

# Može li pušenje povećati rizik za pojavu metaboličkog sindroma u pacijenata sa shizofrenijom u hrvatskoj populaciji?

## Could smoking increase the risk for metabolic syndrome among patients with schizophrenia in a Croatian population?

Sergej Nadalin<sup>1\*</sup>, Jelena Rebić<sup>2</sup>, Klementina Ružić<sup>2</sup>, Eni Perčić<sup>3</sup>, Vesna Šendula Jengiđ<sup>4</sup>, Alena Buretić-Tomljanović<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zavod za biologiju i medicinsku genetiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

<sup>2</sup>Klinika za psihijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

<sup>3</sup>Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

<sup>4</sup>Psihijatrijska bolnica Rab, Rab

**Sažetak. Cilj:** Shizofreniju karakterizira visoka učestalost ovisnosti o pušenju, kao i visoka učestalost metaboličkog sindroma. Unatoč tome, malo se zna o učinku pušenja na komponente metaboličkog sindroma u toj bolesti. Cilj ovog rada bio je ispitati pridonosi li, i u kojoj mjeri, pojava ovisnosti o pušenju, koncentracijama lipida i glukoze u plazmi te vrijednostima indeksa tjelesne mase (BMI) u skupini hrvatskih pacijenata sa shizofrenijom. **Ispitanici i metode:** U istraživanju su sudjelovala 263 kronična pacijenta (muškarci/žene: 139/124) s dijagnozom shizofrenije utvrđenom prema DSM-IV klasifikaciji (engl. *Diagnostic and statistical manual for mental disorders – DSM-IV*). U pušače su klasificirani ispitanici koji puše najmanje jednu cigaretu dnevno u periodu duljem od godine dana, a u nepušače oni koji su popušili manje od 100 cigareta tijekom života. **Rezultati:** Unatoč visokoj stopi ovisnosti o pušenju (muškarci: 70,5 %; žene: 60,5 %) nije pronađena značajna razlika u koncentracijama lipida i glukoze u plazmi te vrijednostima BMI-ja između muškaraca pušača i nepušača, a u žena su se samo koncentracije triglicerida razlikovale ovisno o pušačkom statusu. Pri tome su pacijentice koje puše imale nešto više vrijednosti triglicerida u usporedbi s pacijenticama nepušačima ( $1,6 \pm 0,7$  vs.  $1,3 \pm 0,5$ ;  $F = 4,25$ ,  $P = 0,042$ ). Ipak, multipla regresijska analiza pokazala je da je samo dob značajni prediktor vrijednosti triglicerida u pacijentica ( $\beta = 0,41$ ; promjena  $R^2 = 0,171$ ;  $P < 0,001$ ), dok je učinak pušenja na koncentracije triglicerida, kao i na ostale ispitane metaboličke parametre, u pacijenata i pacijentica, ostao izvan granica statističke značajnosti ( $P > 0,05$ ). **Zaključak:** Na temelju naših rezultata možemo zaključiti da pušenje ne utječe na koncentracije lipida i glukoze u plazmi te vrijednosti BMI-ja niti u pacijenata niti u pacijentica sa shizofrenijom.

**Ključne riječi:** glukoza u plazmi; indeks tjelesne mase; lipidi u plazmi; pušenje; shizofrenija

**Abstract. Aim:** Schizophrenia is associated with a high rate of nicotine dependence as well as with a high prevalence of metabolic syndrome. However, little is known about the influence of smoking on the metabolic syndrome in this illness. In the current study we aim to investigate whether, and to what extent, smoking may contribute to plasma lipid and glucose concentrations and body mass index (BMI) values in Croatian patients with schizophrenia. **Patients and methods:** Our study comprised 263 chronically ill patients (males/females: 139/124) who met the criteria for schizophrenia, according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Smokers were defined as individuals who smoked more than one cigarette each day for more than one year, and nonsmokers were defined as those who had smoked fewer than 100 cigarettes during their lifetime. **Results:** Although an elevated smoking rate was detected (males: 70.5%; females: 60.5%), we did not observe significant differences in plasma lipid and glucose concentrations and BMI values between male smokers and nonsmokers; whereas, among females, we revealed variations only in triglyceride concentrations according to the smoking status. In particular, triglyceride concentrations were slightly higher among female smokers than among nonsmoking females ( $1.6 \pm 0.7$  vs.  $1.3 \pm 0.5$ ;  $F = 4.25$ ,  $P = 0.042$ ). However, multiple regression analysis revealed

