

Metabolički sindrom u bolesnika sa shizofrenijom

Marija Šilje¹, Joško Sindik², Mira Ivanković¹

¹Opća bolnica Dubrovnik

²Institut za antropologiju

Sažetak

Komorbiditet tjelesnih i psihičkih bolesti je uz istraživanje etiologije psihijatrijskih poremećaja vodeći znanstveni izazov u suvremenoj psihijatriji. Metabolički sindrom jedan je od najčešćih metaboličkih poremećaja povezanih s razvojem rane ateroskleroze, cerebrovaskularnih, kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tipa 2. Kraći životni vijek shizofrenih bolesnika nego u zdravoj populaciji, jedna je od hipoteza koje povezuju shizofreniju i metabolički sindrom.

Holistički pristup shizofrenim bolesnicima treba biti pravilo, a svijest o visokoj učestalosti komorbidnih tjelesnih bolesti i upotreba smjernica za praćenje metaboličkog stanja te otkrivanje somatskih bolesti mora biti jedna od temeljnih odrednica u svakodnevnome kliničkom radu na svim razinama zdravstvene zaštite psihijatrijskih bolesnika.

Ključne riječi: metabolički sindrom, shizofreni bolesnik, kardiovaskularni rizik, dijabetes melitus, antipsihotici.

Abstract

Comorbidity of physical and mental illness (together with the research of the etiology of psychiatric disorders) is leading scientific challenge in contemporary psychiatry. Metabolic syndrome is one of the most common metabolic disorders associated with the development of early atherosclerosis, cerebrovascular, cardiovascular disease and diabetes type 2. Shorter life span of schizophrenic patients than in the healthy population, is one of the hypothesis that are linking the schizophrenia and metabolic syndrome. In conclusion, we believe that a holistic approach to the schizophrenic patients should be the rule. The awareness of the high prevalence of comorbid physical illnesses and the use of guidelines for monitoring the metabolic state and detection of somatic diseases, have to be the one of the basic elements in everyday clinical work, at all levels of the health care of psychiatric patients.

Key words: metabolic syndrome, schizophrenic patients, cardiovascular risk, diabetes mellitus, antipsychotics.

Uvod

Komorbiditet tjelesne i psihičke bolesti je uz istraživanje etiologije psihijatrijskih poremećaja, vodeći znanstveni izazov u suvremenoj psihijatriji. Shizofrenija, kao teška duševna bolest, dovodi do poremećaja važnih psihičkih funkcija i ponašanja s izraženim oštećenjem socijalnoga, radnoga i obiteljskog funkcioniranja. Zbog svoje dugotrajnosti i prirode simptoma shizofrenija nosi rizik za razvoj različitih tjelesnih bolesti. Shizofreni bolesnici imaju povećan morbiditet i mortalitet u usporedbi s zdravom populacijom. Njihovo očekivano trajanje života kraće je 10 do 20 godina.

Metabolički sindrom (**MetS**) jedan je od mogućih tjelesnih posljedica shizofrene bolesti. On u svojem daljnjem tijeku može uzrokovati razvoj nekih somatskih bolesti, prvenstveno dijabetesa (DMT2) i kardiovaskularnih bolesti (KVB). Povećana učestalost KVB i cerebrovaskularnih bolesti (CVB), te kraći životni vijek shizofrenih bolesnika u odnosu prema zdravoj populaciji jedna je od hipoteza koje povezuju shizofreniju i MetS.

Utvrđivanje zastupljenosti i učestalosti MetS-a i pojedinih njegovih sastavnica kod shizofrenih bolesnika i isticanje važnosti pravovremene prevencije, dijagnoze i liječenja, upravo je cilj ovoga diplomskog rada.

Metabolički sindrom

MetS je jedan od najčešćih metaboličkih poremećaja, skup simptoma (rizičnih čimbenika/sastavnica) povezanih s razvojem rane ateroskleroze, CVB, KVB i DMT2. Obilježava ga supostojanje sljedećih sastavnica: intolerancije glukoze, abdominalne pretilosti, dislipidemije i hipertenzije. Kombinacija sastavnica nije slučajna, već postoji obrazac njihove zajedničke pojave upućujući na zajednički patofiziološki mehanizam. Zbog sjedilačkog načina života i pretjeranog unosa kalorija, MetS dostiže gotovo epidemijske razmjere s visokom prevalencijom u svijetu pa postaje sve važnijim društveno-ekonomskim problemom, a ubrzano postaje i primarni uzrok morbiditeta i mortaliteta u industrijaliziranim zemljama, nadilazeći infekcije, traume i bolesti povezane s pušenjem. Približno oko jedna četvrtina do jedna petina stanovništva ima MetS, ovisno o dobi, spolu, etničkoj pripadnosti, ali i definiciji MetS-a kojom se koristi. MetS je očito sve važniji čimbenik rastućega globalnog, posebno srčanožilnog rizika u suvremenom svijetu, prisutan u 20 – 25 % odraslih i u porastu je u svim zemljama u kojima se stanovništvo hrani pretežno namirnicama bogatim ugljikohidratima. Osnovna se poruka može sažeti u tri tvrdnje: previše jedemo, premalo se krećemo i stalno smo pod stresom. Promjenom životnog stila može se drastično smanjiti učestalost metaboličkih poremećaja koji su sastavnice MetS-a (1, 2, 3, 4].

Uz to, što je MetS čimbenik rizika za tjelesni morbiditet i mortalitet, a osobito od KVB (povećava rizik infarkta miokarda, moždanožilnih incidenata i kardiovaskularnu smrtnost dva do tri puta) i DMT 2 (povećava rizik pet do devet puta, a prema nekim istraživanjima čak i 34 puta), on povećava i rizik od kolesterolskih žučnih kamenaca, kronične apneje u spavanju, sindroma policističnog jajnika, masne jetre, gihta ali i depresije (5]. Neki autori ga povezuju uz nastanak astme, a povezan je i s nizom malignih bolesti, poput raka dojke, debelog crijeva, jetre i gušterače (6].

Spomenute komplikacije koje su posljedica MetS-a znatno smanjuju kvalitetu života bolesnika. Za Nacionalne zdravstvene službe u Italiji (Servizio Sanitario Nazionale) troškovi MetS-a mogu dosezati čak 670. 000. 000 € godišnje (0,9 % ukupnih rashoda za javni zdravstveni sustav), dok je na godišnjoj razini po stanovniku (inkrementalni) trošak MetS-a 1. 161 € (1). U Slovačkoj, prosječni izravni farmakoterapijski troškovi MetS-a iznose 334 € za muškarce i 321 € za žene. Međutim, neizravni troškovi su 13 do 17 puta veći, i oni su zapravo velik financijski teret (7]. Godišnje 3,2 milijuna ljudi u svijetu umre od komplikacija ovog sindroma, a prevalencija je u porastu i izravno je povezana sa stupnjem pretilosti (2].

Što se tiče podataka o MetS-u koje imamo za Hrvatsku, od Zavoda za javno zdravstvo saznali smo da nema evidencije o broju umrlih od KVB i CVB shizofrenih bolesnika. Naime komorbiditeti umrlih ne vode se u službenim evidencijama iako na potvrđama o smrti mogu (moraju) biti registrirani. Zavod za javno zdravstvo također je potvrdio da Hrvatska nema registar za MetS. Podatke o MetS-u koje imamo za Hrvatsku dobivamo iz novijih istraživanja u obiteljskoj medicini, a to su da u osoba starijih od 40 godina prevalencija MetS-a iznosi od 38,7 % do čak 45,9 % ovisno o različitim kriterijima za dijagnozu MetS-a (8].

