



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Ирена Н. Поповић

**АНАЛИЗА ФАКТОРА КОЈИ ДОПРИНОСЕ НАСТАНКУ
МЕТАБОЛИЧКОГ СИНДРОМА КОД ДУГОТРАЈНО
ХОСПИТАЛИЗОВАНИХ СХИЗОФРЕНИХ ПАЦИЈЕНАТА НА
ТЕРАПИЈИ АТИПИЧНИМ АНТИПСИХОТИЦИМА**

Докторска дисертација

Ментор: Проф. Др Драган Раванић

Крагујевац, 2014. године

Ovaj rad posvećujem svojoj porodici

Рад на овој студији изискивао је ангажман и подршку мени драгих људи без чије помоћи сигурно ње не би ни било.

Неизмерну захвалност дугујем свом ментору проф.др Драгану Раванићу на стручној помоћи, саветима и подршци.

Такође велико хвала проф.др Славици Ђукић –Дејановић на корисним смерницама, саветима и речима охрабрења.

Искрену захвалност изражавам проф.др Слободану Јанковићу на помоћи у концепту и дизајну студије.

Велико хвала менаџменту Специјалне психијатријске болнице у Горњој Топоници у реализацији студије, као и свим пацијентима ове болнице који су у њој добровољно учествовали.

Захваљујем се колегиници и пријатељици дрСнежани Владејић на ангажману, стручној помоћи и психолошкој подршци.

И на крају, не и најмање важно, неизмерно сам захвална мом супругу Војину и синовима Вуку и Радомиру на помоћи, бескрајном стрпљењу и пожртвовању током мог рада на овој студији.

САДРЖАЈ

1. УВОД

| | |
|---|----|
| 1.1. СХИЗОФРЕНИЈА | 8 |
| 1.1.1. Уводна разматрања – историјски концепти | 8 |
| 1.1.2. Епидемиологија и генетика..... | 11 |
| 1.1.3. Патогенеза шизофреније..... | 12 |
| 1.1.4. Структурне абнормалности у шизофренији..... | 14 |
| 1.1.5. Цитоархитектонске промене у шизофренији..... | 15 |
| 1.1.6. Хипотезе и теорије о шизофренији..... | 17 |
| • Допаминска хипотеза | |
| • ГАБА-ергичка/ глутаматергичка хипотеза | |
| • Серотонинска хипотеза | |
| 1.1.7. Улога цитокина у патогенези шизофреније..... | 20 |
| 1.1.8. Дијагностички критеријуми и класификација шизофреније..... | 22 |
| 1.2. АНТИПСИХОТИЦИ | 25 |
| 1.2.1. Дефиниција и класификација..... | 25 |
| 1.2.2. Механизам дејства антипсихотика..... | 27 |
| 1.3. МЕТАБОЛИЧКИ СИНДРОМ | 29 |
| 1.3.1. Дефиниција метаболичког синдрома..... | 30 |
| 1.3.2. Преваљенца метаболичког синдрома..... | 34 |
| 1.4. СХИЗОФРЕНИЈА И МЕТАБОЛИЧКИ ПОРЕМЕЋАЈИ | 35 |

| | |
|--|-----------|
| 1.4.1. Схизофренија и дијабетес мелитус тип 2..... | 37 |
| 1.4.2. Схизофренија и метаболички синдром..... | 38 |
| 1.4.3. Генетска предиспозиција и предиктори метаболичког синдрома у схизофренији..... | 38 |
| 1.5. АТИПИЧНИ АНТИПСИХОТИЦИ И МЕТАБОЛИЧКИ ПОРЕМЕЋАЈИ..... | 41 |
| 1.5.1. Инсулинска резистенција..... | 42 |
| 1.5.2. Дислипидемија..... | 44 |
| 1.5.3. Улога вегетативног нервног система..... | 45 |
| 1.5.4. Улога неуромодулатора..... | 45 |
| 1.5.5. ААП и гојазност | 48 |
| • Хистамински рецептори | |
| • Серотонински рецептори | |
| • Мускарински рецептори | |
| 1.5.6. Улога инфламације и цитокини..... | 52 |
| 1.5.7. Друга стања која могу допринети развоју метаболичког синдрома..... | 54 |
| • Стрес и кортизол | |
| • Оксидативни стрес | |
| • Систем ренин – ангиотензин и хипертензија | |

