

METABOLIČKI SINDROM U SHIZOFRENIJI: PREPOZNAVANJE I MOGUĆNOSTI PREVENCIJE

SUZANA VLATKOVIĆ, MAJA ŽIVKOVIĆ², MARINA ŠAGUD¹ i ALMA MIHALJEVIĆ-PELEŠ¹

Neuropsihijatrijska bolnica „Dr. Ivan Barbot“, Popovača, ¹Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za psihijatriju i
²Klinička bolnica Vrapče, Zagreb, Hrvatska

Shizofrenija je etiološki kompleksna, kronična progresivna bolest, koja zbog svoje dugotrajnosti i prirode simptoma nosi rizik za razvoj različitih tjelesnih bolesti. Poremećaj metabolizma poznat kao metabolički sindrom ili sindrom X (kao konstelacija visceralne debljine, povišenog krvnog tlaka, dislipidemije i intolerancije glukoze), ženski spol, etnička pripadnost, viša životna dob, dužina trajanja bolesti, pušenje i uzimanje antipsihotične terapije, rizični su čimbenici za razvoj kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, dijabetesa melitusa tipa 2 i rani mortalitet shizofrenih bolesnika. Primjena antipsihotika u shizofrenih bolesnika, naročito antipsihotika nove generacije, bitno povećava pojavnost metaboličkog sindroma. Dosadašnje studije nedvojbeno su utvrdile povezanost primjene nekih novih antipsihotika i povećanu pojavnost metaboličkog sindroma. Sukladno toj spoznaji proveli smo tijekom jedne godine istraživanje čiji je cilj bio probir shizofrenih bolesnika s kriterijima za metabolički sindrom koji su zbog akutne bolesti primani na bolničko liječenje u Kliniku za psihijatriju KBC-a Zagreb i Neuropsihijatrijsku bolnicu „Dr. Ivan Barbot“ u Popovači. Analizom rezultata utvrdili smo da je pretilost značajno povezana s pojavom metaboličkog sindroma kao i da pojavnost metaboličkog sindroma pokazuje tendenciju češćeg javljanja u bolesnika s pet i više godina trajanja bolesti. U zaključku ističemo da je debljina temeljni čimbenik razvoja metaboličkog sindroma te sukladno s tim nalazom smatramo uputnim uvesti rutinsko praćenje pokazatelja metaboličkog sindroma s ciljem prevencije tjelesnih komplikacija i angažiranjem samih bolesnika u brizi za osobni izgled, socijalno i tjelesno zdravlje i poboljšanje kvalitete života.

Ključne riječi: shizofrenija, metabolički sindrom, pretilost, prevencija

Adresa za dopisivanje: Suzana Vlatković, dr.med.
Neuropsihijatrijska bolnica „Dr. Ivan Barbot“
Jelengradska 1
44317 Popovača, Hrvatska
E-pošta: suzana.vlatkovic@gmail.com

UVOD

Dosadašnja istraživanja uvjerljivo su pokazala da su bolesnici oboljeli od shizofrenije skloni prekomjernoj tjelesnoj težini (1) i imaju tri do četiri puta veći rizik za oboljevanje od dijabetesa u odnosu na opću populaciju (2,3). Mogući razlozi tome su sjedeći način života i nedostatak tjelesne aktivnosti, loša prehrana bazirana na tzv. brzoj pre-

hrani, odsutnost svijesti o dijetnoj prehrani, neadekvatna javnozdravstvena i medicinska skrb, loša adherencija u odnosu na medikamentnu terapiju, stresni doživljaji poput rehospitalizacija i psihotičnih simptoma, letargija i sedacija kao dio negativnih i depresivnih simptoma, pušenje i uporaba drugih sredstava ovisnosti.(2-4). Prekomjerna tjelesna

težina prediktor je visceralne pretilosti koja udružena s inzulinskom rezistencijom, dislipidemijom i hipertenzijom predstavljaju važan metabolički poremećaj pod nazivom Metabolički sindrom (5). Kluster rizičnih faktora (6) metaboličkog sindroma ujedno su i neovisni rizični faktori (7) za razvoj dijabetesa mellitusa tipa 2, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, a time i ranu smrtnost u psihijatrijskih bolesnika (8,9). Etiološka i klinička kompleksnost shizofrenije kao bolesti (10) s do sada nizom otkrivenih etioloških faktora ovisnog i neovisnog karaktera za razvoj prekomjerne tjelesne težine i pojavnost svih parametara koji determiniraju metabolički sindrom, čine bolest predispozicijom samu po sebi. Posljednjih godina ispitivanja su usmjerena i na polimorfizam gena, odnosno vrše se istraživanja na razini cijelog genoma (GWAS – *Genome – Wide Association Study*) kojima su identificirane brojne varijante (polimorfizmi) u jednom nukleotidu (SNPs – *Single Nucleotide Polymorphisms*) čije prisustvo povećava rizik za razvoj svake pojedinačne komponente metaboličkog sindroma (11-21). Genetsku predispoziciju i povećani rizik za razvoj ne samo metaboličkog sindroma nego i dijabetesa melitusa oboljeli od shizofrenije dijele sa svojim najbližim rođacima (22-24). Otkriće i primjena novih antipsihotika kao terapijskog izbora u odnosu na konvencionalne antipsihotike (8) pridodali su još jedan rizični faktor koji se dovodi u vezu s razvojem prekomjerne tjelesne težine i pojavnosti metaboličkog sindroma i s razvojem fatalnih tjelesnih bolesti (25). Novi antipsihotici različitog su potencijala u induciranju porasta tjelesne težine i u usporedbi s konvencionalnim antipsihoticima značajnije izazivaju porast tjelesne težine (25).