Podatak koji velikim dijelom možemo povezati uz MetS je da ukupno opterećenje dijabetesa (DM) u Hrvatskom zdravstvenom sustavu iznosi 11,5 % proračuna HZZO-a; ili više od 2,5 milijarde godišnje. Najveći udio troškova liječenja DM odnosi se na kronične komplikacije (85,72 %) što je ukupno više od 2,2 milijarde HRK, dok se na antidijabetičke lijekove (inzuline i oralne hipoglikemike) u Hrvatskoj troši gotovo deset puta manje (8,75 %). Zadnje su procjene da u Hrvatskoj imamo 400 tisuća oboljelih od DM. Podatci pokazuju da se proračunski novac troši

uglavnom na liječenje kardiovaskularnih komplikacija (više od 56 %), nefropatiju, moždani udar (9, 10] i dijabetičko stopalo.

Razvoj MetS-a teče postupno i njegov je nastanak moguće spriječiti (11]. Noviji pristupi u definiranju i liječenju MetS-a naglašavaju dvije najvažnije sastavnice za njegov razvoj, a to su velika količina masnog tkiva u struku (abdominalna/visceralna pretilost) i rezistencija perifernih tkiva na učinak inzulina. Posljednji dogovor predstavnika Međunarodne federacije za dijabetes (*International Diabetes Federation*, IDF) i Američkog društva za srce/Institut za srce, pluća i krv (*American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute*, AHA/NHLBI) smatra da abdominalna pretilost nije obvezna sastavnica za dijagnozu MetS-a, već je presudna u tome prisutnost bilo koje tri od pet sastavnica (tablica 1) da bi se dijagnosticirao MetS (12]. MetS je vjerojatno zbog životnog stila, prehranbenih navika, tjelesne (ne)aktivnosti, sve češće postavljena dijagnoza u općoj populaciji, te raste s godinama života i nešto je veća u žena nego u muškaraca (11, 12].

Tablica 1. Najnoviji kriteriji za kliničku dijagnozu MetS-a (12]

Sastavnica	Vrijednost
Povećan opseg struka	za Europljane ≥ 94 cm za muškarce ≥ 80 cm za žene
Povišena koncentracija triglicerida	≥ 1,7 mmol/L (≥ 150 mg/dL) ili liječenje hipertrigliceridemije lijekovima
Snižena koncentracija HDL kolesterola	< 1,0 mmol/L (< 40 mg/dL) za muškarce < 1,3 mmol/L (< 50 mg/dL) za žene
Hipertenzija	sistolički ≥ 130 mmHg i/ili dijastolički ≥ 85 mmHg ili terapija antihipertenzivima
Povišena koncentracija glukoze natašte	≥ 5,6 mmol/L (≥ 100 mg/dL) ili liječenje hiperglikemije lijekovima

Izvor: M. Šarić, M. Škunca, M. Ortner Hadžiabdić, V. Božikov: Metabolički sindrom - novi pristup u definiranju i liječenju, *Farmaceutski glasnik* 69, 5/2013.

Shizofrenija

Shizofrenija je teška duševna bolest koja dovodi do poremećaja važnih psihičkih funkcija i ponašanja s izraženim oštećenjem socijalnoga, radnoga i obiteljskog funkcioniranja (13]. Obilježena je: psihozom, halucinacijama, sumanutim idejama, dezorganiziranim govorom i ponašanjem, osjećajnom otupjelošću, spoznajnim ispadima te radnom i socijalnom disfunkcijom. Uzrok bolesti nije poznat, no postoje jaki dokazi o genetskoj predispoziciji. Simptomi obično započinju u adolescenciji ili ranoj odrasloj dobi. Prije nego što se postavi dijagnoza, jedan ili više napada simptoma mora trajati ≥ 6 mjeseci. Liječi se psihoterapijom, farmakoterapijom i rehabilitacijom (14].

Shizofrenija je duševna bolest sa značajnim kratkotrajnim i dugotrajnim posljedicama za pojedince, njihove obitelji, sustav zdravstvenih usluga i društvo u cjelini. Prevalencija shizofrenije iznosi oko 1 %. Jedan će čovjek od sto ljudi iskusiti shizofreniju tijekom života. Bolest se podjednako javlja u oba spola i relativno je stalna u različitim kulturama. Učestalost je veća u nižim društveno–ekonomskim slojevima urbanih područja, možda zato jer dovodi do radne nesposobnosti te posljedične nezaposlenosti i siromaštva. Ovaj poremećaj izaziva znatnu individualnu patnju i često dugotrajnu nesposobnost, što negativno utječe na

zaposlenost, a time najčešće i na socijalni status, međuljudske odnose i životno zadovoljstvo uopće. Liječenje je shizofrenije dugotrajno, a ovaj poremećaj uz to što je velik teret za obitelj može je ponekad i razoriti, što rezultira (osobito na Zapadu) time da u velikom broju ovi bolesnici završavaju kao beskućnici. Ekonomski gledano, liječenje shizofrenije u većini zdravstvenih sustava zauzima prvo mjesto po ukupnoj cijeni, pri čemu treba imati na umu da se tu ne ubraja samo liječenje nego i cijena lijeka, zdravstvenih usluga bolničkog liječenja, institucionalnog smještaja, a tome valja pridodati cijenu izgubljene produktivnosti pojedinca i članova njegove obitelji koju ovaj poremećaj uzrokuje. Na sličan način veća prevalencija među samcima može biti odraz učinka bolesti ili preteče bolesti na ponašanje u društvu. Najveća je incidencija u muškaraca u dobi od 18 a u žena u od 25 godine. Početak je u djetinjstvu rijedak, no bolest se može pojaviti u ranoj adolescenciji ili kasnijoj životnoj dobi (15].

Shizofrenija i tjelesne bolesti

Shizofrenija je etiološki kompleksna, kronična progresivna bolest, koja nastaje kao posljedica interakcije između genetskih, ponašajnih, razvojnih i drugih čimbenika. Shizofreni bolesnici mogu dobiti i bilo koju tjelesnu bolest. Shizofrenija sama po sebi ne izaziva ni više tjelesnih poremećaja, niti skraćuje život, ali je ona ipak iznadprosječno opterećena tjelesnim komorbiditetom i prekomjernim mortalitetom s obzirom na opću populaciju (16]. Upravo zbog svoje dugotrajnosti i prirode simptoma ona nosi rizik za razvoj različitih tjelesnih bolesti. Tako 35 % bolnički liječenih shizofrenih bolesnika u SAD-u ima jedan ili više tjelesnih poremećaja (DM, KVB, hiponatremiju, bolesti štitnjače, infekcije urinarnog trakta, disfunkciju mjehura, bolest jetre, epilepsiju, maligne bolesti, osteoporozu, probleme s vidom i dr.). Unatoč velikom napretku u liječenju, oboljeli od shizofrenije u prosjeku imaju 20 % kraći životni vijek od osoba koje ne boluju od te bolesti (16, 17, 18]. Tjelesna se bolest kod oboljelih od shizofrenije otkriva kasnije i u težem obliku nego kod opće populacije, i ova skupina bolesnika učestalije ima tjelesne zdravstvene probleme što doprinosu povišenoj stopi mortaliteta i smanjenju kvalitete njihova života (16, 19]. Kraće trajanje života oboljelih vezuje se osobito uz povećan mortalitet od KVB, probavnih, genitourinarnih bolesti i suicida. Mnogi autori ističu da su upravo vodeće tjelesne bolesti u shizofrenih bolesnika KVB i DM (16, 20].

