

Povezanost psihičkih i somatskih simptoma u shizofreniji – rane intervencije

Connection Between Psychological and Somatic Symptoms in Schizophrenia – Early Intervention

IGOR FILIPČIĆ^{1,2,3}, IVONA ŠIMUNOVIĆ FILIPČIĆ^{2,4}, PETRA FOLNEGOVIĆ GROŠIĆ^{2,4}

¹Klinika za psihijatriju „Sveti Ivan“, Zagreb; ²Fakultet dentalne medicine i zdravstva, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku; ³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; ⁴Klinika za psihijatriju i psihološku medicinu, KBC Zagreb

SAŽETAK _____ Shizofrenija je psihički poremećaj koji sve više shvaćamo kao sistemski poremećaj. Osobe oboljele od shizofrenije, osim niza psihičkih simptoma, suočavaju se s povećanim rizikom obolijevanja od kroničnih tjelesnih bolesti i multimorbiditeta. Očekivani životni vijek muškaraca oboljelih od shizofrenije kraći je i do 20 godina, a žena do 15 godina u odnosu na opću populaciju. Razlika u stopi smrtnosti između ovih dviju skupina nastavlja rasti. Neprihvatljivo visoka smrtnost oboljelih od shizofrenije ukazuje na diskriminaciju oboljelih, a 60 % smrti u oboljelih uzrokovano je upravo kroničnim tjelesnim bolestima i zaraznim bolestima od čega najveći udio otpada na kardiovaskularne bolesti i malignome povezane s pretilošću. Iako je povezanost između shizofrenije i tjelesnih bolesti prepoznata dulje od stoljeća, u praksi se često zanemaruje tjelesno zdravlje oboljelih. Da bi se smanjila stopa smrtnosti i invaliditeta, potrebno je više pažnje posvetiti prevenciji i ranoj dijagnostici tjelesnih bolesti kod osoba oboljelih od shizofrenije. Ključno je pružiti brzu i učinkovitu tjelesnu skrb od pojave prvih psihotičnih simptoma. Integrirani pristup i suradnja među svim pružateljima zdravstvenih usluga trebaju postati standard u kliničkoj praksi.

KLJUČNE RIJEČI: shizofrenija, tjelesno zdravlje, kronične tjelesne bolesti, multimorbiditet

SUMMARY _____ Schizophrenia is a serious mental disorder that is increasingly understood as a systemic disorder. In addition to mental suffering, individuals with schizophrenia face an increased risk of chronic physical illnesses and multimorbidity. The expected lifespan of men with schizophrenia is shorter by up to 20 years, and for women by up to 15 years compared to the general population. The mortality rate difference between these two groups continues to grow. The unacceptably high mortality of those with schizophrenia points to discrimination against these individuals, while deaths in those affected are caused by chronic physical diseases and infectious diseases, with the largest proportion being due to cardiovascular diseases and obesity-related malignancies. Although the connection between schizophrenia and physical illnesses has been recognized for over a century, the physical health of these patients is often overlooked in practice. To reduce the mortality and disability rate, more attention needs to be given to the prevention and early diagnosis of physical diseases in individuals with schizophrenia. It is crucial to provide fast and effective physical care from the onset of the first psychotic symptoms. An integrated approach and collaboration among all healthcare providers should become the standard in clinical practice.

KEY WORDS: schizophrenia, physical health, chronic physical illness, multimorbidity

→ Uvod

Spoznaja o lošem tjelesnom zdravlju oboljelih od shizofrenije stara je već više od stoljeća, ali unatoč svim dokazima do danas nije došlo do zadovoljavajuće implementacije prevencije i liječenja kroničnih tjelesnih bolesti (KTB) u svakodnevnu kliničku praksu (1). Danas je jasno da su upravo KTB, koje je moguće prevenirati i/ili učinkovito liječiti, glavni uzrok prerane smrti bolesnika oboljelih od shizofrenije (1). Oko 60 % smrti u oboljelih uzrokovano je upravo KTB-om i zaraznim bolestima od čega najveći udio otpada na kardiovaskularne bolesti (KV) i malignome povezane s pretilošću (1). Očekivani životni vijek muškaraca oboljelih od shizofre-

nije kraći je i do 20 godina, a žena do 15 godina u odnosu na opću populaciju. Unatoč sve većem broju recentnih istraživanja vezanih uz ovu temu te napretka u zdravstvu i medicini, poboljšanje tjelesnog zdravlja oboljelih od shizofrenije nije pratilo isti trend kao u općoj populaciji (1, 2). Recentna literatura naglašava kako su trendovi upravo suprotni, ne samo da postoji jasan jaz u mortalitetu između oboljelih od shizofrenije i opće populacije već se on i povećava (1). Ova utvrđena neprihvatljivo visoka smrtnost oboljelih od shizofrenije ukazuje na diskriminaciju oboljelih, što se opravdano može smatrati kršenjem temeljnih ljudskih prava, tj. prava na zdravlje (1). Nedavna pandemija COVID-19 dodatno je usmjerila fokus

na problem lošega tjelesnog zdravlja oboljelih od shizofrenije i ostalih teških duševnih poremećaja. Tijekom pandemije brojna su istraživanja utvrdila povećanu učestalost infekcije COVID-19 u oboljelih, veći rizik od razvoja kompliciranih oblika COVID-19 te veće stope smrtnosti u usporedbi s općom populacijom, što se uglavnom pripisuje povećanoj prisutnosti KTB-a i kroničnih tjelesnih multimorbiditeta (KTM) u ovoj populaciji (3). Istovremeno, psihijatrijske su usluge tijekom pandemije COVID-19 širom svijeta bile smanjene samo na pružanje hitne skrbi, što je dovelo do značajnog smanjenja pristupa liječenju (4).

