

Vrsta poroda i komponente metaboličkog sindroma u bolesnika sa shizofrenijom koji ne primaju terapiju

The types of delivery and components of metabolic syndrome among patients with schizophrenia without therapy

Sergej Nadalin¹, Sanja Dević Pavlič^{2*}, Vjekoslav Peitl^{3,4}, Dalibor Karlović^{3,4}, Lena Zatković⁵, Alena Buretić-Tomljanović²

Sažetak. Cilj: Porod carskim rezom kontinuirano se povezuje s povećanim rizikom za pojavu komponenti metaboličkog sindroma kod ispitanika u općoj populaciji, dok su podatci za bolesnike sa shizofrenijom manjkavi i proturječni. U ovom smo istraživanju ispitali pridonosi li, i u kojoj mjeri, vrsta poroda vrijednostima indeksa tjelesne mase (ITM) te koncentracijama lipida i glukoze u plazmi na dvjema skupinama bolesnika sa shizofrenijom koji ne primaju terapiju: u bolesnika s prvom epizodom shizofrenije (N = 48) i u kroničnih bolesnika neadherentnih prema antipsihotičnoj terapiji (N = 83). **Ispitanici i metode:** Podatci o vrsti poroda i neadherentnosti prema antipsihotičnoj terapiji prikupljeni su iz autoanamneze i heteroanamneze. Određivanje ukupnog kolesterola, LDL kolesterola (engl. *low density lipoprotein cholesterol*), HDL kolesterola (engl. *high density lipoprotein cholesterol*), triglicerida i glukoze u plazmi realizirano je nakon 12-satnog gladovanja. **Rezultati:** Učestalost poroda carskim rezom iznosila je 8,4 %. Koncentracije triglicerida i vrijednosti ITM-a bile su značajno više u bolesnika rođenih carskim rezom u odnosu na bolesnike rođene vaginalnim porodom: 1,5 (0,6 – 4,3) vs. 1,1 (0,3 – 3,1); $z = -2,21$, $p = 0,027$. Vrsta poroda pridonosi s približno 3,3 % varijabilnosti koncentracija triglicerida. **Zaključci:** Naši rezultati upućuju da vrsta poroda utječe u manjoj mjeri na koncentracije triglicerida u plazmi u bolesnika sa shizofrenijom koji nisu na terapiji antipsihotičnim lijekovima. Porod carskim rezom predstavlja rizični čimbenik za povišene koncentracije triglicerida.

Ključne riječi: carski rez; glukoza u plazmi; indeks tjelesne mase; lipidi u plazmi; shizofrenija

Abstract. Aim: Delivery via caesarean section is repeatedly associated with an increased risk for components of metabolic syndrome among individuals from the general population, while data for patients with schizophrenia are scarce and contradictory. In this study, we aimed to investigate whether, and to what extent, the type of delivery contributes to body mass index (BMI) values and lipid and glucose concentrations among two groups of patients with schizophrenia without therapy: first-episode patients (N = 48), and chronic patients, nonadherent to antipsychotic medications (N = 83). **Patients and methods:** Information regarding antipsychotic nonadherence and type of delivery was obtained from anamnestic and heteroanamnestic data. Plasma total cholesterol, LDL cholesterol (*low density lipoprotein cholesterol*), HDL cholesterol (*high density lipoprotein cholesterol*), triglyceride and glucose levels were determined after a 12-hour fasting period. **Results:** The prevalence of delivery via caesarean section was 8.4 %. Triglyceride concentrations were significantly higher among patients born via cesarean section than among patients born via vaginal delivery 1.5 (0.6 – 4.3) vs. 1.1 (0.3 – 3.1); $z = -2.21$, $p = 0.027$. Type of delivery contributes by approximately 3.3 % to triglyceride concentration variability. **Conclusions:** Our results indicate that type of delivery influences to a smaller extent plasma triglyceride concentration among patients with schizophrenia without medication. Delivery via caesarean section represents a risk factor for increased triglyceride concentrations.