Mehanizam kojim atipični antipsihotici izazivaju porast tjelesne težine do danas nije rasvijetljen (26). Radi li se o direktnom utjecaju na metabolizam jetre (2,3) i glukoze (27) ili jednostavno povećavaju potencijal poznatih rizičnih čimbenika (5) ili je receptorski potencijal atipičnih antipsihotika s različitim neurotransmitterskim sustavima (serotoninskim, histaminskim, adrenergičkim i muskarinskim) odgovoran za porast tjelesne težine (8) ili dolazi do poremećaja u hranjenju zbog mijenjanja osjećaja apetita odnosno povećane osjetljivosti na osjećaj gladi (28) za sada je hipotetski karakter (8).

Porast tjelesne težine i metabolički sindrom, ne samo da su indikatori narušenog zdravlja nego su i stres za bolesnika i rizični su čimbenik za terapijsku nesuradljivost bolesnika (29,30). Temeljem navedenog, u svakodnevnoj kliničkoj praksi potreban je algoritam praćenja tjelesnog zdravlja bolesnika koji bi uključivao rutinsko mjerenje krvnog tlaka, praćenje tjelesne težine i izračunavanje indeksa tjelesne mase (BMI), mjerenje opsega struka i prema dobivenim vrijednostima proširenje dijagnostičke obrade na lipidni profil i razinu glukoze u krvi (31).

Cilj našeg istraživanja bio je istražiti rizične čimbenike za razvoj tjelesnih bolesti i prisutnost kriterija za metabolički sindrom u shizofrenih bolesnika, koji su zbog

pogoršanja bolesti primani na bolničko liječenje. Hipoteza istraživanja bila je da prisutnost rizičnih čimbenika za tjelesne bolesti (pozitivan obiteljski hereditet, pušenje, uporaba sredstava ovisnosti i pretilost), životna dob i duljina trajanja bolesti utječu na veću pojavnost metaboličkog sindroma u naših bolesnika.

ISPITANICI I POSTUPCI

Istraživanje je provedeno u Neuropsihijatrijskoj bolnici „Dr.Ivan Barboš“ u Popovači i u Klinici za psihijatriju KBC-a Zagreb. Praćeni su prijmovi muških bolesnika oboljelih od shizofrenije (32) od veljače do prosinca 2011. godine. Jedina dva kriterija uključivanja u istraživanje bila su muški spol i dijagnoza shizofrenije bez obzira na dob bolesnika, duljinu trajanja bolesti, broj hospitalizacija, komorbiditetne somatske bolesti (dijabetes i hipertenzija) i bez obzira na eventualno dosadašnje uzimanje antihipertenzivne ili antidijabetičke terapije. Vrsta psihofarmaka, monoterapija ili politerapija također nisu postavljeni kao uključni odnosno isključni kriterij nego su kao podatci zabilježeni u upitniku. Svaki je ispitanik upoznat sa ciljem istraživanja i svaki je dao svoju pismenu suglasnost za sudjelovanje. Bolesnici su bili u akutnoj fazi bolesti s ukupnim zbrojem bodova na ljestvici PANSS ≥ 70 (Ljestvica procjene pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije – *The Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia*) (33). Ispunili smo upitnik s općim demografskim i obiteljskim podacima, hereditetu somatskih i psihičkih bolesti, uporabi sredstava ovisnosti, terapiji koju uzimaju, o samoj bolesti (dob početka bolesti, broj hospitalizacija) te premorbidnom dijabetesu odnosno hipertenziji. Izmjerali smo im tjelesne pokazatelje za razvoj metaboličkog sindroma (TT, TV i OS) i krvni tlak, a iz uzorka krvi, nakon 12-satnog gladovanja, određena je jutarnja vrijednost glukoze i lipidogram. Metabolički sindrom definiran je prema kriterijima NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) (34), koji određuju da je za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma potrebno odstupanje od referentnih vrijednosti 3 ili više parametara (GUK-a, triglicerida, HDL kolesterola, RR i OS) odnosno GUK-a (natašte) $\geq 5,6$ mmol/L, triglicerida $\geq 1,7$ mmol/L, HDL – kolesterola < 1.03 mmol/L (za muškarce) i < 1.29 mmol/L (za žene), RR $\geq 135/85$ mm Hg i opseg struka (OS) > 102 cm (za muškarce) i > 88 cm (za žene). Za statističku analizu podataka korišten je program *Microsoft Access* uz ciljano korištenje *SQL query*-a s VBA funkcijama i hi–kvadrat test.