U našem recentnom istraživanju provedenom u Republici Hrvatskoj 49,5 % oboljelih od shizofrenije bolovalo je i od neke kronične tjelesne bolesti, dok je njih 22,6 % imalo kronični tjelesni multimorbiditet (5). Također smo pronašli da je u mlađih bolesnika sa psihotičnim poremećajem prevalencija KTB-a bila značajno veća nego u općoj populaciji (6). Dokazi u literaturi ukazuju da kronične tjelesne bolesti mogu negativno utjecati na ishode liječenja shizofrenije i ostalih psihotičnih poremećaja, ali znanstvena istraživanja toga predmeta još su uvijek rijetka i često kontradiktorna (1, 7). Postoje dokazi o negativnom utjecaju KTB-a i KTM-a na pogoršanje psihoze i povećanje rizika od relapsa bolesti, učestalijih i duljih hospitalizacija, pogoršanja negativnih simptoma, niže kvalitete života, slabijega tjelesnog funkcioniranja, većih izgleda za usamljenost i veće socioekonomske deprivacije (5, 7). Cilj je ovog članka još jednom ukazati na važnost brige za tjelesno zdravlje oboljelih od shizofrenije.

Kardiovaskularne bolesti

Jedna od tri smrti u populaciji oboljelih od psihotičnih poremećaja uzrokovana je kardiovaskularnom bolešću (KVB), a od toga više od pola ishemijskom bolešću srca (8). Unatoč dokazano visokoj smrtnosti od KVB-a istraživanja ukazuju na značajnu poddijagnosticiranost KVB-a prije smrti (OI = 1,66; 95 % IP 1,39 – 1,98) (8). Značajan je problem činjenica da je poddijagnosticiranost posebno izražena u najmlađih dobni skupina (9). U odnosu na opću populaciju u oboljelih od shizofrenije rizik razvoja kardiovaskularne bolesti povećan je između 1,2 i 3,6 puta. Ovaj ukupno povećani kardiovaskularni rizik uključuje: povećan rizik moždanog udara (do RR = 1,71, 95 % IP 1,19 – 2,46) i srčano zatajenje (RR = 1,81, 95 % IP 1,42 – 2,29), ali ne i koronarnu bolest srca (RR = 1,20, 95 % IP 0,93 – 1,53) (1).

Brojni različiti mehanizmi povezanosti KVB-a i psihotičnih poremećaja upućuju da se ovi poremećaji mogu i međusobno uzrokovati. Vjerojatni mehanizmi su: bihevioralni, vezani uz liječenje, biološki, psihološki, genetski i epigenetski (1, 2). Promjenjivi čimbenici rizika povezani sa životnim stilom, kao što su pušenje, nezdrava prehrana, neaktivnost, sjedilački način života, zlouporaba alkohola i ostalih sredstava ovisnosti,

jasno su povezani s povećanim kardiometaboličkim rizikom, ali i s drugim aspektima tjelesnoga zdravlja (1). Smatra se da na povećanje rizika utječe i nedostatak emocionalne i socijalne podrške, siromaštvo te nezadovoljavajuća prevencija i zdravstvena zaštita (1, 10).