Key words: body mass index; caesarean section; glucose; lipids; schizophrenia

¹Odjel za psihijatriju, Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod, Hrvatska

²Zavod za medicinsku biologiju i genetiku, Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

³Klinika za psihijatriju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

⁴Hrvatsko katoličko sveučilište, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

⁵Bolnička ljekarna, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

***Dopisni autor:**

Doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlič, dipl. ing.
Zavod za medicinsku biologiju i genetiku,
Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet
Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka, Hrvatska
E-mail: sanja.devic@uniri.hr

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

UVOD

Podatci Svjetske zdravstvene organizacije ukazuju na kontinuirani porast učestalosti poroda carskim rezom na globalnoj razini. Danas se čak 21 % svih poroda dovršava carskim rezom, što je trostruko više nego prije tridesetak godina, kada je udio poroda carskih rezom iznosio svega 7 %¹. Visoka učestalost poroda carskim rezom prisutna je i u Republici Hrvatskoj – prema podacima iz izvješća Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za 2020. godinu, udio takvih poroda iznosio je 26,6 %².

Porod carskim rezom kontinuirano se povezuje s povećanim rizikom za pojavu komponenti metaboličkog sindroma u općoj populaciji, dok su podatci za shizofreniju manjkavi i proturječni. Razvoju metaboličkog sindroma u shizofreniji ponajviše pridonosi upotreba antipsihotičnih lijekova, posebice tzv. atipičnih antipsihotika, koji danas predstavljaju temelj farmakoterapije shizofrenije.

Istraživanja upućuju da porod carskim rezom, između ostalog, povećava rizik za pojavu komponenti metaboličkog sindroma u općoj populaciji, kao što su pretilost, dijabetes i dislipidemija³⁻⁸. Nekoliko metaanaliza koje obuhvaćaju veći broj studija provedenih na 30 različitih svjetskih populacija s područja Europe, SAD-a, Azije i Australije upućuje da porod carskim rezom predstavlja rizični čimbenik za prekomjernu tjelesnu masu i pretilost tijekom života^{4,5} te da pozitivno korelira s pojavom pretilosti⁸ i dijabetesa u djetinjstvu³. Nadalje, opaženo je da takva vrsta poroda pogoduje pojavi inzulinske rezistencije u adolescenata⁷, kao i da pozitivno korelira s višim koncentracijama ukupnog kolesterola, LDL kolesterola (engl. *low density lipoprotein cholesterol*) i apolipoproteina B u mladih odraslih ispitanika⁶.

Najvjerojatniji mehanizam kojim bi porod carskim rezom mogao pridonijeti riziku za pojavu pretilosti, dijabetesa i dislipidemija uključuje različit sastav mikroorganizama koji nastanjuju crijeva (tzv. crijevna mikrobiota) osoba rođenih takvim porodom^{7,9,10}. Naime, tijekom poroda carskim rezom novorođenče nije izloženo majčinim vaginalnim i crijevnim bakterijama te u crijevnoj mikrobioti

posjeduje manje specifičnih bakterija kao što su *Bifidobacteria* i *Bacteroides* za koje se pokazalo da negativno djeluju na nastanak pretilosti. Navedene bakterije povećavaju produkciju kratko-lančanih masnih kiselina koje, čini se, inhibiraju pojačanu akumulaciju masnog tkiva, pojačavaju osjetljivost tkiva na inzulin, a posjeduju i protuupalni učinak⁹⁻¹¹. Poznato je da je pojačano stanje upale u organizmu implicirano u pretilosti, rezistenciji na inzulin i metaboličkom sindromu¹²⁻¹⁵.

Implikacije poroda carskim rezom istražene su i u shizofreniji¹⁶⁻¹⁹. Pojedina istraživanja upućuju da porod carskih rezom može biti povezan s ranijom dobi nastupa te bolesti, iako rezultati studija nisu ujednačeni^{16,19}. Inače, Fond i sur.¹⁹ nedavno su usporedili veći broj značajki shizofrenije između bolesnika koji su rođeni vaginalnim porodom i carskim rezom. Njihovi rezultati pak nisu pokazali značajnu povezanost vrste poroda s dobi nastupa bolesti, a nije pronađena niti povezanost vrste poroda s težinom simptoma ocjenske ljestvice PANSS-a (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*). Ipak, rezultati upućuju da bolesnici rođeni carskim rezom mogu manifestirati slabije pre-morbidno intelektualno funkcioniranje u usporedbi s bolesnicima koji su rođeni vaginalnim porodom. Potrebno je istaknuti da je istraživanje Fonda i sur.¹⁹ jedino koje je do sada ispitalo povezanost komponenti metaboličkog sindroma s vrstom poroda u shizofreniji, a od komponenti metaboličkog sindroma u obzir je uzeta isključivo pretilost. Iznenađujuće, pronašli su da su bolesnici sa shizofrenijom rođeni carskim rezom imali značajno niže vrijednosti indeksa tjelesne mase (ITM), kao i značajno niže vrijednosti opsega struka, u odnosu na skupinu bolesnika rođenu vaginalnim porodom.

