti), a kada biva otpušten u cirkulaciju mehanizmom transcitoze prolazi kroz krvno-moždanu barijeru i ulazi u moždano tkivo (78,79). Leptin se smatra važnim modulatorom dopaminergičke i serotoninergičke neurotransmisije u središnjem živčanom sustavu, a poznato je da je poremećena kemijska ravnoteža dopamina i serotonina implicirana u kliničkoj psihopatologiji shizofrenije (80,81). Nadalje, studije na animalnim modelima pokazale su da leptin pospješuje procese učenja, dugotrajnog pamćenja, specijalne memorije te da modulira snagu i učinkovitost sinapsi između neurona (tzv. sinaptičku plastičnost) (78,82,83). Konačno, objavljene su studije koje svjedoče u prilog direktnoj povezanosti elemenata kliničke slike s koncentracijama leptina u serumu (54,78). Primjerice, nedavna studija koja je uključila kronične medicirane bolesnike sa shizofrenijom upućuje na inverznu povezanost između koncentracije leptina i težine pozitivnih simptoma (54). Nadalje, rezultati istraživanja među ispitanicima iz zdrave (opće) populacije starije dobi upućuju da više vrijednosti leptina djeluju protektivno na kognitivno propadanje (78).

Naši rezultati upućuju na protektivan učinak viših vrijednosti ITM-a i pretilosti na težinu pozitivnih, kognitivnih, općih i ukupnih simptoma PANSS-a u neadherentnih kroničnih bolesnika (tablice 2, 3 i 4). S druge strane, u skupini bolesnika s prvom epizodom shizofrenije

opažen je protektivan učinak pretilosti na dob nastupa bolesti (tablice 2 i 4). Uzimajući u obzir mogućnost da su bolesnici s prvom epizodom barem neko vrijeme prije nastupa bolesti bili pretili te nastavno na spomenuta saznanja o protektivnom učinku leptina na težinu pozitivnih simptoma i kogniciju (54,78), pretpostavljamo da bi povećana proizvodnja leptina koja se susreće u stanju pretilosti, umanjivanjem težine prodromalnih simptoma mogla doprinijeti odgoditi nastupa bolesti. Inače, jedna je studija retrospektivno istražila prodromalne simptome u bolesnika s prvom psihotičnom epizodom i pronašla je da su upravo prodromalni pozitivni i kognitivni simptomi najvažniji prediktori nastupa prve psihotične epizode (84).

Studije koje su korelirale pretilost s kliničkim značajkama shizofrenije u manjoj su mjeri pažnju usmjerile na kognitivne simptome bolesti, negoli na ostale simptome. Naši rezultati koji impliciraju da pretilost i više vrijednosti ITM-a pridonose nižim vrijednostima kognitivnog faktora PANSS-a u neadherentnih kroničnih bolesnika u skladu su s rezultatima koji proizlaze iz nedavne kineske studije provedene na kroničnim mediciranim bolesnicima sa shizofrenijom (50). Ipak, rezultati obje studije proturječe rezultatima jedne druge kineske studije, a koji upućuju da kronični bolesnici sa shizofrenijom koji su pretili, odnosno, imaju više vrijednosti ITM-a, postižu lošije rezultate u specifičnim kognitivnim testovima (45).

Bolesnici s prvom epizodom i neadherentni kronični bolesnici razlikovali su se u učincima pretilosti, odnosno, ITM-a na istražene kliničke i metaboličke parametre (tablice 2, 3 i 4). Naime, učinak ITM-a bio je izraženiji na koncentracije lipida i glukoze u plazmi u bolesnika s prvom epizodom, dok su u neadherentnih kroničnih bolesnika pretilost i ITM prvenstveno doprinijeli varijabilnostima PANSS psihopatologije (tablica 4). Unatoč tome što su neadherentni kronični bolesnici u trenutku istraživanja bili nemedicirani, ne može se isključiti mogućnost da je njihovo uzimanje antipsihotične terapije tijekom trajanja bolesti moglo rezultirati kumulativnim protektivnim učinkom antipsihotika na težinu simptoma PANSS psihopatologije. S druge strane, bolesnici s prvom epizodom nisu nikada tijekom

života uzimali antipsihotične lijekove, a što je, moguće, pogodovalo da štetni učinak viših vrijednosti ITM-a na koncentracije lipida i glukoze u plazmi lakše dođe do izražaja (odnosno, da ne bude „maskiran“ učinkom antipsihotične terapije).