REZULTATI

Rezultati demografskih podataka našeg istraživanja koje je obuhvatilo 101 pacijenta, iskazali su da gotovo 82 % ispitanika boluje više od 5 godina, preko polovice ih je u dobi do 40 godina, većina ih (gotovo 60 %) ima završenu srednju školu, dok ih je preko 85 % neoženjenih (tablica 1).

Tablica 1.
Opći demografski podatci

| Broj ispitanika | | 101 | % |
|------------------|------------|-----|------|
| Stručna sprema | NSS | 31 | 30,6 |
| | SSS | 59 | 58,4 |
| | VSS | 11 | 10,9 |
| Bračni status | Neoženjen | 86 | 85,1 |
| | Oženjen | 10 | 9,9 |
| | Rastavljen | 5 | 5,0 |
| Trajanje bolesti | Do 5 g. | 19 | 18,8 |
| | Preko 5 g | 82 | 81,2 |
| Dob | Do 40 g | 56 | 55,4 |
| | Preko 40 g | 45 | 44,6 |

Analizirajući podatke o uzimanju psihofarmakoterapije podatci su pokazali da je preko 90 % bolesnika uzimalo tipične antipsihotike i anksiolitike i gotovo 100 % bolesnika atipične antipsihotike. Stabilizatorima raspoloženja liječeno je preko 50 % a antidepresivima oko 40 % bolesnika (tablica 2). Zanimljiva je činjenica da su svi bolesnici

Tablica 2.
Dosadašnja psihofarmakoterapija

| | Do 40 g. života % | | Preko 40 g. života % | |
|----------------------------|-------------------|------|----------------------|------|
| Tipični antipsihotici | 53 | 52,8 | 45 | 44,5 |
| Atipični antipsihotici | 55 | 54,4 | 45 | 44,5 |
| Stabilizatori raspoloženja | 29 | 28,7 | 26 | 25,7 |
| Antidepresivi | 20 | 19,8 | 22 | 21,7 |
| Anksiolitici | 55 | 54,4 | 45 | 44,5 |

Tablica 3.
Čimbenici rizika za metabolički sindrom i prisutnost metaboličkog sindroma

| | | Ima metabolički sindrom % | | Nema metabolički sindrom % | | χ | p |
|-----------------------------|----|---------------------------|------|----------------------------|------|--------|---------|
| Pretilost u djetinjstvu | 21 | 5 | 23,8 | 16 | 76,2 | 0,907 | 0,340 |
| Tjelesne bolesti u obitelji | 47 | 9 | 19,1 | 38 | 80,9 | 0,727 | 0,399 |
| Dijabetes u obitelji | 14 | 2 | 14,3 | 12 | 85,7 | 0,116 | 0,733 |
| Hipertenzija u obitelji | 24 | 5 | 20,8 | 19 | 79,2 | 0,378 | 0,538 |
| Pušenje | 72 | 13 | 18,0 | 59 | 82,0 | 1,249 | 0,263 |
| Konzumacija droga | 28 | 3 | 10,7 | 25 | 89,3 | 0,169 | 0,681 |
| Konzumacija alkohola | 35 | 5 | 14,3 | 30 | 85,7 | 0,032 | 0,858 |
| BMI ≥ 30 | 22 | 9 | 41,0 | 13 | 59,0 | 12,583 | 0,00038 |

u momentu uključivanja u istraživanje bili na politerapiji. Najčešće se radilo o kombinaciji antipsihotika, anksiolitika i stabilizatora raspoloženja. Ni jedan bolesnik nije bio na monoterapiji.

Ispitujući čimbenike rizika za pojavnost metaboličkog sindroma podatci ukazuju da je petina ispitanika bila u djetinjstvu pretila. Također, svaki peti ispitanik je pretilan s BMI preko 30. Promatrajući naslijeđe tjelesnih bolesti u obitelji kao rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, u naših su ispitanika prisutni dijabetes, hipertenzija, različite bolesti srca, moždani udar, plućne i bubrežne bolesti. Posebno smo izdvojili i analizirali pojavnost dijabetesa i hipertenzije kao kriterija za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma. Svaki peti ispitanik ima naslijeđe hipertenzije u obitelji, dok je dijabetes zastupljen u 14 % ispitanika. Postotak pušača i konzumenata droga odnosno alkohola očekivano je visok. Pušača je preko 70 %, odnosno preko 60 % ispitanika ima iskustva s konzumacijom alkohola i/ili droga (tablica 3).

Statističkom obradom utvrdili smo da se statistički značajno odstupanje pojavljuje samo kod pretilih bolesnika (BMI >30).

Podatci o zastupljenosti svakog pojedinačnog kriterija za metabolički sindrom prema duljini trajanja bolesti pokazuju da je u bolesnika kod kojih bolest traje dulje od 5 godina udio navedenih kriterija općenito veći. Trećina bolesnika koja boluje dulje od 5 godina ima povišene vrijednosti triglicerida, OS veći od 102 cm i HDL kolesterola manji od 1,03 mmol/L (tablica 4).

Analizirajući raspodjelu pojedinačnih kriterija za metabolički sindrom u odnosu na dob bolesnika, više je bolesnika u dobi preko 40 godina s odstupanjima u vrijednosti GUK-a i RR nego u skupini do 40 godina, dok su odstupanja u vrijednostima triglicerida, HDL kolesterola i OS podjednako prisutna u bolesnika bez obzira na dob (tablica 5).

