

Etiopatogeneza metaboličkog sindroma u shizofreniji – najnovije spoznaje

Etiopathogenesis of metabolic syndrome in schizophrenia – recent findings

Sergej Nadalin^{1*}, Marija Gudeljević², Josipa Severec², Jelena Rebić³, Miljenko Kapović¹,

Alena Buretić-Tomljanović¹

Sažetak. Uzrok polovice do dvije trećine smrtnih ishoda pacijenata sa shizofrenijom pripisuje se kardiovaskularnim bolestima. Smatra se da visoka učestalost metaboličkog sindroma najviše povećava rizik za nastanak kardiovaskularnih oboljenja u shizofreniji. Iako je metabolički sindrom jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u pacijenata sa shizofrenijom, do prije petnaestak godina istraživanje etiologije metaboličkog sindroma u shizofreniji nije predstavljalo veći znanstveni interes. Novije spoznaje ukazuju na mogućnost da bi pojačano stanje upalnog odgovora u organizmu moglo predstavljati zajedničku etiopatogenetsku podlogu u nastanku metaboličkog sindroma i shizofrenije. Primjerice, značajno povišena koncentracija proupalnih citokina te C reaktivnog proteina uočena je u pacijenata sa shizofrenijom koji nisu uzimali antipsihotične lijekove ili su ih uzimali u vrlo malim dozama, a zamijećeno je i da uzimanje inhibitora ciklooksigenaze-2, uz antipsihotičnu terapiju, može ublažiti težinu kliničkih simptoma i kognitivnih deficita u oboljelih. U ovom preglednom radu iznesene su najnovije spoznaje o ulozi okolišnih i genetičkih čimbenika u etiopatogenezi metaboličkog sindroma u shizofreniji. Mnogi mehanizmi kojima bi okolišni čimbenici, poput nezdrave prehrane i pušenja, mogli pridonijeti nastanku metaboličkog sindroma u shizofreniji ne razlikuju se značajno u odnosu na opću populaciju. Ipak, uzimanje antipsihotičnih lijekova, posebice tzv. atipičnih antipsihotika, te njihova interakcija s okolišnim čimbenicima, kao i genetičkim čimbenicima podložnosti, dodatno pridonose heterogenosti etiopatogeneze metaboličkog sindroma u shizofreniji, ali i otežavaju adekvatan terapijski pristup. Budući da su dosadašnja istraživanja uglavnom bila usredotočena na moguću poveznicu antipsihotičnih lijekova i metaboličkih abnormalnosti u oboljelih, detaljnije su razmotrene značajke nezdrave prehrane i ovisnosti o pušenju te njihova moguća povezanost s metaboličkim sindromom.

Ključne riječi: antipsihotični lijekovi; genetika; prehrana; pušenje; shizofrenija

Abstract. The etiology of one half to two-thirds of deaths among patients with schizophrenia could be attributed to cardiovascular diseases. It is believed that high prevalence of metabolic syndrome mostly contributes to the risk of cardiovascular diseases in schizophrenia. Although the metabolic syndrome is among the leading causes of morbidity and mortality among patients with schizophrenia, fifteen years ago studies investigating the etiology of the metabolic syndrome among patients with schizophrenia were not a part of scientific interest. Recent findings indicate the possibility that increased state of inflammatory response in the organism may underlie the etiopathogenesis of both schizophrenia and metabolic syndrome. For instance, significantly increased levels of proinflammatory cytokines and C reactive protein have been observed in schizophrenia patients with minimal or no exposure to antipsychotics and it has also been revealed that cyclooxygenase-2 inhibitor drugs add-on treatment to the antipsychotic therapy may lead to decrease in clinical symptom severity and alleviate cognitive deficits in the patient group. In this review we aim to provide an update on genetics and environmental factors in the etiopathogenesis of metabolic syndrome in schizophrenia. Numerous mechanisms by which the environmental factors such as unhealthy diet pattern and smoking could contribute to the etiology of the metabolic syndrome in schizophrenia do not differ significantly compared to a healthy population. However, treatment with antipsychotic medications, particularly with atypical antipsychotics, as well as interaction between antipsychotic drugs and environmental and genetic risk factors may additionally lead to heterogeneity of the etiopathogenesis of metabolic syndrome in schizophrenia as well as to

¹Zavod za biologiju i medicinsku genetiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

²Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

³Klinika za psihijatriju, KBC Rijeka, Rijeka

***Dopisni autor:**

Dr. sc. Sergej Nadalin, dr. med.
Zavod za biologiju i medicinsku genetiku
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka
e-mail: sergej.nadalin@medri.uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

complicate treatment approach. Since previous studies have been mostly focused on plausible associations between antipsychotic medications and metabolic abnormalities, we provided a more detailed characteristic of unhealthy diet among schizophrenia patients and its plausible relation to metabolic syndrome. Furthermore, more deeply have been discussed the possible associations between nicotine dependence and metabolic syndrome.

Key words: antipsychotic agents; diet; genetics; schizophrenia; smoking

Očekivano trajanje života u pacijenata sa shizofrenijom kraće je za 20 % u odnosu na opću populaciju. Uzrok polovice do dvije trećine smrtnih ishoda pripisuje se kardiovaskularnim bolestima, a čini se da visoka učestalost metaboličkog sindroma, koja varira od 11 do 69 %, najviše povećava rizik za nastanak kardiovaskularnih oboljenja u shizofreniji.

UVOD

Iako je shizofrenija prvenstveno duševna bolest, očekivano trajanje života u pacijenata sa shizofrenijom u prosjeku kraće je čak za 20 % u odnosu na pripadnike opće populacije^{1,2}. Istraživanja su pokazala da je izgled za počinjenje samoubojstva u pacijenata sa shizofrenijom veći 10 – 20 puta negoli u općoj populaciji^{1,3}. S druge strane, uzrok polovice do dvije trećine smrtnih ishoda pacijenata sa shizofrenijom pripisuje se kardiovaskularnim bolestima, kao što su srčani infarkt, moždani udar, nagla srčana smrt, aneurizma velikih krvnih žila i sl.^{1,4} Smatra se da visoka učestalost metaboličkog sindroma u shizofreniji, koja prema literaturnim podacima za različite populacije u kroničnih pacijenata varira od 11 pa čak do 69 %, što je barem dvostruko više u usporedbi s općom populacijom, najviše povećava rizik za nastanak kardiovaskularnih oboljenja u toj bolesti^{5,6}.

Prema konsenzusu Međunarodne federacije za dijabetes (engl. *International Diabetes Federation*; IDF) i Američkog društva za srce / Instituta za srce, pluća i krv (engl. *American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute*; AHA/NHLBI) najnoviji kriteriji za metabolički sindrom u odraslih osoba uključuju bilo koja tri od

pet sljedećih parametara: povećan opseg struka (muškarci > 94 cm, žene > 80 cm), povišena koncentracija triglicerida u plazmi ($\geq 1,7$ mmol/L), snižena koncentracija HDL-a u plazmi (muškarci < 1,0 mmol/L, žene < 1,3 mmol/L), povišene vrijednosti krvnog tlaka (sistolčki tlak ≥ 130 mmHg, i/ili dijastolički tlak ≥ 85 mmHg) te povišena koncentracija glukoze natašte ($\geq 5,6$ mmol/L)^{7,8}. Najvažnijim čimbenicima za razvoj metaboličkog sindroma smatraju se prekomjerna količina masnog tkiva u struku, odnosno abdominalna (visceralna) pretilost, i rezistencija stanica perifernih tkiva na učinak inzulina^{8,9}. Abdominalno masno tkivo je, za razliku od subkutanog masnog tkiva, metabolički izrazito aktivni organ; u suvišku, otpušta povećanu količinu slobodnih masnih kiselina i upalnih čimbenika – (adipo)citokina, kao što su leptin, adiponektin, rezistin, čimbenik nekroze tumora alfa (engl. *Tumor necrosis factor alpha*; TNF α), interleukin 1 beta (IL1 β) te interleukin-6 (IL-6), koji interferiraju s inzulinskom signalizacijom, što pak ima za posljedicu smanjeno preuzimanje glukoze u mišićima, pretjeranu sintezu triglicerida i pojačanu glukoneogenezu u jetri. Zbog nastojanja da se održi normalna koncentracija glukoze u krvi te da se spriječi rezistencija tkiva na inzulini, beta-stanice gušterače proizvode inzulini u pojačanoj mjeri te nastaje kompenzatorna hiperinzulinemija^{9,10}. Kod inzulinske rezistencije često se javlja i hipertenzija jer izostaje vazodilatatorni učinak inzulina, dok je, s druge strane, reapsorpcija natrija u bubrežima očuvana; nadalje, vazokonstrikciju dodatno ubrzavaju otpuštene slobodne masne kiseline^{8,9}. Naposljetku, potrebno je spomenuti da inzulinska rezistencija pogoduje i nastanku aterosklerotičkih promjena u stijenkama krvnih žila, budući da inzulini posjeduje antiaterogeni i antiupalni učinak na endotelne i glatke mišićne stanice^{8,11}.

Čini se da je metabolički sindrom oboljenje multifaktorijalne etiologije; glavnim okolišnim čimbenicima koji pridonose podložnosti za metabolički sindrom u shizofreniji smatraju se antipsihotični lijekovi, posebice tzv. atipični antipsihotici, nezdrava prehrana i ovisnost o pušenju⁵. Novije spoznaje ukazuju na mogućnost da bi pojačano stanje upalnog odgovora u organizmu moglo predstavljati zajedničku etiopatogenetsku podlo-

gu za nastanak metaboličkog sindroma, ali i shizofrenog oboljenja^{12,13}. Primjerice, značajno povišena koncentracija proupalnih citokina IL1 β , IL-6 i TNF- α te C reaktivnog proteina uočena je u serumu i cerebrospinalnoj tekućini pacijenata sa shizofrenijom koji nisu uzimali antipsihotične lijekove ili su ih uzimali u vrlo malim dozama^{13,14}. Osim toga, zamijećeno je da uzimanje selektivnih inhibitora ciklooksigenaze-2, poput celekoksiba, paralelno s antipsihotičnom terapijom, može smanjiti težinu kliničkih simptoma i kognitivnih deficita koji se javljaju u pacijenata sa shizofrenijom^{15,16}. S druge strane, u etiologiji metaboličkog sindroma u shizofreniji genetičke studije ukazuju na ulogu gena koji kontroliraju energetske metabolizam, metabolizam lipida, glukoze i folata te dopaminergičku, serotoninergičku i adrenergičku signalizaciju¹⁷⁻²⁰.