**\*Dopisni autor:**

Doc. 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>

that only age was a significant predictor of triglyceride values in females ( $\beta = 0.41$ ,  $R^2$  change = 0.171,  $P < 0.001$ ), whereas the influence of smoking on triglyceride values as well as on other investigated metabolic parameters was not statistically significant, neither among males, nor among females ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** According to our results, we may conclude that smoking does not influence plasma lipid and glucose concentrations and BMI values neither among male nor among female patients with schizophrenia.

**Key words:** body mass index; glucose; lipids; schizophrenia; smoking

## UVOD

Prema konsenzusu Međunarodne federacije za dijabetes 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 kolesterola (engl. *high density lipoprotein cholesterol*) u plazmi (muškarci  $< 1,0$  mmol/L, žene  $< 1,3$  mmol/L), povišene vrijednosti krvnog tlaka (sistolčki tlak  $\geq 130$  mmHg, i/ili dijastolički tlak  $\geq 85$  mmHg) te povišena koncentracija glukoze natašte ( $\geq 5,6$  mmol/L)<sup>1,2</sup>. Istraživanja upućuju na trostruko veću učestalost ovisnosti o pušenju<sup>3-5</sup>, trostruko više teških pušača (puše više od 20 cigareta na dan)<sup>3,6,7</sup> te na barem dvostruko veću učestalost metaboličkog sindroma u pacijenata sa shizofrenijom, u odnosu na opću populaciju<sup>8,9</sup>. Nadalje, čini se da visoka stopa prekomjerne tjelesne mase i/ili pretilosti, dijabetesa i dislipidemija najviše pridonose metaboličkom sindromu u pacijenata sa shizofrenijom<sup>10</sup>. Brojna istraživanja (uglavnom provedena u općoj populaciji) upućuju na značajno nižu učestalost prekomjerne tjelesne mase i pretilosti u pušača u odnosu na nepušače<sup>11,12</sup>; protektivan učinak pušenja proizlazi iz spoznaja da nikotin, glavna komponenta duhanskog dima koja dovodi do razvoja ovisnosti<sup>13</sup>, aktivira proopiomelanokortinske neuronalne signalne puteve, što dovodi do supresije apetita i povećanja potrošnje energije<sup>14,15</sup>. S druge strane, pokazalo se da nikotin potiče hidrolizu triglicerida u potkožnom masnom tkivu i otpuštanje slobodnih (neesterificiranih) masnih kiselina u cirkulaciju; slobodne masne kiseline interferiraju s inzulinskom signalizacijom,

što rezultira razvojem rezistencije stanica perifernih tkiva na učinak inzulina<sup>16-18</sup>. Nadalje, opaženo je da nikotin pospješuje transport slobodnih masnih kiselina u jetru, njihovu reesterifikaciju u VLDL kolesterol (engl. *very low density lipoprotein cholesterol*) i trigliceride te otpuštanje VLDL kolesterola iz jetre u cirkulaciju<sup>16,19</sup>. Izgleda da pušenje pogoduje i smanjenju koncentracije HDL kolesterola koji ima važan kardioprotektivan učinak; HDL kolesterol potiče reverzni transport kolesterola iz stijenke krvnih žila u jetru i crijeva, a

lako shizofreniju karakterizira visoka učestalost ovisnosti o pušenju, kao i visoka učestalost metaboličkog sindroma, malo se zna o učinku pušenja na komponente metaboličkog sindroma u toj bolesti.

posjeduje i antioksidacijska te protuupalna svojstva<sup>20,21</sup>. Čini se da je u pacijenata s metaboličkim sindromom prisutno pojačano stanje upalnog odgovora, koje bi, prema najnovijim spoznajama, također moglo predstavljati zajedničku etiopatogenetsku podlogu za nastanak metaboličkog sindroma i shizofrenije<sup>22,23</sup>.