| | |
|---|----|
| 1. 6. АТИПИЧНИ АНТИПСИХОТИЦИ ОД ЗНАЧАЈА ЗА ОВУ СТУДИЈУ | 57 |
| • Клозапин | |
| • Оланзапин | |
| • Рисперидон | |
| 2. ЦИЉЕВИ РАДА И ХИПОТЕЗЕ | 62 |
| 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД ИСТРАЖИВАЊА | 63 |
| 3.1. Врста студије и популација која се истраживала | 64 |
| 3.2. Узорковање | 65 |
| 3.3. Варијабле/фактори ризика који су се пратили у истраживању | 66 |
| 3.4. Снага студије и величина узорка | 69 |
| 3.5. Статистичке методе обраде добијених резултата у истраживању | 70 |
| 4. РЕЗУЛТАТИ | 71 |
| 4.1. Структура узорка..... | 71 |
| 4.2. Тежина клиничке слике..... | 76 |
| 4.3. Антропометријски и лабораторијски параметри- општи преглед..... | 78 |
| 4.4. Анамнестички подаци за ризик факторе у породици..... | 82 |
| 4.5. Метаболички синдром..... | 83 |
| 4.5.1 Метаболички синдром- конститутивни параметри..... | 84 |
| 4.5.2. Метаболички синдром и тежина клиничке слике..... | 90 |
| 4.5.3. Метаболички синдром и демографске карактеристике пацијената..... | 93 |
| 4.5.4. Метаболички синдром и биохемијски параметри..... | 97 |

| | |
|--|------------|
| 4.5.5. Мултиваријантна анализа фактора ризика за настанак метаболичког синдрома..... | 103 |
| 5. ДИСКУСИЈА | 107 |
| 6. ЗАКЉУЧЦИ | 130 |
| 7. ПРЕДЛОГ МЕРА..... | 134 |
| 8. ЛИТЕРАТУРА | 135 |
| 9. ПРИЛОГ..... | 158 |
| Кључна документацијска информатика | 158 |
| Key words documentation | 162 |
| Биографски подаци аутора | 165 |
| Списак објављених научних радова | 166 |
| Author's curriculum vitae | 167 |
| List of scientific publications | 168 |
| Идентификациона страница докторске дисертације | 169 |

1. УВОД

1.1. СХИЗОФРЕНИЈА

1.1.1. Уводна разматрања - историјски концепти схизофреније

Може се рећи да је схизофренија обољење које представља парадигму психијатрије - психичко растројство личности које заузима централно место у психијатријској науци и пракси. Стога, више од једног века, схизофренија представља стални изазов за истраживаче и психијатре клиничаре. Чињеница да се ради о искључиво људском обољењу даје додатну хуману димензију свим напорима истраживања, опсервирања богате психопатолошке експресије и покушаја лечења ове психозе.

Разматрање еволуције концепта схизофреније, почев од половине 19. века, неминовно одсликава ниво сазнања у домену психијатрије у датом временском периоду. Из историјске перспективе, третман схизофреније рефлектује став друштва према хроничном душевном поремећају и психијатријском болеснику као члану тог друштва.

Психијатрија је увођење у групу егзактних наука морала платити прихватањем, крајем 19. века једино важећег, медицинског модела болести. То је захтевало неминовну систематизацију менталних поремећаја. Систематски рад Крепелина и Блојлера омогућио је јасно издвајање *dementiae praecox*, односно групе схизофренија, од других психијатријских поремећаја. На тај начин, постављајући критеријум тока и исхода, Крепелин је јасно разграничио ову болест од манично депресивне психозе. Међу бројним значајним именима психијатрије треба издвојити три имена која су дала фундаментални

допринос развоју концепта шизофреније: Емил Крепелин, Еуген Блојлер и Курт Шнајдер (1).

Емил Крепелин: ток и исход

Кључни моменат у Крепелиновој концептуализацији шизофреније су аспекти хроничности и лошег исхода. Синдром који је он дефинисао као “*dementia praecox*“ почињао је веома рано (праесох) и одликовао се трајним оштећењем когнитивних и бихејвиоралних функција (*dementia*). Он и његов тим, у коме је био и Алојз Алцхајмер, најпре су ову болест издвојили од деменције старијих (касније названом Алцхајмеровом болешћу). Потом су, на основу тока болести, издвојили манично-депресивну психозу. Док је *dementia praecox* била хронична и упорна, манично-депресивна болест је била интермитентна и склона спонтаним ремисијама. Тим раздвајањем Крепелин је поставио »камен темељац« научне психијатрије. Његов почетни фаталистички став у погледу прогнозе коригован је захваљујући емпирији: на крају своје дуге професионалне каријере, констатовао је да се 12,5% пацијената ипак опоравило. Тиме се сложио са Блојлером да „сви оболели од шизофреније не пропадају обавезно по типу деменције“ (1).

Еуген Блојлер: Основни симптоми и група шизофренија

Док је Крепелин размишљао о току и исходу болести, Блојлер се бавио природом карактеристичних симптома у оквиру синдрома који је назвао »група шизофреније«. Тиме је желео да укаже да »шизофренија« није јасно омеђена нозолошка јединица, већ синдром чији најважнији симптом није деменција. Расцеп личности (*shisein* – цепати, *phrenos*–душа) је означио најважнијим симптомом, поближе га дефинишући као фрагментацију у формулацији и изражавању мисли („лабављење асоцијација“), коју је он тумачио у светлу асоцијативне психологије – преовлађујућег концепта тога времена. Блојлер је такође уочио

да се код ових болесника развија деменција посебне врсте, тзв. афективна деменција, уместо класичног интелектуалног пропадања у смислу Ескироловог појма деменције.