Dvije novije studije provedene među pacijentima sa shizofrenijom u hrvatskoj populaciji ukazuju na visoku učestalost metaboličkog sindroma koja je varirala od 15 do 57 %^{21,22}. Osim toga, nekoliko istraživanja koja su uključila kronične pacijente sa shizofrenijom u hrvatskoj populaciji ukazuje da gotovo 100 % oboljelih uzima atipične antipsihotike, posebice klopazipin i olanzapin, koji se povezuju s najvećim rizikom za metaboličke abnormalnosti^{21,23-25}, kao i da visok postotak pacijenata puši (muškarci: 69 – 71 %; žene: 46 – 61 %)^{26,27}. U ovom preglednom radu iznesene su najnovije spoznaje o ulozi okolišnih i genetičkih čimbenika u etiopatogenezi metaboličkog sindroma u shizofreniji; s obzirom na to da su dosadašnja istraživanja prvenstveno bila usredotočena na moguću poveznicu antipsihotičnih lijekova i metaboličkih abnormalnosti u oboljelih, detaljnije su, u skladu s postojećim literaturnim podacima, razmotrene značajke nezdrave prehrane i ovisnosti o pušenju te njihova moguća povezanost s metaboličkim sindromom.

POVEZANOST TERAPIJE ANTIPSIHOTIČNIM LIJEKOVIMA S METABOLIČKIM SINDROMOM

Antipsihotični lijekovi čine temelj liječenja u oboljelih od shizofrenije; istraživanja su pokazala da pacijenti koji ne uzimaju antipsihotičnu terapiju imaju veći mortalitet, značajno veću stopu samoubojstva, veći broj hospitalizacija zbog psihotičnih epizoda, lošiju prognozu bolesti i ubrzanije

kognitivno propadanje^{24,28,29}. Usprkos tome, niz dokaza svjedoči u prilog činjenici da antipsihotični lijekovi značajno pridonose podložnosti za razvoj metaboličkog sindroma ili barem nekog od njegovih parametara u pacijenata sa shizofrenijom^{6,30-32}. Kao što je prethodno spomenuto, učestalost metaboličkog sindroma u kronično oboljelih koji uzimaju antipsihotičnu terapiju doseže čak 69 %, dok je pronađeno da u pacijenata s prvom psihotičnom epizodom koji ne uzimaju antipsihotične lijekove ona varira od svega 3 do 26 %³⁰⁻³². Osim toga, uočeno je da je uvođenje antipsihotične terapije u neliječenih psihotičnih pacijenata rezultiralo porastom prevalencije metaboličkog sindroma od 7 pa čak do 42 % u relativno kratkom periodu od 3 mjeseca do 4 godine⁶. Nadalje, studije koje su istražile učinak antipsihotičnih lijekova na pojedinačne komponente metaboličkog sindroma ukazuju da je terapija antipsihoticima povezana s čak 6 – 55 %-tnom prevalencijom prekomjerne tjelesne mase i pretilosti, 2 – 28 %-tnom prevalencijom dijabetesa tipa 2, prevalencijom dislipidemije od 15 – 53 % te hipertenzije od 16 – 49 %³³.

Uočeno je da politerapija antipsihotičnim lijekovima i, kao što je već spomenuto, upotreba atipičnih antipsihotika (antipsihotičnih lijekova druge generacije) posebice pridonose razvoju metaboličkih abnormalnosti^{6,34}. Atipični antipsihotici, za razliku od tipičnih antipsihotičnih lijekova, posjeduju veći afinitet za serotoninске 5-HT₂ receptore, negoli dopaminske D₂ receptore, brže disociraju s dopaminskih D₂ receptora, a mnogi od njih su se pokazali i potentnim blokatorima histaminskih H₁ receptora te receptora drugih neurotransmiterskih sustava. U odnosu na tipične antipsihotike, pripisuje im se značajno manje ekstrapiramidnih nuspojava, manji učinak na povišenje koncentracije prolaktina, kao i superiorniji učinak u terapiji, posebice kod negativnih i kognitivnih simptoma^{35,36}. Ipak, istraživanja ukazuju na gotovo trostruko veću učestalost metaboličkog sindroma u pacijenata koji su uzimali atipične antipsihotike u usporedbi sa skupinom oboljelih čija je terapija uključivala isključivo tipične antipsihotične lijekove (28 % vs. 10 %)^{29,34}. Nadalje, čini se da klopazipin i olanzapin najviše od svih antipsihotičnih lijekova pridonose riziku za nastanak meta-

boličkog sindroma; porast tjelesne mase, uz razvoj hipertrigliceridemije i inzulinske rezistencije se smatraju se najučestalijim manifestacijama metaboličkog sindroma koje se vezuju uz upotrebu navedenih lijekova^{23,37}.

Čini se da blokada serotoninskih 5-HT₂ receptora i histaminskih H₁ receptora antipsihotičnim lijekovima najviše pridonosi porastu tjelesne mase u pacijenata sa shizofrenijom; istraživanja na animalnim modelima i u humanoju populaciji pokazala su da inhibicija navedenih neurotransmiterskih sustava, osim što opušta (sedira) pacijenta i tako smanjuje fizičku aktivnost, ima za posljedicu smanjenje učinka „hormona sitosti“ – leptina na kontrolu unosa hrane u hipotalamusu, što rezultira pojačanom sekrecijom leptina, razvojem rezistencije na leptin i povećanim apetitom^{24,38,39}. Nadalje, zapaženo je da pojedini antipsihotični lijekovi, poput olanzapina, mogu povisiti koncentraciju neuropeptida Y (NPY) u pojedinim dijelovima mozga (arkuatna jezgra), a poznato je da NPY potiče unos hrane^{24,40,41}. S obzirom na to da je osjećaj ugone koji je potaknut unosom hrane, između ostalog, posredovan otpuštanjem dopamina, moguće je da blokada dopaminskih D₂ receptora različitim antipsihotičnim lijekovima također pogoduje porastu tjelesne mase, odnosno, razvoju pretilosti^{38,42}. U prilog tome svjedoče rezultati zanimljivog istraživanja koje su proveli Wang i sur.⁴²; autori su, naime, pronašli značajno smanjenu raspoloživost dopaminskih D₂ receptora u striatalnoj regiji mozga u pretilih osoba u odnosu na zdrave, nepretile ispitanike. Nadalje, također su zapazili da raspoloživost D₂ receptora pokazuje negativnu korelaciju s indeksom tjelesne mase (engl. *Body mass index*; BMI), pri čemu su ispitanici s najnižom raspoloživosti receptora ujedno pokazivali i najviše BMI vrijednosti. Potrebno je spomenuti da brojne spoznaje ukazuju na mogućnost da antipsihotični lijekovi mogu pridonijeti poremećenom metabolizmu lipida i glukoze neovisno o njihovom učinku na tjelesnu masu^{4,37}. Jedan od mehanizama mogao bi, između ostalog, biti posredovan indukcijom ekspresije gena za različite transkripcijske čimbenike od strane antipsihotičnih lijekova, poput gena za protein koji veže regulacijski element sterola (engl. *Sterol regulatory element-binding protein*;

SREBP), gena za peroksisomnim proliferatorom aktivirani receptor gama (engl. *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*; PPAR γ), kao i indukcijom gena za enzim lipoproteinsku lipazu; pojačana ekspresija navedenih gena povezuje se s razvojem masne jetre, inzulinske rezistencije, dislipidemija i dr.^{37,43,44} Zanimljivije studije na animalnim modelima također su pronašle da pojedini atipični antipsihotični lijekovi, poput klozapina i olanzapina, mogu inhibirati sekreciju inzulina iz beta-stanica gušterače te ubrzati proces glikogenolize u jetri⁴⁵⁻⁴⁷. Nadalje, uočen je inhibitory učinak klozapina, olanzapina te klorpromazina na funkciju transportera glukoze (engl. *Glucose transporters*; GLUT) u stanicama jetre, gušterače i crijevnog epitela^{46,48}. Naposljetku, pojedina istraživanja ukazuju na zanimljivu mogućnost da bi pojedini antipsihotici mogli pogodovati razvoju metaboličkih abnormalnosti posredovanjem u aktivaciji upalnog odgovora u organizmu^{4,49}. Primjerice, nedavna studija koju su proveli Dieset i sur.⁴⁹ pronašla je značajno povišene vrijednosti C reaktivnog proteina u plazmi pacijenata koji su uzimali antipsihotičnu terapiju (atipične antipsihotike) u odnosu na kontrolne ispitanike koji nisu bili podvrgnuti terapiji. Pritom su povišene vrijednosti C reaktivnog proteina u pacijenata koji su uzimali atipične antipsihotike pokazale značajnu pozitivnu korelaciju s vrijednostima BMI-ja, kao i povišenom koncentracijom glukoze u plazmi.

Sve više istraživanja ukazuje na mogućnost da je učinak antipsihotičnih lijekova na lipidni status i tjelesnu masu u pacijenata sa shizofrenijom svojevrsni prediktor terapijske učinkovitosti antipsihotika; uočena je zanimljiva inverzna povezanost između porasta tjelesne mase (mjerene kao porast vrijednosti BMI-ja ili porast opsega struka), porasta ukupnog kolesterola i/ili njegovih frakcija te porasta vrijednosti triglicerida u plazmi, koji su uslijedili nakon odgovarajućeg perioda antipsihotične terapije, s težinom kliničke slike shizofrenije mjerene ocjenskom ljestvicom psihopatologije PANSS-a (engl. *Positive and Negative Symptom Scale*), pri čemu su više vrijednosti tjelesne mase i lipida pridonijele nižim vrijednostima simptoma PANSS-a, odnosno povoljnijoj kliničkoj slici⁵⁰⁻⁵³. Navedene spoznaje moguće je rastumačiti rezultatima *in vitro* studija koji su pokazali da porast

koncentracije kolesterola i triglicerida u plazmi zbog terapije antipsihoticima može imati za posljedicu premještanje antipsihotičnih lijekova vezanih za serumske albumine u LDL i VLDL lipidne frakcije, što povećava slobodnu (aktivnu) koncentraciju lijeka i olakšava transport lijeka kroz krvno-moždanu barijeru^{51,54,55}. S druge pak strane, protekativan učinak porasta tjelesne mase na težinu kliničke psihopatologije shizofrenije, a zbog antipsihotične terapije, mogao bi biti posredovan porastom prethodno spomenutog „hormona sitosti” – leptina, koji se smatra negativnim regulatorom dopaminergičke signalizacije u mezolimbikom dopaminergičkom sustavu⁵⁶⁻⁵⁸. Zanimljivo istraživanje provedeno pred nekoliko godina u hrvatskoj populaciji istražilo je moguću povezanost sklonosti prema samoubojstvu u pacijenata sa shizoafektivnim poremećajem i lipidnog statusa⁵⁹. Autori su uočili da su pacijenti koji su pokušali samoubojstvo imali značajno niže vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i HDL kolesterola u plazmi, kao i značajno više vrijednosti ukupnih simptoma PANSS-a u odnosu na skupinu oboljelih nesuicidalnih ispitanika.