S obzirom na to da ovisnost o pušenju predstavlja čimbenik rizika za metabolički sindrom na koji je moguće utjecati, istraživanje učinka pušenja na metabolički sindrom od posebnog je značaja kako bi se razvile odgovarajuće preventivne mjere u pacijenata. Ipak, zanimljivo je da su dosad svega dvije studije istražile utječe li pojava ovisnosti o pušenju na komponente metaboličkog sindroma u pacijenata sa shizofrenijom<sup>21,24</sup>. Pri tome je, u studiji koju su proveli An i sur.<sup>21</sup> u kineskoj populaciji, istražena povezanost pušenja isključivo s lipidnim statusom u kroničnih pacijenata. Zbog niske učestalosti ovisnosti u pušenju u žena u odnosu na muškarce u istraživanje je uključena isključivo skupina muških pacijenata. Autori su uočili da vrijednosti niti jedne vrste izmjerenih lipida u serumu (trigliceridi, ukupni kolesterol, LDL kolesterol – engl. *low density lipoprotein cholesterol*, HDL kolesterol, apolipoprotein A1 i apolipoprotein B) ne pokazuju statistički značajne varijacije ovisno o tome jesu li pacijenti pušači ili nepušači. Negativni rezultati proizlaze iz još jedne kineske studije u koju su uključeni kronični paci-

jenti oba spola, a istražila je moguću povezanost pušenja s indeksom tjelesne mase (engl. *body mass index* – BMI), kao pokazateljem prekomjerne tjelesne mase i pretilosti<sup>24</sup>.

U skladu s vrlo malo literaturnih podataka o učinku pušenja na metabolički sindrom, odnosno njegove pojedinačne parametre u shizofreniji, u radu smo ispitali pridonosi li, i u kojoj mjeri, pojava ovisnosti o pušenju koncentracijama lipida i glukoze u plazmi i vrijednostima BMI-ja u skupini hrvatskih pacijenata sa shizofrenijom. S obzirom na razlike u značajkama metaboličkog sindroma između spolova (učestalost metaboličkog sindroma je, čini se, češća u žena; riziku za metabolički sindrom u žena najviše pridonose povišene vrijednosti BMI-ja, nizak HDL kolesterol i hiperglikemija, a u muškaraca povišene vrijednosti triglicerida i sl.)<sup>25-27</sup>, sve su analize napravljene zasebno u pacijenata i pacijentica. Nadalje, razlike u metabolizmu lipida i glukoze između spolova također su dobro opisane u literaturi (masne kiseline unesene putem prehrane u žena se više talože u potkožnom masnom tkivu, a u muškaraca u abdominalnom masnom tkivu koje je, ujedno, u njih i zastupljenije; uočeno je da su povišena koncentracije glukoze u plazmi natašte i smanjena osjetljivost tkiva na inzulin češće u muškaraca, a da se oštećena tolerancija glukoze više susreće u žena i sl.)<sup>26-27</sup>.

#### ISPITANICI I METODE

U istraživanju su sudjelovala 263 kronična pacijenta s kliničkom dijagnozom shizofrenije utvrđe-

nom prema DSM-IV klasifikaciji (engl. *Diagnostic and statistical manual for mental disorders* – DSM-IV) koji su hospitalizirani na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka (N = 179) ili u Psihijatrijskoj bolnici Rab (N = 84). Njihove demografske i kliničke značajke prikazane su u tablici 1. Istraživanje je provedeno u skladu s najnovijom revizijom Helsinške deklaracije, a uz potporu Etičkih povjerenstava Kliničkog bolničkog centra Rijeka, Psihijatrijske bolnice Rab i Medicinskog fakulteta u Rijeci.