Primjena psihotropnih lijekova ima značajan učinak na kardiovaskularni sustav (1). Antipsihotici su zbog dokazane djelotvornosti u prevenciji psihotične epizode temelj farmakološkoga liječenja psihotičnih poremećaja, ali njihova se primjena ovisno o mehanizmu djelovanja razlikuje i prema učinku na kardiovaskularni sustav (1). Različite skupine antidepresiva koji se uvode u liječenje i kod ovih bolesnika mogu također izazvati različite kardiološke nuspojave (1). U literaturi se mogu naći kontradiktorni dokazi povezanosti psihotičnih poremećaja i hipertenzije, kao najučestalijeg KVB-a. Mnoga su istraživanja pronašla značajan rizik od hipertenzije u premorbidnoj fazi shizofrenije u odnosu na kontrolnu skupinu (11). Neadekvatno prepoznavanje i liječenje hipertenzije u oboljelih od shizofrenije također je potvrđeno u brojnim istraživanjima. Iako su antipsihotici jasno povezani s povećanjem indeksa tjelesne mase i pretilošću, njihov učinak na povećanje krvnoga tlaka manje je izražen od očekivanoga, što je vjerojatno rezultat blokade alfa-1 receptora koja uzrokuje sniženje krvnoga tlaka. Ipak, oboljeli od shizofrenije češće zadovoljavaju kriterije za hipertenziju u sklopu metaboličkog sindroma u odnosu na opću populaciju što je zamijećeno i u bolesnika neliječenih antipsihoticima (24,3 %), u prvoj psihotičnoj epizodi (30,4 %) te kroničnim fazama shizofrenije (39,7 %) (1, 12). Povezanost antipsihotika i metaboličkog sindroma koji je značajan čimbenik kardiovaskularnoga rizika, dobro je utvrđena. Različiti antidepresivi, ovisno o mehanizmu djelovanja i receptorskomu profilu, također imaju različit utjecaj na krvni tlak (1). Produljenje QTc intervala s rizikom napredovanja do *Torsades de Pointes*, koja može dovesti do iznenadne srčane smrti, moguća je opasna nuspojava nekih antipsihotika, tricikličkih antidepresiva i selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (1). Epidemiološke studije ukazuju na povećan rizik iznenadne srčane smrti koja se također povezuje i s ostalim promjenjivim i nepromjenjivim čimbenicima rizika, dok se 20 % smrtnosti oboljelih od psihotičnih poremećaja može pripisati iznenadnoj srčanoj smrti koja je povezana s primjenom antipsihotika prve i druge generacije te je ovisna o dozi primijenjenoga antipsihotika (1). Psihofarmaci također mogu utjecati na smanjenje varijabilnosti srčane frekvencije (engl. *heart rate variability*, HRV), a poznato je da je snižena varijabilnost značajan prediktor kardiovaskularnih događaja. Potencijalno ozbiljne kardiovaskularne nuspojave klopazina su miokarditis (incidencija tijekom prva dva mjeseca od uvođenja klopazina 0,03 % – 1,00 %) i kardiomiopatija (incidencija od 0,06 % tijekom prve godine liječenja, odnosno 0,12 % tijekom prve dvije go-

dine) (1). Nadalje, neki antipsihotici mogu povećavati rizik od kortikalne venske tromboze ili plućne embolije. Mogući su biološki mehanizmi: pojačana agregacija trombocita, povišena koncentracija antikardiolipinskih antitijela te pogoršanje venske staze (13).

Većina rezultata istraživanja kardiovaskularnih rizika u oboljelih s prvom psihotičnom epizodom ukazuje na povećan rizik već u ranim fazama bolesti, pa i prije pojave prve epizode te u bliskih srodnika osoba sa psihotičnim poremećajima, što ukazuje na mogućnost da psihoza i KVB u podlozi mogu imati zajedničke obiteljske faktore rizika (14). Zajedničku genetsku podlogu potvrđuje i recentna literatura o zajedničkim lokusima shizofrenije, teških psihičkih poremećaja i kardiovaskularnih bolesti. Uz pretpostavljene genetske i metaboličke veze, daljnja povezanost nalazi se u odnosu autonomne disfunkcije razvoja KVB-a. Disfunkcija autonomne živčane funkcije pronađena je u bolesnika u akutnoj i kroničnoj fazi shizofrenije. Uzrok disfunkcije pripisuje se antipsihotičkoj terapiji, ali nedavna su istraživanja utvrdila da je disfunkcija autonomnoga živčanog sustava prisutna i u pojedinaca s prvom epizodom i u neliječenih bolesnika (15). Još je Kraepelin 1899. opisao opsežne autonomne promjene u bolesnika sa shizofrenijom, uključujući povećani broj otkucaja srca, promijenjenu zjeničnu funkciju, pojačano znojenje i lučenje slina, kao i promjene temperature. Autonomna srčana disfunkcija zamijećena je u akutnih i kroničnih bolesnika oboljelih od psihotičnih poremećaja neovisno o liječenju. Disregulacija imunološkoga sustava također bi mogla biti razlog zajedničkoga razvoja kardiometaboličkoga sindroma i psihoze (1). Dokazi upućuju na uključenost oksidativnoga stresa i upale u razvoju shizofrenije i kardiovaskularne bolesti (2). Kronična je upala povezana sa stvaranjem aterosklerotskih plakova, inzulinskom rezistencijom te povećanim kardiovaskularnim rizikom. Smatra se da su citokini stvoreni upalnim procesima uključeni u razvoj i shizofrenije i KVB-a (2).

Debljina

Debljina je globalno prihvaćena kao važan promjenjiv rizični čimbenik za mnoge kronične bolesti uključujući šećernu bolest tipa 2, koronarnu bolest srca, dislipidemiju, arterijsku hipertenziju, moždani udar, apneju u snu, osteoartritis i neke solidne tumore te povećani mortalitet (16). U usporedbi s općom populacijom, oboljeli od shizofrenije u ranim fazama bolesti te prethodno neliječeni imaju značajno povećan rizik prekomjerne tjelesne mase (ITM = 25 – 30 kg/m²), debljine (ITM ≥ 30 kg/m²), ili imaju centralnu debljinu (opseg struka > 102 cm u muškaraca i > 88 cm u žena) (17). Podatci ukazuju na gotovo dvostruko veću učestalost debljine u oboljelih od shizofrenije u odnosu na opću populaciju (1). Rizične čimbenike čine psihotropni lijekovi te nezdrav životni stil. Antipsihotici imaju različit utjecaj na povećanje tjelesne težine i niti jedan do sada dostupan antipsihotik ne smatra