Promatrajući udio ispitanika koji su imali jedan ili dva odnosno tri i više kriterija za metabolički sindrom dobili

Tablica 4.

Kriteriji za metabolički sindrom prema duljini trajanja bolesti

| | Trajanje bolesti <5 g. % | | Trajanje bolesti >5 g. % | |
|-----------------------|--------------------------|-----|--------------------------|------|
| | | | | |
| Povišen RR | 2 | 2,0 | 12 | 11,9 |
| Povišen GUK | 2 | 2,0 | 6 | 5,9 |
| Povišeni trigliceridi | 2 | 2,0 | 32 | 31,7 |
| HDL \leq 1,03 | 6 | 3,0 | 34 | 33,7 |
| OS \geq 102 cm | 5 | 5,0 | 30 | 29,7 |

Tablica 5.

Kriteriji za metabolički sindrom prema dobi u godinama

| | Do 40 g. života % | | Preko 40 g. života % | |
|-----------------------|-------------------|------|----------------------|------|
| | | | | |
| Povišen RR | 3 | 3,0 | 11 | 10,9 |
| Povišen GUK | 3 | 3,0 | 5 | 5,0 |
| Povišeni trigliceridi | 18 | 17,8 | 16 | 15,8 |
| HDL \leq 1,03 | 20 | 19,8 | 20 | 19,8 |
| OS \geq 102 cm | 20 | 19,8 | 15 | 14,9 |

smo podatke da preko polovine bolesnika 51 (50.5 %) ima po jedan ili dva kriterija za metabolički sindrom (tablica 6).

Koristeći kriterije, prema NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) (34), koji određuju da je za postavljanje dijagnoze me-

Tablica 6.

Bolesnici i kriteriji za metabolički sindrom

| Kriteriji za MS | Broj ispitanika % | |
|-----------------|-------------------|------|
| 1 | 29 | 28,7 |
| 2 | 22 | 21,8 |
| 3 i više | 15 | 14,9 |

taboličkog sindroma potrebno odstupanje od referentnih vrijednosti 3 ili više parametara (GUK-a, triglicerida, HDL kolesterola, RR i OS), dobiveni su podatci da 15 (14,9 %) ispitanika boluje od metaboličkog sindroma.

Rezultati koji pokazuju udio ispitanika s kriterijima za metabolički sindrom, uspoređujući ih s duljinom trajanja bolesti prikazani su u tablici 7. Vidljivo je da svih 15 (14,9 %) ispitanika s kriterijima za MS boluje od shizofrenije duže od 5 godina. Statističkom analizom ($X = 2,763$ $p = 0,096$) utvrdili smo da nema statistički značajne razlike u distribuciji metaboličkog sindroma između skupina bolesnika s trajanjem bolesti do 5 godina i više od 5 godina.

Rezultati koji pokazuju udio ispitanika s kriterijima za metabolički sindrom u usporedbi s dobi prikazani su u tablici 8.

Promatrajući raspodjelu prema dobnim skupinama, njih 6 (6 %) bolesnika s MS u dobi je ispod 40 godina, a 9 (9 %) je starije od 40 godina. Statističkom analizom utvrdili smo da nema statistički značajne razlike ($X = 1,7$ $p = 0,306$) u distribuciji metaboličkog sindroma između skupina bolesnika sa životnom dobi ispod 40 godina život i u dobi iznad 40 godina života.

Tablica 7.

Učestalost MS ovisno o dužini trajanja bolesti

| | Broj bolesnika | Do 5 godina trajanja bolesti | Preko 5 godina trajanja bolesti |
|---------|----------------|------------------------------|---------------------------------|
| Ima MS | 15 | 0 | 15 |
| Nema MS | 86 | 19 | 67 |

$X = 2,763$ $p = 0,096$

Tablica 8.

Učestalost MS ovisno o životnoj dobi ispitanika

| | Broj bolesnika | Do 40 godina života | Preko 40 godina života |
|---------|----------------|---------------------|------------------------|
| Ima MS | 15 | 6 | 9 |
| Nema MS | 86 | 50 | 36 |

$X = 1,7$ $p = 0,306$

RASPRAVA I ZAKLJUČCI

Prevalencija metaboličkog sindroma predmet je brojnih istraživanja i analiza. Neka su istraživanja provedena samo u razvijenim državama i nedvojbeno utvrdila porast pretilosti i metaboličkog sindroma, ne samo u zdravoj populaciji nego i u oboljelih od shizofrenije (34-36). Podatci o porastu prevalencije pretilosti i metaboličkog sindroma djelomično su ovisni o definiciji koja se koristi za determiniranje metaboličkog sindroma, ali i o karakteristikama populacije u kojoj se obavlja istraživanje (npr. spol, dob, rasa, etnička pripadnost) (7).