Dob prve hospitalizacije u sklopu koje je postavljena dijagnoza shizofrenije uzeta je u obzir kao približna dob početka bolesti, a evaluacija ocjenske ljestvice PANSS-a (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*) provedena je u akutnoj fazi bolesti tijekom posljednje hospitalizacije. Svi su pacijenti kontinuirano uzimali antipsihotičnu farmakoterapiju, a srednja doza antipsihotičnih lijekova izražena je kao ekvivalent doze klorpromazina i iznosila je približno 550 ± 250 mg dnevno<sup>28</sup>. Podatke vezane uz ovisnost o pušenju pribavili su specijalisti i specijalizanti psihijatrije prilikom uzimanja kliničke anamneze; na temelju navedenih podataka, u pušače su klasificirani ispitanici koji puše najmanje jednu cigaretu dnevno u periodu duljem od godine dana, a u nepušače oni koji su popušili manje od 100 cigareta tijekom života<sup>3,29</sup>. Broj pacijenata koji je nedavno prestao pušiti, broj povremenih pušača, kao i onih koji puše manje od godinu dana bio je premali za statističke analize, stoga su takvi ispitanici isključeni iz istraživanja.

**Tablica 1.** Demografske i kliničke značajke ispitanika

	Muškarci (N = 139)	Žene (N = 124)	P
Dob (godine)	40,6 ± 12,0	42,9 ± 11,8	0,135
Dob prve hospitalizacije	26,2 ± 7,6	27,6 ± 8,2	0,145
Zbroj ukupnih simptoma PANSS-a	109,2 ± 15,1	104,3 ± 15,8	0,038
Ukupni kolesterol	4,8 ± 1,1	5,3 ± 1,2	0,041
LDL kolesterol	3,0 ± 1,0	3,3 ± 1,0	0,065
HDL kolesterol	1,1 ± 0,3	1,3 ± 0,4	< 0,001
Trigliceridi	2,1 ± 1,3	1,5 ± 0,6	< 0,001
Glukoza	5,6 ± 1,1	5,7 ± 1,2	0,370
Indeks tjelesne mase (BMI)	26,4 ± 3,9	25,9 ± 4,8	0,526
Pušači/nepušači	98/41	75/49	0,087

Uzorci krvi (5 ml), uz dodatak EDTA (engl. *ethylene-diaminetetraacetic acid* – EDTA) izvađeni su svakom ispitaniku punkcijom vene u ranim jutarnjim satima, a svi su pacijenti bili natašte 12 sati prije uzimanja krvi. U određivanju koncentracije različitih vrsta lipida (ukupni kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol i trigliceridi) te glukoze korišten je biokemijski analizator Olympus (AU 640, Tokio, Japan). Vrijednosti ukupnog kolesterola > 5,0 mmol/L, LDL kolesterola > 3,0 mmol/L, triglicerida > 2,0 mmol/L i glukoze > 6,1 mmol/L smatrane su povišenima, a vrijednosti HDL kolesterola < 1,0 mmol/L sniženima za hrvatsku populaciju<sup>30-31</sup>. Određivanje BMI-ja, kao okvirnog pokazatelja prekomjerne tjelesne mase i pretilosti, napravljeno je prema sljedećoj formuli:  $BMI = m / h^2$ , pri čemu  $m$  označava tjelesnu masu osobe u kilogramima, a  $h$ , kvadrat visine u metrima. Pacijentima s prekomjernom tjelesnom masom smatrani su oni s vrijednostima BMI-ja od 25 do 30, dok su pacijenti s vrijednostima BMI-ja > 30 smatrani pretilima<sup>32,33</sup>.

#### Statistička obrada podataka

Kao mjere središnjice i raspršenja korištene su aritmetička sredina i standardna devijacija. Korištenjem hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) testa ispitana je razlika u učestalosti ovisnosti o pušenju između muškaraca i žena. Pomoću jednosmjerne analize varijance (ANOVA) testirane su razlike u koncentracijama lipida i glukoze u plazmi te vrijednostima BMI-ja između pušača i nepušača. Korištenjem multiple regresijske analize ispitano je u kojoj mjeri pušenje pridonosi koncentracijama lipida, glukoze i vrijednostima BMI-ja; kako bismo isključili moguću učinak dobi na ispitane metaboličke parametre u regresijsku analizu smo, kao nezavisnu varijablu (prediktor) uključili dob ispitanika. U obradi podataka korišten je računalni program Statistica for Windows, inačica 12 (StratSoft, Inc. Tulsa, OK, USA), a  $P$  vrijednosti manje od 0,05 ( $P < 0,05$ ) uzete su u obzir kao statistički značajne.