se u potpunosti neutralnim u odnosu na tjelesnu težinu (18, 19). Najveći rizik za porast tjelesne težine zamjetan je primjenom druge generacije antipsihotika, klopazina i olanzapina, a slijede ih kvetiapin, risperidon i paliperidon (1). Samo tri lijeka – haloperidol, ziprazidon i lurasidon – nemaju rizik povećanja indeksa tjelesne mase u odnosu na placebo (1). Važno je napomenuti da su bolesnici koji nisu liječeni antipsihoticima ili oni s prvom epizodom vulnerabilniji na povećanje tjelesne težine u odnosu na bolesnike u kroničnim fazama bolesti (1). Antidepresivi, poput amitriptilina i mirtazapina, te stabilizatori raspoloženja, poput litija i valproata, također su povezani s povećanjem tjelesne težine (18). Međutim, debljanje je uglavnom umjerenije ili blaže kod antidepresiva i stabilizatora raspoloženja (18).

Ključne promjene u ponašanju povećanja tjelesne težine/pretilosti inducirane antipsihoticima su povećan apetit i unos hrane, kao i odgođena signalizacija sitosti (20). Smatra se da je antagonizam na 5HT_{2C} i H₁ receptorima uključen u povećanje tjelesne težine izazvano antipsihoticima. Ujedno, navedeni antipsihotici utječu i na ekspresiju imunoloških gena i induciraju promjene u serumskoj razini citokina kako bi u konačnici regulirali neuroupalu. Budući da su upalni citokini normalno uključeni u anoreksigene odgovore, pokazalo se da smanjena upala posreduje promjenama u ponašanju hranjenja i drugim metaboličkim parametrima, što rezultira pretilošću. Genetska varijacija proupalnih citokina također je povezana s općom pretilošću i promjenom težine tijekom liječenja antipsihoticima, stoga može biti uključena u farmakogenetiku povećanja tjelesne težine uzrokovanog antipsihoticima. U ovom trenutku preliminarni podatci podržavaju model citokinima posredovanoga povećanja tjelesne težine uzrokovanog antipsihoticima. Zapažanja o značajnim individualnim razlikama u povećanju tjelesne težine, bez obzira na propisane antipsihotike, zajedno s rezultatima ispitivanja monozigotskih blizanaca te braće i sestara, sugeriraju da genetski faktori igraju važnu ulogu u povećanju tjelesne težine izazvanoga lijekovima (1).

Metabolički sindrom

Metabolički sindrom (MetS) definiran je kombinacijom abdominalne pretilosti, povišenoga krvnog tlaka, dislipidemijom te poremećenom tolerancijom glukoze. MetS povećava rizik obolijevanja od različitih bolesti (šećerna bolest tipa 2, kardiovaskularne bolesti, bolesti bubrega te karcinomi), ali i razinu ukupne smrtnosti. U oboljelih od shizofrenije značajno je veći rizik abdominalne pretilosti (OI = 4,43), hipertenzije (OI = 1,36), niskoga HDL-C (OI = 2,35), hipertrigliceridemije (OI = 2,73) i MetS-a (OI = 2,35) (12). Metabolički se poremećaji u oboljelih povećavaju s trajanjem bolesti, dobi i brojem psihotičnih epizoda (1, 2). Zanimljivo je da podatci u literaturi ukazuju na nešto veću stopu MetS-a u oboljelih od shizoafektivnoga poremećaja u

odnosu na oboljele od shizofrenije (1). Ukupna prevalencija MetS-a iznosi oko 33,4 % u bolesnika sa shizofrenijom i 34,6 % u bolesnika s ostalim psihotičnim poremećajima (1).

Jasni su dokazi da su homeostaza glukoze, omjer struka i bokova i visceralna masnoća promijenjeni od početka bolesti te prije započinjanja liječenja antipsihoticima, a metaboličke promjene zamijećene su već i u populaciji visokoga rizika za razvoj psihoze (1, 2). Sami mehanizmi povezanosti povećane prevalencije MetS-a i oboljelih od shizofrenije nisu još uvijek u potpunosti razjašnjeni. Uz učinak antipsihotika, istraživanja su jasno ukazala i na važnu ulogu životnoga stila i ostalih okolišnih čimbenika te genetskih čimbenika (1, 2). Noviji dokazi ukazuju da shizofrenija i metabolički sindrom također dijele čitav niz patofizioloških značajki, uključujući disfunkciju osi hipotalamus-hipofiza, disfunkciju mitohondrija, neuropalu, zajedničke genetske veze i epigenetske interakcije (1, 2).