Literaturni podatci upućuju na visoku učestalost metaboličkog sindroma u bolesnika sa shizofrenijom, koja varira od 11 % pa čak do 69 %, što je barem dvostruko više nego u općoj populaciji²⁰⁻²². Metabolički se sindrom smatra glavnim čimbenikom rizika za kardiovaskularne bolesti, koje uz visoku stopu samoubojstava u najvećoj mjeri pridonose skraćenom životnom vijeku bolesnika sa shizofrenijom^{20,21}. Poznato je da razvoju metaboličkog sindroma u shizofreniji ponajviše pridonosi upotreba antipsihotičnih lijekova, posebice

tzv. atipičnih antipsihotika, kao što su klopazipin i olanzapin, a koji danas predstavljaju temelj farmakoterapije shizofrenije^{22,23}.

Istraživanje potencijalnih čimbenika povezanih s etiopatogenezi metaboličkog sindroma u bolesnika sa shizofrenijom koji ne uzimaju antipsihotične lijekove, kao što je porod carskim rezom, od kliničkog je značaja prilikom propisivanja antipsihotičnih lijekova, a i kako bi se razvile odgovarajuće preventivne mjere vezane uz metabolički sindrom u shizofreniji. U skladu s time, cilj ovog istraživanja bio je ispitati pridonosi li, i u kojoj mjeri, vrsta poroda komponentama metaboličkog sindroma: vrijednostima ITM-a, kao približnog pokazatelja prekomjerne tjelesne mase i pretilosti te koncentracijama lipida i glukoze u plazmi, u bolesnika sa shizofrenijom koji nisu na terapiji antipsihotičnim lijekovima. U istraživanje smo uključili dvije skupine takvih bolesnika: bolesnike s prvom epizodom shizofrenije i kronične bolesnike, koji su bili neadherentni, u odgovarajućem vremenskom periodu, prema antipsihotičnoj terapiji.

ISPITANICI I METODE

U istraživanje je uključen 131 bolesnik; među njima je bilo 48 (36,6 %) bolesnika s prvom epizodom shizofrenije te 83 (64,4 %) kronična bolesnika. Demografske i kliničke značajke bolesnika prikazane su u Tablici 1. Svi su bolesnici bili hospitalizirani na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, Zagreb, u periodu između 2015. i 2019. godine. Etičko povjerenstvo ustanove prethodno je odobrilo istraživanje.

Dijagnozu shizofrenije potvrdila su dva specijalista psihijatrije prema DSM-V klasifikaciji (engl. *Diagnostic and statistical manual for mental disorders*; DSM-V). Dob pri prvoj hospitalizaciji zbog psihotičnog ponašanja u sklopu koje je dijagnoza postavljena, uzeta je u obzir kao približna dob početka bolesti, a evaluacija ocjenске ljestvice PANSS-a provedena je u akutnoj fazi bolesti tijekom posljednje hospitalizacije. Podatci o vrsti poroda i neadherentnosti prema antipsihotičnoj terapiji prikupljeni su iz autoanamneze i heteroanamneze. Neadherentnim bolesnicima smatrani su oni bolesnici koji nisu uzimali peroralne

Tablica 1. Demografske i kliničke značajke ispitanika

Muškarci/žene	69/62
Dob (godine)	34 (18 – 71)
Dob pri prvoj hospitalizaciji (godine)	26 (14 – 57)
Zbroj ukupnih simptoma PANSS-a	98 (63 – 159)
Bolesnici s prvom epizodom/kronični bolesnici	48/83
Vaginalni porod/porod carskim rezom	120/11
Pušači/nepušači	72/59
Ukupni kolesterol (mmol/L)	4,4 (2,7 – 8,4)
LDL kolesterol (mmol/L)	2,7 (1,3 – 6,7)
HDL kolesterol (mmol/L)	1,1 (0,4 – 2,0)
Trigliceridi (mmol/L)	1,1 (0,3 – 4,3)
Glukoza (mmol/L)	5,3 (3,4 – 13,4)
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	23,8 (17,4 – 40,8)

PANSS = engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*

antipsihotične lijekove mjesec dana ili više, a pri tome, također, nisu bili na dugodjelujućim depo antipsihotičnim preparatima.