POVEZANOST PREHRANE S METABOLIČKIM SINDROMOM

Prehrana je, nedvojbeno, jedan od čimbenika rizika za razvoj metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih bolesti na koji je moguće utjecati. Danas je dobro poznato da prekomjeren unos kalorija i zasićenih masti pridonosi kardiometaboličkom riziku; pogoduje porastu tjelesne mase, povišuje koncentraciju triglicerida i LDL kolesterola u plazmi, snižava vrijednosti ateroprotektivnog („dobrog”) HDL kolesterola i dr. S druge se strane mediteranskoj prehrani pripisuje kardio-protektivni učinak; mediteranska prehrana, naime, kao glavni izvor masnoća koristi maslinovo ulje bogato oleinskom kiselinom (18:1n-9) iz obitelji mononezasićenih masnih kiselina (engl. *monounsaturated fatty acid*; MUFA), i antioksidansima, a karakterizira je i visok unos PUFA-a (engl. *polyunsaturated fatty acid*; PUFA) iz n-3 obitelji koji se ostvaruje ponajviše konzumacijom plave ribe te visoka zastupljenost svježeg voća, povrća i vlaknaste hrane uz umjeren unos alkoholnih pića (uglavnom vina)⁶⁰⁻⁶².

U svakom slučaju, čini se da prehrana pacijenata sa shizofrenijom značajno odudara od kardioprotektivne mediteranske prehrane. Brojna istraživanja pokazala su da oboljeli od shizofrenije prehranom uglavnom unose značajno manju količinu vlakana, folata, PUFA i MUFA, a puno više zasićenih masnoća i kalorija u odnosu na pripadnike opće populacije^{39,63-66}. Nije naodmet spomenuti da su u pacijenata sa shizofrenijom uočene i zanimljive razlike u značajkama prehrane između spolova; primjerice, pojedine studije pokazale su da su muškarci skloniji nezdravom načinu prehrane negoli žene, koji uključuje, između ostalog, smanjen unos voća, povrća i mlijeka te pojačanu konzumaciju alkohola^{39,63,66}.

Najnovije spoznaje o povezanosti prehrane i metaboličkog sindroma ukazuju na zanimljivu mogućnost da prehrana u pacijenata sa shizofrenijom zapravo pogoduje aktivaciji upalnog odgovora u organizmu; pojačano je stanje upale, kao što je već spomenuto, uključeno u nastanak rezistencije na inzulin i etiopatogenezu dijabetesa tipa 2^{8,13}. Potrebno je istaknuti da masne kiseline posjeduju varijabilni upalni potencijal; primjerice, SFA, koje, kao što je prethodno spomenuto, oboljeli od shizofrenije unose u organizam u većoj količini negoli ostale masne kiseline, potiču nastanak upalnog odgovora^{39,67}. S druge strane, čini se da MUFA-e, za koje je uočeno da ih pacijenti sa shizofrenijom konzumiraju u nedovoljnoj količini, sudjeluju pak u suzbijanju upalnih procesa u stanicama^{39,68}. Iako ne postoje literaturni podaci koji ukazuju na deficit specifičnih obitelji PUFA molekula u prehrani pacijenata sa shizofrenijom (n-3 PUFA, odnosno n-6 PUFA), nedvojbeno je da suvremena zapadnjačka prehrana donosi neravnotežu unosa n-6 i n-3 PUFA u organizam i također pogoduje nastanku upalnog odgovora. Naime, glavnina metabolita PUFA molekula iz n-6 obitelji, poput derivata arahidonske kiseline (AA; 20:4 n-6), kao što su prostaglandini, tromboksani i leukotrieni, posjeduju proupalni učinak, dok se metabolitima iz n-3 PUFA obitelji (resolvini, neuroprotektini i dokozatrieni) pripisuje prvenstveno antiupalni učinak^{69,70}. Dok se idealnim omjerom n-6/n-3 u prehrani smatra 2 : 1 (može se tolerirati i do 4 : 1), u tipičnoj suvremenoj prehrani on varira od 15 : 1, pa čak i do 20 : 1⁷¹. Iako u suvreme-

noj prehrani postoji niz razlika u odnosu na prehranu naših predaka (konzumiranje mlijeka i mliječnih proizvoda, žitarica, rafiniranih šećera, biljnih ulja, alkohola) važnu su razliku donijeli industrijska proizvodnja hrane i način uzgoja životinja. U mesu moderno uzgojenih životinja prevladavaju n-6 PUFA i SFA, dok je sadržaj PUFA iz n-3 obitelji vrlo nizak; nadalje, u prehrambenoj industriji, kao i kućanstvima također se učestalo koriste biljna ulja, bogata n-6 PUFA-ma^{70,72-74}. Končno, nije naodmet spomenuti mogućnost da bi

Upotreba antipsihotičnih lijekova, njihova interakcija s okolišnim čimbenicima, poput nezdrave prehrane i ovisnosti o nikotinu, čija je učestalost otprilike trostruko veća u usporedbi s općom populacijom, kao i genetičkim čimbenicima podložnosti, pridonose heterogenosti etiopatogeneze metaboličkog sindroma u shizofreniji u odnosu na opću populaciju te otežavaju terapijski pristup.

i reducirani unos vlaknaste hrane, koji je prisutan kod pacijenata sa shizofrenijom, također mogao biti jedan od prediktora pojačanog upalnog odgovora u oboljelih^{75,76}. Primjerice, rezultati istraživanja koje su proveli Esposito i sur.⁷⁵, a koje je uključilo pacijente s dijabetesom tipa 2, kao i zdrave pripadnike opće populacije, ukazuju na protuupalni učinak hrane bogate vlaknima; autori su pronašli da kod obje skupine ispitanika pojačani unos vlaknaste hrane pridonosi značajno nižim koncentracijama proupalnog citokina IL-18. Još jedna zanimljiva studija, koja je također rezultat istraživanja studijske grupe Esposito i sur.⁷⁶, a uključila je pacijente s metaboličkim sindromom u talijanskoj populaciji, pokazuje da prehrana značajno korelira s medijatorima upalnog odgovora u organizmu. Autori su, ovisno o načinu prehrane tijekom perioda od dvije godine, pacijente podijelili u intervencijsku skupinu i kontrolnu skupinu. Intervencijska je skupina konzumirala mediteransku prehranu, pri čemu je dobila detaljne upute kako povisiti unos cjelovitih žitarica, voća, povrća, orašastih plodova i maslinovog ulja. Kontrolnoj skupini ispitanika ponuđene su isključivo općenite informacije o zdravoj i uravnoteženoj prehrani te im nije savjetovan nikakav specifični režim ishrane. Opaženo je da se kod pacijenata

koji su konzumirali mediteransku prehranu u odnosu na kontrolnu skupinu značajno smanjila rezistencija na inzulin te vrijednosti C reaktivnog proteina, IL-6, IL-7 te IL-18.

Različite PUFA molekule, a posebice dugolančane PUFA (engl. *long-chain PUFA*; LC-PUFA), kao što su AA i dokozaheksaenska kiselina (DHA; 22:6n-3), unesene prehranom, dospijevaju do stanica putem cirkulacije te aktiviraju transkripcijske čimbenike iz SREBP i PPAR obitelji. Putem PPAR-a i SREBP-a, koji djeluju kao senzori statusa PUFA-a u organizmu, PUFA-e reguliraju aktivnost nekoliko stotina gena uključenih u homeostazu lipida i glukoze, kao i regulaciju staničnih energetske procesa^{77,78}. U skladu s navedenim može se očekivati da bi nedostatak PUFA-a mogao rezultirati poremećajima sveukupnog metabolizma lipida, glukoze i energetske procesa u organizmu. Nadalje, nije isključivo da bi smanjen unos PUFA-a prehranom u shizofreniji mogao pridonositi i deficitu membranskih PUFA-a, a koji je učestalo opažen u centralnim membranama (membrane živčanih stanica), kao i u membranama perifernih stanica (eritrocita) oboljelih od shizofrenije⁷⁹⁻⁸⁴. Abnormalan bi se pak sastav membrana (zbog deficita membranskih PUFA-s) mogao očitovati poremećenom membranskom dinamikom, koja, čini se, pridonosi stanju inzulinske rezistencije; uočeno je, naime, da kod rezistencije na inzulin izostaje adekvatna ekspresija receptora za GLUT proteine zbog poremećene fuzije mjehurića (vezikula) koje sadrže receptor sa staničnom površinom^{85,86}. S obzirom na to da je nedavno pronađeno da u stanicama humanih monocita inzulin inducira aktivnost enzima $\Delta 6$ - i $\Delta 5$ -desaturaza koji sudjeluju u sintezi PUFA-a iz prekursorskih molekula linolne kiseline (LA; 18:2n-6) i alfa-linolenske kiseline (ALA; 18:3n-3) unesenih prehranom, inzulinska bi rezistencija mogla dodatno pogoršati postojeći deficit PUFA-a u shizofreniji⁸⁷.

Bilo bi zanimljivo spomenuti da novije spoznaje proizašle iz *in vitro* studija ukazuju na mogućnost da bi smanjena koncentracija PUFA-a u membranama pacijenata sa shizofrenijom mogla imati za posljedicu i slabiji terapijski učinak atipičnih antipsihotičnih lijekova^{88,89}. Naime, istraživanja su pokazala da su atipični antipsihotici amfifilne molekule koje se ugrađuju u unutrašnji (citosolni)

dio fosfolipidnog dvosloja, a čini se da molekule PUFA ubrzavaju proces njihove ugradnje olakšavajući interakciju lijekova s membranskim glicerosfosfolipidima. Nadalje, promjena prostornog položaja receptora za pojedine neurotransmiterske sustave, nastala zbog ugradnje antipsihotičnih lijekova u membranu, mogla bi također utjecati na procese neurotransmisije u središnjem živčanom sustavu⁸⁸.

Unatoč tome što je veći broj studija istražio razlike u značajkama prehrane između oboljelih od shizofrenije i pripadnika opće populacije, još uvijek se nedovoljno zna o direktnoj povezanosti prehrane s metaboličkim sindromom ili njegovim pojedinačnim komponentama u pacijenata^{39,66}. Svega nekoliko istraživanja ispitalo je moguću povezanost prehranbenih navika u pacijenata sa shizofrenijom s parametrima metaboličkog sindroma, pri čemu je uzeta u obzir i terapija antipsihotičnim lijekovima⁹⁰⁻⁹². Uočeno je, između ostalog, da su muškarci koji su tijekom četiri tjedna uzimali olanzapin pokazali značajno veći kalorijski unos hrane, bez preferencije prema određenoj vrsti namirnica, u odnosu na muškarce kojima je pripisan haloperidol (tipični antipsihotik), pri čemu je kalorijski unos pozitivno korelirao s porastom tjelesne mase (vrijednostima BMI-ja)⁹⁰. Nadalje, nedavna studija koju su proveli Treuer i sur.⁹¹, a koja je uključila uzorak pacijenata sa shizofrenijom i bipolarnim afektivnim poremećajem iz nekoliko populacija (Kina, Meksiko, Rumunjska, Tajvan), pronašla je da je među oboljelima, nakon uvođenja olanzapina u terapiju, konzumacija pojedine hrane, poput slatkiša i različitih slastica, porasla za više od 25 %; autori su također zamijetili da su slatkiši i slastice najviše od svih namirnica pridonijeli porastu tjelesne mase u pacijenata. Naposljetku, zanimljivi rezultati proizlaze i iz istraživanja Hendersona i sur.⁹² u kojem je pronađena značajna povezanost između terapije različitim antipsihotičnim lijekovima, prehrane i metabolizma glukoze. Opaženo je, naime, da su oboljeli od shizofrenije koji su uzimali klopazapin konzumirali značajno veće količine ukupnih i zasićenih masnoća u odnosu na pacijente kojima je pripisan risperidon, kao i da su pacijenti liječeni klopazapinom imali značajno slabiju osjetljivost na inzulin u odnosu na ispitanike liječene risperidonom. Također, autori su uočili da je u obje

skupine ispitanika veći unos zasićenih masti negativno djelovao na homeostazu glukoze (pogodovao je razvoju inzulinske rezistencije).