Основне симптоме шизофреније Блојлер означава са 4А:

1. Асоцијативни поремећаји
2. Афективни поремећаји
3. Амбиваленција
4. Аутизам

Ова листа симптома касније је компетирана са још два: аволиција и апросексија чинили су коначних 6А – основних симптома шизофреније. Истичући идеју да је шизофренија хетерогена група поремећаја, Блојлер је обогатио листу Крепелинових подврста ове болести (кататона, параноидна, хебефрена), додајући јој нову форму – *shizophrenia simplex* (1).

Курт Шнајдер: нагласак на психози

Попут Блојлера, Шнајдер је био заинтересован за идентификовање патогномоничних знакова шизофреније. описао је групу „симптома првог ранга“ где је сврстао специфичне типове делузија и халуцинација, као што су уметање мисли, емитовање мисли, делузије контроле или гласови који коментаришу. Заједнички чинилац који повезује ове феномене огледа се у утиску пацијената да губе аутономију својих мисли, осећања и тела. Ова хипотеза „губитка граница Ега“, заснована на богатој емпирији, у феноменолошкој перспективи указује на снажан утицај Карла Јасперса (1).

Crow (2) је дефинитивно профилисао позитивне и негативне симптоме шизофреније указујући на два различита патогенетска супстрата за те синдроме. Позитивни симптоми укључују делузије, халуцинације, неорганизовани говор и бизарно понашање. Негативни симптоми укључују алогију (упадљиво сиромаштво говора или

говор без садржаја), афективну безосећајност (смањење способности да се изразе емоције), анхедонију (неспособност да се искуси задовољство, губитак интереса за друштвене односе) и аволицију (неспособност да се започне или истраје са понашањем које је усмерено ка неком циљу).

1.1.2 Епидемиологија и генетика

Инциденца шизофреније у индустријализованим државама се креће између 10 и 70 случајева болести на 100.000 становника годишње, а ризик појављивања током животног века износи од 0,5 до 1%. Рано појављивање и тенденција ка хронификацији доприносе релативно високој преваленци шизофреније која захвата 1% опште популације (3). Новије студије налазе да географска дистрибуција није случајна: повећан је број првих епизода шизофреније код особа рођених или досељених у унутрашњост градова (4). Најважнији ризико фактор за шизофренију је постојање оболелих међу рођацима. Ризик се повећава на 9 - 10% за сроднике првог степена (браћа, сестре, дизиготни близанци), што је и разумљиво с обзиром да они деле 50% заједничких гена. Ризик за потомство је 12,8%. Са бројем оболелих сродника повећава се и ризик, тако да за некога ко има и шизофреног брата и шизофреног родитеља, постоји вероватноћа од 16% да ће током живота оболети и сам (5).

До данас нису јасно повезани појединачни гени са шизофренијом, али се разматрају одређена места која се везују са пријемчивошћу гена на 6p, 8p, 22q, 10p, 13q и 15q регијама хромозома. Ту су између осталих и локуси задужени за синтезу допамина и функцију његових рецептора, као и гени који учествују у контроли неуроразвојних процеса. Карактеристично је рано појављивање болести од 20. до 39. године живота. Код мушкараца се јавља раније са пиком појављивања од 20. до 28., а код жена од 26. до 32. године живота (6). Такозване *linkage* студије гена кандидата нису дале убедљиве доказе о

постојању алтерација у допаминским и серотонинским рецепторима. Мутације су најчешће налажене у некодованим, промотер регионима гена што може да се одрази на промену брзине започињања транскрипције. Постоји могућност и да су специфичне генетске варијације више удружене са неким аспектима схизофреног фенотипа (као што је озбиљност болести, шароликост симптома, одговор на лекове) него са дијагнозом схизофреније *per se* (7) - слика 1.