#### REZULTATI

Vrijednosti ukupnog kolesterola i LDL kolesterola u žena te koncentracije triglicerida u muškaraca bile su nešto više u odnosu na referentne vrijednosti za hrvatsku populaciju, a srednje vrijednosti BMI-ja ukazuju da pacijenti oba spola imaju preko-

mjernu tjelesnu masu<sup>30-33</sup>. Koncentracije ukupnog kolesterola, HDL kolesterola i triglicerida značajno su se razlikovale između pacijenata i pacijentica ( $P > 0,05$ ); koncentracija ukupnog kolesterola i HDL kolesterola bila je niža, a koncentracija triglicerida viša u pacijenata u odnosu na pacijentice (tablica 1). Unatoč visokoj stopi ovisnosti o pušenju (muškarci: 70,5 %; žene: 60,5 %) (tablica 1), nije pronađena značajna razlika u koncentracijama lipida i glukoze u plazmi te vrijednostima BMI-ja između muškaraca pušača i nepušača, a u žena su se samo

U radu smo ispitali pridonosi li i u kojoj mjeri pojava ovisnosti o pušenju, koncentracijama lipida i glukoze u plazmi te vrijednostima indeksa tjelesne mase (BMI) u skupini hrvatskih pacijenata sa shizofrenijom. Pronašli smo da pušenje ne utječe na koncentracije lipida i glukoze u plazmi te vrijednosti BMI-ja, niti u pacijenata niti u pacijentica sa shizofrenijom.

koncentracije triglicerida razlikovale ovisno o pušačkom statusu. Pri tome su pacijentice koje puše imale nešto više vrijednosti triglicerida u usporedbi s pacijenticama nepušačicama ( $1,6 \pm 0,7$  vs.  $1,3 \pm 0,5$ ;  $F = 4,25$ ,  $P = 0,042$ ) (tablica 2). Ipak, multipla regresijska analiza pokazala je da je isključivo dob značajni prediktor vrijednosti triglicerida u pacijentica ( $\beta = 0,41$ ; promjena  $R^2 = 0,171$ ;  $P < 0,001$ ), dok je učinak pušenja na koncentracije triglicerida, kao i na ostale ispitane metaboličke parametre, u pacijenata i pacijentica, ostao izvan granica statističke značajnosti ( $P > 0,05$ ).

#### RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Zbog visoke učestalosti metaboličkog sindroma, kao i visoke učestalosti ovisnosti o duhanskom dimu<sup>3-5,8,9</sup>, pacijenti sa shizofrenijom predstavljaju zanimljivu skupinu ispitanika za istraživanje učinka pušenja na metabolički sindrom i/ili njegove pojedinačne parametre. Ipak, do sada je svega nekoliko istraživanja ispitalo moguću povezanost ovisnosti o pušenju s komponentama metaboličkog sindroma u pacijenata sa shizofrenijom<sup>21,24,34</sup>, a naše je istraživanje, čini se, prvo takve vrste, u hrvatskoj populaciji oboljelih. Prednost ovog istraživanja je, što je povezano s pojavom ovisnosti o pušenju, testiran veći broj parametara meta-

Tablica 2. Koncentracije lipida i glukoze te BMI vrijednosti u pušača i nepušača

		ukupni kolesterol	LDL kolesterol	HDL kolesterol	trigliceridi	glukoza	BMI
muškarci	pušači (N = 98)	4,7 ± 1,1	2,9 ± 0,9	1,1 ± 0,2	2,2 ± 1,3	5,7 ± 1,3	26,5 ± 3,7
	nepušači (N = 41)	5,0 ± 1,2	3,2 ± 1,1	1,1 ± 0,3	2,1 ± 1,2	5,4 ± 0,8	26,3 ± 4,4
		F = 0,97; P = 0,327	F = 0,99; P = 0,324	F = 0,37; P = 0,544	F = 0,09; P = 0,765	F = 0,61; P = 0,436	F = 0,07; P = 0,799
žene	pušači (N = 75)	5,4 ± 1,3	3,4 ± 1,1	1,3 ± 0,4	1,6 ± 0,7	5,9 ± 1,2	25,8 ± 4,7
	nepušači (N = 49)	5,1 ± 1,2	3,2 ± 0,9	1,4 ± 0,4	1,3 ± 0,5	5,6 ± 1,1	26,2 ± 5,1
		F = 0,63; P = 0,431	F = 0,79; P = 0,378	F = 0,28; P = 0,597	F = 4,25; <b>P = 0,042</b>	F = 0,92; P = 0,338	F = 0,11; P = 0,738