Metabolički sindrom i shizofrenija

Komorbiditet tjelesnih i psihičkih bolesti je uz istraživanje etiologije psihijatrijskih poremećaja vodeći znanstveni izazov suvremenoj psihijatriji. Prehrana oboljelih od shizofrenije karakterizirana je povećanim unosom šećera i masti, a niskim dijetnih vlakana (21, 22, 23]. Ono što još više uzrokuje pojavnost MetS-a u usporedbi s općom populacijom je to što osobe sa shizofrenijom troše znatno manje voća, povrća, mlijeka i mliječnih proizvoda (24], a znatno više punomasnih proizvoda, slatkiša i masti (25]. Takva prehrana ne osigurava dostatan unos vitamina B, folne kiseline, esencijalnih masnih kiselina što onda može biti uzrok metaboličkom disbalansu koji rezultira MetS-om. Veliki broj shizofrenih bolesnika su pušači. Osim toga razina fizičke aktivnosti znatno je manja kod ovih bolesnika nego u općoj populaciji (26]. Dosadašnjim istraživanjima uvjerljivo je dokazano da su oboljeli od shizofrenije skloniji prekomjernoj tjelesnoj težini (27] i imaju tri do četiri puta veći rizik za obolijevanje od DM2 nego opća populacija (28, 29]. Uz pojavu tkivne rezistencije na inzulin u shizofrenih bolesnika i posljedično povećan rizik za DM mogu se dodati i još neki čimbenici, kao što su starija dob i etnička pripadnost (30]. Prema brojnim istraživanjima najvažniji uzrok povišenom mortalitetu u ovih bolesnika je KVB jer mu se povećana učestalost povezuje s većom zastupljenošću MetS-a u ovih bolesnika (31, 32, 33]. Kod shizofrenih bolesnika učestalost MetS-a dvostruko je veća, dok autori nekih studija govore da

je ona čak tri do četiri puta veća (34, 35,]. Studije pokazuju da su stope DMT2 kod ovih oboljelih veće od one u općoj populaciji, čak i prije nego što bolesnici započnu farmakoterapiju, iako je najmanja incidencija MetS-a kod mladih bolesnika koji nisu na farmakoterapiji, a najčešća kod kroničnih i dugotrajno liječenih bolesnika (36].

Očekivano trajanje života shizofrenih osoba je deset do 20 godina kraće. Pritom 30 % smrtnih ishoda za osobe koje boluju od shizofrenije uzrokovano je suicidom, dok je čak u oko 50 % njih uzrok KVB. Etiološka i klinička kompleksnost shizofrenije kao bolesti s do sada nizom otkrivenih etioloških čimbenika ovisnog i neovisnog karaktera za razvoj prekomjerne TT i pojavnost svih sastavnica koje determiniraju MetS, čine bolest predispozicijom samoj po sebi (37].

Komplikacije koje su posljedica MetS-a kod shizofrenih bolesnika znatno smanjuju kvalitetu života i njihovog tjelesnog zdravlja, a uz to u i velik socioekonomski teret. Sama pojava pretilosti, kao jedne od nuspojava farmakoterapije, loše utječe i na samu suradnju bolesnika. Moderna psihijatrija naglašava bolesnika kao aktivnog sudionika u liječenju. Shizofrenici u akutnoj fazi bolesti ne pridaju preveliku važnost svojem tjelesnom izgledu, ali kad bolest uđe u fazu remisije i kad je bolesnik stabilan, tjelesni izgled, osobito pretilost kao posljedica terapije antipsihoticima, svakako je demotivirajući čimbenik za suradnju bolesnika i može za posljedicu imati prestanak suradnje bolesnika pa čak i liječenja uopće.

Kada uspoređujemo podatke o mortalitetu između shizofrenih bolesnika i drugih osoba, dolazimo do alarmantnog podatka da dok standardizirani mortalitet u općoj populaciji od 1980. do danas polako opada, osobama sa shizofrenijom on polako čak i raste (38]. Iako postoje znanstveni dokazi da je pojava MetS-a udružena s pojavom same bolesti, ali još uvijek traju rasprave o istinitosti tih tvrdnja. Kao mogući uzroci istovremenoj pojavi MetS-a sa shizofrenijom uz životne navike (nedostatna fizička aktivnost, pasivan način života, poremećaji prehrane, pušenje, zloupotreba alkohola i drugo) još se spominju stres, izmijenjeni upalni odgovor, genetska predispozicija, hormonski i imunološki mehanizmi (39].

S druge strane, u novijoj stručnoj literaturi sve je više članaka o utjecaju nekih od novih, atipičnih antipsihotika (ATAP) na učestalost MetS-a kod bolesnika sa psihotičnim poremećajima. "Međutim, uzevši sve izneseno u obzir, vrlo je vjerojatna i teorija da su antipsihotici možda tek zadnja kap što prelije čašu metaboličkog disbalansa, koji je postojao i prije početka liječenja antipsihoticima, i to antipsihoticima ukupno, a ne samo antipsihoticima druge generacije" (40].

Povezanost shizofrenije i pušenja

Danas smo svi svjesni štetnosti pušenja. Kada govorimo o pušenju u bolnicama, ono je dopušteno samo na psihijatrijskim odjelima. Znamo naime da je shizofrenom bolesniku jedna od najčešćih ovisnosti upravo pušenje. Shizofreni bolesnici ne samo što češće puše, a podatci nekih istraživanja govore o visokom postotku od 90 %, oni puše i više (41]. Podatci studija drugih autora naglašavaju da ambulantno liječeni shizofreni bolesnici puše dvostruko više (58,00 %), a oni u bolnicama peterostruko više (79,00 %) od opće populacije (*de Leon i sur. Am J Psychiatry* 1995; *Kelly i McCreadie Am J Psychiatry* 1999.) (16]. Što je uzrok tomu? Zašto je njihova ovisnost o pušenju toliko jaka? Nikotinska ovisnost i shizofrenija imaju preklapajuće biološke uzročnike (42]. Naime ima naznaka da je [pušenje za shizofreniju neka vrsta samostalnog liječenja](#). U metaistraživanju s naslovom "[Smoking, Genetics and Schizophrenia: Evidence for Self Medication](#)" otkriveno je kako shizofreni bolesnici imaju potrebu za cigaretom, te da točno znaju kolika im je doza potrebna kako bi im se umanjili efekti shizofrenije. Nikotin, izgleda, ublažava psihotične simptome i impulzivnost, i to najvjerojatnije tako što inhibira aktivnost enzima monoaminoksidaze B (MAO-B), za koji je utvrđena veza s poboljšanjem raspoloženja.

Neki autori drže da nikotin u cigaretama uz to što poboljšava kognitivna svojstva mozga reducira i psihopatološka svojstva shizofrenije, a također umanjuje negativne efekte antipsihotičkih lijekova; pušenje duhana mijenja ekspresiju 200 različitih gena u ljudskom DNK koji normaliziraju djelovanje hipokampusa, smanjujući tako efekte shizofrenije (43).

Metabolički sindrom i antipsihotici

Posebno značenje u liječenju shizofrenije ima primjena farmakoterapije, koja je često dugotrajna i doživotna. Suvremena farmakoterapija shizofrenije udružena je često s MetS-om kao nuspojavom. U liječenju shizofrenije na raspolaganju su tipični (konvencionalni) antipsihotici – prve generacije i (novi) ATAP – druge generacije. Neki autori ističu (44): "Kad je u pitanju promjena TT-a pri upotrebi antipsihotika ona se ne smatra potencijalno latentnom nuspojavom, ali može dovesti do potrebe za promjenom terapije". Drugi autori naglašavaju da "ATAP uzrokuju porast TT (45, 46], umiruju bolesnike i time posredno djeluju na smanjenje tjelesne aktivnosti, te na ovaj način ATAP pojačava inzulinsku rezistenciju, što rezultira hiperlipidemijom i povećanjem rizika za razvoj DMT2 i KVB" (47, 48]. Porast TT-a češće se uočava pri tretmanu ATAP-a u odnosu prema antipsihoticima prve generacije. Rezultati mnogih studija pokazuju da među ATAP sklonost izazivanju porasta TT-a imaju klopazapin, olanzapin, sertindol, risperidon, kvetiapin (49, 50, 51, 52]. To se objašnjava afinitetom ATAP-a prema histaminskim H1 receptorima. Porast TT-a uočljiv je u prvim tjednima uzimanja lijeka (53].