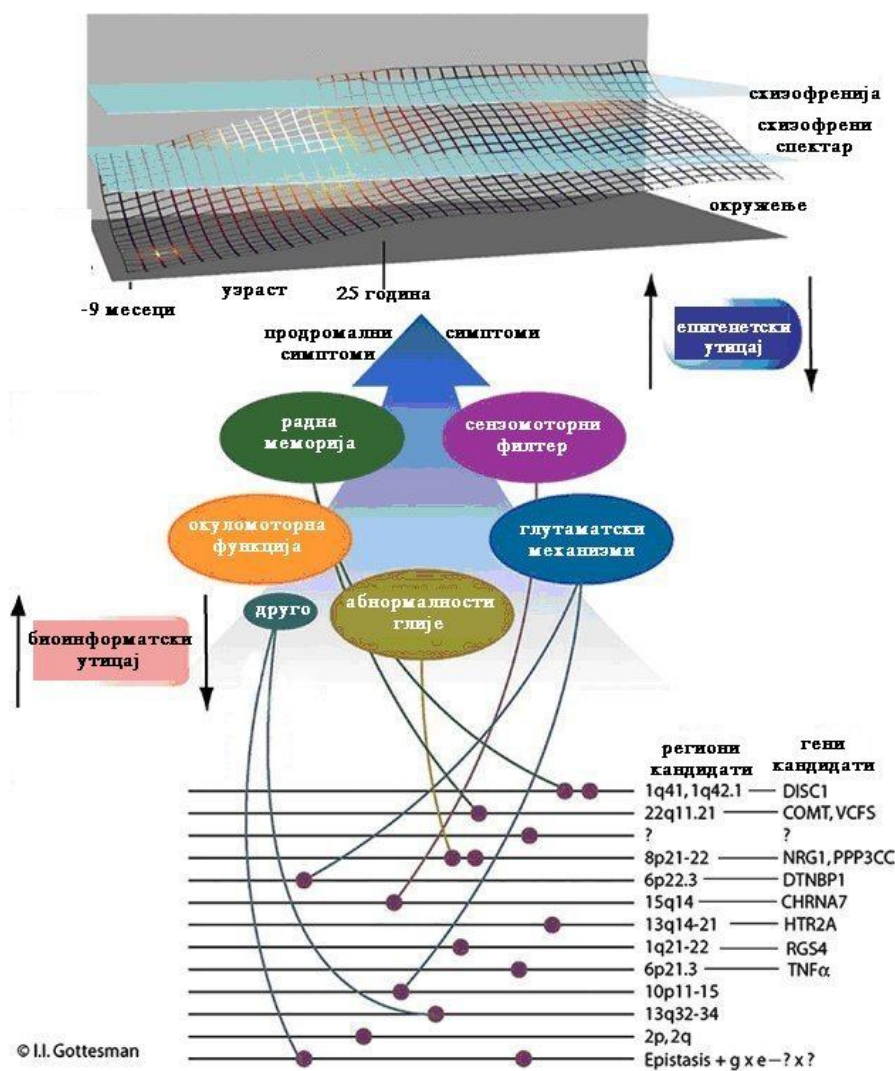
1.1.3.Патогенеза схизофреније

Један од најпознатијих развојних модела патогенезе схизофреније дао је Weinberger 1995. Овај модел не објашњава етиологију схизофреније, већ описује патогенетски механизам који доводи до почетка болести у касној адолесценцији. Заснован је на постојању четири групе чињеница, а то су:

- постојање структурних можданих абнормалности у схизофренији,
- нормалан постнатални развој ових структура,
- промена нивоа допаминергичке активности у централном нервном систему током адолесценције
- услови стреса.

Weinberger је указао на временско сустицање поменута четири фактора и то у периоду касне адолесценције. То је период када високо комплексне мождане регије, као што су префронтални кортекс и хипокампадна формација, достижу анатомску и функционалну зрелост. Управо ове структуре показују абнормалност код схизофрених, при чему се лезија опсервира у другом тромесечју ембрионалног живота. Како се током онтогенезе ове структуре развијају тек касније, тиме се и објашњава зашто је њихов дефект клинички неприметан до периода адолесценције. У овом периоду је развојно на врхунцу и мезолимбичка допаминергичка активност.

Слика 1. Генски региони, гени и утицаји ендотипа у биолошки систем шизофреније (адаптирано по *Gottesman II.(5)*)



Када се особа са инсуфицијентним префронталним кортексом и хипокампусом нађе у стресној ситуацији, због изостанка повратне, кортикофугалне модулације од стране мезокортикалног допаминергичког система, настаје патолошка хипердопаминергија у мезолимбичком систему што се клинички презентује као шизофрена психоза (8).

1.1.4. Структурне абнормалности у шизофренији

Седамдесетих година прошлог века је по први пут направљен СТ снимак мозга мале групе пацијената оболелих од шизофреније и утврђено је да постоји дилатација бочних комора (9). Након тога су уследиле опширне студије најновијим *imaging* методама које могу да утврде не само анатомске (СТ, NMR) него и функционалне абнормалности (PET, SPECT, fNMR). Повећање комора је удружено са губитком можданог ткива за око 3%. Изгледа да је редукција можданог ткива доминантно регионална, обзиром да су највеће промене утврђене у пределу темпоралног лобуса (око 8%) и у медијалним структурама-хипокампус, парахипокампадни гирус и амигдала (4-12%) (10).

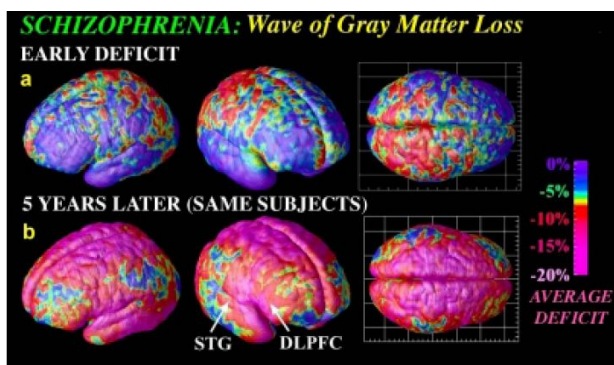
Уочено је да је сива маса редукована знатно више него бела маса. Овај налаз је присутан и код пацијената са првом епизодом, што говори да су промене настале патолошким процесом који се дешавао пре самог испољавања болести. Међутим, у даљем току болести долази до даљег дефицита сиве масе оболелих. Thompson 2001. је упоредио сиву масу 12 шизофрених пацијената и здраве контроле, а затим пратио даљи прогрес у следећих 5 година. Налаз је говорио да је рани дефицити био најизраженији у паријеталном режњу, а да се касније проширио пут напред према фронталним деловима мозга (слика2) (11). Веома важне информације добијамо од *imaging* студија на близанцима. Посебно су важна испитивања монозиготних близанаца од којих је један