Istraživanje zdrave muške populacije španjolskih autora ukazalo je na prevalenciju metaboličkog sindroma od 33 % (37), dok su podatci istraživanja pretilosti američkih autora, kod također zdrave muške populacije iskazale prevalenciju od 32 % (38). Analiza *The Framingham Heart Study* koja od 1948. g. prati prevalenciju metaboličkog sindroma i njezinih pojedinih komponenti u zdravih muškaraca i žena povezujući ih s rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti i mortalitet, ukazala je na činjenicu da se tijekom desetogodišnjeg praćenja prevalencija metaboličkog sindroma udvostručila sa 23 % na 40 %. Od pojedinih komponenti metaboličkog sindroma u najvećem su porastu hiperglikemija i pretilost, najčešće je povišen krvni tlak, a prisutnost pretilosti je najveći rizik za nastanak metaboličkog sindroma (39).

Analizom brojnih istraživanja različitih autora u različitim zemljama, prevalencija metaboličkog sindroma u oboljelih od shizofrenije značajno se razlikuje. Prema istraživanju Padmavata i sur. kod neliječenih vanbolničkih bolesnika s kroničnom shizofrenijom iznosi 3,9 % (40), dok studija Tirupata i Chua iz Novog Zelanda, među bolničkim i vanbolničkim bolesnicima, iznosi 68 % (41).

Britanski znanstvenici Mitchell i sur. analizirali su 126 istraživanja u 77 publikacija sa ciljem razjašnjenja prevalencije i predikcije metaboličkog sindroma u oboljelih od shizofrenije i srodnih poremećaja. Podatci analize pokazali su ukupnu stopu od 32 % za metabolički sindrom (42). Dok najjači utjecaj na pojavnost metaboličkog sindroma ima duljina trajanja bolesti, starija životna dob ima slabiji utjecaj, a pretilost je najznačajniji prediktor metaboličkog sindroma (42).

Indijski istraživači Subashini i sur. u svom su istraživanju od ukupno 655 osoba (131 oboljelih od shizofrenije i 524 zdrava ispitanika) dobili razlike u prevalenciji dijabetesa, intolerancije glukoze, pretilosti i metaboličkog sindroma u zdravih ispitanika u odnosu na oboljele od shizofrenije (43). Prevalencija pretilosti za zdrave ispitanike iznosila je 44 %, a za oboljele od shizofrenije očekivano više, gotovo 60 %. Podaci o prevalenciji metaboličkog sindroma od 7 % kod zdravih ispitanika u odnosu na 15 % u oboljelih od shizofrenije također pokazuju očekivani veći udio metaboličkog sindroma u oboljelih od shizofre-

nije (43). Studija, također indijskih istraživača, Grovera i sur., istražila je prevalenciju metaboličkog sindroma u pacijenata oboljelih od shizofrenije koji nisu liječeni antipsihoticima. Od 46 pacijenata, 10 % je ispunilo kriterije IDB-a (*International Diabetes Federation*) za metabolički sindrom, dok ih je 13 % zadovoljilo kriterije, prema NCEP ATP III, za metabolički sindrom. Zanimljivo je da su 33 (70 %) ispitanika imali po 1 ili 2 kriterija za metabolički sindrom, iako nisu liječeni antipsihoticima (44).

U nemalom broju istraživanja postavlja se pitanje čiji su kriteriji bolji, oni od NCEP ATP III ili IDF-a? NCEP ATP III definira prisustvo triju ili više abnormalnih parametara za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma, dok su kriteriji IDF-a usredotočeni na centralnu pretilost uzimajući u obzir spolne i etničke razlike i specifičnosti, uz prisustvo najmanje tri abnormalna parametra, čime su kriteriji IDF-a samo vizualno slični kriterijima NCEP ATP III (45-48). Upotrebom kriterija IDF-a i modificiranih kriterija NCEP ATP III u istoj populaciji uobičajeno su rezultati IDF-a kriterija viši (49-56).

Španjolski autori Soto Gonzales i sur. u svom su radu, a koristeći oba kriterija dobili višu prevalenciju metaboličkog sindroma slijedeći kriterije IDF-a (41 %) u odnosu na NCEP ATP III (29 %) (48). Autori iz Malezije, Moy i sur. u svom su istraživanju metaboličkog sindroma u studenata sveučilišnog kampusa zaključili da bi za malezijske ispitanike više odgovarali kriteriji NCEP ATP III (47).

Rezultati našeg probirnog istraživanja metaboličkog sindroma u shizofrenih bolesnika pokazala su značajnu povezanost s pretilošću kao rizičnim čimbenikom. Uspoređujući naše i indijske podatke za pretilost postotak naših pretilih bolesnika od oko 22 % tri puta je manji nego kod Indijaca (60 %) (43). Svakako treba uzeti u obzir da je uzorak našeg istraživanja bio značajno manji u odnosu na istraživanja drugih autora (indijskih, britanskih i španjolskih) čiji su rezultati prezentirani u ovoj raspravi. Rezultati istraživanja prevalencije metaboličkog sindroma naših ispitanika oboljelih od shizofrenije iskazali su udio od gotovo 15 % i kao takvi usporedivi su jedino s indijskim rezultatima (43). Mogući razlozi nižeg udjela u odnosu na druga istraživanja možda leže i u činjenicama da je tek petina naših bolesnika pretila (pretilost je najznačajniji prediktor metaboličkog sindroma), da je genetska predispozicija naših bolesnika relativno niska (13,8 % za dijabetes, 23,7 % za hipertenziju), da ih je preko polovine (55,4 %) mlađe od 40 godina i da su u istraživanju korištene smjernice odnosno kriteriji NCEP ATP III čiji su rezultati niži u odnosu na kriterije IDF-e.