Tablica 3. Pregled potencijala pojedinih antipsihotika za razvoj dislipidemija (52]

<i>Antipsihotici (generičko ime)</i>	<i>Potencijal</i>
Haloperidol	+
Flufenazin	+
Promazine	+
Levomepromazine	+
Zuclopentixol	-/+
Sulpiride	+
Clozapine*	+++
Olanzapine*	+++
Ziprasidone*	-
Quetiapine*	+
Risperidone*	+
Sertindole*	++
Aripiprazole*	+

*

Antipsihotici nove generacije (ATAP)

Pojava hiperglikemije povezuje se s terapijom ATAP. Za sada je nepoznat mehanizam kojim ATAP dovodi do poremećaja glikemije (54, 55, 56]. Tri su hipoteze pritom: 1. ATAP može uzrokovati oštećenja stanica gušterače, i time utjecati na inzulinsku sekreciju; 2. porast TT-a može utjecati na razinu GUK-a; 3. ATAP može poremetiti mehanizam regulacije glikemije utjecajem na simpatički autonomni živčani sustav. Povišena koncentracija leptina u serumu mijenja osjetljivost perifernih tkiva na inzulini, i smatra se da bi hiperleptinemija mogla biti poveznica između pretilosti i inzulinske rezistencije (51, 52]. Pojavnost

dislipidemija (porast koncentracije kolesterola i triglicerida) zabilježena je tijekom kliničkih praćenja ATAP-a (tablica 3.). Tijekom terapije antipsihoticima pojavljuje se i prolazno povećanje vrijednosti jetrenih enzima (53).

S obzirom na to da metaboličke nuspojave antipsihotika mogu imati nepovoljan utjecaj i na bolesnikovo psihičko i fizičko zdravlje, te utječu i na njegovu (ne)suradnju pa time i na učinkovitost liječenja, zato ih je važno navrijeme prepoznati kako bi bile izbjegnute, a njihov štetni učinak zaustavljen. Do sada objavljena istraživanja nisu donijela jasne zaključke o utjecaju ATAP-a na nastanak MetS-a; ipak ATAP se rangira prema relativnom riziku za razvoj nuspojava, što je izrazito važno pri odabiru antipsihotične terapije.

Metabolički sindrom i shizofreni bolesnik u zajednici

Psihijatrija u zajednici povezani je sustav organizirane skrbi o duševnom zdravlju populacije na jednom području, što uključuje i različite oblike terapija, uz široku i dobro povezanu mrežu sposobnu da riješi većinu psihijatrijskih problema na tom području (54, 55]. Skrb o duševnom bolesniku trebala bi biti sveobuhvatna i kontinuirana i pratiti bolesnika nakon otpusta iz bolnice, preko liječnika obiteljske medicine, patronažne službe i njege u kući, kontrole psihijatra, dnevne bolnice te uz pomoć udruga za potporu i rehabilitaciju bolesnika, na razini suradnje i boljeg povezivanja primarne i sekundarne zdravstvene skrbi. Takav model osiguravao bi bolju kvalitetu života bolesnika i davao bolje rezultate. U razvijenim zemljama unatoč "dobrim" modelima za skrb psihijatrijskih bolesnika, i dalje je povećan morbiditet i mortalitet shizofrenih osoba.

Pitamo se koji su to uzroci i razlozi većem obolijevanju i kraćem životnom vijeku ovih bolesnika? Na prvom mjestu i jedan od najčešćih uzroka upravo je nezdravi životni stil i visoki komorbiditet shizofrenije i bolesti ovisnosti, zatim rijetki posjeti liječniku obiteljske medicine s posljedično povećanim brojem ozbiljnih neliječenih tjelesnih poremećaja. Zatim slijede smetnje komunikacije s davateljima usluga zbog produktivnih psihotičnih simptoma i disfunkcija u sklopu shizofrene bolesti te ispodprosječna kvaliteta liječenja tjelesnih poremećaja oboljelih od shizofrenije. Naime prema podacima nekih autora shizofrene osobe godinu dana nakon što su dobile infarkt miokarda, imaju 34 % veći rizik mortaliteta u usporedbi s oboljelim od infarkta u općoj populaciji (*Druss i sur. Arch Gen Psychiatry, 2001*). Na kraju su tu mnogobrojne nuspojave antipsihotične terapije, poput pretilosti, DMT2, hiperprolaktinemije, hiperlipidemije te KVB (17).

Gdje smo mi? U Hrvatskoj se veći broj bolesnika zbog manjkavosti u izvanbolničkom sustavu liječi u bolnicama. Hospitalizacije su često dulje zbog nedostataka programa za potporu i rehabilitaciju nakon otpusta bolesnika. Individualna i grupna psihoterapija dostupna je u manjim skupinama bolesnika i jako ovisi o psihijatru i rijetko o educiranoj medicinskoj sestri. Zbog tih nedostataka većinom su naglašeniji psihofarmaci od same rehabilitacije, a bolesnici su prepušteni obitelji, i u ne tako malom broju, sami sebi. Nema edukacijskih programa i programa potpore za obitelj, slaba je veza primarne i sekundarne zaštite. Nerijetko se bolesnici liječniku obiteljske medicine javljaju samo radi lijekova ili uputnice za ambulantnu kontrolu kod psihijatra ili liječnika obiteljske medicine, a po otpustu nikada i ne kontaktiraju. Što se tiče patronažne skrbi za psihijatrijske bolesnike, u nekim dijelovima Hrvatske gotova da je i nema. Poseban je problem široko rasprostranjena stigma psihičke bolesti koja nije rijetka ni u samome zdravstvenom sustavu.

U stvarnosti i praksi skrb o duševnim bolesnicima samo je u kompetenciji psihijatar. "Premda se oboljeli od shizofrenije u zadovoljavanju svojih zdravstvenih potreba oslanjaju gotovo isključivo na svoju psihijatrijsku ustanovu, odnosno svog psihijatra, podaci nekih istraživanja ukazuju da u samo 11 % posjeta psihijatar progovori s bolesnikom o njegovom tjelesnom stanju" (*Daumit i sur. Psychiatry Serv 2002*) (19).