оболео а други здрав. У скоро свим паровима, близанац који је оболео од шизофреније има веће бочне коморе и мању величину кортекса и хипокампуса (12) (слика 3).

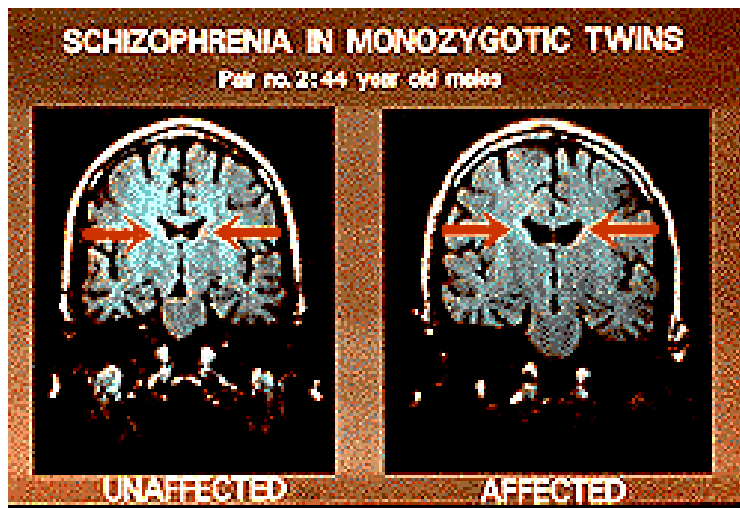
1.1.5 Цитоархитектонске промене код шизофреније

За нормално формирање цитоархитектуре мозга, веома су важни најранији неуроразвојни процеси, али и процеси у постнаталном периоду када долази до коначног формирања структура. Ово се посебно односи на карактеристичан изглед коре великог

Слика 2. Приказ губитка сиве масе у раном периоду и након 5 година (већи губитак сиве масе приказан је црвеном и ружичастом бојом, док су стабилни региони обележени плавом бојом) (адаптирано по Thompson et al.(11))

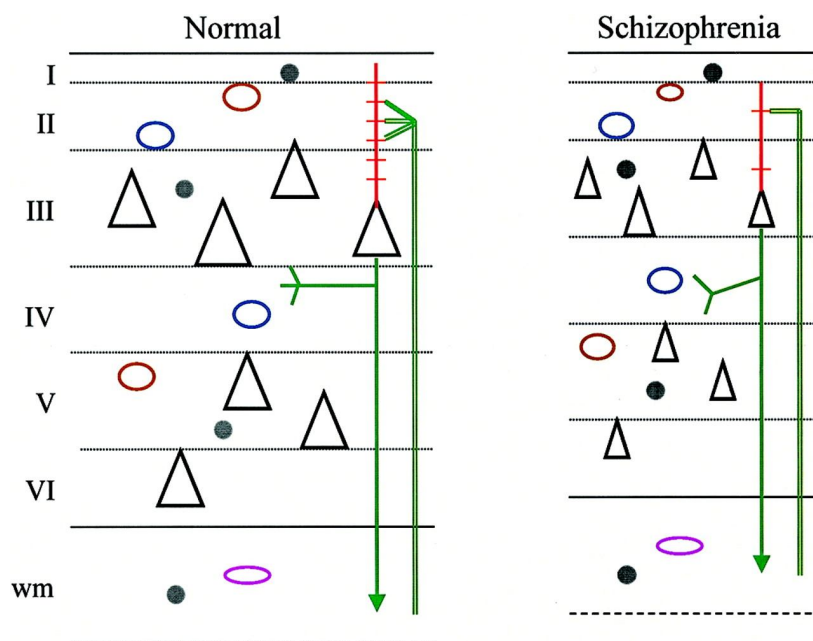


Слика 3. Повећање латералних комора код монозиготног близанца оболелог од схизофреније (десно) у односу на здравог (лево) (адаптирано по Noga et al.(12))



мозга и на изградњу веза са субкортикалним деловима. Велику улогу у томе има сложен процес миграције неурона и грађења веза са другим ћелијама, као и процес апоптозе. У току интраутериног развоја миграција неурона је омогућена присуством фактора раста и глијалних ћелија на чијим продужецима су налазе молекули који служе као водичи (Radial Glial Stop signal Molecule – RAGS1). Сада дендрити и аксони почињу да се издужују и пружају ка тачно одређеним, „target“ ћелијама (синаптогенеза)(13). Током интраутериног неуроразвоја могу се десити порећаји у било ком од наведених процеса. Једна од теза је да је код особа оболелих од схизофреније вероватно дошло до поремећаја на нивоу миграције неурона.