Uzorci krvi (5 ml), uz dodatak EDTA (engl. *ethylenediaminetetraacetic acid*; EDTA) izvađeni su svakom bolesniku venepunkcijom u ranim jutarnjim satima, a svi su bolesnici bili natašte 12 sati prije uzimanja krvi. U određivanju koncentracije različitih vrsta lipida: ukupni kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol (engl. *high density lipoprotein cholesterol*) i trigliceridi te glukoze korišten je biokemijski analizator Abbott Architect c8000. Određivanje ITM-a napravljeno je prema sljedećoj formuli: $ITM = m/h^2$, pri čemu m označava tjelesnu masu osobe u kilogramima, a h^2 visinu u metrima.

Statistička obrada podataka

Kao mjere središnjice i raspršenja korišteni su medijan i interkvartilno raspršenje. Pomoću Mann-Whitney U testa testirane su razlike u koncentracijama lipida i glukoze u plazmi te vrijednostima ITM-a između bolesnika rođenih vaginalnim porodom i carskim rezom. Korištenjem multiple regresijske analize ispitali smo u kojoj mjeri vrsta poroda pridonosi varijabilnosti koncentracija triglicerida kako bismo isključili mogući učinak dobi, spola, pušenja, broja psihotičnih epizoda i ITM-a na vrijednosti triglicerida²⁴⁻³⁰. Navedene smo parametre uključili kao nezavisne varijable (prediktore) u regresijsku analizu. Statistička obrada podataka

izvedena je pomoću računalnog programa Statistica for Windows, inačica 13, (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA), a p vrijednosti manje od 0,05 ($p < 0,05$) uzete su u obzir kao značajne.

REZULTATI

Svega jedanaest od sto trideset i jednog bolesnika (8,4 %) rođeno je carskim rezom (Tablica 1). Nije nađena značajna razlika u učestalosti poroda carskim rezom između bolesnika s prvom epizodom shizofrenije i kroničnih bolesnika (podatci nisu prikazani).

Značajne varijacije ovisno o vrsti poroda nađene su samo za vrijednosti triglicerida, koje su bile više u bolesnika rođenih carskim rezom u odnosu na bolesnike rođene vaginalnim porodom: 1,5 (0,6 – 4,3) vs. 1,1 (0,3 – 3,1); $z = -2,21$, $p = 0,027$ (Tablica 2). Multipla regresijska analiza potvrdila je da je vrsta poroda značajan prediktor vrijednosti triglicerida te da pridonosi varijabilnosti njihove koncentracije s približno 3,3 % (promjena $R^2 = 0,033$). U gotovo jednakoj mjeri, od približno 3,2 %, varijabilnosti koncentracija triglicerida pridonosi dob ispitanika, dok je doprinos spola i ITM-a nešto veći i iznosi približno 11,1 %, odnosno 5,8 % (Tablica 3). Negativne vrijednosti β koeficijenta za spol upućuju na više koncentracije triglicerida u muškaraca.

RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Literaturni podatci upućuju na svega jedno istraživanje koje je ispitalo moguću povezanost vrste poroda s komponentama metaboličkog sindroma u bolesnika sa shizofrenijom. Od komponenti metaboličkog sindroma u navedenom je istraživanju uzeta u obzir jedino pretilost, a istraživanje je provedeno na populaciji bolesnika koja je uzimala antipsihotične lijekove¹⁹. Osim s vrijednostima ITM-a, kao okvirnim pokazateljem prekomjerne tjelesne mase i pretilosti, u našem je istraživanju ispitana povezanost vrste poroda s koncentracijama lipida i glukoze u plazmi. U istraživanju su sudjelovali bolesnici koji nisu uzimali antipsihotične lijekove: bolesnici s prvom epizodom shizofrenije kojima nikada nije propisana antipsihotična terapija te kronični bolesnici koji su prema njoj bili neadherentni. Rezultati našeg istraživanja upućuju na značajno više koncentracije triglicerida u bolesnika rođenih carskim rezom u usporedbi s bolesnicima koji su rođeni vaginalnim porodom (Tablica 2). Ipak, koncentracije triglicerida u bolesnika rođenih carskim rezom nalazile su se unutar referentnih vrijednosti za hrvatsku populaciju^{31,32}, a doprinos vrste poroda koncentraciji triglicerida od približno 3,3 % je slab (Tablica 3).