Šećerna bolest tipa 2

Istraživanja provedena i prije ere psihofarmaka ukazivala su na povećanu prevalenciju šećerne bolesti tipa 2, poremećenu toleranciju glukoze i povećanu inzulinsku rezistenciju u oboljelih od shizofrenije (1, 2). Upravo široka klinička primjena antipsihotika druge generacije ponovno je usmjerila fokus istraživanja na komorbiditet šećerne bolesti i shizofrenije. U oboljelih od shizofrenije prevalencija šećerne bolesti tipa 2 je dva puta češća, a mortalitet u odnosu na opću populaciju tri do četiri puta veći (1, 2). U populaciji oboljele od shizofrenije utvrđeno je da 15 % mladih od 50 godina umire u razdoblju od sedam godina od postavljanja dijagnoze šećerne bolesti tipa 2 (21). Osobe sa shizofrenijom mlađe od 40 godina izložene su visokom riziku ranog početka brzo napredujućeg podtipa šećerne bolesti tipa 2, s povećanim rizikom mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija (22). Poremećen metabolizam glukoze učestaliji je u oboljelih od shizofrenije neliječenih antipsihoticima u odnosu na zdrave kontrole, a ova povezanost je neovisna o učinku indeksa tjelesne mase i loših zdravstvenih navika. Povećana prevalencija šećerne bolesti tipa 2, zapažena u rodbine prvoga stupnja oboljelih od shizofrenije, ukazuje na potencijalne genetske veze između shizofrenije i dijabetesa. TCF7L2 (engl. *Transcription Factor 7 Like 2*) i IGF2BP2 (engl. *insulin like growth factor 2 mRNA binding protein 2*) dva su najrepliranija povezana gena za šećernu bolest tipa 2 povezana sa shizofrenijom (23). Pojedini antipsihotici prve i druge generacije značajno se razlikuju prema riziku za nastanak šećerne bolesti (1). Učinak ovisan o dozi i nekoliko plauzibilnih mehanizama ukazuju na uzročnu vezu antipsihotika i dijabetesa. Antagonizam na centralne i periferne M3, H1 i 5HT2C, ostale serotonergičke i adrenergičke receptore može imati direktan dijabetogeni učinak ili može povećati rizik indirektnim mehanizmima kao što je povećanje tjelesne težine i smanjenje inzulinske osjetljivosti (1). Recentna Danska populacijska kohortna studija (2017.)

pokazuje da shizofrenija ima vrlo visok endogeni rizik za dijabetes, oboljeli imaju tri puta veći rizik za razvoj dijabetesa, a dodatno se povećava 3,6 puta po započinjanju liječenja antipsihoticima (24). Podatci jasno pokazuju da je dijabetes u oboljelih od shizofrenije povezan i s bolešću i s liječenjem antipsihoticima. Važno je napomenuti da povećani rizik započinje rano, već između 15. i 19. godine života (24).

Karcinomi

Iako dosadašnje epidemiološke studije koje ispituju povezanost shizofrenije i rizika za karcinom pokazuju vrlo kontradiktorne rezultate, gotovo cijelo stoljeće spekuliralo se da osobe oboljele od shizofrenije imaju smanjeni rizik za oboljevanje od karcinoma u usporedbi s općom populacijom (1). Neka pregledna istraživanja utvrdila su da je shizofrenija povezana s malim porastom ukupnoga rizika za karcinom, u drugim pregledima utvrđeno je da nema rizika ili da je on smanjen, unatoč velikom broju rizičnih čimbenika (1, 25).

Nedavna velika nacionalna kohortna studija otkrila je da su osobe sa shizofrenijom imale gotovo 20 % nižu učestalost dijagnoze raka u usporedbi s odgovarajućom kontrolnom skupinom (25). Svi ovi nalazi naglašavaju paradoks da osobe sa shizofrenijom imaju manju vjerojatnost da će dobiti dijagnozu raka iako su izložene višoj prevalenciji čimbenika rizika od raka (1). Neke teorije predlažu da bi shizofrenija mogla imati potencijalni zaštitni učinak, što bi moglo uključivati čimbenike kao što je tumorski supresorski gen ili pojačana aktivnost prirodnih stanica ubojica.

Što se tiče pojedinih sijela, studije su ukazale na povećan rizik raka pluća i dojke, a isti ili sličan rizik kolorektalnoga karcinoma i karcinoma jetre u oboljelih od shizofrenije u odnosu na opću populaciju (26). Čak su i rezultati smrtnosti povezane s karcinomima u literaturi kontradiktorni. Ipak, najnovija metaanaliza utvrdila je višu standardiziranu stopu smrtnosti od karcinoma i omjere rizika u odnosu na opću populaciju (27). Moguća objašnjenja niske učestalosti su činjenice: kraći životni vijek (što rezultira smanjenom životnom stopom karcinoma) te niska stopa probira (što za rezultat ima nižu stopu postavljenih dijagnoza i liječenja) (1, 17). Kako bi povećali razumijevanje odnosa karcinoma i shizofrenije, neophodna su daljnja kvalitetnija istraživanja.

Kronične respiratorne bolesti

Unatoč spoznaji o visokoj stopi pušenja i debljine u populaciji oboljelih od shizofrenije, koji su predisponirajući čimbenici za respiratorne simptome i bolesti, nema mnogo istraživanja iz ovoga područja. Neka su istraživanja prijavila povišenu smrtnost zbog respiratornih bolesti u oboljelih od shizofrenije (1). Iako većina studija nije odredila pojedinačne respiratorne uzroke smrti, čini se da je jedini ponovljeni nalaz povišena smrtnost od upale pluća (1). Prema preglednim studijama, prevalencija kroničnih opstruktivnih plućnih bolesti

(KOPB) kreće se u rasponu od 22,6 do 31 %, uz povećani rizik KOPB-a u oboljelih od shizofrenije u odnosu na opću populaciju (1, 28). Već su ranije neka istraživanja otkrila povezanost između autoimunih bolesti, posebice astme i KOPB-a i povećanoga rizika za razvoj shizofrenije (11, 29, 30).