Слика 4. Разлика у цитоархитектонској грађи коре великог мозга код шизофреног пацијента и здравог испитаника (Harrison, 1999). Пирамидалне ћелије (црни троуглови) знатно мање и концентрисанијег распореда кортекс је тањи, посебно на нивоу другог и трећег слоја. (13)



Докази за то су учестали налази ектопичких сивих маса, односно накупине неурона где се нормално не налазе. Као последица погрешне миграције и повезивања током неуроразвоја долази до поремећаја у цитоархитектури појединих делова коре великог мозга. (Слика 4.) (14).

1.1.6. Хипотезе и теорије о шизофренији

Допаминска хипотеза - Хипердопаминергија у шизофренији произилази из два сета запажања о утицају субстанци на допаминергички систем. Прва група су фармаколошки

агенси који индукују психотичне симптоме сличне шизофренији (D- amphetamin, L-DOPA, cocain, methyl phenidat), а са друге стране супстанце које блокирају постсинаптичке допаминергичке рецепторе и тиме редукују психотичне симптоме. Абнормална допаминергичка неуротрансмисија укључена је у патогенезу позитивних симптома и когнитивног дефицита у шизофренији (15).

Новија истраживања иду у смеру да је примарна дисфункција на нивоу **ГАБА-ергичких/ глутаматергичких** кортикалних микроциркулума у шизофренији, што резултује дисфункцијом кортикалних пирамидалних глутаматергичких неурона. Даље, снажном ексцитацијом аферентним путевима ка *Substanciji nigri* долази до повећаног ослобађања допамина у стријатуму што у великој мери корелира са појавом позитивних симптома у шизофренији, као што су сумануте идеје и халуцинације. Из овога се може закључити да је афекција допаминског система секундарна. Међутим, психофармаци који се везују за обе врсте рецептора не показују антипсихотични ефекат док не покажу бар делимичну блокаду D₂ допаминских рецептора (16). Префронтални глутаматергички аферентни путеви ка *Arei tegmentalis ventralis* везују се преко синапси са мезокортикалним допаминским неуронима. Дисфункција ових путева води смањеном ослобађању кортикалног допамина, што је узрок когнитивних дефицита у шизофренији (17). **NMDA** рецептори такође имају вежну улогу у моделирању синапси у процесу неуропластичности. Хиперфункција ових рецептора постоји у епилепсији, траумама мозга и цереброваскуларним инзултима, док је **хипофункција ових рецептора** карактеристична за шизофренију (18). Carlsson et al. 1990. (19) потврђују хипотезу о кортикалној хипоглутаматергији и субкортикалној хипердопаминергији које узрокују „overload“ стимулусима и развој психотичних симптома. Како глутамат активира инхибиторни ГАБА-ергички стриатоталамички пут, у нормалним околностима врши се инхибиција

преко таламичких једара и кортекс се штити од прекомерних стимулуса. Допамин са друге стране „отвара“ овај филтер инхибицијом стријаталне **GABA**- ергичке активности. Пролонгирани пад у кортикалној глутаматергичкој функцији резултира порастом допамина у стријатуму и фазичним одговорима на стимулусе. Тако, лекови који поспешују глутаматергичку активност побољшавају негативне симптоме и когнитивни дефицит у шизофренији.

Ексцитотоксичност је парадоксални феномен где неуроекситаторни потенцијал глутамата и њему сличних пептида који је у нормалним околностима од круцијалног значаја за функционисање CNSa, бива трансформисан у неуропатолошки процес где свака хипер или хипофункција ексцитаторних неуротрансмитера постаје база за неки неуропсихијатријски поремећај. У складу са концептом хиперфункције, ексцесивна стимулација постсинаптичких рецептора може проузроковати оштећење мозга. Ово је у суштини аутоксични процес, који у раном развоју може оставити трајне последице. Патогенеза овог процеса који доводи до убрзане апоптозе почиње инхибицијом NMDA рецептора, са последичном инхибицијом кортикалних ексцитаторних холинергичких неурона, тако што редукује стимулацију инхибиторних GABA-ергичких интернеурона. Ова ланчана реакција објашњава како патолошка редукција глутаматергичке стимулације резултира квантитативним губитком ћелија. Процес ћелијске деградације убрзава велики инпут јона хлора (18).