Tablica 2. Koncentracije lipida, glukoze i vrijednosti indeksa tjelesne mase u bolesnika rođenih vaginalnim porodom i carskim rezom

	Ukupni kolesterol	LDL kolesterol	HDL kolesterol	Trigliceridi	Glukoza	Indeks tjelesne mase
Vaginalni porod (N = 120)	4,4 (2,7 – 8,4)	2,7 (1,3 – 6,7)	1,2 (0,4 – 2,0)	1,1 (0,3 – 3,1)	5,3 (3,4 – 13,4)	23,8 (17,4 – 40,8)
Porod carskim rezom (N = 11)	4,4 (3,3 – 6,0)	2,8 (1,8 – 3,6)	1,0 (0,8 – 1,4)	1,5 (0,6 – 4,3)	4,9 (4,3 – 8,0)	23,9 (21,4 – 40,3)
	$z = 0,16$ $p = 0,875$	$z = -0,20$ $p = 0,837$	$z = 1,86$ $p = 0,064$	$z = -2,21$ $p = 0,027$	$z = 0,97$ $p = 0,332$	$z = -1,65$ $p = 0,098$

Tablica 3. Multipla regresijska analiza za koncentracije triglicerida u odnosu na vrstu poroda i ostale testirane nezavisne varijable

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla ^a	β	Promjena R^2	F^b	p
Trigliceridi	Spol	-0,30	0,111	14,24	<0,001
	Indeks tjelesne mase	0,19	0,058	7,82	0,006
	Dob	0,21	0,032	4,56	0,034
	Vrsta poroda	0,19	0,033	4,81	0,030

^a Nezavisne varijable: vrsta poroda, dob, spol, broj psihotičnih epizoda, pušenje i indeks tjelesne mase

^b Kriteriji za ulazak i izlazak nezavisne varijable iz regresijske jednadžbe: F za ulazak = 4,0, F za izlazak = 1,0

Naši rezultati koji upućuju na nepostojanje značajne povezanosti poroda carskim rezom s vrijednostima ITM-a, ne podudaraju se s rezultatima istraživanja Fonda i sur.¹⁹ u kojem su pronađene niže vrijednosti ITM-a, kao i niže vrijednosti opsega struka u bolesnika rođenih carskim rezom. Navedena razlika mogla bi proizlaziti iz činjenice da ispitanici uključeni u naše istraživanje aktualno nisu uzimali antipsihotične lijekove dok su u istraživanju Fonda i sur.¹⁹ ispitanici bili barem četiri tjedna na stabilnoj antipsihotičnoj terapiji. Inače, istraživanja na bolesnicima sa shizofrenijom upućuju na modulatoreni učinak antipsihotičnih lijekova na crijevnu mikrobiotu, pri čemu je opaženo da navedeni lijekovi mogu smanjiti, ali i povećati broj bakterija *Bifidobacteria* i *Bacteroides*^{33,34}. Budući da su osobe rođene carskim rezom sklonije infekcijama, posebice u djetinjstvu, interakcija između antibiotika i antipsihotičnih lijekova također bi mogla biti od važnosti u determinaciji sastava crijevne mikrobiote^{19,35}. Nadalje, u našem istraživanju opažena pozitivna povezanost između poroda carskim rezom i viših vrijednosti triglicerida u plazmi, dok je u istraživanju na ispitanicima iz opće danske populacije pronađena pozitivna povezanost za koncentracije ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i apolipoproteina B⁶. Mišljenja smo da bi ova razlika, barem donekle, mogla proizlaziti iz razlike u dobi ispitanika – u danskoj studiji ispitanici su bili stari 20 godina, dok je medijan dobi ispitanika uključenih u našu studiju iznosio 34 godine (Tablica 1). Naime, poznato je da s porastom dobi ispitanika dolazi do povećanja količine abdominalnog (visceralnog) masnog tkiva koje ujedno pridonosi povećanoj proizvodnji triglicerida³⁶.