Svakako je potrebno je spomenuti da pojedina istraživanja upućuju na mogućnost da doprinos antipsihotičnih lijekova poremećenom metabolizmu lipida i glukoze ne mora nužno proizlaziti iz njihovog učinka na porast tjelesne mase (85-88). Nadalje, nije isključivo da bi nezdrava prehrana u bolesnika sa shizofrenijom, čije su značajke opisane u uvodnom dijelu ovog rada, mogla, također, biti važan modulator metabolizma lipida i glukoze, posebice u bolesnika s duljim trajanjem bolesti (11).

Zanimljivo je da učestalost pretilosti u obje skupine ispitanika nije bila značajno viša u odnosu na učestalost opaženu u općoj populaciji Republike Hrvatske. Štoviše, podaci o učestalosti pretilosti u općoj hrvatskoj populaciji, upućuju da ona iznosi približno 20 %, a što je znatno više u odnosu na učestalost pronađenu u ovom istraživanju, koja varira od 9 % do 12,5 %, ovisno o tome radi li se o bolesnicima s prvom epizodom shizofrenije ili kronično oboljelima (89). Nadalje, srednje vrijednosti ITM-a u bolesnika s prvom epizodom shizofrenije nalazile su se unutar referentnih vrijednosti, dok su one kod kronično oboljelih bile svega neznatno povišene (tablice 1 i 2) (59,60). Konačno, niti varijacije u koncentracijama lipida i glukoze u plazmi ovisno o tome da li su ispitanici bili pretili ili nepretili, nisu izlazile iz okvira referentnih vrijednosti (tablica 2) (90). Osim činjenice da su svi ispitanici u našem istraživanju bili nemedicirani, navedenom bi mogla doprinositi i njihova mlađa dob, posebice kod bolesnika s prvom epizodom shizofrenije, što implicira da je period trajanja pretilosti relativno kratak (tablica 1).

Studije koje su istražile kliničke i metaboličke korelate pretilosti u kroničnih mediciranih bolesnika sa shizofrenijom upućuju da učestalost pretilosti varira od 16,4 % do 20,9 % u kineskoj populaciji (45,47-50), dok je učestalost u sjevernoameričkoj populaciji

iznosila 32 % (46). Nadalje, nedavno istraživanje među kroničnim bolesnicima u hrvatskoj populaciji upućuje da učestalost pretilosti u oboljelih muškarca iznosi 26,6 % a u žena, 29,5 % (51).

Malen uzorak ispitanika, nebalansiran broj pretilih i nepretilih bolesnika, kao i činjenica da su podaci o neadherentnosti na antipsihotičnu terapiju zapravo ishodovani na subjektivan način (bolesnička anamneza), predstavljaju važne nedostatke ovog istraživanja. Nadalje, našem istraživanju, nedvojbeno, nedostaju podaci o prehranbenim navikama bolesnika, koje bi mogle imati važnu ulogu u determinaciji metaboličkih parametara, poput koncentracija lipida i glukoze u plazmi (91,92). Mišljenja smo da bi izdvajanje bolesnika s prekomjernom tjelesnom masom, uz pretilu i nepretile ispitanike također bilo od važnosti za naredna istraživanja. Nadalje, bilo bi korisno, povezano s pretilosti, odnosno, prekomjernom tjelesnom masom, testirati veći broj kliničkih i metaboličkih parametara shizofrenije; od kliničkih bi parametara bilo zanimljivo analizirati kognitivne funkcije korištenjem testova inteligencije, pamćenja i neuropsihologijskih testova, a metabolički parametri mogli bi uključiti još neke parametre metabolizma glukoze, kao što su osjetljivost tkiva na inzulin, tolerancija glukoze i dr.