Серотонинска хипотеза - Терапијски бенефит серотонинских антагониста, као што су клозапин рисперидон, усмерава пажњу на интеракцију између серотонинског и допаминског система, као патогенетског механизма у шизофренији. Познато је да постоје анатомске и функционалне везе између допаминског и серотонинског система. Блокада

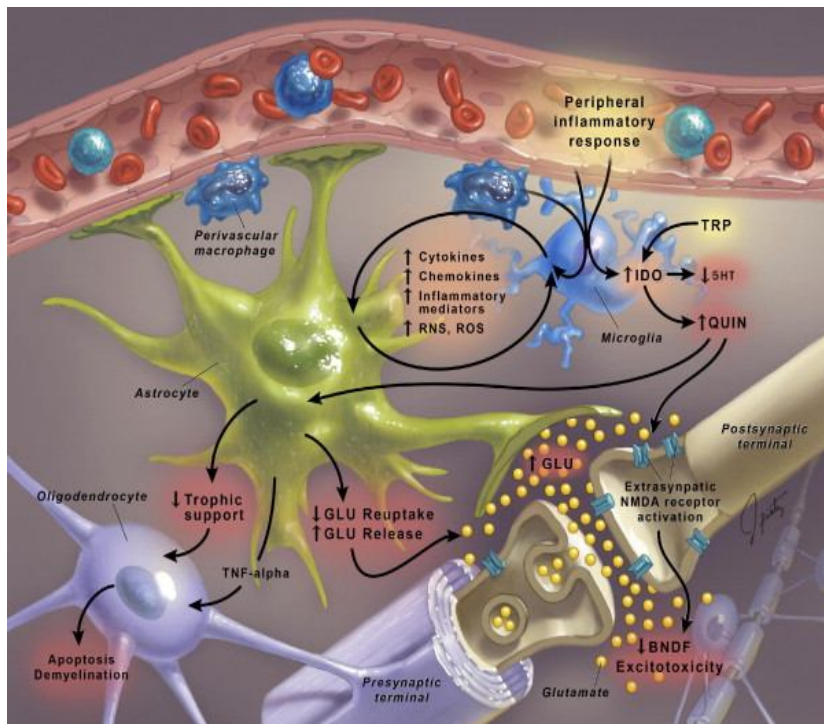
5HT₂ рецептора појачава кортикалну допаминску трансмисију. Нови АП поред деловања на D рецепторе, блокирају и 5HT₂ рецепторе, што би можда могло да објасни боље деловање на негативне симптоме шизофреније (20).

1.1.7. Улога цитокина у патогенези шизофреније

Цитокини су медијатори између ћелија периферног имуног система и ЦНСа. Делимично се транспортују кроз крвно- моздану баријеру. Међутим цитокини се стварају и у самом ЦНСу, и то од активираних астроцита и ћелија микроглије. Најважнији активирајући цитокини у ЦНСу су интерлеукини: IL-1, IL-2, IL-6, затим TNF α (tumor necrosis factor α). Они могу активирати одређене ћелије које даље продукују друге цитокине. За психијатријске поремећаје су значајни јер имају утицаја на неуротрансмисију (21) (слика5).

Са клиничког аспекта, ендогене психозе показују неколико паралела са аутоимуним болестима- рани почетак, генетску вулнерабилност, напредовање болести уз исцрпљивање организма, везаност за пол. 60'- тих година прошлог века појавило се доста студија са хипотезом о шизофренији као аутоимуном обољењу, обзиром да су аутоагресивне компоненте изоловане из серума шизофрених болесника (22).

Слика 5. Инфламација и централни нервни систем (адаптирано по Gladkevich et al. (21))



Knight 1982. пласира хипотезу да је патолошка допаминергичка трансмисија резултат стимулације D рецептора антителима (23). Да имуни процеси могу довести до психотичних симптома, показало се код оболелих од *lupus eritematodesa*, *scleroderme*, *Sjogrenovog синдрома* и антифосфолипидног синдрома. Модерна имунолошка истраживања у овој области усмерена су на целуларни имуни систем, где су у патогенези психијатријских поремећаја цитокини означени као активатори имуног одговора. NK (natural killers) ћелије, T- лимфоцити (CD3+), T-helper inducer cells (CD4+) и T supresor cytotoxic cells (CD8+) су у фокусу истраживања у шизофренији. CD4+ лимфоцити расту у

овој болести, што недвосмислено указује на активацију имуног система. IL-2 има кључну улогу у овој стимулацији. Такође, CD4+ лимфоцити су предиктори реакције на антипсихотике. У шизофренији је на периферији нађена повећана концентрација у плазми солубилних рацептора за интерлеукин 2 (sIL-2R), што је означено као „state marker“ за ову болест (24). Клозапин је лек који може као нежељени ефекат изазвати агранулоцитозу. Изгледа да овај ефекат иде преко цитокина као медијатора, обзиром да је обсервирана дозно зависна инхибиција GM-CSF (granulocyte-macrophage-colony stimulating factor) (25).

1.1.8. Дијагностички критеријуми и класификација шизофреније

У психијатрији се данас равноправно користе два класификациона система менталних поремећаја: 10. ревизија Међународне класификације болести Светске здравствене организације - ICD10 (26) и 4. ревизија класификације Америчке психијатријске асоцијације (DSM IV).

Да би се поставила дијагноза шизофреније неопходно је да су симптоми болести присутни најмање месец дана. Критеријум „и“ односи се искључиво на симплекс шизофренију, при чему је неопходно трајање од годину дана.