PUŠENJE KAO PREDIKTOR METABOLIČKOG SINDROMA

Pušenje, kao i prehrana, predstavlja čimbenik rizika za metabolički sindrom i kardiovaskularne bolesti koji je moguće prevenirati. Nažalost, istraživanja pokazuju da čak 60 – 90 % pacijenata sa shizofrenijom puši⁹³⁻⁹⁵, kao i da otprilike 30 % pušača spada u teške pušače (puši više od 20 cigareta na dan), a što je čak tri puta češće negoli u općoj populaciji^{93,96,97}. Etiologija povećane učestalosti ovisnosti o pušenju u shizofreniji nije dovoljno razjašnjena; prema genetičkim studijama, shizofrenija i ovisnost o pušenju mogli bi predstavljati fenotipske manifestacije koje su nastale kao posljedica plejotropnog učinka istih genskih lokusa^{96,98}. Poseban se značaj pripisuje genima koji su uključeni u signalne puteve dopaminergičkog sustava, poput gena za dopaminski receptor D2, alfa-7 nikotinski acetilkolinški receptor te moždani neurotrofni čimbenik (engl. *Brain derived neurotrophic factor*; BDNF)⁹⁸⁻¹⁰². S druge strane, veća učestalost ovisnosti o pušenju u shizofreniji povezuje se i s pozitivnim učinkom nikotina na dopaminergičku neurotransmisiju, a koji, čini se, rezultira smanjenjem težine pozitivnih i negativnih simptoma, te ekstrapiramidnih simptoma i kognitivnih deficita, koji se javljaju zbog terapije antipsihoticima^{98,103,104}.

Istraživanja su pokazala da konzumacija nikotina dovodi do porasta koncentracije slobodnih (ne-esterificiranih) masnih kiselina u cirkulaciji, a koje, kao što je prethodno spomenuto, interferiraju s inzulinskom signalizacijom i smanjuju osjetljivost stanica na inzulin^{8,105,106}. Nadalje, nikotinu se pripisuje i važan proaterogeni učinak; pronađeno je, naime, da nikotin ubrzava transport slobodnih masnih kiselina u jetru, njihovu reesterifikaciju u VLDL kolesterol, te sekreciju VLDL kolesterola iz jetre u cirkulaciju^{105,107}. Sve je više spoznaja koje ukazuju na mehanizme kojima bi pušenje moglo pogodovati smanjenju koncentracije HDL kolesterola; neki od njih mogli bi uključivati redukciju aktivnosti enzima koji sudjeluju u metabolizmu HDL kolesterola, poput lecitin-kolesterol acil transfe-

raza, jetrenih lipaza, te inhibiciju aktivnosti kolesterol-ester transportnog proteina. Osim toga, čini se da pojačan oksidacijski stres u pušača također pridonosi disfunkciji HDL kolesterola i dovodi do smanjenja njegovog ateroprotektivnog učinka^{108,109}. Naposljetku, također je dobro poznato da komponente duhanskog dima pridonose aktivaciji upalnog odgovora u organizmu, kao i da dugotrajno pušenje pogoduje razvoju stanja kronične upale. Primjerice, pušenje smanjuje aktivnost protuupalnog citokina IL-10, a povećava aktivnost antiupalnih citokina IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , utječe na aktivnost stanica imunološkog sustava, poput T limfocita, dendritičkih stanica i dr. Inače, sastojcima duhanskog dima koji posjeduju najveći učinak na stanice imonološkog sustava smatraju se nikotin, ugljični monoksid, reaktivni kisikovi spojevi (engl. *reactive oxygen species*; ROS) i akrolein^{110,111}.

Nedavno istraživanje provedeno na velikom uzorku ispitanika u općoj brazilskoj populaciji (N = 5503) od kojih je približno 20 % imalo dijagnozu metaboličkog sindroma ukazuje na mogućnost da pušenje u pacijenata s metaboličkim sindromom dodatno pogoršava stanje sistemske upale u organizmu¹¹². Autori su, naime, opazili da su pušači koji su bolovali od metaboličkog sindroma imali dvostruko veći rizik za povišene vrijednosti C reaktivnog proteina u plazmi u odnosu na nepušače s metaboličkim sindromom, dok se pak, s druge strane, u ispitanika bez dijagnoze metaboličkog sindroma učinak pušenja na vrijednosti C reaktivnog proteina, kao pokazatelja upale u organizmu, uopće nije pokazao statistički značajnim¹¹². Ipak, pregledavanjem znanstvene literature nismo pronašli studiju koja je ispitala učinak pušenja kao zasebnog čimbenika na metabolički sindrom u shizofreniji. Jedna je studija, provedena u kineskoj populaciji, istražila povezanost pušenja samo s lipidnim statusom u oboljelih; zbog niske učestalosti ovisnosti u pušenju u žena u odnosu na muškarce (4 % vs. 61 %), autori su u istraživanje uključili isključivo skupinu muških pacijenata¹⁰⁹. Iznenadujuće, pronađeno je da vrijednosti niti jednog od izmjerenih serumskih lipida (trigliceridi, ukupni kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, apolipoprotein A1 i apolipoprotein B) ne pokazuju statistički značajne varijacije ovisno o tome jesu li

pacijenti pušači ili nepušači. S obzirom na to da su svi pacijenti koji su sudjelovali u istraživanju kontinuirano uzimali antipsihotičnu terapiju (ona je uključivala podjednaku zastupljenost tipičnih i atipičnih antipsihotika u pušača, kao i u nepušača), iz navedenih rezultata proizlazi da je učinak antipsihotičnih lijekova na vrijednosti lipida zapravo puno veći negoli učinak pušenja. Nadalje, autori su opazili da su vrijednosti pozitivnih simptoma PANSS-a u pušača bile značajno niže negoli u nepušača, dok je težina pozitivnih simptoma u pušača, ali ne i u nepušača, inverzno korelirala s koncentracijom HDL kolesterola u plazmi (više koncentracije HDL-a pridonijele su nižim vrijednostima pozitivnih simptoma, odnosno, blažoj kliničkoj slici). U skladu s navedenim, čini se da se učinak pušenja u shizofreniji reflektira u većoj mjeri na kliničku psihopatologiju negoli na metaboličke parametre, kao što su, u ovom slučaju, vrijednosti lipida u plazmi. Osim toga nije isključivo da je mehanizam kojim pušenje utječe na varijabilnost lipidnog statusa donekle drugačiji u pacijenata sa shizofrenijom u odnosu na opću populaciju.

Niz dokaza svjedoči u prilog činjenici da bi visoka učestalost ovisnosti o nikotinu u shizofreniji mogla pogoršati postojeći deficit PUFA molekula te posljedično još više pogodovati pojačanom stanju upalnog odgovora u toj bolesti. Zbog velikog broja dvostrukih kovalentnih veza molekule PUFA, a posebice LC-PUFA, izrazito su osjetljive na pojačano stanje oksidacijskog stresa i djelovanje ROS-a¹¹³, a čini se da su enzimatski i drugi mehanizmi antioksidacijske zaštite deficitarni u organizmu oboljelih od shizofrenije^{114,115}. S druge strane, zamijećeno je da konzumacija duhanskog dima može interferirati s funkcijom enzima koji sudjeluju u metabolizmu PUFA-a^{116,117}. Tako je, primjerice, pronađeno da u mrežnici oka pojedini sastojci duhanskog dima, poput nikotina i kotinina, mogu povišiti aktivnost enzima fosfolipaza A2 (PLA2) koji otpuštaju molekule PUFA iz membranskih fosfolipida¹¹⁶. Potonja spoznaja mogla bi biti posebno zanimljiva s obzirom na to da je povećana aktivnost enzima PLA2 pronađena u serumu, krvnih stanicama i moždanom tkivu pacijenata sa shizofrenijom¹¹⁸⁻¹²⁰. Nadalje, negativan učinak pušenja mogao bi utjecati i na funkciju enzima koji sudjeluju u sintezi molekula LC-PUFA; primjerice

Ghezzi i sur.¹¹⁷ opazili su da izloženost duhanskom dimu može značajno reducirati aktivnost $\Delta 6$ - i $\Delta 5$ -desaturaza u T limfocitima govedeg seruma. Potrebno je spomenuti da bi pušenje moglo pogodovati razvoju metaboličkih poremećaja u pacijenata sa shizofrenijom i u sprezi s drugim čimbenicima rizika, kao što su uzimanje antipsihotičnih lijekova i prehrana. Primjerice, uočeno je da nikotin, indukcijom jetrenih mikrosomnih enzima, može interferirati s farmakokinetikom antipsihotičnih lijekova, što rezultira smanjenom koncentracijom antipsihotika u plazmi pušača u odnosu na nepušače te dovodi do potrebe za većom terapijskom dozom u pacijenata koji puše^{104,121,122}. S druge strane, opažena je i izrazito zanimljiva povezanost ovisnosti o nikotinu s načinom prehrane u pacijenata sa shizofrenijom; manje zdrav način prehrane uočen je kod pušača u odnosu na nepušače, pri čemu je zabilježeno da pacijenti pušači konzumiraju veću količinu alkoholnih pića, kave, slane hrane, zasićenih masti, a znatno manje voća i povrća^{39,123,124}.