BMI = indeks tjelesne mase

boličkog sindroma, kao što su koncentracije lipida i glukoze u plazmi te vrijednosti BMI-ja; nadalje, zbog visoke učestalosti ovisnosti o pušenju u pacijenata, ali i pacijentica sa shizofrenijom (tablica 1), analiza je provedena na ispitanicima oba spola. Iznenadujuće, naši rezultati upućuju da pušenje ne utječe na ispitane metaboličke parametre; ukratko, uočene su nešto veće koncentracije triglicerida u plazmi u pacijentica pušača u odnosu na pacijentice nepušače, dok ostali parametri nisu pokazali statistički značajne varijacije ovisno o pojavi ovisnosti o pušenju, niti u pacijenata, niti u pacijentica (tablica 2). Međutim, nakon što smo proveli multiplu regresijsku analizu u koju smo, među prediktore, uz pušenje, uključili i dob, samo se dob pokazala značajnim (i to pozitivnim) prediktorom vrijednosti triglicerida u pacijentica. Navedenu povezanost moguće je rastumačiti činjenicom da u starijoj dobi (a posebice nakon menopauze), zbog smanjene proizvodnje estrogena, dolazi do povećanja količine abdominalnog (visceralnog) masnog tkiva koje ujedno pridonosi i povećanoj proizvodnji triglicerida<sup>14,35</sup>. U svakom slučaju, naši se rezultati podudaraju s negativnim rezultatima koji proizlaze iz studija koju su proveli An i sur.<sup>21</sup> te Li i sur.<sup>24</sup> u kineskoj populaciji, u kojima nije pronađena povezanost pojave ovisnosti o pušenju s koncentracijama lipida u serumu muškaraca<sup>21</sup>, odnosno, s vrijednostima BMI-ja, među ispitanicima oba spola<sup>24</sup>. U skladu s time, moguće je da neki drugi okolišni čimbenici u puno većoj mjeri pridonose parametrima koji determiniraju metabolički sindrom u shizofreniji, negoli ovisnost o pušenju. Pri tome bi, čini se, od posebnog značaja mogla biti upotreba antipsihotičnih lije-

kova, ponajviše atipičnih antipsihotika (antipsihotika druge generacije) te nezdrava prehrana, a koja je kontinuirano opažena u pacijenata sa shizofrenijom<sup>8</sup>. Potencijalni mehanizmi kojima antipsihotici i nezdrav način prehrane pridonose podložnosti za metabolički sindrom u shizofreniji iscrpno su opisani u našem preglednom članku<sup>36</sup>, a u kontekstu utjecaja pušenja na značajke metaboličkog sindroma svakako bi bilo potrebno spomenuti zanimljivu mogućnost interakcije pušenja s antipsihotičnim lijekovima i/ili prehranom koja bi mogla „maskirati“ učinak pušenja kao zasebnog čimbenika. Primjerice, uočeno je da nikotin, indukcijom jetrenih mikrosomnih enzima, može interferirati s farmakokinetikom antipsihotičnih lijekova, što rezultira smanjenom koncentracijom antipsihotika u plazmi te dovodi do potrebe za većom terapijskom dozom u pacijenata pušača<sup>37-39</sup>. Nadalje, u pacijenata koji puše izraženiji je nezdrav način prehrane u odnosu na nepušače; zamijećeno je da pušači konzumiraju znatno veću količinu alkoholnih pića, kave, slane hrane, zasićenih masti, a puno manje voća i povrća<sup>40-42</sup>. Inače, pojačan unos zasićenih masnih kiselina (engl. *saturated fatty acid* – SFA), uz smanjen unos pojedinih vrsta PUFA (engl. *polyunsaturated fatty acid* – PUFA), poput PUFA iz n-3 obitelji, mogao bi dodatno pogoršati pojačano stanje upalnog odgovora u metaboličkom sindromu, budući da masne kiseline posjeduju varijabilni upalni potencijal; SFA potiču nastanak upalnog odgovora<sup>42,43</sup>, dok se metabolitima iz n-3 obitelji PUFA pripisuje protuupalni učinak<sup>44,45</sup>.