Prehrambene navike, koje nisu uzete u obzir u ovom istraživanju, mogle bi, također, utjecati na komponente metaboličkog sindroma, posebice u skupini kroničnih bolesnika. Literaturni podatci upućuju da bolesnici sa shizofrenijom prehranom unose značajno manje vlakana, folata, polinezasićenih masnih kiselina (engl. *Polyunsaturated fatty acid*; PUFA), posebice n-3 PUFA, kao i mononezasićenih masnih kiselina (engl. *Monounsaturated fatty acid*; MUFA), a više zasićenih masti i kalorija³⁷⁻³⁹. Poznato je da zasićene masne kiseline potiču nastanak upalnog odgovora, dok MUFA

i pojedini metaboliti n-3 PUFA, s druge strane, imaju važnu ulogu u suzbijanju upalnih procesa u organizmu⁴⁰⁻⁴². Unatoč tome što kronični bolesnici u našem istraživanju aktualno nisu uzimali antipsihotične lijekove, ne može se isključiti mogućnost da je uzimanje antipsihotičnih lijekova u ranijem vremenskom periodu rezultiralo kumulativnim rizičnim učinkom na komponente metaboličkog sindroma.

Zaključno, rezultati našeg istraživanja pokazuju da vrsta poroda utječe, u manjoj mjeri, na kon-

U ovom smo istraživanju ispitali pridonosi li, i u kojoj mjeri, vrsta poroda vrijednostima indeksa tjelesne mase te koncentracijama lipida i glukoze u plazmi na dvjema skupinama bolesnika sa shizofrenijom koji ne primaju terapiju: u bolesnika s prvom epizodom shizofrenije (N = 48) i u kroničnih bolesnika neadherentnih prema antipsihotičnoj terapiji (N = 83). Pronašli smo da su koncentracije triglicerida bile značajno više u bolesnika rođenih carskim rezom u odnosu na bolesnike rođene vaginalnim porodom. Vrsta poroda pridonosi varijabilnosti koncentracija triglicerida s približno 3,3 %.

centracije triglicerida u plazmi u bolesnika sa shizofrenijom koji nisu na terapiji antipsihotičnim lijekovima. Pri tome bi bolesnici rođeni carskim rezom mogli i prije nego započnu s antipsihotičnom terapijom imati veći rizik za povišene vrijednosti triglicerida u plazmi u odnosu na bolesnike rođene vaginalnim porodom. Shodno tome, kod bolesnika rođenih carskim rezom došlo bi u obzir razmotriti propisivanje antipsihotičnih lijekova koji u manjoj mjeri povisuju trigliceride u plazmi. Navedena bi skupina bolesnika, također, zahtijevala češće kontrole triglicerida, a moguće i drugih metaboličkih parametara, nakon uvođenja antipsihotične terapije.

Malen uzorak ispitanika, nebalansiran broj bolesnika rođenih vaginalnim porodom i carskim rezom, kao i činjenica da su podatci o neadherentnosti prema antipsihotičnoj terapiji prikupljeni iz anamneze i heteroanamneze, a ne mjerenjem koncentracije lijekova u plazmi, predstavljaju važne nedostatke ovog istraživanja. Ispitivanje ostalih parametara metabolizma glukoze (poput, primjerice, osjetljivosti tkiva na inzulin i toleranci-

je glukoze)⁴³, 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.)^{44,45} uz kontrolu prehrambenih navika³⁷⁻³⁹ mogli bi biti od važnosti u idućim istraživanjima.