GENETIKA METABOLIČKOG SINDROMA U SHIZOFRENIJI

Niz zanimljivih činjenica ukazuje na važnu ulogu genetičkih čimbenika u etiologiji metaboličkog sindroma u shizofreniji. Primjerice, još je u 19. stoljeću, puno prije otkrića antipsihotičnih lijekova, opaženo da pacijenti sa shizofrenijom pokazuju veći rizik za obolijevanje od dijabetesa tipa 2¹²⁵. Osim toga, pojedina su istraživanja u pacijenata s prvom psihotičnom epizodom koji ne uzimaju antipsihotične lijekove pronašla značajno veću učestalost specifičnih metaboličkih abnormalnosti, poput smanjene tolerancije na glukozu, rezistencije na inzulin te prekomjerne količine masnog tkiva u struku u odnosu na pripadnike opće populacije¹²⁶⁻¹²⁸. Nadalje, zabilježena je značajno veća prevalencija dijabetesa tipa 2 u roditelja psihotičnih pacijenata, kao i značajno veća učestalost smanjene tolerancije na glukozu u braće i sestara oboljelih od shizofrenije^{129,130}. Naposljetku, nedavno istraživanje provedeno na četiristotinjak pacijenata sa shizofrenijom u danskoj populaciji, koje je replicirano na velikom uzorku ispitanika iz različitih europskih populacija (uzorak je sadržavao 4 089 pacijenata i 17 597 kontrolni), ukazuje

na zajedničku genetičku etiologiju shizofrenije i dijabetesa tipa 2, a plejotropni učinak pripisuje genu TCF7L2 (engl. *Transcription factor 7 like 2; 10q25.3*)¹³¹. Kao transkripcijski čimbenik, TCF7L2 je uključen u unutarstanični signalni put Wnt/beta katenin kojem se, između ostalog, pripisuje važna uloga u prenatalnom i postnatalnom razvoju središnjeg živčanog sustava te regulaciji sekrecije inzulina; primjerice, pronađeno je da stimulacija navedenog signalnog puta pojačava osjetljivost na inzulin u stanicama skeletnih mišića miševa^{132,133}.

Pregledavanjem znanstvene literature nismo pronašli niti jednu cjelogenomsku asocijacijsku studiju (engl. *genome wide association study; GWAS*) u okviru istraživanja genetike metaboličkog sindroma u oboljelih od shizofrenije. Istraživanja genetike metaboličkog sindroma u shizofreniji do sada su bila usmjerena na ispitivanje pojedinih polimorfizama jednog nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphisms; SNP*), koji ujedno predstavljaju i najjednostavnije oblike genetičkih varijacija. Činjenica da je u većini studija povezanost SNP varijanti s metaboličkim sindromom ispitana isključivo u pacijenata, a ne i u pripadnika kontrolne skupine, predstavlja nedostatak spomenutih istraživanja. Nadalje, istraživanja su uglavnom uključila kronične pacijente koji su uzimali antipsihotične lijekove, a što je, između ostalog, moglo rezultirati interakcijom genetičkih čimbenika i terapije na razvoj metaboličkih abnormalnosti¹⁹. U svakom slučaju, najveći broj studija upućuje na povezanost metaboličkog sindroma s SNP varijantama u genu za serotonininski receptor HTR2C (engl. *5-hydroxytryptamine receptor 2C; Xq23*). Istraživanje SNP-ova u genu HTR2C posebice opravdava činjenica da pojedini antipsihotični lijekovi, poput klopazina i olanzapina, koji pokazuju visok afinitet za navedeni receptor, zapravo najviše pridonose razvoju metaboličkih abnormalnosti u pacijenata sa shizofrenijom^{19,134-137}. Nadalje, u novije se vrijeme značaj pripisuje i genima koji sudjeluju u kontroli energetskog metabolizma, kao što su LEP (engl. *Leptin; 7q31.3*), LEPR (engl. *Leptin receptor; 1p31*) i FTO (engl. *Fat mass and obesity-associated; 16q12.29*). LEP kodira „hormon sitosti” – leptin, dok FTO pak kodira hormon grelin, čiji je učinak, čini se, suprotan leptinu (grelin, naime, stimulira apetit te se

ujedno naziva i „hormonom gladi“), a kao što je već spomenuto, u pacijenata sa shizofrenijom, posebice tijekom terapije antipsihoticima, narušen je proces kontrole apetita i unosa hrane^{19,135,138-141}. Sve veći broj studija ukazuje i na moguću ulogu SNP varijanti u genima koji su uključeni u metabolizam folata, poput gena MTHFR (engl. *Methylene tetrahydrofolate reductase*; 1p36.22)^{19,140,142-144}. MTHFR je ključni enzim u redukciji 5,10 metilentetrahidrofolata u 5-metiletetrahidrofolat, koji predstavlja glavni supstrat za reakciju remetilacije homocisteina u metionin. Kao esencijalna aminokiselina, metionin je potreban za sintezu mnogobrojnih proteina; jedan od njih je i S-adenozilmetionin, važan metilirajući agens koji sudjeluje u više od stotinu poznatih reakcija metilacije. Prema Lingu i Groopu¹⁴⁵, abnormalnosti u obrascu metilacije mogle bi, također, pogodovati povećanoj podložnosti za razvoj pretilosti i dijabetesa tipa 2. S druge pak strane, iz istraživanja na animalnim modelima proizlazi opažanje o mogućem negativnim učinku antipsihotičnih lijekova, poput klopazina i sulpirida, na proces metilacije gena koji kodiraju pojedine neurotransmitterske sustave u središnjem živčanom sustavu, kao što je gama aminomaslačna kiselina¹⁴⁶.

Potrebno je naglasiti da istraživanja etiopatogeneze metaboličkog sindroma u shizofreniji ukazuju na ulogu i brojnih drugih gena, iako u znatno manjoj mjeri u odnosu na one koji su potonje navedeni; oni su detaljnije opisani u sustavnom preglednom članku Malan-Müllera i sur.¹⁹ U svakom slučaju, bilo bi zanimljivo spomenuti gen za serotoninški receptor HTR2A (engl. *5-hydroxytryptamine receptor 2A*; 13q14-q21), gene za adrenergičke receptore ADRA1A (engl. *Adrenoceptor alpha 1A*; 8p21.2) i ADRA2A (*Adrenoceptor alpha 2A*; 10q25.2) kojima se, također, pripisuje važna uloga u regulaciji energetskog metabolizma, ranije opisani gen za transkripcijski čimbenik PPAR γ (3p25.2), zatim gene INSIG 1 (engl. *Insulin induced gene 1*; 7q36.3) i INSIG2 (engl. *Insulin induced gene 1*; 2q14.1) (opaženo je da inhibiraju signalne putove transkripcijskog čimbenika SREBP) te COMT (engl. *Catechol-O-methyltransferase*; 22q11.21)^{137,148-151}. Osim što sudjeluje u degradaciji dopamina u središnjem živčanom sustavu, COMT je enzim koji posreduje i u katabolizmu homocisteina, a uočeno je

da su koncentracije homocisteina u plazmi pacijenata s metaboličkim sindromom značajno povišene¹⁵². Naposljetku, potrebno je spomenuti da literaturni podaci ukazuju na mogućnost plejotropnog učinka gena COMT, HTR2C, HTR2A i MTHFR; čini se, naime, da spomenuti geni ne pridonose samo etiologiji metaboličkog sindroma, već i podložnosti za razvoj shizofrenije¹⁹.

Doprinos istraživanju genetike metaboličkog sindroma u shizofreniji proizlazi i iz dviju studija nedavno provedenih u hrvatskoj populaciji koje su ispitale povezanost funkcijskog insercijsko-delecijskog polimorfizma (I/D) gena za angiotenzin-konvertirajući enzim (ACE) i funkcijske polimorfne varijante L162V u genu za PPAR α s vrijednostima BMI-ja, te s koncentracijama glukoze i lipida u plazmi, u dvjestotinjak pacijenata sa shizofrenijom i shizoafektivnim poremećajem^{153,154}. Spomenute polimorfne varijante prethodno su istražene povezano s metaboličkim sindromom ili njegovim komponentama u velikom broju studija u općoj populaciji, međutim, ne i u pacijenata sa shizofrenijom¹⁵⁵⁻¹⁶⁰. Značajno više vrijednosti glukoze u plazmi pronađene su u pacijentica heterozigota za ACE genotip (ID) u odnosu na pacijentice ACE-DD i ACE-II homozigote, dok su muškarci koji su u svojem ACE genotipu posjedovali D alel (ACE-DD homozigoti i ACE-ID heterozigoti) pokazali zanimljiv trend prema većim vrijednostima triglicerida¹⁵⁴. S druge strane, polimorfna varijanta L162V pokazala je učinak samo na vrijednosti triglicerida u plazmi pacijentica, pri čemu su značajno više koncentracije triglicerida uočene u pacijentica heterozigota za PPAR α genotip (L162V)¹⁵³.

Nekoliko zanimljivih činjenica također ukazuje na mogućnost plejotropnog učinka gena ACE i PPAR α u shizofreniji; osim u regulaciji homeostaze metabolizma glukoze i lipida, njihova se uloga povezuje i s regulacijom dopaminergičke neurotransmisije u središnjem živčanom sustavu^{155,159,161,162}. Studije na animalnim modelima, primjerice, pokazale su da neurotransmitter angiotenzin II (nastao iz biološki neaktivnog dekapetida angiotenzina I djelovanjem enzima ACE) stimulira otpuštanje dopamina u striatalnoj regiji mozga štakora, a dopaminergička hiperaktivnost u striatumu opisana je u pacijenata sa shizofrenijom^{161,163,164}. Nadalje, aktivnost gena PPAR α vezana je uz dimerizaciju s retinoidnim X receptorom,

a uočeno je da je metabolička kaskada retinoične kiseline, koja je uključena u dopaminergičku signalizaciju, ali i regulaciju razvitka živčanog sustava, također poremećena u shizofreniji^{162,165}. Konačno, uloga genskih polimorfizama ACE-I/D i PPAR α -L162V povezuje se i s kliničkim značajkama shizofrenije, kao što su dob nastupa bolesti i težina simptoma PANSS psihopatologije^{153,166,167}, a pronađeno je i da polimorfizam ACE-I/D pridonosi većoj podložnosti za obolijevanje od shizofrenije u španjolskoj, turskoj i iranskoj populaciji¹⁶⁸⁻¹⁷⁰.