Također, nije isključivo da je težina ovisnosti o pušenju važnija u determinaciji komponenti meta-

boličkog sindroma u shizofreniji, negoli sama činjenica je li pacijent pušač ili nepušač. U prilog spomenutom svjedoče rezultati zanimljivog istraživanja koje su Wehrig i sur.<sup>34</sup> nedavno proveli na većem uzorku kroničnih pacijenata sa shizofrenijom oba spola (N = 745) u američkoj populaciji pacijenata. Iako nije pronađena značajna razlika u vrijednostima glukoze, tjelesne mase, BMI-ja i krvnog tlaka između lakih i teških pušača, uočeno je da su teški pušači imali statistički značajno veće koncentracije ukupnog kolesterola u plazmi. Osim toga, opaženo je da su teški pušači bili skloniji konzumaciji i drugih sredstava ovisnosti, poput alkohola i kokaina. Potonja je spoznaja posebice važna, budući da se pretjerana konzumacija alkohola, a posebice žestokih alkoholnih pića, također smatra rizičnim čimbenikom za nastanak metaboličkog sindroma<sup>46</sup>. Nažalost, činjenica da Wehrig i sur.<sup>32</sup> u svoje istraživanje nisu uključili skupinu nepušača ograničava usporedbu njihovih rezultata s dostupnim rezultatima u znanstvenoj literaturi.

Zaključno, rezultati ovog istraživanja pokazali su da pušenje ne utječe na koncentracije lipida, glukoze i vrijednosti BMI-ja niti u pacijenata, niti u pacijentica. Relativno malen uzorak ispitanika, nedostatak kontrolne skupine, kao i činjenica da su u istraživanju sudjelovali isključivo kronični pacijenti, koji su ujedno i zbog težine kliničke slike bili hospitalizirani, predstavljaju nedostatke ovog istraživanja. Ispitivanje ostalih parametara metabolizma glukoze (poput, primjerice, osjetljivosti tkiva na inzulin i tolerancije glukoze), preciznija evaluacija prekomjerne tjelesne mase i pretilosti (npr. određivanje postotka masnog tkiva, mjerenje opsega struka i omjera opsega struka i bokova, bioelektrična impedancijska analiza i dr.)<sup>47</sup>, analiza ostalih značajki ovisnosti o pušenju (dob početka pušenja, težina ovisnosti o pušenju i dr.), kao i preciznija kontrola učinka antipsihotične terapije i prehrambenih navika mogli bi biti važni u istraživanjima koja će uslijediti.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

## LITERATURA

1. 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.
2. Ortner Hadžiabdić M. Metabolički sindrom. *Medicus*. 2015;24:191-203.
3. 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.
4. Levin ED, Rezvani AH. Nicotinic interactions with antipsychotic drugs, models of schizophrenia and impacts on cognitive function. *Biochem Pharmacol* 2007;74: 1182-91.
5. 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.
6. Kelly C, McCreadie R. Cigarette smoking and schizophrenia. *Adv Psychiatr Treat* 2000;6:5327-31.
7. Salokangas RK, Honkonen T, Stengård E, Koivisto AM, Hietala J. Cigarette smoking in long-term schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2006;21:219-23.
8. 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.
9. Malhotra N, Grover S, Chakrabarti S, Kulhara P. Metabolic syndrome in schizophrenia. *Indian J Psychol Med* 2013;35:227-40.
10. Holt RI, Peveler RC, Byrne CD. Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes. *Diabet Med* 2004;5:15-23.
11. Chhabra P, Chhabra SK. Effect of smoking on body mass index: a community-based study. *Natl J Community Med* 2011;2:325-30.
12. Dare S, Mackay DF, Pell JP. Relationship between smoking and obesity: a cross-sectional study of 499,504 middle-aged adults in the UK general population. *PLoS One* 2015;10:e0123579.
13. Dani JA. Roles of dopamine signaling in nicotine addiction. *Mol Psychiatry* 2003;8:255-6.
14. Chioloro A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr* 2008;87:801-9.
15. Mineur YS, Abizaid A, Rao Y, Salas R, DiLeone RJ, Gundisch D et al. Nicotine decreases food intake through activation of POMC neurons. *Science* 2011;332:1330-2.
16. 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.
17. 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.
18. Šarić M, Škunca M, Ortner Hadžiabdić M, Božikov V. Metabolički sindrom – novi pristup u definiranju i liječenju. *Farmaceutski glasnik* 2013;69:333-45.