S obzirom da literaturni podaci ukazuju da se pretilost i/ili ITM smatraju važnim čimbenicima rizika neadherentnosti na antipsihotičnu terapiju (31,32), kao i da pozitivno koreliraju s brojem hospitalizacija (46), njihov protektivan učinak na dob nastupa bolesti i težinu simptoma PANSS psihopatologije ne bi smio utjecati na psihijatre da pripisuju niže doze antipsihotičnih lijekova. Nadalje, naši rezultati koji upućuju na više koncentracije triglicerida i glukoze u plazmi, više vrijednosti omjera LDL kolesterol/HDL kolesterol i trigliceridi/HDL kolesterol te niže vrijednosti HDL kolesterola u nemediciranih bolesnika s višim ITM-om impliciraju da kod tih bolesnika postoji rizik za razvoj dislipidemija i dijabetesa već prije propisane antipsihotične terapije.



Snaga našeg istraživanja proizlazi iz činjenice da se radi o prvom istraživanju u kojem su ispitanici klinički i metabolički korelati pretilosti u nemediciranih bolesnika sa shizofrenijom. Također, ovo je jedno od rijetkih istraživanja u kojem je sustavno istražen fenomen pretilosti na uzorku ispitanika koji ne potječe iz azijske (kineske) populacije.

## 6. ZAKLJUČCI

1) pretilost i ITM utječu na kliničke i metaboličke parametre u nemediciranih bolesnika sa shizofrenijom, pri čemu se bolesnici s prvom epizodom shizofrenije i neadherentni kronični bolesnici razlikuju u učincima pretilosti i ITM-a na istražene varijable

2) pretilost i više ITM vrijednosti djeluju protektivno na simptome PANSS psihopatologije kod kroničnih bolesnika te protektivno na dob nastupa bolesti u bolesnika s prvom epizodom shizofrenije pri čemu opisuju približno 3,1 % – 9 % njihove varijabilnosti

3) više vrijednosti ITM-a kod kroničnih bolesnika rizičan su čimbenik za broj psihotičnih epizoda i doprinose, u manjoj mjeri, nižim vrijednostima HDL kolesterola u plazmi (4,5 %)

4) više vrijednosti ITM-a u bolesnika s prvom epizodom shizofrenije doprinose umjereno do znatno povećanom riziku za poremećen metabolizam lipida i glukoze (8,0 % – 29,4 %)

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Istražili smo kliničke i metaboličke značajke pretilosti i indeksa tjelesne mase (ITM) u dvije grupe nemediciranih bolesnika sa shizofrenijom iz hrvatske populacije: bolesnika s prvom epizodom shizofrenije (nikada nisu uzimali antipsihotike) i neadherentnih kroničnih bolesnika.

**Ispitanici i metode:** Anamnestički podaci korišteni su u procjeni nemediciranosti. Pretilim su bolesnicima smatrani oni s vrijednostima ITM-a  $> 30$ , dok su bolesnici s normalnom tjelesnom masom (ITM: 20 – 25) i prekomjernom tjelesnom masom (ITM: 25 – 30) smatrani nepretilima.

**Rezultati:** U odnosu na nepretile bolesnike s prvom epizodom shizofrenije, pretili su imali višu dob nastupa bolesti, niže vrijednosti depresivnog faktora, više omjere LDL kolesterol (engl. *low density lipoprotein cholesterol*)/HDL kolesterol (engl. *high density lipoprotein cholesterol*) i trigliceridi/HDL kolesterol te više koncentracije glukoze ( $P < 0,05$ ). U usporedbi s nepretilim neadherentnim kroničnim bolesnicima, kod pretilih su opaženi veći broj psihotičnih epizoda, niže vrijednosti pozitivnog faktora i više koncentracije HDL kolesterola ( $P < 0,05$ ). U bolesnika s prvom epizodom shizofrenije ITM pozitivno korelira s koncentracijama triglicerida i glukoze te omjerima LDL kolesterol/HDL kolesterol i trigliceridi/HDL kolesterol ( $P < 0,05$ ). Kod neadherentnih kroničnih bolesnika, vrijednosti ITM-a pozitivno koreliraju s brojem psihotičnih epizoda, a negativno, sa zbrojem općih i ukupnih simptoma PANSS-a (Positive and Negative Syndrome Scale) te kognitivnim faktorom ( $P < 0,05$ ). Multipla regresijska analiza pokazala je da pretilost doprinosi s ~3,1 % do 9 % istraženim varijablama, dok se doprinos ITM-a kreće od ~4,5 % do 29,4 %.