Naš zdravstveni sustav nema stvarnu sliku o psihijatriji u zajednici, a edukacija se odvija samo u bolnicama (56]. Iz svega proizlazi kako je potrebna šira edukacija zdravstvenih djelatnika o potrebama holističkog pristupa duševnim bolesnicima, kako u primarnoj, tako i u sekundarnoj zdravstvenoj skrbi, te bolja fluidnost podataka. Naime nakon bolničkog liječenja najveći dio skrbi je na bolesnikovoj obitelji, a ona je često, kao i bolesnik, neupućena o samoj bolesti i skrbi za duševnog bolesnika. Sve se to uviđa, kao jedan slijed koji i sam po sebi dovodi do općeg lošega uvida u cjelokupno zdravstveno stanje bolesnika, kako psihičko, tako i fizičko. Naime, često se krucijalno i jedino bitnim smatra zadržati duševnu bolest pod kontrolom, zaboravljajući u isto vrijeme na bolesnikovo opće zdravlje. Ne obraća se dostatno pozornosti fizičkoj aktivnosti, prehrambenim navikama, pretilosti, rijetke su kontrole laboratorijskih i dijagnostičkih pretraga tj. zaboravlja se na vrijeme latencije koje prethodi somatskim bolestima (KVB, CVB, DBT2 i dr.). A takvo stanje može trajati godinama i može biti već u mladih shizofrenih bolesnika, čak i prije početka liječenja antipsihoticima. Neki autori bilježe da je visceralna debljina čak povezana s nastankom astme i karcinomskih bolesti (6]. Kad su u pitanju shizofreni bolesnici, njihovo naglašeno uzimanje antipsihotika, jednim dijelom i zbog nedostataka drugih oblika terapije, samo po sebi već je rizični čimbenik za nastanak MetS-a. Bolesnici ne dobivaju dostatno informacija o svojoj bolesti, svojim pravima, obvezama, načinu i mogućnostima liječenja, ali ni o nuspojavama, te važnosti drugih sistematskih pregleda.

Kvaliteta i kvantiteta života shizofrenog bolesnika uz kontrolu osnovne bolesti trebale bi zauzimati podjednako mjesto. Buđenjem svijesti (a to uvijek zahtijeva dodatnu edukaciju) zdravstvenih djelatnika o holističkom pristupu ovakvom bolesniku, i važnosti ne samo psihičkog, već i tjelesnog zdravlja, pravovremenim edukacijama bolesnika i njihovih obitelji, kontinuiranom, sveobuhvatnom skrbi te uočavanjem i liječenjem simptoma - moglo bi se prevenirati više sindroma, kao što je MetS s nizom posljedičnih bolesti i preranom smrću.

Studije o MetS-u u shizofrenih bolesnika u svijetu

Govoreći o MetS-u kod shizofrenih bolesnika, on je predmet brojnih istraživanja koja upućuju na njegovu visoku prevalenciju za tu skupinu bolesnika. Sve je više pokazatelja o povišenoj učestalosti MetS-a kod shizofrenih u usporedbi s općom populacijom, a procjene se kreću u širokom rasponu od 19 do 63 % (57], s time da su niže vrijednosti nađene u Finskoj i Španjolskoj, a najviše u SAD-u i Australiji (58]. Istraživanja provedena u razvijenim zemljama utvrdila su znatnu porast pretilosti i MetS-a u oboljelih od shizofrenije za razliku od zdrave populacije (59, 60, 61].

Analizom brojnih istraživanja, različitih autora u različitim zemljama, uviđamo da se prevalencija MetS-a u shizofrenih bolesnika značajno razlikuje. U odnosu na opću populaciju učestalost MetS-a je, prema različitim istraživanjima jedan do četiri puta veća (62, 63]. Prema istraživanju Padmavata i sur. neliječenim vanbolničkim shizofrenim bolesnicima MetS iznosi 3,9 % (64], dok studija Tirupata i Chua iz Novog Zelanda govori da je zastupljenost MetS-a u bolničkim i vanbolničkim okolnostima čak 68 % (65]. Britanski znanstvenici Mitchell i sur. analizirali su 126 studija u 77 publikacija nastojeći razjasniti prevalenciju i predikciju MetS-a u bolesnika sa shizofrenijom i srodnim poremećajima. Rezultat njihove analize ukupna je stopa MetS-a od 32 % (66]. Prema nekim studijama najjači utjecaj na povećanu učestalost MetS-a ovih bolesnika ima duljina trajanja bolesti, dok starija životna dob, za razliku od opće populacije bilježi slabiji utjecaj (67]. Pretilost se u većini istraživanja smatra najznačajnijim prediktorom za nastanak MetS-a (68].

Indijski istraživači u svojem su istraživanju od ukupno 655 osoba (od kojih je 131 osoba ima shizofreniju) dobili razlike u prevalenciji DMT2, intolerancije glukoze, pretilosti i MetS-a u zdravih sudionika u odnosu prema oboljelima od shizofrenije (69] pa je prevalencija pretilosti za zdrave ispitanike iznosila je 44 %, a za oboljele od shizofrenije očekivano više,

gotovo 60 %. Podatci o prevalenciji MetS-a od 7 % u zdravih sudionika prema 15 % u oboljelih od shizofrenije također pokazuju očekivani veći udio MetS-a u oboljelih (69]. Istraživanje također, indijskih istraživača, Grover i sur., istražilo je prevalenciju MetS-a u shizofrenih bolesnika koji nisu liječeni antipsihoticima. Od njih 46 10 % je ispunilo kriterije IDB-a (*International Diabetes Federation*) za MetS, dok ih je 13 % zadovoljilo kriterije, prema NCEP ATP III, za MetS. Zanimljivo je da su 33 (70 %) sudionika imala po jednu ili dvije sastavnice za MetS, iako nisu liječeni antipsihoticima (69]. Velika multicentrična CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) studija iznosi podatke o zastupljenosti sastavnica MetS-a prema najzastupljenijima i to: abdominalnoj pretilosti, niskom HDL-kolesterolu i hipertrigliceridemiji (69]. Među shizofrenim bolesnicima autora Pavlović i sur. 84 % imalo je barem jednu, a 46% tri i više sastavnica MetS-a (70].

Španjolski autori Soto Gonzales i sur. u svojem su istraživanju dobili višu prevalenciju MetS-a prema kriterijima IDF-a (41 %) u odnosu prema kriterijima NCEP ATP III (29 %) (71].

Studije o mets-u u shizofrenih bolesnika u hrvatskoj

Studija u splitskoj regiji (72] utvrdila je učestalost MetS-a u zdravoj populaciji, 32,3 %, za razliku od uzorka psihičkih sudionika, gdje je bila znatno viša, i to 55,6 % u shizofrenih i 53,2 % u depresivnih bolesnika. Nekoliko je objavljenih radova o MetS-u za shizofrene hrvatske bolesnike. Studija hrvatskih autora Vlatković i sur. ispitujući MetS u muških shizofrenih bolesnika na uzorku od 101 pokazuje da više od 50 % sudionika ima jednu ili dvije sastavnice MetS-a. Svi njihovi sudionici s MetS-om bili su u skupini koja boluju od shizofrenije duže od pet godina, a dvije trećine s Mets-om bilo je starije od 40 godina. Rezultati njihova istraživanja pokazali su značajnu povezanost s pretilošću (73].

Rad skupine autora koji su u tromjesečnoj studiji pratili 94 shizofrene bolesnice u trenutku uključivanja u studiju bile bez terapije, pokazuje da njihova stopa prevalencije MetS-a iznosi 15 %, te upozorava na porast stope MetS-a nakon tromjesečne terapije ATAP-om na 27 %, čime je potvrđen utjecaj primjene određenih ATAP-a na porast pojavnosti MetS-a (74].

U radu skupine autora koji su ispitivali MetS kod shizofrenih bolesnika i osoba oboljelih od PTSP-a, na uzorku od 205, stopa prevalencije kod shizofrenih iznosi 45,9 % (75]. Doktorska disertacija o povezanosti MetS-a kod skupine s bipolarnim poremećajem (BAP) i shizofrene skupine, otkriva da shizofreni bolesnici kao usporedna klinička skupina od 63 ispitanika (oba spola), ima prevalenciju od 37 % (76]. Istraživanjem oboljelih od shizofrenije, BAP-a i shizoafektivnog poremećaja (oba spola) koji su tijekom dva mjeseca zaprimani na bolničko liječenje, nađena je stopa od 42 % za muške i 47 % za ženske bolesnike. Radovi psihijatarata (77, 78, 79, 80, 81] koji se bave kliničkom psihijatrijom upućuju na povezanost primjene ATAP-a i MetS-a u oboljelih od shizofrenije prikazima pojedinih slučajeva, ali bez podataka o prevalenciji.