19. Bajaj M. Nicotine and insulin resistance: when the smoke clears. *Diabetes* 2012;61:3078-80.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Kucerova J, Babinska Z, Horska K, Kotolova H. The common pathophysiology underlying the metabolic syndrome, schizophrenia and depression. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015;159:208-14.
24. Li Q, Du X, Zhang Y, Yin G, Zhang G, Walss-Bass C et al. The prevalence, risk factors and clinical correlates of obesity in Chinese patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2017;251:131-6.
25. Beigh SH, Jain S. Prevalence of metabolic syndrome and gender differences. *Bioinformation* 2012;8:613-6.
26. Pradhan AD. Sex differences in the metabolic syndrome: implications for cardiovascular health in women. *Clin Chem* 2014;60:44-52.
27. Varlamov O, Bethea CL, Roberts CT Jr. Sex-specific differences in lipid and glucose metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015;5:241.
28. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64:663-7.
29. Guo S, Chen DF, Zhou DF, Sun HQ, Wu GY, Haile CN et al. Association of functional catechol O-methyl transferase (COMT) Val108Met polymorphism with smoking severity and age of smoking initiation in Chinese male smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;190:449-56.
30. Bergman-Marković B, Maltar-Delija S. Metabolički sindrom u obiteljskoj medicini. *Medix – Specijalizirani medicinski dvomjesečnik* 2006;65:139-40.
31. Bergovec M, Reiner Z, Milčić D, Vražić H. Differences in risk factors for coronary heart disease in patients from continental and Mediterranean regions of Croatia. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:684-92.
32. Fišter K, Vuletić S, Kern J. Paving the way for personalised behaviourally based prevention of obesity: systematic search of the literature. *Coll Antropol* 2012;36:201-10.
33. Milanović SM, Ivanković D, Uhernik AI, Fister K, Peternel R, Vuletić S. Obesity--new threat to Croatian longevity. *Coll Antropol* 2012;36 Suppl 1:113-6.
34. Wehring HJ, Liu F, McMahon RP, Mackowick KM, Love RC, Dixon L et al. Clinical characteristics of heavy and non-heavy smokers with schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;138:285-9.
35. Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Maruyama N et al. Increased visceral fat and serum levels of triglyceride are associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal weight subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003;26:2341-4.
36. Nadalin S, Gudeljević M, Severec J, Rebić J, Kapović M, Buretić-Tomljanović A. Etiopatogeneza metaboličkog sindroma u shizofreniji – najnovije spoznaje. *Medicina Fluminensis* 2017;53:27-42.
37. 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.
38. 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.
39. Sagud M, Mihaljević-Peles A, Mück-Seler D, Pivac N, Vuksan-Cusa B, Brataljenović T et al. Smoking and schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2009;21:371-5.
40. McCreadie RG. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2003;183:534-9.
41. Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rojas 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.
42. Dipasquale S, Pariente CM, Dazzan P, Aguglia E, McGuire P, Mondelli V. The dietary pattern of patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2013;47:197-207.
43. Teng KT, Chang CY, Chang LF, Nesaratnam K. Modulation of obesity-induced inflammation by dietary fats: mechanisms and clinical evidence. *Nutr J* 2014;13:12.
44. 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.
45. Buretić-Tomljanović A, Giacometti J, Nadalin S, Rubesa G, Vulin M, Tomljanović D. *Psychiatr Danub* 2008;20:372-83.
46. Baik I, Shin C. Prospective study of alcohol consumption and metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1455-63.
47. Yan J, Hu C, Jiang F, Zhang R, Wang J, Tang S et al. Genetic variants of PLA2G6 are associated with Type 2 diabetes mellitus and triglyceride levels in a Chinese population. *Diabet Med* 2015;32:280-6.