Podatci iz do sada objavljenih radova hrvatskih autora koji bi služili za usporedbu naših rezultata i drugih istraživanja o metaboličkom sindromu u hrvatskoj populaciji kod oboljelih od shizofrenije, ukazuju na nekoliko istraživanja. U radu skupine autora (57) koji su ispitali metabolički sindrom u oboljelih od shizofrenije i PTSP-a i kod članova

njihovih najbližih srodnika, na uzorku od 205 oboljelih od shizofrenije stopa prevalencije iznosila je 45,9 %. Doktorska disertacija (58) o povezanosti metaboličkog sindroma, alostatskog opterećenja, BAP-a odnosno shizofrenije iskazala je da su oboljeli od shizofrenije, kao usporedna klinička skupina od 63 ispitanika (oba spola), imali prevalenciju od 37 %. 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 (59). Radovi psihijatarata (60-63) koji se bave kliničkom psihijatrijom ukazuju na povezanost primjene atipičnih antipsihotika i metaboličkog sindroma u oboljelih od shizofrenije prikazima pojedinih slučajeva, ali bez podataka o prevalenciji. Studija tromjesečnog praćenja 94 shizofrene bolesnice (64) koje su u trenutku uključivanja u praćenje bile bez terapije sa stopom prevalencije metaboličkog sindroma od 15 %, ukazala je da je nakon tromjesečne terapije atipičnim antipsihoticima došlo do porasta stope metaboličkog sindroma na 27 % čime je potvrđen utjecaj primjene određenih atipičnih antipsihotika na porast pojavnosti metaboličkog sindroma.

Promatrajući broj ispitanika našeg istraživanja koji su ispunili jedan (28,7 %) ili dva (21,8 %) odnosno tri i više kriterija za metabolički sindrom rezultati su iskazali da preko 50 % ispitanika ima jedan ili dva kriterija za metabolički sindrom, što je manje u odnosu na indijske rezultate od 70 % (44), ali kao takve ne treba ih zanemariti, jer je svaki parametar metaboličkog sindroma sam za sebe neovisan rizični faktor za razvoj dijabetesa melitusa tipa 2, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti kao i ranu smrtnost u oboljelih od shizofrenije (7).

Premda statističkom obradom nismo dobili statistički značajnu povezanost između pojavnosti metaboličkog sindroma i dužine trajanja bolesti i životne dobi bolesnika, svi ispitanici s metaboličkim sindromom bili su u skupini bolesnika koji boluju duže od pet godina, što se podudara s podacima britanskih autora (42) da duljina trajanja bolesti ima najjači utjecaj na oboljevanje od metaboličkog sindroma. Promatrajući nadalje dobnu raspodjelu dvije trećine bolesnika s metaboličkim sindromom starije je od 40 godina, tako da možemo zaključiti da i ovdje postoji određeni trend povezanosti metaboličkog sindroma i životne dobi bolesnika, iako podaci britanskih analitičara ne podržavaju povezanost dobi i porast stope metaboličkog sindroma (42). Zaključno možemo reći da rezultati našeg istraživanja pokazuju da udio metaboličkog sindroma pokazuje tendenciju rasta s duljinom trajanja bolesti odnosno primjene lijekova i da je pretilost najznačajniji prediktor i čimbenik pojave metaboličkog sindroma.

Ubrzani način života, neredovita prehrana s visokim postotkom ugljikohidrata i masti, niskim udjelom vlakana i česta konzumacija crvenog mesa kao i nedostatak tjelesne aktivnosti u zdravih osoba, povećava rizik od razvoja me-

taboličkog sindroma, a time i kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i malignih bolesti. Duševni bolesnici, uz ostale okolišne čimbenike, prehranu i način života, primjenom antipsihotika, posebice atipičnih antipsihotika, imaju još i veći rizik za razvoj metaboličkih abnormalnosti, a time i bolesti koje su rezultat tih abnormalnosti. Također imaju visok rizik za preranu smrt. Stručnjaci koji istražuju metaboličke poremećaje sve više ističu potrebu izrade algoritma praćenja tjelesnog zdravlja bolesnika na način da se rutinski mjeri krvni tlak, tjelesna težina, tjelesna visina i opseg struka, uz izračunavanje indeksa tjelesne mase (BMI). Prema dobivenim vrijednostima indicirano je i proširenje dijagnostičke obrade na lipidni profil i razinu glukoze u krvi. Uvođenjem psihofarmakoterapije, posebice atipičnih antipsihotika, navedena bi mjerenja tjelesnih parametara bilo potrebno ponavljati u pravilnim vremenskim intervalima, a prema dobivenim rezultatima evaluirati terapijsku vrijednost primijenjenog antipsihotika u odnosu na njegov utjecaj na metaboličke parametre. Smatramo stoga opravdanim da se u Hrvatskoj na razini stručnih društava usuglase smjernice za praćenje metaboličkih pokazatelja. Kliničko praćenje bi uz rano prepoznavanje simptoma metaboličkog sindroma i primjene dijetetskih prehrambenih mjera i redovite tjelesne aktivnosti omogućilo i aktivno uključivanje samih bolesnika u prepoznavanje problema. Navedeni postupci mogli bi biti dio rutinske prevencije tjelesnih bolesti koje neminovno narušavaju ne samo tjelesno zdravlje nego i socijalno funkcioniranje naših bolesnika.