Zaključak

Možemo reći da visoka zastupljenost MetS-a kod shizofrenih bolesnika nego u općoj populaciji svrstava shizofrene bolesnike u visokorizičnu skupinu za obolijevanje od somatskih bolesti, prvenstveno srčanožilnih. Stres zbog same shizofrene bolesti i njezina dijagnosticanja, stigme i sedacija psihofarmacima, loša komunikacija kao posljedica simptoma bolesti, neredovita i nepravilna prehrana s visokim udjelom ugljikohidrata i masti, pušenje i nedostatak tjelesne aktivnosti u shizofrenih bolesnika - povećavaju rizik od razvoja MetS-a u ovoj vulnerabilnoj skupini. Naime životna dob od 20 do 50 godina smatra se potencijalno latentnim razdobljem ("vremenski prozor") za nastanak somatskih bolesti. Upravo je to razdoblje bitno za edukaciju bolesnika i rodbine, detekciju simptoma, uvođenje i

korekciju simptomatske i terapije psihofarmacima, liječenje simptoma, uviđanje rizika za nastanak somatskih bolesti te njihovu prevenciju, dijagnozu i liječenje. Potrebno je isticati, odnosno staviti naglasak na jednostavnost dijagnosticiranja MetS-a za shizofrene bolesnike, poradi njegova otkrivanja te otkrivanja disbalansa pojedinih sastavnica na samom početku i u tijeku liječenja psihijatrijske bolesti. Od izrazite je važnosti i cjeloživotna edukacija svih zdravstvenih djelatnika s naglaskom na holistički pristup odnosno sveobuhvatnu skrb psihičkog i tjelesnog zdravlja radi postizanja najviše moguće kvalitete života shizofrenog bolesnika. Međutim, unatoč brojnim dosadašnjim istraživanjima, i dalje ostaje otvoreno pitanje: Dovode li psihički poremećaji do pojave MetS-a ili biokemijske promjene MetS-a mogu uzrokovati psihičke promjene, ili je MetS samo nuspojava psihofarmakoterapije neovisno o patogenezi ovih bolesti?

Smatramo potrebnim da se u Hrvatskoj na razini stručnih društava suglase smjernice za praćenje metaboličkih pokazatelja. Kliničko bi praćenje uz rano prepoznavanje simptoma MetS-a trebalo uključiti i bolesnike i primjenu dijetetskih prehrambenih mjera uz njihovu redovitu tjelesnu aktivnost, što bi značilo aktivno uključivanje samih bolesnika u prepoznavanje problema a to i jest jedan od ciljeva moderne psihijatrije. Postupci jednostavnog praćenja (mjerenje OS-a, izračunavanje ITM-a, uzimanje uzorka krvi) mogli bi biti dio rutinske obrade i prevencije tjelesnih bolesti koje neminovno narušavaju ne samo tjelesno zdravlje, nego i socijalno funkcioniranje shizofrenih bolesnika.

Od svih duševnih poremećaja, shizofrena je bolest povezana s najvećom stigmatizacijom i diskriminacijom. Ove pojave pronalazimo na individualnom planu, u obitelji, zajednici, ali i na razini donošenja zdravstvene i mentalno zdravstvene politike. Žalosna je činjenica da stigmatizaciju i diskriminaciju još uvijek, iako rjeđe, nalazimo i u sustavu zdravstvenih usluga, što može rezultirati time da su oboljeli od shizofrenije izloženi nižim standardima skrbi, kao posljedica rezultata profesionalnih predrasuda.

Usudimo se reći da nepostojanje fluidnosti informacija i prisutnost stigme u samom zdravstvenom sustavu, pridonose još većoj i onako produženoj latenciji (od nastanka do dijagnosticiranja metaboličkih poremećaja), koja prethodi prvim somatskim simptomima u shizofrenih bolesnika a samim time i odgođenom početku liječenja sastavnica MetS-a, s posljedičnim većim morbiditetom i mortalitetom. Holistički pristup shizofrenim bolesnicima trebao bi biti pravilo, a svijest o visokoj učestalosti komorbiditetnih tjelesnih bolesti danas mora biti temeljna odrednica u svakodnevnome kliničkom radu s ovim bolesnicima na svim razinama zdravstvene zaštite.

Literatura

1. Lucioni C, Mazzi S, Cerra C, Lottaroli S. (2006) The Costs of Metabolic Syndrome in Italy. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 13(2): 53-60.
2. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9
3. Emanuela F, Grazia M, Marco de R, Maria Paola L, Giorgio F, Marco B. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome (published online ahead of print March 1 2012). *J Nutr Metab*. 2012. doi: 10.1155/2012/476380.
4. Wilkin TJ, Voss LD. Metabolic syndrome: maladaptation to a modern world. *J R Soc Med*. 2004;97:511-20.
5. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM i sur. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52:1210-1214.
6. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev* 2015;16:1-12.

7. Turek P, Lietava J, Foltan V, Kosmalova V, Dukat A. (2010) Costs related to medical treatment for common cardiovascular risk factors. Bratislavske Lekarske Listy, 111(10):535-540.
8. Ivezić-Lalić D, Bergman Marković B, Kranjčević K, Kern J, Vrdoljak D, Vučak J. Diversity of metabolic syndrome criteria in association with cardiovascular disease – a family medicine based investigation. Med Sci Monit 2013;19:571-8.
9. Šarić T, Poljičanin T, Benković V, Stevanović R. Troškovi dijabetesa u Hrvatskoj, Hrvatsko društvo za farmakoekonomiku i ekonomiku zdravstva 2011,. Preuzeto 11. 9. 2016. s :
http://drugidoktor.hr/wp-content/uploads/2012/03/Studija-troak-dijabetesa.pdf
Datum pristupa: 9. veljače 2015.
10. Šarić T, Poljičanin T, Metelko Ž. Trošak liječenja komplikacija šećerne bolesti. Liječ Vjes 2013;135:162-171.
11. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. Natl Health Stat Report 2009; 13:
12. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart J, James WPT, Loria CM, Smith SC. Harmonizing the Metabolic Syndrome. Circulation. 2009; 120: 1640–1645.
13. Jakovljević M. Shizofrenija-mit ili bolest. Pro Mente Croatica. 2000;9-10:23-66
14. Shizofrenija i srodni poremećaji; Preuzeto 03.10.2016. s <http://www.msdprirucnici.placebo.hr/msdprirucnik/psihijatrija/shizofrenija-i-srodni-poremecaji/shizofrenija>
15. Tjelesne bolesti i izbor antipsihotika; Preuzeto 18.11.2019. s *http://www.psihijatrija.com/psihijatrija/grane%20LIAISON/grane%20LIAISON/LIA-Filakovic%20Tjelesne%20bolesti%20i%20izbor%20antipsihotika.pdf*
16. Von Hausswolff-Juhlin Y, Bjartveit M, Lindstrom E, Jones P. Schizophrenia and physical health problems. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2009;15-21.
17. Maslov B. Metabolički sindrom u bolesnika sa shizofrenijom. Doktorska disertacija. Mostar, BiH: Sveučilište u Mostaru; 2008.
18. Newman Sc, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. Can J Psychiatry. 1991;4:239-45.
19. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. Am Heart J. 2005;150:1115-21.
20. Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. Psychol Med 1999; 29:697-701.
21. Ratliff JC, Palmese LB, Reutenauer EL, Liskov E, Grilo CM, Tek C. The effect of dietary and physical activity pattern on metabolic profile in individuals with schizophrenia: a cross-sectional study. Compr Psychiatry 2012; 53:1028-1033.
22. McCreadie RG. Scottish Schizophrenia Lifestyle Group. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia: descriptive study. Br J Psychiatry 2003; 183:534-539.
23. Amani R. Is dietary pattern of schizophrenia patients different from healthy subjects? BMC Psychiatry 2007; 7:15.
24. Vancampfort D, Probst M, Knapen J, Carraro A, De Hert M. Associations between sedentary behaviour and metabolic parameters in patients with schizophrenia. Psychiatry Res 2012; 200:73-78.
25. Ananth J, Venkatesh R, Burgoyne K, Gadasalli R, Binford R, Gunatilake S. Atypical antipsychotic induced weight gain: pathophysiology and management. Ann Clin Psychiatry 2004; 16: 75-85.