**Zaključak:** Pretilost i više vrijednosti ITM-a djeluju protektivno na kliničku psihopatologiju kod kroničnih bolesnika. Pretilost odgađa nastup bolesti u bolesnika s prvom epizodom shizofrenije. Više vrijednosti ITM-a rizičan su čimbenik za broj psihotičnih epizoda i snižuju vrijednosti HDL kolesterola u kroničnih bolesnika, a u bolesnika s prvom epizodom shizofrenije prvenstveno povisuju rizik za poremećaj metabolizma lipida i glukoze.

**Ključne riječi:** adherentnost; indeks tjelesne mase; pretilost; shizofrenija.

## 8. SUMMARY

**Aim:** We investigated clinical and metabolic variables of obesity and body mass index (BMI) among two groups of unmedicated schizophrenia patients from the Croatian population: antipsychotic-naïve first-episode patients and nonadherent chronic patients.

**Patients and methods:** Information about medication nonadherence was obtained via self-report. Patients were classified as obese with BMI > 30, and non-obese, those who were overweight (BMI: 25 – 30), or those having a normal weight (BMI: < 25).

**Results:** Compared with non-obese patients with first-episode schizophrenia, obese with first-episode schizophrenia were older at disease onset; scored lower for depression factor; had higher ratios for LDL cholesterol (low density lipoprotein cholesterol, LDL-c)/HDL cholesterol (high density lipoprotein cholesterol, HDL-c) and triglycerides/HDL-c, and higher glucose levels ( $P < 0,05$ ). Compared with non-obese nonadherent chronic individuals, obese nonadherent chronic individuals manifested higher number of psychotic episodes; scored lower for positive factor and experienced lower HDL-c levels ( $P < 0,05$ ). Among first-episode schizophrenia individuals, BMI positively correlates with triglyceride and glucose levels, ratios for LDL-c/HDL-c and triglycerides/HDL-c, and negatively with HDL-c levels ( $P < 0,05$ ). Among nonadherent chronic individuals, BMI positively correlates with number of psychotic episodes and negatively with Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) general psychopathology scores, PANSS total symptom scores, cognitive factor and HDL-c levels ( $P < 0,05$ ). Multiple regression analysis indicated that the contribution of obesity to investigated variables ranged from ~3.1% to 9%, while the contribution of BMI ranged from ~4.5% to 29.4%.

**Conclusion:** Obesity and higher BMI protect against clinical psychopathology among chronic patients. Obesity delays disease onset among first-episode schizophrenia patients. Higher BMI is a risk factor for number of psychotic episodes and lower HDL-c levels among chronic patients, while among first-episode schizophrenia patients predominantly increases the risk for lipid and glucose metabolism abnormalities.

**Keywords:** body mass index; medication adherence; obesity; schizophrenia.

## 9. LITERATURA

1. Jakovljević M. Suvremena farmakoterapija shizofrenije. Zagreb: Medicinska naklada 2001;2-24.
2. Frančišković T, Moro LJ. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada 2009;225-50.
3. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG i sur. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull* 2018;44(6):1195-1203.
4. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(10):1123-31.
5. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009;374(9690):635-45.
6. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and Dopamine in Schizophrenia: An Update for the 21st Century. *J Psychopharmacol* 2015;29(2):97-115.
7. Zielasek J, Gaebel W. Schizophrenie und andere primäre psychotische Störungen in ICD-11 [Schizophrenia and other primary psychotic disorders in ICD-11]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2018;86(3):178-83.
8. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet* 2016;388(10039):86-97.
9. Sagud M, Mihaljević-Peles A, Mück-Seler D, Pivac N, Vuksan-Cusa B, Brataljenović T i sur. Smoking and schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2009;21(3):371-5.
10. Riordan HJ, Antonini P, Murphy MF. Atypical antipsychotics and metabolic syndrome in patients with schizophrenia: risk factors, monitoring and healthcare implications. *Am Health Drug Benefits* 2011;4(5):292-302.
11. Dipasquale S, Pariente CM, Dazzan P, Aguglia E, McGuire P, Mondelli V. The dietary pattern of patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2013;47(2):197-207.