LITERATURA

1. 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.
2. 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.
3. Leucht S, Burkart T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a Review of the Evidence. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.
4. McIntyre RS. Overview of managing medical comorbidities in patients with severe mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70: e17.
5. Vega GL, Barlow CE, Grundy SM. Prevalence of the metabolic syndrome as influenced by the measure of obesity employed. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1306-12.
6. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
7. Cornier M, Dabelea D, Hernandez T i sur. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008; 29: 777-822.
8. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA i sur. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 519-26.

9. Newcomer JW. Metabolic risk during antipsychotic therapy. *Clin Ther* 2004; 26: 1936-46.
10. 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.
11. Speliotes E. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010; 42: 937-50.
12. Levy D, Ehret G, Rice K i sur. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet* 2009; 41: 677-87.
13. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V i sur. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet* 2009; 41: 666-76.
14. Zeggini E, Scott L, Saxena R i sur. Meta analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci type 2 diabetes. *Nat Genet* 2008; 40: 638-45.
15. Teslovich T, Musunuru K, Smith A i sur. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010; 466: 707-13.
16. Wang J, Ban M, Zou G i sur. Polygenic determinates of severe hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 2894.
17. Kraja A, Vaidya D, Pankow J i sur. A bivariate genome-wide approach to metabolic syndrome: STAMPEd consortium. *Diabetes* 2011; 60: 1329-39.
18. Zabaneh D, Balding D. A genome-wide association study of the metabolic syndrome in Indian Asian men. *PloS One* 2010; 5: e11961.
19. Kuzman MR, Mueller D. Association of the MTHFR gene with antipsychotic-induced metabolic abnormalities in patients with schizophrenia. *Pharmacogenomics* 2012; 13: 843-6.
20. Cheng C, Chiu H, Loh E i sur. Association of the ADRA1A gene and the severity of the metabolic abnormalities in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 36: 205-10.
21. Moons T, Claes S, Martens G i sur. Clock genes and body composition in patients with schizophrenia under treatment with antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 2011; 125: 187-93.
22. Hansen T, Ingason A, Djurovic S i sur. At-risk variant in TCF7L2 for type II diabetes increases risk of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011; 70: 59-63.
23. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Parellada E i sur. Glucose abnormalities in the siblings of people with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008(a); 103: 110-13.
24. Fernandez-Egea E, Miller B, Bernardo M, Donner T, Kirkpatrick B. Parental history of type 2 diabetes in patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Res* 2008(b); 98: 302-6.
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. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S. Side effects of atypical antipsychotic drugs. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 2219-29.
27. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 19-28.
28. Blouin M, Tremblay A, Jalbert ME i sur. Adiposity and eating behaviors in patients under second generation antipsychotics. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 1780-7.
29. Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell D. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res* 2004; 66: 51-7.
30. Fleischhacker WW, Meise U, Günther V, Kurz M. Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1994; 382: 11-5.
31. McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH. Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 273-.
32. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.
33. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-7.
34. 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.
35. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11 Suppl 1): S9-30.
36. Sweileh WM, Zyoud SH, Dalal SA, Ibwini S, Sawalha AF, Ali I. Prevalence of metabolic syndrome with schizophrenia in Palestine. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 235.
37. Fernandez-Berges D, Felix-Redondo FJ, Lozano L i sur. Prevalence of metabolic syndrome estimated with the new World Health Organization recommendations. The HERMEX study. *Gac Sanit.* 2011; 25: 519-24.
38. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 2010; 303: 235-41.
39. Franco OH, Massaro JM, Civil J, Cobain MR, O' Malley B, D' Agostino RB. Trajectories of Entering the Metabolic Syndrome: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 120: 1943-50.
40. Padmavati R, McCreadie R, Tirupati S. Low prevalence of obesity and metabolic syndrome in never-treated chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; 121: 199-202.
41. Tirupati S, Chua L. Obesity and metabolic syndrome in a psychiatric rehabilitation service. *Aust N Z J Psychiatry* 2007; 41: 606-10.
42. 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.
43. Subashini R, Deepa M, Padmavati R, Thara R, Mohan V. Prevalence of diabetes, obesity, and metabolic syndrome in