26. Leucht S, Burkart T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007(a); 116: 317-33.
27. Leucht S, Burkart T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a Review of the Evidence. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.
28. Comi RJ. *Drug-induced diabetes mellitus*. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, ed. *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text*. Philadelphia (PA): Lippincott Williams&Wilkins, 2000:528-8.
29. Ryan MC, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome. *Life Sci*. 2002;71:239-57.
30. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*. 2005;80:19-32.
31. Monteleone P, Martiadis V, Maj M. Management of schizophrenia with obesity, metabolic, and endocrinological disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 2009;32:775-94.
32. Saari KM, Lindeman SM, Viilo KM, Isohanni MK, Järvelin MR, Laurén LH, Savolainen MJ, Koponen HJ. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 559-563.
33. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013; 39:306-318
34. Papanastasiou E. The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia: a review. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013;3:33-51.
35. 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: 1123-31.
36. Folnegović Šmalc V. Metabolički sindrom i antipsihotici. *Medix*, 2009; 80/81:212-14.
37. Leon, J., Dadvand, M., & Canuso, C. (1995). Schizophrenia and smoking: An epidemiological survey in a state hospital. *American Journal of Psychiatry*, 152(3), 453-55.
38. Stassen, H.H., Bridler, R., Hägele, S., Hergersberg, M., Mehmman, B., Schinzel, A., Scharfetter, C. (2000). Schizophrenia and smoking: Evidence for a common neurobiological basis? *American Journal of Medical Genetics*, 96(2), 173-77.
39. Leonard S, Mexel S, Freedman R. Smoking, Genetics and Schizophrenia: Evidence for Self Medication
40. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović - Šmalc V. *Nuspojave psihofarmaka*. Zagreb: Medicinska naklada, Psihijatrijska bolnica Vrapče, 2005.
41. Ananth J, Venkatesh R, Burgoyne K, Gunatilake S. *Atypical antipsychotic drug use and diabetes*. *Psychoter Psychosom* 2002;71:244-54.
42. Wetterling T. *Bodyweight gain with atypical antipsychotics: a comparative review*. *Drug Saf* 2001;24:59-73.
43. Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:83-96.
44. Harris M, Cahill G. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.

45. Green B. Focus on olanzapine. *Curr Med Res Opin* 1999; 15 (2): 79 – 85
46. Haapasalo –Pesu KM, Saarijarvi S. Olanzapine induces remarkable weight gain in adolescent patients. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2001; 10 (3): 205 – 8.
47. Czobar P, Volavka J, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Antipsychotic – induced weight gain and therapeutic response: a differential association. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22(3): 244 – 51.
48. Poyurovsky M, Pashinian A, Gilad I, Maayan R, Schneidman M, Fuchs C, Weizman A. double - blind, placebo – controlled study of fluoxetine addition. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (6): 1058 – 60.
49. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Application, Second Edition.* Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
50. Uzum S, Mimica N, Folnegović – Šmalc V, Ljubin T. Ziprasidone: an overview of clinical trials of a novel antipsychotic conducted in Croatia. *Period Biol* 2003; 105:71 – 80.
51. Folnegović – Šmalc V, Jukić V, Uzun S, Mimica N, Kozumplik O. Olanzapine use in patient with schizophrenia and the risk of diabetes: case report. *Eur Psychiatry* 2004; 19 (1); 62 – 4
52. Segal KR, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentrations in lean and obese men. *Diabetes* 1996;45:988-91.
53. Haffner SM, Miettinen H, Mykkanen L, Karhapaa P, Rainwater DL, Laakso M. Leptin concentrations and insulin sensitivity in normoglycaemic men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:393-9.
54. Girard J. Is leptin the link between obesity and insulin resistance? *Diabetes Metab* 1997;23:16-24.
55. WHO: *Transition from hospital to community: a literature review on housing.* Geneva, 1993.
56. Hotuljac LJ, Pavković I & s. Turek: *Organizacija socijalne psihijatrije. Socijalna psihijatrija, Vol. 25, br. III-IV, Zagreb, 1997.*
57. Jakovljević M, Crncević Z, Ljubicic D, Babić D, Topić R, Sarić M. Mental disorders and metabolic syndrome: a fatamorgana or warning reality? *Psychiatr Danub.* 2007;19:76-86.
58. Holt RIG, Pevelert RC., Byrne CD. Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes. *Diabet Med* 2004;21:515-523.
59. Misra A, Singhal N, Khurana L. Obesity, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes in developing countries: role of dietary fats and oils. *J Am Coll Nutr* 2010; 29(3 Suppl): 289S-301S.
60. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11 Suppl 1): S9-30.
61. Sweileh WM, Zyoud SH, Dalal SA, Ibwin S, Sawalha AF, Ali I. Prevalence of metabolic syndrome with schizophrenia in Palestine. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 235.
62. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikainen R i sur. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003;64:575-579.
63. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D i sur. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004;49:753-760.
64. Padmavati R, McCreadie R, Tirupati S. Low prevalence of obesity and metabolic syndrome in never-treated chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; 121: 199-202.
65. Tirupati S, Chua L. Obesity and metabolic syndrome in a psychiatric rehabilitation service. *Aust N Z J Psychiatry* 2007; 41: 606-10.

66. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Schizophrenia and Related Disorders—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull* 2011; 39: 306-18.
67. Subashini R, Deepa M, Padmavati R, Thara R, Mohan V. Prevalence of diabetes, obesity, and metabolic syndrome in 121 subjects with and without schizophrenia (CURES-104). *J Postgrad Med* 2011; 57: 272-7.
68. Grover S, Nebhinani N, Chakrabarti S, Parakh P, Ghormode Metabolic Syndrome in antipsychotic naïve patients diagnose with schizophrenia. *Early Interv Psychiatry* 2011; 18:
69. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the me-tabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res.* 2005;80:19-32.
70. Pavlović M, Babić D, Rastović P. Učestalost metaboličkog sindroma oboljelih od shizofrenije. *Znanstveni glasnik.* 2015; 1: 18-24
71. Soto Gonzales A, Bellido Guerrero D, Buffo Soto M i sur. Does the prevalence of the metabolic syndrome improve by applying the International Diabetic Federation criteria? *Public Health Nutr* 2007;10: 1173-80.
72. Lasić D, Bevanda M, Bošnjak N, Uglešić B, Glavina T, Franić T. Metabolic syndrome and inflammation markers in patients with schizophrenia and recurrent depressive disorder. *Psychiatr Danub* 2014;26:214-9.
73. Vlatković S, Žitković M, Šagud M, Mihaljević-Peješ A. Metabolički sindrom u shizofreniji: prepoznavanje i mogućnost prevencije. *Soc. psihijat.* Vol. 42. 2014;2: 114-122
74. Medved V, Rojnić Kuzman M, Jovanović N, Grubišić J, Kuzman T. Metabolic syndrome in female patients with schizophrenia treated with second generation antipsychotics: a 3 month follow-up. *J Psychopharmacol* 2009; 23:915-22.
75. Masloc B, Jakovljević M, Crncević Z i sur. Metabolic syndrome and schizophrenia from integrative medicine perspective. *Psychiatr Danub* 2008; 20: 384-9.
76. Vuksan-Čusa B. Bipolarni poremećaj raspoloženja, metabolički sindrom i alostatsko opterećenje – multidimenzionalna analiza. *Doktorska disertacija.* Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2010.
77. Vidović D, Ostojić D., Brečić P i sur. Metabolički sindrom i procjena rizika SCOREu bolesnika sa shizofrenijom, shizoafektivnim i bipolarnim poremećajem raspoloženja. *Soc Psihijat* 2011; 39: 133-8. 60. Grahovac T, Ružić K, Dadić-Hero
78. Grahovac T, Ružić K, Dadić-Hero E, Šepić-Grahovac D, Sabljčić V. Weight gain-as possible predictor of metabolic syndrome. *Psychiatr Danub* 2011; .23: 105-7.
79. Kozumplik O, Uzun S, Jakovljević M. Metabolic syndrome in patients with psychotic disorders: diagnostic issues, comorbidity and side affects of antipsychotica. *Psychiatr Danub* 2010; 69-74.
80. Uzun S, Kozumplik O, Sedić B. Changes in values of cholesterol and tryglicerides after weight loss during treatment with aripiprazole in patient with schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2010; 22; 373-6.
81. Maslov B, Marcinko D, Milicevic R, Babic D, Dordevic V, Jakovljevic M. Metabolic syndrome, anxiety, depression and suicidal tenedencies in post-traumatic stress disorder and schizophrenic patients. *Coll Antropol* 2009;33 Suppl 2: 7-10.

PRILOG 1

Izvorni zamišljeni upitnik (autora rada) koji bi se mogao upotrebljavati za prevenciju i dijagnosticiranje metaboličkih poremećaja, bolničkih i vanbolničkih psihijatrijskih bolesnika.

UPITNIK ZA BOLESNIKE Broj: _____ Datum pregleda: _____
Dijagnoza: _____

IME I PREZIME: _____ Datum i godina rođenja: _____

1. Vrsta stručne spreme: SSS VSS
2. Hereditet (prisutnost duševne bolesti u obitelji): DA NE
3. Dijabetes u obitelji: DA NE
4. Hipertenzija u obitelji: DA NE
5. Pretilost u djetinjstvu: DA NE
6. Nasljedne somatske bolesti u obitelji: DA NE
7. Pušenje: DA NE
8. Alkohol: DA NE
9. Droge: DA NE
10. Hipertenzija prije psihijatrijske bolesti: DA NE
11. Dijabetes prije psihijatrijske bolesti: DA NE
12. Pretilost prije psihijatrijske bolesti: DA NE
13. Terapija antipsihoticima: TIPIČNI ATIPičNI
14. KT (RR): _____
15. TT: _____
16. TV: _____
17. OS: _____
18. OB: _____
19. ITM: _____
20. GUK natašte: _____
21. GUK postprandijalno: _____
22. HbA1c: _____
23. Kolesterol: _____
24. Trigliceridi: _____
25. HDL kolesterol: _____
26. LDL kolesterol: _____
27. Terapija: ANTIDIJABETICI ANTIHIPERTENZIVI ANTILIPEMICI * DA NE
28. Terapija: ANTIDEPRESIVI STABILIZATORI RASPOLOŽENJA* DA NE
29. Terapija antipsihoticima: (generičko ime/imena lijeka/lijekova): _____
30. Edukacija o MetS-u: BOLESNIKA OBITELJI * DA NE

*Treba zaokružiti ono što se odnosi na odgovor DA

**Treba zaokružiti točan odgovor (od 1. do 13. pitanja)

***Treba ispuniti praznu crtu (_____).

Upitnik ispunjava bolesnik/obitelj uz pomoć medicinske sestre/liječnika, prilikom posjeta psihijatru i liječniku obiteljske medicine.

PRILOG 2: Preporuke/smjernice za praćenje metaboličkog stanja bolesnika liječenih antipsihoticima

Postavlja se pitanje kako propisivati antipsihotike vodeći pritom računa o mogućim metaboličkim nuspojavama. Navodim smjernice za praćenje metaboličkog stanja bolesnika liječenih antipsihoticima:

1. Početno pri uvođenju antipsihotika treba izmjeriti antropometrijske mjere (visina, TT, obujam kukova i OS). Odrediti će se i koncentraciju glukoze u serumu, glikolizirani hemoglobin (HbA1c), kolesterol, trigliceride, HDL kolesterol, LDL kolesterol, lipoprotein(a), apolipoprotein A1, apolipoprotein B, HDL₂ kolesterol i HDL₃ kolesterol.

2. U prva tri mjeseca liječenja antipsihotikom jednom mjesečno treba provjeriti antropometrijske mjere i u serumu određivati: glukozu, kolesterol, trigliceride, HDL kolesterol, LDL kolesterol.

3. U daljnjem liječenju antipsihotikom svakih šest mjeseci moraju se provjeravati antropometrijske mjere i u serumu određivati: glukozu, HbA1c, kolesterol, trigliceride, HDL kolesterol, LDL kolesterol.

4. Ostale pretrage koje su početno provedene ponovno se provjeravaju samo ako su neki od metaboličkih parametara promijenjeni u usporedbi s inicijalnom laboratorijskom obradom bolesnika.

5. Bolesnici kojima su već dijagnosticirani DM i/ili hiperlipidemija, prije početka liječenja, trebali bi biti liječeni nekim od ATAP-a koji manje utječu na metaboličke parametre.

6. Bolesnicima kojima se tijekom liječenja razviju hiperinzulinemija, hiperlipidemija ili DMT2, trebalo bi isključiti dotadašnji lijek i početi ih liječiti drugim antipsihotikom, uz manji rizik od razvoja nuspojava. Ako taj antipsihotik ne bude dostatno učinkovit u liječenju psihotičnog poremećaja, liječenje se nastavlja prethodnim lijekom, s najmanjom djelotvornom dozom. Potrebno je kontinuirano nadzirati TT i metaboličke sastavnice.

7. Anamnestički treba doznati ima li bolesnik neke od simptoma šećerne bolesti, kao što su polidipsija, poliurija, gubitak TT-a itd.

8. Lijekovi koji bolesniku izazovu veliki porast TT-a trebaju biti zamijenjeni drugima za koje je ovaj neželjeni učinak manje izražen.

9. Bolesnike treba poticati na promjenu životnog stila - prestanak pušenja i povećanje tjelesne aktivnosti, kako bi smanjili rizik od razvoja somatskih bolesti.

Metaboličke nuspojave ATAP-a sve više dolaze do izražaja i mogu imati nepovoljan utjecaj na liječenje psihičke bolesti, s jedne, i na tjelesno zdravlje bolesnika, s druge strane. Zbog toga je pri propisivanju tih lijekova bitno imati na umu mogućnost pojave metaboličkih nuspojava, treba ih prepoznati navrijeme i nastaviti liječenje na racionalan način. (Preuzeto 23. 9. 2016 s: <http://www.biochemija-medica.com/content/metaboli%C4%8Dke-nuspojave-novih-antipsihotika>).