ZAKLJUČAK

Shizofrenija i metabolički sindrom su oboljenja multifaktorijalne etiologije. Iako je metabolički sindrom jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta pacijenata sa shizofrenijom, do prije petnaestak godina istraživanje etiologije metaboličkog sindroma u shizofreniji nije predstavljalo veći znanstveni interes. Mnogi mehanizmi kojima bi okolišni čimbenici, kao što su nezdrava prehrana i pušenje, mogli pridonijeti nastanku metaboličkog sindroma u pacijenata sa shizofrenijom, slični su u odnosu na opću populaciju. Ipak, uzimanje antipsihotičnih lijekova, posebice tzv. atipičnih antipsihotika, te njihova interakcija s okolišnim čimbenicima, kao i genetičkim čimbenicima podložnosti, dodatno pridonose heterogenosti etiopatogeneze metaboličkog sindroma u shizofreniji (ali i otežavaju adekvatan terapijski pristup). Genetičke studije ukazuju na moguću ulogu iznimno velikog broja gena u etiologiji metaboličkog sindroma u shizofreniji; pored gena koji kontroliraju energetske metabolizam te metabolizam lipida, glukoze i folata, poseban se značaj pripisuje genima koji su uključeni u prijenos signala u središnjem živčanom sustavu. Izgleda da mnogi geni posjeduju i plejotropan učinak, pa se čini da bi mogli pridonijeti ne samo etiologiji metaboličkog sindroma, već i podložnosti za obolijevanje od shizofrenije. Naposljetku, vezano uz visoku stopu komorbiditeta shizofrenije i metaboličkog sindroma, a u skladu s novijim spoznajama koje ukazuju da bi pojačano stanje upalnog odgovora u organizmu moglo predstavljati zajedničku etiopatogenetsku podlogu shizofrenije i metaboličkog sindroma, u okviru rasvjetljavanja etiologije metaboličkog sindroma u shizofreniji po-

sebno bi bila zanimljiva istraživanja gena koji kodiraju komponente imunološkog sustava, kao i gena koji su uključeni u nastanak upalnog odgovora.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005;150:1115-21.
2. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res* 2011;131:101-4.
3. Limosin F, Loze JY, Philippe A, Casadebaig F, Rouillon F. Ten-year prospective follow-up study of the mortality by suicide in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2007;94:23-8.
4. Ringen PA, Engh JA, Birkenaes AB, Dieset I, Andreassen OA. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease – a non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions. *Front Psychiatry* 2014;5:137.
5. Riordan HJ, Antonini P, Murphy MF. Atypical antipsychotics and metabolic syndrome in patients with schizophrenia: risk factors, monitoring and healthcare implications. *Am Health Drug Benefits* 2011;4:292-302.
6. Malhotra N, Grover S, Chakrabarti S, Kulhara P. Metabolic syndrome in schizophrenia. *Indian J Psychol Med* 2013;35:227-40.
7. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
8. Šarić M, Škunca M, Ortner Hadžiabdić M, Božikov V. Metabolički sindrom – novi pristup u definiranju i liječenju. *Farmaceutski glasnik* 2013;69:333-45.
9. Jiamsripong P, Mookadam M, Honda T, Khandheria BK, Mookadam F. The metabolic syndrome and cardiovascular disease: Part I. *Prev Cardiol* 2008;11:155-61.
10. Mlinar B, Marc J, Pfeifer M. Molekularni mehanizmi inzulinske rezistencije, pretilosti i metaboličkog sindroma. *Biochemia Medica* 2006;16:8-24.
11. Monnier L, Hanefeld M, Schnell O, Colette C, Owens D. Insulin and atherosclerosis: how are they related? *Diabetes Metab* 2013;39:111-7.
12. Nousen EK, Franco JG, Sullivan EL. Unraveling the mechanisms responsible for the comorbidity between metabolic syndrome and mental health disorders. *Neuroendocrinology* 2013;98:254-66.
13. Kucerova J, Babinska Z, Horská K, Kotolova H. The common pathophysiology underlying the metabolic syndrome, schizophrenia and depression. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015;159:208-14.
14. Drexhage RC, Knijff EM, Padmos RC, Heul-Nieuwenhuijzen LV, Beumer W, Versnel MA et al. The mononuclear

- phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* 2010;10:59-76.
15. Müller N, Ulmschneider M, Scheppach C, Schwarz MJ, Ackenheil M, Möller HJ et al. COX-2 inhibition as a treatment approach in schizophrenia: immunological considerations and clinical effects of celecoxib add-on therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254:14-22.
 16. Müller N, Krause D, Dehning S, Musil R, Schennach-Wolff R, Obermeier M et al. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophr Res* 2010;121:118-24.
 17. Ma J, Ye N, Cohen BM. Expression of noradrenergic alpha1, serotonergic 5HT2a and dopaminergic D2 receptors on neurons activated by typical and atypical antipsychotic drugs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:647-57.
 18. Ellingrod VL, Miller DD, Taylor SF, Moline J, Holman T, Kerr J. Metabolic syndrome and insulin resistance in schizophrenia patients receiving antipsychotics genotyped for the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C/T and 1298A/C variants. *Schizophr Res* 2008;98:47-54.
 19. Malan-Müller S, Kilian S, van den Heuvel LL, Bardien S, Asmal L, Warnich L et al. A systematic review of genetic variants associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2016;170:1-17.
 20. Yang L, Chen J, Liu D, Yu S, Cong E, Li Y et al. Association between SREBF2 gene polymorphisms and metabolic syndrome in clozapine-treated patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2015;56:136-41.
 21. Vlatković S, Živković M, Šagud M, Mihaljević-Pešić A. Metabolički sindrom u shizofreniji: prepoznavanje i mogućnosti prevencije. *Soc psihijat* 2014;42:114-22.
 22. Lasić D, Bevanda M, Bošnjak N, Uglešić B, Glavina T, Frančić T. Metabolic syndrome and inflammation markers in patients with schizophrenia and recurrent depressive disorder. *Psychiatr Danub* 2014;26:214-9.
 23. Centorrino F, Masters GA, Talamo A, Baldessarini RJ, Öngür D. Metabolic syndrome in psychiatrically hospitalized patients treated with antipsychotics and other psychotropics. *Hum Psychopharmacol* 2012;27:521-6.
 24. Ventriglio A, Gentile A, Stella E, Bellomo A. Metabolic issues in patients affected by schizophrenia: clinical characteristics and medical management. *Front Neurosci* 2015;9:297.
 25. Nadalin S, Buretić-Tomljanović A, Rebić J, Pleša I, Šendula Jengić V. An association between the PPAR α -L162V polymorphism and nicotine dependency among patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2016;70:118-24.
 26. Nikolac M, Sagud M, Nedić G, Nenadić Svičgin K, Mihaljević Peles A, Uzun S et al. The lack of association between catechol-O-methyl-transferase Val108/158Met polymorphism and smoking in schizophrenia and alcohol dependence. *Psychiatry Res* 2013;205:179-80.
 27. Nadalin S, Rebić J, Piragić N, Banovac A, Šendula Jengić V, Zaharija I et al. Nicotine dependence and clinical expression of schizophrenia in a Croatian population *Medicina fluminensis* 2016;52:217-23.
 28. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JP, Volavka J et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* 2006;333:224.
 29. de Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009;8:15-22.
 30. Tirupati S, Chua LE. Obesity and metabolic syndrome in a psychiatric rehabilitation service. *Aust N Z J Psychiatry* 2007;41:606-10.
 31. Sahoo S, Ameen S, Akhtar S. Metabolic syndrome in drug-naïve first episode psychosis treated with atypical antipsychotics. *Aust N Z J Psychiatry* 2007;41:629.
 32. Pallava A, Chadda RK, Sood M, Lakshmy R. Metabolic syndrome in schizophrenia: A comparative study of antipsychotic-free/naïve and antipsychotic-treated patients from India. *Nord J Psychiatry* 2012;66:215-21.
 33. Young SL, Taylor M, Lawrie SM. „First do no harm”. A systematic review of the prevalence and management of antipsychotic adverse effects. *J Psychopharmacol* 2015;29:353-62.
 34. Papanastasiou E. Interventions for the metabolic syndrome in schizophrenia: a review. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012;3:141-62.
 35. Kapur S, Remington G. Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Annu Rev Med* 2001;52:503-17.
 36. Varda R, Srkalović Imširagić A. Atipični antipsihotici u kliničkoj praksi. *Medicus* 2008;17:107-12.
 37. Rojo LE, Gaspar PA, Silva H, Risco L, Arena P, Cubillos-Robles K et al. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology. *Pharmacol Res* 2015;101:74-85.
 38. Panariello F, De Luca V, de Bartolomeis A. Weight gain, schizophrenia and antipsychotics: new findings from animal model and pharmacogenomic studies. *Schizophr Res Treatment* 2011;2011:459284.
 39. Dipasquale S, Pariante CM, Dazzan P, Aguglia E, McGuire P, Mondelli V. The dietary pattern of patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2013;47:197-207.
 40. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment—pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 2010;125:169-79.
 41. Fernø J, Varela L, Skrede S, Vázquez MJ, Nogueiras R, Diéguez C et al. Olanzapine-induced hyperphagia and weight gain associate with orexigenic hypothalamic neuropeptide signaling without concomitant AMPK phosphorylation. *PLoS One* 2011;6:e20571.
 42. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet* 2001;357:354-7.
 43. Qi NR, Wang J, Zidek V, Landa V, Mlejnek P, Kazdová L et al. A new transgenic rat model of hepatic steatosis and the metabolic syndrome. *Hypertension* 2005;45:1004-11.
 44. Yang Z, Yin JY, Gong ZC, Huang Q, Chen H, Zhang W et al. Evidence for an effect of clozapine on the regulation of fat-cell derived factors. *Clin Chim Acta* 2009;408:98-104.
 45. Johnson DE, Yamazaki H, Ward KM, Schmidt AW, Lebel WS, Treadway JL et al. Inhibitory effects of antipsychotics on carbachol-enhanced insulin secretion from perfused rat islets: role of muscarinic antagonism in antipsychotic-induced diabetes and hyperglycemia. *Diabetes* 2005;54:1552-8.