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

LITERATURA

- Betran AP, Ye J, Moller AB, Souza JP, Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Glob Health* 2021;6:5671.
- Hzzj.hr [Internet]. Zagreb: Porodi u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj 2020. Godine. c2020 [cited 16 July 2021]. Available from: https://www.hzzj.hr/wp-content/uploads/2021/07/PORODI_2020.pdf.
- Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* 2008;51:726-735.
- Li HT, Zhou YB, Liu JM. The impact of cesarean section on offspring overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:893-899.
- Darmasseelane K, Hyde MJ, Santhakumaran S, Gale C, Modi N. Mode of delivery and offspring body mass index, overweight and obesity in adult life: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:87896.
- Hansen S, Halldorsson TI, Olsen SF, Rytter D, Bech BH, Granström C et al. Birth by cesarean section in relation to adult offspring overweight and biomarkers of cardiometabolic risk. *Int J Obes (Lond)* 2018;42:15-19.
- Mínguez-Alarcón L, Rifas-Shiman SL, Mitchell C, Sordillo J, Aris IM, Hivert MF et al. Cesarean delivery and metabolic health and inflammation biomarkers during mid-childhood and early adolescence. *Pediatr Res* 2021;10:1038.
- Kuhle S, Tong OS, Woolcott CG. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16:295-303.
- Bokan M, Hauser G. Debljina i mikrobiota. *Medicus* 2018;27:21-27.
- Machate DJ, Figueiredo PS, Marcelino G, Guimarães RCA, Hiane PA, Bogo D et al. Fatty Acid Diets: Regulation of gut microbiota composition and obesity and its related metabolic dysbiosis. *Int J Mol Sci* 2020;21:4093.
- Zhou H, Sun L, Zhang S, Zhao X, Gang X, Wang G. The crucial role of early-life gut microbiota in the development of type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2021;58:249-265.
- Šarić M, Škunca M, Ortner Hadžiabdić M, Božikov V. Metabolički sindrom – novi pristup u definiranju i liječenju. *Farmaceutski glasnik* 2013;69:333-345.
- Stepien M, Stepien A, Wlazel RN, Paradowski M, Rizzo M, Banach M et al. Predictors of insulin resistance in patients with obesity: a pilot study. *Angiology* 2014;65:22-30.
- 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;159:208-214.
- Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci* 2017;13:851-863.
- Verdoux H, Geddes JR, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM et al. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry* 1997;154:1220-1227.
- Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080-1092.
- O'Neill SM, Curran EA, Dalman C, Kenny LC, Kearney PM, Clarke G et al. Birth by caesarean section and the risk of adult psychosis: a population-based cohort study. *Schizophrenia Bull* 2016;42:633-641.
- Fond G, Bulzacka E, Boyer L, Llorca PM, Godin O, Brunel L et al. Birth by cesarean section and schizophrenia: results from the multicenter FACE-SZ data-set. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017;267:587-594.
- Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005;150:1115-1221.
- 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.
- Papanastasiou E. Interventions for the metabolic syndrome in schizophrenia: a review. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012;3:141-162.
- Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:64-77.
- Neki NS. Lipid profile in chronic smokers – a clinical study. *J Ind Acad Clin Med* 2002;3:51-54.
- Ko GT, Wai HP, Tang JS. Effects of age on plasma glucose levels in non-diabetic Hong Kong Chinese. *Croat Med J* 2006;47:709-713.
- Beigh SH, Jain S. Prevalence of metabolic syndrome and gender differences. *Bioinformation* 2012;8:613-6.
- Pradhan AD. Sex differences in the metabolic syndrome: implications for cardiovascular health in women. *Clin Chem* 2014;60:44-52.
- Varlamov O, Bethea CL, Roberts CT Jr. Sex-specific differences in lipid and glucose metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015;5:241.
- Chouinard VA, Pingali SM, Chouinard G, Henderson DC, Mallya SG, Cypess AM et al. Factors associated with overweight and obesity in schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorders. *Psychiatry Res* 2016;237:304-310.
- Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients* 2013;5:1218-1240.

31. Bergman-Marković B, Maltar-Delija S. Metabolički sindrom u obiteljskoj medicini. *Medix* 2006;65:139-140.
32. 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;120:684-692.
33. Kang D, Li S, Liu C, Wu R. Gut microbiota and antipsychotics induced metabolic alteration. *Glob Clin Transl Res* 2019;1:131-144.
34. Liu JCW, Gorbovskaya I, Hahn MK, Müller DJ. The gut microbiome in schizophrenia and the potential benefits of prebiotic and probiotic treatment. *Nutrients* 2021;13:1152.
35. Hoang DM, Levy EI, Vandenplas Y. The impact of Caesarean section on the infant gut microbiome. *Acta Paediatr* 2021;110:60-67.
36. Huang CY, Huang HL, Yang KC, Lee LT, Yang WS, Huang KC et al. Serum triglyceride levels independently contribute to the estimation of visceral fat amount among nondiabetic obese adults. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:965.
37. 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.
38. Amani R. Is dietary pattern of schizophrenia patients different from healthy subjects? *BMC Psychiatry* 2007;7:15.
39. Dipasquale S, Pariante CM, Dazzan P, Aguglia E, McGuire P, Mondelli V. The dietary pattern of patients with schizophrenia: a systematic review. *J Psychiatr Res* 2013;47:197-207.
40. 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;20:372-383.
41. 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.
42. 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.
43. 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;32:280-286.
44. Wells JC, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child* 2006;91:612-617.
45. Mance D, Nadalin S, Lekić A, Ružić Baršić A. Stabilni izotopi 2H i 18O u dijagnostici i istraživanju pretilosti. *Med Flum* 2015;51:230-442.