12. de Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009;8(1):15-22.
13. Jiamsripong P, Mookadam M, Honda T, Khandheria BK, Mookadam F. The metabolic syndrome and cardiovascular disease: Part I. *Prev Cardiol* 2008;11(3):155-61.
14. Šarić M, Škunca M, Ortner Hadžiabdić M, Božikov V. Metabolički sindrom–novi pristup u definiranju i liječenju. *Farmaceutski glasnik* 2013;69(5):333-45.
15. Dolnikowski GG, Marsh JB, Das SK, Welty FK. Stable isotopes in obesity research. *Mass Spectrom Rev* 2005;24(3):311-27.
16. Medanić D, Pucarić-Cvetković J. Pretilost-Javnozdravstveni problem i izazov. *Acta Med Croatica* 2012;66(5):347-55.
17. Goh VH, Hat WG. The association of metabolic syndrome and aging with cognition in Asian men. *Aging Male* 2014;17(4):216-22.
18. Arroyo M, Rocandio AM, Ansotegui L, Herrera H, Salces I, Rebato E. Comparison of predicted body fat percentage from anthropometric methods and from impedance in university students. *Br J Nutr* 2004;92(5):827-32.
19. Mišigoj-Duraković M, Sorić M, Duraković Z. Anthropometry in cardio-metabolic risk assessment. *Arh Hig Rada Toksikol* 2014;65(1):19-27.
20. Hrvoj M, Slišković AM, Šimić I. Metabolički sindrom i tjelesna aktivnost. *Hrvat Športskomed Vjesn* 2015;30(1):3-14.
21. Smirčić-Duvnjak L. Patofiziologija metaboličkog sindroma. *Medicus* 2004;13(2):15-25.
22. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa J, Syed T, Ghanim H, Aljada A i sur. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes* 2003;52(12):2882-7.

23. Monnier L, Hanefeld M, Schnell O, Colette C, Owens D. Insulin and atherosclerosis: how are they related? *Diabetes Metab* 2013;39(2):111-7.
24. McElroy SL. Obesity in patients with severe mental illness: overview and management. *J Clin Psychiatry* 2009;70(3):12-21.
25. Rojo LE, Gaspar PA, Silva H, Risco L, Arena P, Cubillos-Robles K i sur. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology. *Pharmacol Res* 2015;101:74-85.
26. Panariello F, De Luca V, de Bartolomeis A. Weight gain, schizophrenia and antipsychotics: new findings from animal model and pharmacogenomic studies. *Schizophr Res Treatment* 2011;doi: 10.1155/2011/459284.
27. Ventriglio A, Gentile A, Stella E, Bellomo A. Metabolic issues in patients affected by schizophrenia: clinical characteristics and medical management. *Front Neurosci* 2015;9:297. doi: 10.3389/fnins.2015.00297.
28. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment-- pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 2010;125(1):169-79.
29. Fernø J, Varela L, Skrede S, Vázquez MJ, Nogueiras R, Diéguez C i sur. Olanzapine-induced hyperphagia and weight gain associate with orexigenic hypothalamic neuropeptide signaling without concomitant AMPK phosphorylation. *PLoS One* 2011;6:e20571. doi: 10.1371/journal.pone.0020571.
30. Wang GJ, Volkow ND, Logan J Pappas NR, Wong CT, Zhu W. Brain dopamine and obesity. *Schizophr Res Treatment* 2011; doi: 10.1155/2011/459284.
31. Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res* 2004;66(1):51-7.

32. Manu P, Dima L, Shulman M, Vancampfort D, De Hert M, Correll CU. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132(2):97-108.
33. McCreddie RG. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2003;183:534-9.
34. Peet M. International variations in the outcome of the schizophrenia and the prevalence of depression in relation to national dietary program practices. *Br J Psychiatry* 2004;184:404-8.
35. Henderson DC, Borba CP, Daley TB, Boxill R, Nguyen DD, Culhane MA i sur. Dietary intake profile of patients with schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry* 2006;18(2):99-105.
36. Amani R. Is dietary pattern of schizophrenia patients different from healthy subjects? *BMC Psychiatry* 2007;2(7):15.
37. Stepien M, Stepien A, Wlazel RN, Paradowski M, Rizzo M, Banach M i sur. Predictors of insulin resistance in patients with obesity: a pilot study. *Angiology* 2014;65(1):22-30.
38. Kucerova J, Babinska Z, Horska K, Kotolova H. The common pathophysiology underlying the metabolic syndrome, schizophrenia and depression. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015;159(2):208-14.
39. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci* 2017;13(4):851-63.
40. Skosnik PD, Yao JK. From membrane phospholipid defects to altered neurotransmission: is arachidonic acid a nexus in the pathophysiology of schizophrenia? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003;69(6):367-84.