46. Arulmozhi DK, Dwyer DS, Bodhankar SL. Antipsychotic induced metabolic abnormalities: an interaction study with various PPAR modulators in mice. *Life Sci* 2006;79:1865-72.
47. Hampson LJ, Mackin P, Agius L. Stimulation of glycogen synthesis and inactivation of phosphorylase in hepatocytes by serotonergic mechanisms, and counter-regulation by atypical antipsychotic drugs. *Diabetologia* 2007;50:1743-51.
48. Nasrallah HA, Newcomer JW. Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation: evaluating the risk/benefit equation and improving the standard of care. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:S7-14.
49. Dieset I, Hope S, Ueland T, Bjella T, Agartz I, Melle I et al. Cardiovascular risk factors during second generation antipsychotic treatment are associated with increased C-reactive protein. *Schizophr Res* 2012;140:169-74.
50. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64:598-604.
51. Procyshyn RM, Wasan KM, Thornton AE, Barr AM, Chen EY, Pomarol-Clotet E et al. Changes in serum lipids, independent of weight, are associated with changes in symptoms during long-term clozapine treatment. *Psychiatry Neurosci* 2007;32:331-8.
52. Chen SF, Hu TM, Lan TH, Chiu HJ, Sheen LY, Loh EW. Severity of psychosis syndrome and change of metabolic abnormality in chronic schizophrenia patients: severe negative syndrome may be related to a distinct lipid pathophysiology. *Eur Psychiatry* 2014;29:167-71.
53. Lally J, Gallagher A, Bainbridge E, Avalos G, Ahmed M, McDonald C. Increases in triglyceride levels are associated with clinical response to clozapine treatment. *J Psychopharmacol* 2013;27:401-3.
54. Wasan KM. Modifications in plasma lipoprotein concentration and lipid composition regulate the biological activity of hydrophobic drugs. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1996;36:1-11.
55. Procyshyn RM, Kennedy NB, Marriage S, Wasan KM. Plasma protein and lipoprotein distribution of clozapine. *Am J Psychiatry* 2001;158:949-51.
56. Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu ZW, Gao XB et al. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron* 2006;51:801-10.
57. Leininger GM, Jo YH, Leshan RL, Louis GW, Yang H, Barrera JG et al. Leptin acts via leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding. *Cell Metab* 2009;10:89-98.
58. Takayanagi Y, Cascella NG, Santora D, Gregory PE, Sawa A, Eaton WW. Relationships between serum leptin level and severity of positive symptoms in schizophrenia. *Neurosci Res* 2013;77:97-101.
59. Marcinko D, Marcinko V, Karlović D, Marcinko A, Martinac M, Begić D et al. Serum cholesterol concentrations in suicidal and non-suicidal male patients suffering from persistent delusional disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:193-6.
60. Ćurin K. Mediterranean diet for health. *Javno zdravstvo* 2013;7:29-34.
61. Buretić-Tomljanović A. The importance of biological membranes' health. *Medicina fluminensis* 2014;50:391-413.
62. Vitiello V, Germani A, Capuzzo Dolcetta E, Donini LM, Del Balzo V. The new modern mediterranean diet Italian pyramid. *Ann Ig* 2016;28:179-86.
63. Simonelli-Muñoz AJ, Fortea MI, Salorio P, Gallego-Gomez JJ, Sánchez-Bautista S, Balanza S. Dietary habits of patients with schizophrenia: a self-reported questionnaire survey. *Int J Ment Health Nurs* 2012;21:220-8.
64. Peet M. International variations in the outcome of the schizophrenia and the prevalence of depression in relation to national dietary program practices. *Br J Psychiatry* 2004;184:404-8.
65. Henderson DC, Borba CP, Daley TB, Boxill R, Nguyen DD, Culhane MA et al. Dietary intake profile of patients with schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry* 2006;18:99-105.
66. Amani R. Is dietary pattern of schizophrenia patients different from healthy subjects? *BMC Psychiatry* 2007;7:15.
67. Teng KT, Chang CY, Chang LF, Nesaretnam K. Modulation of obesity-induced inflammation by dietary fats: mechanisms and clinical evidence. *Nutr J* 2014;13:12.
68. Vassiliou EK, Gonzalez A, Garcia C, Tadros JH, Chakraborty G, Toney JH. Oleic acid and peanut oil high in oleic acid reverse the inhibitory effect of insulin production of the inflammatory cytokine TNF-alpha both in vitro and in vivo systems. *Lipids Health Dis* 2009;8:25.
69. Skosnik PD, Yao JK. From membrane phospholipid defects to altered neurotransmission: is arachidonic acid a nexus in the pathophysiology of schizophrenia? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003;69:367-84.
70. Buretić-Tomljanović A, Giacometti J, Nadalin S, Rubesa G, Vulin M, Tomljanović D. Phospholipid membrane abnormalities and reduced niacin skin flush response in schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2008;20:372-83.
71. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet: the omega-6/omega-3 ratio and the brain. *Mol Neurobiol* 2011;44:203-15.
72. Cordain I, Watkins BA, Florant GL, Kehler M, Rogers L, Li Y. Fatty acid analysis of wild ruminant tissues: evolutionary implications for reducing diet-related chronic disease. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:181-91.
73. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2005;81:341-54.
74. Rule DC, Broughton KS, Shellito SM, Maiorano G. Comparison of muscle fatty acid profiles and cholesterol concentrations of bison, beef cattle, elk, and chicken. *J Anim Sci* 2002;80:1202-11.
75. Esposito K, Pontillo A, Giugliano F, Giugliano G, Marfella R, Nicoletti G et al. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1055-8.
76. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292:1440-6.
77. Nakamura MT, Cheon Y, Li Y, Nara TY. Mechanisms of regulation of gene expression by fatty acids. *Lipids* 2004;39:1077-83.
78. Sampath H, Ntambi JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annu Rev Nutr* 2005;25:317-40.

79. Yao JK, Leonard S, Reddy RD. Membrane phospholipid abnormalities in postmortem brains from schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2000;42:7-17.
80. Reddy RD, Keshavan MS, Yao JK. Reduced red blood cell membrane essential polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia at neuroleptic-naive baseline. *Schizophr Bull* 2004;30:901-11.
81. McNamara RK, Jandacek R, Rider T, Tso P, Hahn CG, Richtand nm et al. Abnormalities in the fatty acid composition of the postmortem orbitofrontal cortex of schizophrenic patients: gender differences and partial normalization with antipsychotic medications. *Schizophr Res* 2007;91:37-50.
82. Sumiyoshi T, Matsui M, Itoh H, Higuchi Y, Arai H, Takamiya C et al. Essential polyunsaturated fatty acids and social cognition in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2008; 157:87-93.
83. van der Kemp WJ, Klomp DW, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff Pol HE. A meta-analysis of the polyunsaturated fatty acid composition of erythrocyte membranes in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;141:153-61.
84. Nadalin S, Giacometti J, Jonovska S, Tomljanović D, Buretić-Tomljanović A. The impact of PLA2G4A and PTGS2 gene polymorphisms, and red blood cell PUFAs deficit on niacin skin flush response in schizophrenia patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013;88:185-90.
85. Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Brechtel-Hook G, Wallace P, Baron AD. Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT4 glucose transporters in skeletal muscle as a cause of human insulin resistance. *J Clin Invest* 1998;101:2377-86.
86. Stöckli J, Fazakerley DJ, James DE. GLUT4 exocytosis. *J Cell Sci* 2011;124:4147-59.
87. Arbo I, Halle C, Malik D, Brattbakk HR, Johansen B. Insulin induces fatty acid desaturase expression in human monocytes. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:330-9.
88. Oruch R, Lund A, Pryme IF, Holmsen H. An intercalation mechanism as a mode of action exerted by psychotropic drugs: results of altered phospholipid substrate availabilities in membranes? *J Chem Biol* 2010;3:67-88.
89. Chen S, Gjerde AU, Holmsen H, Nerdal W. Importance of polyunsaturated acyl chains in chlorpromazine interaction with phosphatidylserines: a 13C and 31P solid-state nmR study. *Biophys Chem* 2005;117:101-9.
90. Gothelf D, Falk B, Singer P, Kairi M, Phillip M, Zigel L et al. Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2002;159:1055-7.
91. Treuer T, Hoffmann VP, Chen AK, Irimia V, Ocampo M, Wang G et al. Factors associated with weight gain during olanzapine treatment in patients with schizophrenia or bipolar disorder: results from a six-month prospective, multinational, observational study. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:729-40.
92. Henderson DC, Sharma B, Fan X, Copeland PM, Borba CP, Freudenreich O et al. Dietary saturated fat intake and glucose metabolism impairments in nondiabetic, non-obese patients with schizophrenia on clozapine or risperidone. *Ann Clin Psychiatry* 2010;22:33-42.
93. de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005;76: 135-57.
94. Levin ED, Rezvani AH. Nicotinic interactions with antipsychotic drugs, models of schizophrenia and impacts on cognitive function. *Biochem Pharmacol* 2007;74:1182-91.
95. Zhang XY, Liang J, Chen da C, Xiu MH, He J, Cheng W et al. Cigarette smoking in male patients with chronic schizophrenia in a Chinese population: prevalence and relationship to clinical phenotypes. *PLoS One* 2012;7:e30937.
96. Kelly C, McCreadie R. Cigarette smoking and schizophrenia. *Adv Psychiatr Treat* 2000;6:5327-31.
97. Salokangas RK, Honkonen T, Stengård E, Koivisto AM, Hietala J. Cigarette smoking in long-term schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2006;21:219-23.
98. Zhang XY, Chen DC, Tan YL, Luo X, Zuo L, Lv MH et al. Smoking and BDNF Val66Met polymorphism in male schizophrenia: a case-control study. *J Psychiatr Res* 2015; 60:49-55.
99. Lee HS, Kim SH, Lee HJ, Kim L, Lee SK, Jang DW et al. Gender-specific molecular heterosis of dopamine D2 receptor gene (DRD2) for smoking in schizophrenia. *Am J Med Genet* 2002;114:593-7.
100. Yoshimasu K, Kiyohara C. Genetic influences on smoking behavior and nicotine dependence: a review. *J Epidemiol* 2003;13:183-92.
101. De Luca V, Wong AH, Muller DJ, Wong GW, Tyndale RF, Kennedy JL. Evidence of association between smoking and alpha7 nicotinic receptor subunit gene in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2004;29: 1522-6.
102. Kawai A, Nishino S, Kurita M, Mitomo M, Numata Y, Sato T et al. DRD2 polymorphism and smoking habits in Japanese males with schizophrenia. *Jichi Medical University Journal* 2012;35:49-55.
103. Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A. Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1003:138-58.
104. Sagud M, Mihaljević-Peles A, Mück-Seler D, Pivac N, Vukšan-Cusa B, Brataljenović T et al. Smoking and schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2009;21:371-5.
105. Hellerstein MK, Benowitz NL, Neese RA, Schwartz JM, Hoh R, Jacob P 3rd et al. Effects of cigarette smoking and its cessation on lipid metabolism and energy expenditure in heavy smokers. *J Clin Invest* 1994;93:265-72.
106. Poynten AM, Gan SK, Kriketos AD, O'Sullivan A, Kelly JJ, Ellis BA et al. Nicotinic acid-induced insulin resistance is related to increased circulating fatty acids and fat oxidation but not muscle lipid content. *Metabolism* 2003;52: 699-704.
107. Bajaj M. Nicotine and insulin resistance: when the smoke clears. *Diabetes* 2012;61:3078-80.
108. He BM, Zhao SP, Peng ZY. Effects of cigarette smoking on HDL quantity and function: implications for atherosclerosis. *J Cell Biochem* 2013;114:2431-6.
109. An HM, Tan YL, Tan SP, Shi J, Wang ZR, Yang FD et al. Smoking and serum lipid profiles in schizophrenia. *Neurosci Bull* 2016;32:383-8.
110. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010;34:258-65.
111. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res* 2012;91:142-9.
112. Jamal O, Aneni EC, Shaharyar S, Ali SS, Parris D, McEvoy JW et al. Cigarette smoking worsens systemic inflamma-