Autoimune bolesti

Povezanost imunoloških procesa i psihičkih bolesti također je zamijećena stoljećima prije otkrića imunološkoga sustava. Uočena je češća pojava celijakije u pojedinaca oboljelih od shizofrenije u odnosu na opću populaciju te rjeđa učestalost shizofrenije u oboljelih od reumatoidnog artritisa (1). Velike populacijske studije sugeriraju povećanu prevalenciju pojave autoimunih bolesti u ovoj populaciji za oko 45 % (29). Istraživanja ukazuju da postoji ne samo povećan komorbiditet između autoimunih poremećaja i psihoze već da autoimuni poremećaji povećavaju rizik nastanka psihoze, i obrnuto (31). Nedavna metaanaliza utvrdila je da dijagnoza autoimune bolesti, koja nije neurološka, povećava rizik dijagnoze psihotičnih poremećaja za 43 % (31). Smatra se da je u oboljelih od shizofrenije povišen rizik autoimune bolesti za 55 % (31). Značajna pozitivna povezanost psihotičnih poremećaja pronađena je za: pernicioznu anemiju, pemfigus, psorijazu, celijakiju i Gravesovu bolest, dok je značajna negativna povezanost pronađena za ankilozantni spondilitis i reumatoidni artritis (31). Kako bi objasnili povezanost između autoimunih poremećaja i shizofrenije, predloženi su različiti mehanizmi i čimbenici uključujući upalu, zajedničku genetsku vulnerabilnost, predispozicijske infekcije i protutijela koja reagiraju na mozak (32). Iako je aktivacija imunološkoga sustava temeljno obilježje svih autoimunih poremećaja, razlike u silaznim molekularnim imunološkim putovima aktiviranima u različitim autoimunim bolestima mogu djelomično objasniti zašto su primijećene značajne povezanosti nekih, ali ne svih, autoimunih poremećaja. Istraživanjima o povezanosti genoma, koja pokazuju da su imunološki regulatorni geni značajno povezani sa shizofrenijom, indiciraju mogućnost zajedničkih genetskih veza između autoimunih poremećaja i psihoze (33). Podatci ukazuju da i izloženost zaraznim bolestima povećava rizik nastanka i autoimunih bolesti i shizofrenije (34).

Mehanizmi povezanosti kroničnih tjelesnih bolesti i shizofrenije

Utvrđeni su brojni obrasci povezanosti između shizofrenije i različitih tjelesnih poremećaja i stanja koja uključuju više organskih sustava. Tradicionalno se kao glavni uzrok lošega tjelesnog zdravlja oboljelih od shizofrenije okrivljuju sekundarni učinci same bolesti (primjerice, negativni simptomi zbog kojih bolesnici imaju nezdrav životni stil) ili posljedice samo-ga liječenja (primjerice, nuspojave antipsihotika) (35). Međutim, istraživanja su posljednjih godina pokazala disfunkcije u kardiometaboličkom i imunološkom sustavu te HHN (hipo-

talamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda) osi. Sama etiologija međuovisnosti shizofrenije i tjelesnih bolesti i poremećaja nije u cijelosti razjašnjena te uključuje složena dvosmjerna međudjelovanja genetskih i okolišnih čimbenika. Dokazi ukazuju na slijed zbivanja koja uključuju pretjeranu aktivaciju imunološkoga sustava, oskidacijski i nitrozativni stres te smanjenje neurotrofilne podrške, što dovodi do neuroprogresivnih promjena. Isti biološki mehanizmi utječu na mozak i tijelo, a uključuje: preklapanje gena između shizofrenije i tjelesnih bolesti, prenatalne rizične čimbenike kao što su hipoksija i infekcije, izloženost ranoj traumi i kroničnom stresu. Naše recentno istraživanje pronašlo je 52 % više kombinacija pojedinih medicinskih poremećaja kod psihijatrijskih bolesnika nego u općoj populaciji, ali se obrasci multimorbidnosti nisu značajno razlikovali između ovih dviju skupina (36).

Kasno otkrivanje i neadekvatno liječenje tjelesnih poremećaja u psihijatrijskih bolesnika općenito su pravilo, a ne iznimka (1, 2). Posljedica je to niza čimbenika kao što su fragmentacija zdravstvenoga sustava, povijesna razdvojenost psihijatrije od tjelesne medicine te globalno prisutna stigmatizacija oboljelih od psihičkih poremećaja, a posebice psihotičnih poremećaja (17, 37). U literaturi možemo naći niz dokaza o neadekvatnoj uporabi primarne i sekundarne zaštite oboljelih, čak i u zemljama koje imaju univerzalnu zdravstvenu pokrivenost kao što je Republika Hrvatska (10, 17). Stoga je, usprkos povišenoj učestalosti kroničnih tjelesnih bolesti, dostupnost i kvaliteta prevencije tjelesnih bolesti i zdravstvene skrbi manja u populaciji oboljelih od shizofrenije u odnosu na opću populaciju. Prema podacima našeg istraživanja provedenog u Republici Hrvatskoj, uporaba sekundarne zdravstvene zaštite oboljelih od shizofrenije podjednaka je uporabi u općoj populaciji, a značajno manja u odnosu na oboljele od velikoga depresivnog poremećaja i posttraumatskoga stresnog poremećaja (10). Ovi podatci jasno ukazuju na neadekvatnu sekundarnu zdravstvenu zaštitu oboljelih. Opisani problem komorbiditeta i multimorbiditeta oboljelih pogoršava dominantna paradigma medicinske edukacije, organizacija zdravstvene zaštite i kliničkih istraživanja, odnosno fokus samo na jednu bolest ili poremećaj (1, 2). Kliničke smjernice, zdravstveni radnici i istraživači često zanemaruju složenost ovakvih kliničkih slika, posebice kada se radi o komorbiditetu psihičkih i tjelesnih bolesti (1, 2, 37).