41. Buretić-Tomljanović A, Giacometti J, Nadalin S, Rubesa G, Vulin M, Tomljanović D. Phospholipid membrane abnormalities and reduced niacin skin flush response in schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2008;20(3):372-83.
42. Vassiliou EK, Gonzalez A, Garcia C, Tadros JH, Chakraborty G, Toney JH. Oleic acid and peanut oil high in oleic acid reverse the inhibitory effect of insulin production of the inflammatory cytokine TNF-alpha both in vitro and in vivo systems. *Lipids Health Dis* 2009;8:25. doi: 10.1186/1476-511X-8-25.
43. Teng KT, Chang CY, Chang LF, Nesaretnam K. Modulation of obesity-induced inflammation by dietary fats: mechanisms and clinical evidence. *Nutr J* 2014;13:12. doi: 10.1186/1475-2891-13-12.
44. Malan-Müller S, Kilian S, van den Heuvel LL, Bardien S, Asmal L, Warnich L i sur. A systematic review of genetic variants associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2016;170(1):1-17.
45. Guo X, Zhang Z, Wei Q, Lv H, Wu R, Zhao J. The relationship between obesity and neurocognitive function in Chinese patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2013;13:109. doi: 10.1186/1471-244X-13-109.
46. Chouinard VA, Pingali SM, Chouinard G, Henderson DC, Mallya SG, Cypess AM i sur. Factors associated with overweight and obesity in schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorders. *Psychiatry Res* 2016;237(1):304-10.
47. Li Q, Chen D, Liu T, Walss-Bass C, de Quevedo JL, Soares JC i sur. Sex Differences in Body Mass Index and Obesity in Chinese Patients With Chronic Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36(6):643-48.
48. Li Q, Du X, Zhang Y, Yin G, Zhang G, Walss-Bass C i sur. The prevalence, risk factors and clinical correlates of obesity in Chinese patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2017;251:131-136.

49. An H, Du X, Huang X, Qi L, Jia Q, Yin G i sur. Obesity, altered oxidative stress, and clinical correlates in chronic schizophrenia patients. *Transl Psychiatry* 2018;8(1):258. doi: 10.1038/s41398-018-0303-7.
50. Tian Y, Liu D, Wang D, Wang J, Xu H, Dai Q i sur. Obesity in Chinese patients with chronic schizophrenia: Prevalence, clinical correlates and relationship with cognitive deficits. *Schizophr Res* 2020;215:270-6.
51. Nadalin S, Rebić J, Ružić K, Ilinović K, Šendula Jengić V, Peitl V i sur. Kliničke i biokemijske značajke pretilosti u pacijenata sa shizofrenijom. *Medicina Fluminensis* 2020;56(2):166-77.
52. Luckhoff H, Phahladira L, Scheffler F, Asmal L, du Plessis S, Chiliza B i sur. Weight gain and metabolic change as predictors of symptom improvement in first-episode schizophrenia spectrum disorder patients treated over 12 months. *Schizophr Res* 2019;206:171-6.
53. Raben AT, Marshe VS, Chintoh A, Gorbovskaya I, Müller DJ, Hahn MK. The Complex Relationship between Antipsychotic-Induced Weight Gain and Therapeutic Benefits: A Systematic Review and Implications for Treatment. *Front Neurosci* 2018;11:741.
54. Takayanagi Y, Cascella NG, Santora D, Gregory PE, Sawa A, Eaton WW. Relationships between serum leptin level and severity of positive symptoms in schizophrenia. *Neurosci Res* 2013;77(1-2):97-101.
55. Nurjono M, Neelamekam S, Lee J. Serum leptin and its relationship with psychopathology in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;50:149-54.
56. Potvin S, Zhornitsky S, Stip E. Antipsychotic-induced changes in blood levels of leptin in schizophrenia: a meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2015;(3 Suppl 2):S26-S34.

57. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002;63(10):892-909.
58. Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas* 2014;5:43-62.
59. Fišter K, Vuletić S, Kern J. Paving the way for personalised behaviourally based prevention of obesity: systematic search of the literature. *Coll Antropol* 2012;36:201-10.
60. Milanović SM, Ivanković D, Uhernik AI, Fister K, Peternel R, Vuletić S. Obesity- new threat to Croatian longevity. *Coll Antropol* 2012;3:113-116.
61. Hussein GM. When Ethics Survive Where People Do Not. *Public Health Ethics*. 2010;3(1):72-7.
62. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *Clin Psychiatry* 2003;64(6):663-7.
63. Wallwork RS, Fortgang R, Hashimoto R, Weinberger DR, Dickinson D. Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;137(1-3):246-50.
64. Jiang J, See YM, Subramaniam M, Lee J. Investigation of cigarette smoking among male schizophrenia patients. *PLoS One* 2013;8(8):e71343.
65. Misiak B, Kiejna A, Frydecka D. Assessment of cigarette smoking status with respect to symptomatic manifestation in first-episode schizophrenia patients. *Compr Psychiatry* 2015;58:146-51.
66. Neki NS. Lipid profile in chronic smokers – a clinical study. *The Journal, Indian Academy of Clinical Medicine* 2002;51-4.

67. Karim S, Overshott R, Burns A. Older people with chronic schizophrenia. *Aging Ment Health* 2005;9(4):315-324.
68. Ko GT, Wai HP, Tang JS. Effects of age on plasma glucose levels in non-diabetic Hong Kong Chinese. *Croat Med J* 2006;47(5):709-13.
69. Canuso CM, Pandina G. Gender and schizophrenia. *Psychopharmacol Bull.* 2007;40(4):178-80.
70. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr Res Treatment* 2012;2012:916198.
71. Anagnostis P, Stevenson JC, Crook D, Johnston DG, Godsland IF. Effects of gender, age and menopausal status on serum apolipoprotein concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85(5):733-0.
72. Gurillo P, Jauhar S, Murray RM, MacCabe JH. Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2015;2(8):718-5.
73. Šagud M, Vuksan-Ćusa B, Jakšić N, Mihaljević-Peješ A, Rojnić Kuzman M, Pivac N. Smoking in Schizophrenia: an Updated Review. *Psychiatr Danub* 2018;30(Suppl 4):216-23.
74. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients* 2013;5(4):1218-40.
75. Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;7:587-591.
76. Zhang A, Yao Y, Xue Z, Guo X, Dou J, Lv Y i sur. A study on the factors influencing triglyceride levels among adults in Northeast China. *Sci Rep* 2018;8(1):6388. doi: 10.1038/s41598-018-24230-4.

77. Feng H, Zheng L, Feng Z, Zhao Y, Zhang N. The role of leptin in obesity and the potential for leptin replacement therapy. *Endocrine* 2013;44(1):33-9.
78. Holden KF, Lindquist K, Tylavsky FA, Rosano C, Harris TB, Yaffe K, Health ABC study. Serum leptin level and cognition in the elderly: Findings from the Health ABC Study. *Neurobiol Aging* 2009;30(9):1483-9.
79. Banks WA. Leptin transport across the blood-brain barrier: implications for the cause and treatment of obesity. *Curr Pharm Des* 2001;7(2):125-33.
80. Yadav VK, Oury F, Suda N, Liu, ZW, Gao XB, Confavreux CA i sur. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell* 2009;138(5):976-89.
81. Burghardt PR, Love TM, Stohler CS, Hodgkinson C, Shen PH, Enoch MA i sur. Leptin regulates dopamine responses to sustained stress in humans. *J Neurosci* 2012;32(44):15369-76.
82. Li XL, Aou S, Oomura Y, Hori N, Fukunaga K, Hori T. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. *Neuroscience* 2002;113(3):607-15.
83. Shanley LJ, Irving AJ, Harvey J. Leptin enhances NMDA receptor function and modulates hippocampal synaptic plasticity. *J Neurosci* 2001;21:RC186. doi:10.1523/JNEUROSCI.21-24-j0001.2001
84. Barajas A, Pelaez T, González O, Usall J, Iniesta R, Arteaga M i sur. Predictive capacity of prodromal symptoms in first-episode psychosis of recent onset. *Early Interv Psychiatry* 2019;13(3):414-24.
85. Procyshyn RM, Wasan KM, Thornton AE, Barr AM, Chen EY, Pomarol-Clotet E i sur. Changes in serum lipids, independent of weight, are associated with changes in