- tion in persons with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6:79.
113. Štefan L, Tepšić T, Zavidic T, Urukalo M, Tota D, Domitrović R. Lipidna peroksidacija – uzroci i posljedice. *Medicina* 2007;43:84-93.
 114. Dadheech G, Mishra S, Gautam S, Sharma P. Evaluation of antioxidant deficit in schizophrenia. *Indian J Psychiatry* 2008;50:16-20.
 115. Raffa M, Barhoumi S, Atig F, Fendri C, Kerkeni A, Mechri A. Reduced antioxidant defense systems in schizophrenia and bipolar I disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;39:371-5.
 116. Sastry BV, Hemontolor ME. Influence of nicotine and cotinine on retinal phospholipase A2 and its significance to macular function. *J Ocul Pharmacol Ther* 1998;14:447-58.
 117. Ghezzi S, Risé P, Ceruti S, Galli C. Effects of cigarette smoke on cell viability, linoleic acid metabolism and cholesterol synthesis, in THP-1 cells. *Lipids* 2007;42:629-36.
 118. Ross BM, Turenne S, Moszczynska A, Warsh JJ, Kish SJ. Differential alteration of phospholipase A2 activities in brain of patients with schizophrenia. *Brain Res* 1999;821:407-13.
 119. Tavares H, Yacubian J, Talib LL, Barbosa NR, Gattaz WF. Increased phospholipase A2 activity in schizophrenia with absent response to niacin. *Schizophr Res* 2003;61:1-6.
 120. Barbosa NR, Junqueira RM, Vallada HP, Gattaz WF. Association between BanI genotype and increased phospholipase A2 activity in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007;257:340-3.
 121. van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics* 2003;13:169-72.
 122. Nozawa M, Ohnuma T, Matsubara Y, Sakai Y, Hatano T, Hanzawa R et al. The relationship between the response of clinical symptoms and plasma olanzapine concentration, based on pharmacogenetics: Juntendo University Schizophrenia Projects (JUSP). *Ther Drug Monit* 2008;30:35-40.
 123. McCreadie RG. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2003;183:534-9.
 124. Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rejas J. Healthy lifestyle habits and 10-year cardiovascular risk in schizophrenia spectrum disorders: An analysis of the impact of smoking tobacco in the CLAMORS schizophrenia cohort. *Schizophrenia Research* 2010;119:101-9.
 125. Kohen D. Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective. *Br J Psychiatry Suppl.* 2004;47:S64-6.
 126. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznick R. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:137-41.
 127. Venkatasubramanian G, Chittiprol S, Neelakantachar N, Naveen MN, Thirthall J, Gangadhar BN et al. Insulin and insulin-like growth factor-1 abnormalities in antipsychotic-naive schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007;164:1557-60.
 128. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Donner T, Conget I, Parellada E, Justicia A et al. Metabolic profile of antipsychotic-naive individuals with non-affective psychosis. *Br J Psychiatry* 2009;194:434-8.
 129. 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;98:302-6.
 130. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Parellada E, Justicia A, Garcia-Rizo C, Esmatjes E et al. Glucose abnormalities in the siblings of people with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;103:110-3.
 131. Hansen T, Ingason A, Djurovic S, Melle I, Fenger M, Gustafsson O et al. At-risk variant in TCF7L2 for type II diabetes increases risk of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011;70:59-63.
 132. Abiola M, Favier M, Christodoulou-Vafeiadou E, Pichard AL, Martelly I, Guillet-Deniau I. Activation of Wnt/beta-catenin signaling increases insulin sensitivity through a reciprocal regulation of Wnt10b and SREBP-1c in skeletal muscle cells. *PLoS One* 2009;4:e8509.
 133. Alkelai A, Greenbaum L, Lupoli S, Kohn Y, Sarner-Kanyas K, Ben-Asher E et al. Association of the type 2 diabetes mellitus susceptibility gene, TCF7L2, with schizophrenia in an Arab-Israeli family sample. *PLoS One* 2012;7:e29228.
 134. Mulder H, Franke B, van der-BEEK van der AA, Arends J, Wilmink FW, Scheffer H et al. The association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:338-43.
 135. Yevtushenko OO, Cooper SJ, O'Neill R, Doherty JK, Woodside JV, Reynolds GP. Influence of 5-HT2C receptor and leptin gene polymorphisms, smoking and drug treatment on metabolic disturbances in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2008;192:424-8.
 136. Mulder H, Cohen D, Scheffer H, Gispens-de Wied C, Arends J, Wilmink FW et al. HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a replication study. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:16-20.
 137. Gunes A, Melkersson KI, Scordo MG, Dahl ML. Association between HTR2C and HTR2A polymorphisms and metabolic abnormalities in patients treated with olanzapine or clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:65-8.
 138. Kuo PH, Kao CF, Chen PY, Chen CH, Tsai YS, Lu ML et al. Polymorphisms of INSIG2, MC4R, and LEP are associated with obesity- and metabolic-related traits in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:705-11.
 139. Fernández E, Carrizo E, Fernández V, Connell L, Sandia I, Prieto D et al. Polymorphisms of the LEP- and LEPR genes, metabolic profile after prolonged clozapine administration and response to the antidiabetic metformin. *Schizophr Res* 2010;121:213-7.
 140. Roffeei SN, Mohamed Z, Reynolds GP, Said MA, Hatim A, Mohamed EH et al. Association of FTO, LEPR and MTHFR gene polymorphisms with metabolic syndrome in schizophrenia patients receiving antipsychotics. *Pharmacogenomics* 2014;15:477-85.
 141. Reynolds GP, Yevtushenko OO, Gordon S, Arranz B, San L, Cooper SJ. The obesity risk gene FTO influences body mass in chronic schizophrenia but not initial antipsychotic drug-induced weight gain in first-episode patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:1421-5.
 142. Ellingrod VL, Taylor SF, Dalack G, Grove TB, Bly MJ, Brook RD et al. Risk factors associated with metabolic syndrome in bipolar and schizophrenia subjects treated with antipsychotics: the role of folate pharmacogenetics. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:261-5.

143. van Winkel R, Rutten BP, Peerbooms O, Peuskens J, van Os J, De Hert M. MTHFR and risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;121:193-8.
144. van Winkel R, Moons T, Peerbooms O, Rutten B, Peuskens J, Claes S et al. MTHFR genotype and differential evolution of metabolic parameters after initiation of a second generation antipsychotic: an observational study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:270-6.
145. Ling C, Groop L. Epigenetics: a molecular link between environmental factors and type 2 diabetes. *Diabetes* 2009;58:2718-25.
146. Dong E, Nelson M, Grayson DR, Costa E, Guidotti A. Clozapine and sulpiride but not haloperidol or olanzapine activate brain DNA demethylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:13614-9.
147. Tollefsbol T. Epigenetics: The new science of genetics. In: Tollefsbol TO (eds). *Handbook of epigenetics: The new molecular and medical genetics*. London-Burlington-San Diego: Elsevier, 2011;1-6.
148. Chen CH, Lu ML, Kuo PH, Chen PY, Chiu CC, Kao CF et al. Gender differences in the effects of peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 gene polymorphisms on metabolic adversity in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:239-45.
149. Cheng C, Chiu HJ, Loh el-W, Chan CH, Hwu TM, Liu YR et al. Association of the ADRA1A gene and the severity of metabolic abnormalities in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;36:205-10.
150. Fernández E, Carrizo E, Connell L, Baptista T. Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ 2 gene, metabolic syndrome and response to metformin in clozapine-treated patients. *Schizophr Res* 2012;137:262-3.
151. Liu YR, Hu TM, Lan TH, Chiu HJ, Chang YH, Chen SF et al. Association of the PPAR- γ gene with altered glucose levels and psychosis profile in schizophrenia patients exposed to antipsychotics. *Psychiatry Investig* 2014;11:179-85.
152. Guven A, Inanc F, Kilinc M, Ekerbicer H. Plasma homocysteine and lipoprotein (a) levels in Turkish patients with metabolic syndrome. *Heart Vessels* 2005;20:290-5.
153. Nadalin S, Giacometti J, Buretić-Tomljanović A. PPAR α -L162V polymorphism is not associated with schizophrenia risk in a Croatian population. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2014;91:221-5.
154. Nadalin S, Buretić-Tomljanović A, Ristić S, Jonovska S, Tomljanović D. The impact of ACE gene I/D polymorphism on plasma glucose and lipid concentrations in schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 2015;227:71-2.
155. Flavell DM, Pineda Torra I, Jamshidi Y, Evans D, Diamond JR, Elkeles RS et al. Variation in the PPAR α gene is associated with altered function in vitro and plasma lipid concentrations in Type II diabetic subjects. *Diabetologia* 2000;43:673-80.
156. Bossé Y, Després JP, Bouchard C, Pérusse L, Vohl MC. The peroxisome proliferator-activated receptor alpha L162V mutation is associated with reduced adiposity. *Obes Res* 2003;11:809-16.
157. Tai ES, Corella D, Demissie S, Cupples LA, Coltell O, Schaefer EJ et al. Polyunsaturated fatty acids interact with the PPARA-L162V polymorphism to affect plasma triglyceride and apolipoprotein C-III concentrations in the Framingham Heart Study. *J Nutr* 2005;135:397-403.
158. Robitaille J, Brouillette C, Houde A, Lemieux S, Pérusse L, Tchernof A et al. Association between the PPAR α -L162V polymorphism and components of the metabolic syndrome. *J Hum Genet* 2004;49:482-9.
159. Mittal G, Gupta V, Haque SF, Khan AS. Effect of angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in patients with metabolic syndrome in North Indian population. *Chin Med J* 2011;124:45-8.
160. Zarouk WA, Hussein IR, Esmaeil NN, Raslan HM, Reheim HA, Mogaib O et al. Association of angiotensin converting enzyme gene (I/D) polymorphism with hypertension and type 2 diabetes. *Bratisl Lek Listy* 2012;113:14-8.
161. Jenkins TA, Chai SY, Howells DW, Mendelsohn FA. Intrastriatal angiotensin II induces turning behaviour in 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Brain Res* 1995;691:213-6.
162. Ishiguro H, Okubo Y, Ohtsuki T, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T. Mutation analysis of the retinoid X receptor beta, nuclear-related receptor 1, and peroxisome proliferator-activated receptor alpha genes in schizophrenia and alcohol dependence: possible haplotype association of nuclear-related receptor 1 gene to alcohol dependence. *Am J Med Genet* 2002;114:15-23.
163. Nawaz SK, Hasnain S. Pleiotropic effects of ACE polymorphism. *Biochemia Med* 2008;19:36-49.
164. Kegeles LS, Slifstein M, Xu X, Urban N, Thompson JL, Moa- del T. Striatal and extrastriatal dopamine D2/D3 receptors in schizophrenia evaluated with [18F] fallypride positron emission tomography. *Biol Psychiatry* 2010;68:634-41.
165. Goodman AB. Three independent lines of evidence suggest retinoids as causal to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:7240-4.
166. Nadalin S, Buretić-Tomljanović A, Rubeša G, Jonovska S, Tomljanović D, Ristić S. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism is not associated with schizophrenia in a Croatian population. *Psychiatr Genet* 2012;22:267-8.
167. Hui L, Wu JQ, Zhang X, Lv J, Du WL, Kou CG. Association between the angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and first-episode patients with schizophrenia in a Chinese Han population. *Hum Psychopharmacol* 2014;29:274-9.
168. Crescenti A, Gassó P, Mas S, Abellana R, Deulofeu R, Parellada E et al. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with schizophrenia in a Spanish population. *Psychiatry Res* 2009;165:175-80.
169. Kucukali CI, Aydin M, Ozkok E, Bilge E, Zengin A, Cakir U et al. Angiotensin-converting enzyme polymorphism in schizophrenia, bipolar disorders, and their first-degree relatives. *Psychiatr Genet* 2010;20:14-9.
170. Mazaheri H, Saadat M. Association between insertion/deletion polymorphism in angiotensin converting enzyme and susceptibility to schizophrenia. *Iran J Public Health* 2015;44:369-73.