Zaključak

S obzirom na utvrđenu povećanu učestalost kroničnih tjelesnih bolesti i multimorbiditeta te povećanu smrtnost, potrebno je više pažnje posvetiti prevenciji i ranoj dijagnostici tjelesnih bolesti kod osoba oboljelih od shizofrenije. Ključno je pružiti brzu, učinkovitu i sveobuhvatnu tjelesnu skrb od pojave prvih psihotičnih simptoma. Integrativni pristup i suradnja među svim pružateljima zdravstvenih usluga trebaju postati standard u kliničkoj praksi.

LITERATURA

1. Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A, Siskind D i sur. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. *Lancet Psychiatry*. 2019 Aug;6(8):675-712. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30132-4.
2. Šimunović Filipčić I, Filipčić I. Schizophrenia and Physical Comorbidity. *Psychiatr Danub*. 2018 Jun;30(Suppl 4):152-157.
3. Nemani K, Li C, Olfson M, Blessing EM i sur. Association of Psychiatric Disorders With Mortality Among Patients With COVID-19. *JAMA Psychiatry*. 2021 Apr 1;78(4):380-386. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.4442.
4. Rojnic Kuzman M, Vahip S, Fiorillo A i sur. Mental health services during the first wave of the COVID-19 pandemic in Europe: Results from the EPA Ambassadors Survey and implications for clinical practice. *Eur Psychiatry*. 2021 Jun 9;64(1):e41. doi: 10.1192/j.eurpsy.2021.2215.
5. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Ivezić E i sur. Chronic physical illnesses in patients with schizophrenia spectrum disorders are independently associated with higher rates of psychiatric rehospitalization; a cross-sectional study in Croatia. *Eur Psychiatry*. 2017 Jun;43:73-80. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.02.484.
6. Šimunović Filipčić I, Ivezić E, Jakšić N, Mayer N, Grah M, Rojnic Kuzman M, Bajić Z, Svab V, Herceg M, Filipčić I. Gender differences in early onset of chronic physical multimorbidities in schizophrenia spectrum disorder: Do women suffer more? *Early Interv Psychiatry*. 2020 Aug;14(4):418-427. doi: 10.1111/eip.12867.
7. Šimunović Filipčić I, Bajić Ž, Filipčić I. Effects of chronic physical illness on treatment outcomes among patients with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2019 Sep;32(5):451-460. doi: 10.1097/YCO.0000000000000532.
8. Correll CU, Solmi M, Veronese N i sur. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017 Jun;16(2):163-180. doi: 10.1002/wps.20420. Erratum in: *World Psychiatry*. 2018 Feb;17(1):120.
9. Heiberg IH, Jacobsen BK, Balteskard L, Bramness JG, Naess Ø, Ystrom E, Reichborn-Kjennerud T, Hultman CM, Nesvåg R, Høye A. Undiagnosed cardiovascular disease prior to cardiovascular death in individuals with severe mental illness. *Acta Psychiatr Scand*. 2019 Jun;139(6):558-571. doi: 10.1111/acps.13017.
10. Jeleč V, Bajić Ž, Šimunović Filipčić I i sur. Utilization of somatic healthcare in Croatian patients with schizophrenia spectrum disorder, major depression, PTSD and the general population. *BMC Psychiatry*. 2019 Jun 28;19(1):203. doi: 10.1186/s12888-019-2190-8. PMID: 31253196; PMCID: PMC6599369.
11. Chen YL, Pan CH, Chang CK, Chen PH, Chang HM, Tai MH, Su SS, Tsai SY, Chen CC, Kuo CJ. Physical Illnesses Before Diagnosed as Schizophrenia: A Nationwide Case-Control Study. *Schizophr Bull*. 2020 Jul 8;46(4):785-794. doi: 10.1093/schbul/sbaa009.
12. Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ i sur. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry*. 2013 Oct;12(3):240-50. doi: 10.1002/wps.20069.
13. Kahl KG, Westhoff-Bleck M, Krüger THC. Effects of psychopharmacological treatment with antipsychotic drugs on the vascular system. *Vascul Pharmacol*. 2018 Jan;100:20-25. doi: 10.1016/j.vph.2017.09.001.
14. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR i sur. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry*. 2014 Dec 1;71(12):1350-63. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1314.
15. Chang HA, Chang CC, Tzeng NS, Kuo TB, Lu RB, Huang SY. Cardiac autonomic dysregulation in acute schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr*. 2013 Jun;25(3):155-64. doi: 10.1111/acn.12014.
16. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM i sur; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2985-3023. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.004. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):3029-3030.
17. De Hert M, Cohen D, Bobes J i sur. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry*. 2011 Jun;10(2):138-51. doi: 10.1002/j.2051-5545.2011.tb00036.x.
18. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2015 Jun;14(2):119-36. doi: 10.1002/wps.20204.
19. De Hert M, Correll CU, Bobes J i sur. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. 2011 Feb;10(1):52-77. doi: 10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x.
20. Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Apr 24;9(4):e94112. doi: 10.1371/journal.pone.0094112.
21. Ribe AR, Laursen TM, Sandbaek A, Charles M, Nordentoft M, Vestergaard M. Long-term mortality of persons with severe mental illness and diabetes: a population-based cohort study in Denmark. *Psychol Med*. 2014 Oct;44(14):3097-107. doi: 10.1017/S0033291714000634.
22. Narasimhan S, Weinstock RS. Youth-onset type 2 diabetes mellitus: lessons learned from the TODAY study. *Mayo Clin Proc*. 2014 Jun;89(6):806-16. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.01.009.
23. Hansen T, Ingason A, Djurovic S i sur. At-risk variant in TCF7L2 for type II diabetes increases risk of schizophrenia. *Biol Psychiatry*.