- subjects with and without schizophrenia (CURES-104). *J Postgrad Med* 2011; 57: 272-7.
44. Grover S, Nebhinani N, Chakrabarti S, Parakh P, Ghormode D. Metabolic Syndrome in antipsychotic naïve patients diagnose with schizophrenia. *Early Interv Psychiatry* 2011; 18:
 45. Pavlič-Renar I, Poljicanin T, Metelko Z. Metabolic syndrome: what, why, how and who?. *Acta Med Croatica* 2007; 61: 335-7.
 46. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR i sur. Diagnosis and management of the metabolic syndrome : an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
 47. Moy FM, Bulgiba A. The modified NCEP ATP III criteria maybe better than the IDF criteria in diagnosing Metabolic Syndrome among Malays in Kuala Lumpur. *Public Health* 2010; 10: 678.
 48. 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.
 49. McEvoy J, Meyer J, Goff K. 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.
 50. Correll C, Frederickson A, Kane J, Manu P. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 575-83.
 51. Correll C, Frederickson A, Kane J, Manu P. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics. *Bipolar Disord* 2008; 10: 788-97.
 52. De Hert M, Hanssens L, Wampers M i sur. Prevalence and incidence rates of metabolic abnormalities and diabetes in a prospective study of patients treated with second-generation antipsychotics. *Schizophr Bull* 2007; 33: 560.
 53. Rejas J, Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M. Concordance of standard and modified NCEP ATP III criteria for identification of metabolic syndrome in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: a corollary from the CLAMORS study. *Schizophr Res* 2008; 99: 23-8.
 54. Rezaei O, Khodaie-Ardakani M, Mandegar M, Dogmehchi E, Goodarzynejad H. Prevalence of metabolic syndrome among an Iranian cohort of inpatients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med* 2009; 39: 451-62.
 55. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y i sur. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Japan. *Schizophr Res* 2010; 123: 244-50.
 56. Yazici M, Anil Yagcioglu A, Ertugrul A i sur. The prevalence and clinical correlates of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: findings from a cohort in Turkey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 261: 69-78.
 57. Masloc B, Jakovljevic M, Crncevic Z i sur. Metabolic syndrome and schizophrenia from integrative medicine perspective. *Psychiatr Danub* 2008; 20: 384-9.
 58. Vuksan-Ćusa B. Bipolarni poremećaj raspoloženja, metabolički sindrom i alostatsko opterećenje – multidimenzionalna analiza. Doktorska disertacija. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2010.
 59. Vidović D, Ostojić D., Brečić P i sur. Metabolički sindrom i procjena rizika SCORE u bolesnika sa shizofrenijom, shizoafektivnim i bipolarnim poremećajem raspoloženja. *Soc Psihijat* 2011; 39: 133-8.
 60. Grahovac T, Ružić K, Dadić-Hero E, Šepić-Grahovac D, Sabljic V. Weight gain-as possible predictor of metabolic syndrome. *Psychiatr Danub* 2011; .23: 105-7.
 61. 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.
 62. 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.
 63. Maslov B, Marcinko D, Milicevic R, Babic D, Dordevic V, Jakovljevic M. Metabolic syndrome, anxiety, depression and suicidal tendencies in post-traumatic stress disorder and schizophrenic patients. *Coll Antropol* 2009;33 Suppl 2: 7-10.
 64. Medved V, Rojnić Kuzman M, Jovanović N, Grubišin 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.

SUMMARY

METABOLIC SYNDROME IN SCHIZOPHRENIA: RECOGNIZING AND PREVENTION

S. VLATKOVIĆ, M. ŽIVKOVIĆ², M. ŠAGUD¹ and A. MIHALJEVIĆ-PELEŠ¹

Dr Ivan Barbot Neuropsychiatric Hospital, Popovača,

¹*Zagreb University Hospital Center, Department of Psychiatry and*

²*Vrapče University Hospital, Zagreb, Croatia*

Schizophrenia is a chronic progressive disease of complex etiology, and because of its long duration and nature of symptoms it carries the risk of developing various physical ailments. Metabolic disorder known as metabolic syndrome or syndrome X (as a constellation of visceral obesity, hypertension, dyslipidemia and glucose intolerance), female gender, ethnicity, older age, duration of illness, smoking, and taking antipsychotic therapy are risk factors for development of cardiovascular and cerebrovascular disease, diabetes mellitus type 2 and early mortality in schizophrenic patients. The use of antipsychotics in schizophrenic patients, especially the new generation of antipsychotics, significantly increases the incidence of metabolic syndrome. Previous studies have undoubtedly established a relationship between some of the new antipsychotic drugs and an increased prevalence of metabolic syndrome. Based on these facts, we conducted a one-year study with the aim of screening schizophrenic patients with the criteria for metabolic syndrome and hospitalized because of the acute phase of the disease at Clinical Department of Psychiatry, Zagreb University Hospital Center in Zagreb and at Dr Ivan Barbot Neuropsychiatric Hospital in Popovača. Analysis of study results revealed that obesity was significantly associated with the occurrence of metabolic syndrome and the prevalence of metabolic syndrome tended to be higher in patients with five or more years of disease duration. In conclusion, we emphasize that obesity is the underlying factor in the development of metabolic syndrome, and in accordance with these findings we consider it appropriate to introduce routine monitoring for metabolic syndrome in order to prevent physical complications and engage patients in care of their personal appearance, social and physical health, thus improving their quality of life.

Key words: schizophrenia, metabolic syndrome, obesity, prevention