- symptoms during long-term clozapine treatment. *Psychiatry Neurosci* 2007;32(5):331-8.
86. Lally J, Gallagher A, Bainbridge E, Avalos G, Ahmed M, McDonald C. Increases in triglyceride levels are associated with clinical response to clozapine treatment. *J Psychopharmacol* 2013;27(4):401-3.
87. Teff KL, Rickels MR, Grudziak J, Fuller C, Nguyen HL, Rickels K. Antipsychotic-induced insulin resistance and postprandial hormonal dysregulation independent of weight gain or psychiatric disease. *Diabetes* 2013;62(9):3232-40.
88. Gjerde PB, Dieset I, Simonsen C, Hoseth EZ, Iversen T, Lagerberg TV i sur. Increase in serum HDL level is associated with less negative symptoms after one year of antipsychotic treatment in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2018;197:253-60.
89. Fister K, Kolčić I, Milanović SM, Kern J. The prevalence of overweight, obesity and central obesity in six regions of Croatia: results from the Croatian Adult Health Survey. *Coll Antropol* 2009;33(Suppl 1):25-9.
90. Bergovec M, Reiner Z, Milčić D, Vražić H. Differences in risk factors for coronary heart disease in patients from continental and Mediterranean regions of Croatia. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120(21-22):684-92.
91. Russell WR, Baka A, Björck I, Delzenne N, Gao D, Griffiths HR i sur. Impact of Diet Composition on Blood Glucose Regulation. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2016;56(4):541-90.
92. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Effects of dietary fats on blood lipids: a review of direct comparison trials. *Open Heart* 2018;5:e000871.

## 10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime	Petra Sučić
Adresa	Jože Gabrovškega 3
Telefon	098 180 777 6
Elektronička pošta	petra.sucic9@gmail.com
Državljanstvo	Hrvatsko
Datum rođenja	29. rujna 1993.

## ŠKOLOVANJE

Osnovna škola	OŠ Jakov Gotovac / OŠ Faust Vrančić, Šibenik
Srednja škola	Gimnazija Antuna Vrančića, Šibenik
Fakultet	Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

## OSOBNJE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE

Materinji jezik	Hrvatski
Strani jezici	
Jezik	Engleski
Govori	Odlično
Piše	Odlično
Čita	Odlično
Jezik	Talijanski
Govori	Odlično
Piše	Vrlo dobro
Čita	Odlično
Jezik	Francuski
Govori	Vrlo dobro
Piše	Vrlo dobro
Čita	Vrlo dobro
SOCIJALNE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE	Motiviranost; marljivost u radu; društveni aktivizam i razvijanje socijalnih vještina; inicijativnosti, prilagodljivosti, komunikativnosti stečene kroz volontiranje u studnetskoj organizaciji Croomsic; mentor studenata nižih godina, demonstratorica na zavodu za Medicinsku biologiju i genetiku, voditeljica demonstratora 2019/2020; profesionalna razmjena u Francuskoj 2018., kontinuirano učenje i usavršavanje stranih jezika kroz tečajeve francuskog i odnedavno španjolskog jezika, 2 i pol mjeseca usavršavanja engleskog u Irskoj kroz sezonski rad

ORGANIZACIJSKE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE	Organiziranost i timski duh stečene kao demonstrator na zavodu za medicinsku biologiju i genetiku, koordiniranje studenata kao voditelj demonstratora te sezonski poslovi u turizmu i ugostiteljstvu
TEHNIČKE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE	Organizacija rada i koordinacija poslova stečena tijekom demonstratura, volontiranja, sezonskih poslova
UMJETNIČKE VJEŠTINE I KOMPETICIJE	Sposobnost amaterskog plesanja, sudjelovnje na balu medicinara u latino plesnoj točki
SPORTSKE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE	Rekreativno bavljenje trčanjem i rekreativni odlazak u teretanu
VOZAČKA DOZVOLA	B kategorija