- 2011 Jul 1;70(1):59-63. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.01.031.
24. Rajkumar AP, Horsdal HT, Wimberley T i sur. Endogenous and Antipsychotic-Related Risks for Diabetes Mellitus in Young People With Schizophrenia: A Danish Population-Based Cohort Study. *Am J Psychiatry*. 2017 Jul 1;174(7):686-694. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16040442.
 25. Launders N, Scolamiero L, Osborn DPJ, Hayes JF. Cancer rates and mortality in people with severe mental illness: Further evidence of lack of parity. *Schizophr Res*. 2022 Aug;246:260-267. doi: 10.1016/j.schres.2022.07.008.
 26. Li H, Li J, Yu X i sur. The incidence rate of cancer in patients with schizophrenia: A meta-analysis of cohort studies. *Schizophr Res*. 2018 May;195:519-528. doi: 10.1016/j.schres.2017.08.065.
 27. Zhuo C, Tao R, Jiang R, Lin X, Shao M. Cancer mortality in patients with schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017 Jul;211(1):7-13. doi: 10.1192/bjp.bp.116.195776.
 28. Zareifopoulos N, Bellou A, Spiropoulou A, Spiropoulos K. Prevalence of Comorbid Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Individuals Suffering from Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Systematic Review. *COPD*. 2018 Dec;15(6):612-620. doi: 10.1080/15412555.2019.1572730.
 29. Wang LY, Chen SF, Chiang JH, Hsu CY, Shen YC. Autoimmune diseases are associated with an increased risk of schizophrenia: A nationwide population-based cohort study. *Schizophr Res*. 2018 Dec;202:297-302. doi: 10.1016/j.schres.2018.06.033.
 30. Wang WC, Lu ML, Chen VC i sur. Asthma, corticosteroid use and schizophrenia: A nationwide population-based study in Taiwan. *PLoS One*. 2017 Mar 28;12(3):e0173063. doi: 10.1371/journal.pone.0173063.
 31. Cullen AE, Holmes S, Pollak TA i sur. Associations Between Non-neurological Autoimmune Disorders and Psychosis: A Meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2019 Jan 1;85(1):35-48. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.06.016.
 32. Jeppesen R, Benros ME. Autoimmune Diseases and Psychotic Disorders. *Front Psychiatry*. 2019 Mar 20;10:131. doi: 10.3389/fpsy.2019.00131.
 33. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014 Jul 24;511(7510):421-7. doi: 10.1038/nature13595.
 34. Nielsen PR, Kragstrup TW, Deleuran BW, Benros ME. Infections as risk factor for autoimmune diseases - A nationwide study. *J Autoimmun*. 2016 Nov;74:176-181. doi: 10.1016/j.jaut.2016.05.013.
 35. Kugathasan P, Wu H, Gaughran F i sur. Association of physical health multimorbidity with mortality in people with schizophrenia spectrum disorders: Using a novel semantic search system that captures physical diseases in electronic patient records. *Schizophr Res*. 2020 Feb;216:408-415. doi: 10.1016/j.schres.2019.10.061.
 36. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Grošić V i sur. Patterns of chronic physical multimorbidity in psychiatric and general population. *J Psychosom Res*. 2018 Nov;114:72-80. doi: 10.1016/j.jpsychores.2018.09.011.
 37. Sartorius N. Comorbidity of mental and physical disorders: a key problem for medicine in the 21st century. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 May;137(5):369-370. doi: 10.1111/acps.12888.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. dr. sc. Igor Filipčić, dr. med.
Psihijatrijska bolnica „Sveti Ivan“
Jankomir 11, 10 090 Zagreb
e-mail: igor.filipcic@pbsvi.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

12. rujna 2023./September 12, 2023

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

14. rujna 2023./September 14, 2023