ICD10 ДИЈАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИЈУМИ ЗА СХИЗОФРЕНИЈУ

Један симптом од „a“ до „d“

| | |
|----------|---|
| a | ехо мисли, убацивање, одузимање или емитовање мисли |
| b | сумануте идеје управљања, утицаја или пасивности, које се односе на тело и покрете екстремитета или на поступке и осећања, сумануто опажање |
| c | халуцинације, гласови који коментаришу болесничково понашање или међусобно разговарају о њему, или гласови који потичу из неког дела тела |
| d | постојање сумануте идеје друге врсте, културално непримерене или немогуће (нпр. о верском или политичком идентитету, моћи, способностима) |

Или два симптома од „e“ до „h“

| | |
|----------|--|
| e | постојање халуцинација било ког модалитета, када су праћене пролазним или полууобличеним суманутим идејама без јасног афективног садржаја, прецењеним идејама |
| f | прекиди мисли или убацивање у ток мисли, што као последицу има неповезан или ирелевантан говор, или неологизме |
| g | кататоно понашање као нпр. узбуђење, заузимање неприродног положаја, воштана савитљивост, негативизам, мутизам и ступор |
| h | „негативни“ симптоми као што су изразита апатија, оскудан говор, тупост, или несклад емоција, социјално повлачење и пад социјалних ефикасности; мора бити јасно да ово нису последице депресије или неуролептичке терапије |
| i | доследна промена укупног квалитета неких аспеката понашања особе која се испољава као значајан губитак интереса, бесциљност, пасивност, заокупљеност собом, повлачење из друштва |

Дијагноза појединачних субтипова шизофреније базирана је на основу клиничке слике:

- F 20.0 параноидна
- F 20.1 хебефрена
- F 20.2 кататона
- F 20.3 недиференцирана
- F 20.4 постшизофрена депресија
- F 20.5 резидуална
- F 20.6 једноставна
- F 20.8 друга
- F 20.9 неспецификована

Сам ток шизофреног поремећаја може се класификовати помоћу следећих шифара:

- F 20.x0 континуирани
- F 20.x1 епизодични са прогредирајућим оштећењем
- F 20.x2 епизодични са постојаним оштећењем
- F 20.x3 епизодични ремитирајући
- F 20.x4 непотпуна ремисија
- F 20.x5 потпуна ремисија
- F 20.x8 друго
- F 20.x9 период опсервације краћи од годину дана

Поређење ICD-10 и DSM-IV

У ICD-10 класификацији општи дијагностички алгоритам за дијагнозу шизофреније је једноставнији од оног у DSM-IV. У ICD-10 карактеристични симптоми поремећаја морају бити присутни више од једног месеца и не могу се приписати поремећају расположења или органским узроцима. ICD-10 не захтева доказе о социјалној или професионалној дисфункцији да би се поставила дијагноза шизофренија, док DSM-IV захтева. Ова два система различито означавају карактеристичне симптоме (наведени под А критеријуме). ICD-10 ставља нагласак на Schneider-ove симптоме првог ранга, наводећи их

специфичније и комплексније. Ипак, на фундаменталном нивоу, алгоритми који се изводе из листе симптома у оба приручника прилично су слични. Оба захтевају да карактеристични симптоми морају да буду присутни већи део времена током једног месеца. Главна разлика између ова два система је да ICD-10 не захтева укупно трајање болести дуже од шест месеци да би се поставила дијагноза схизофреније (критеријум С у DSM-IV). У ICD-10 месец дана карактеристичних симптома испуниће критеријуме за укупно трајање.

1.2.АНТИПСИХОТИЦИ

1.2.1.Дефиниција и класификација

Антипсихотици (АП) су психофармаци који смирују психомоторни немир агитираних и агресивних психотичних болесника, изазивају емоционалну стабилизацију и афективну смиреност. Њихово специфично антипсихотично деловање остварује се кроз сузбијање халуцинација и суманутих идеја, регулисање бизарног понашања било које врсте, како код акутних, тако и код хроничних психоза. Они побољшавају логичко мишљење, отклањају поремећај асоцијација, смирују и опуштају болесника, омогућавају му миран сан и нормализују вегетативне функције, побољшавајући увид пацијента у болест (27). Дуго су називани неуролептицима зато што изазивају екстрапирамидални одн. „неуролептички синдром“. Због свог израженог седативног деловања називани су и великим транквилизерима, за разлику од тзв. „малих транквилизера“ какви су анксиолитици. Данас се ова група лекова назива **антипсихотицима** (28). Први антипсихотик који је

употребљен за лечење шизофреније био је хлорпромазин 1952. год. Постоји више начина класификовања АП.

По хемијском саставу деле се на деривате: фенотијазина, бутирофенона, дифенил-бутил-пиперидина, тиоксантина, индола, бензамида, трицикличних амида, бензисоксазола и др.

По клиничким ефектима *Deniker* дели АП на три групе (27):

- АП са претежно седативним ефектом (ранији назив базални неуролептици): редукују психомоторну ексцитацију, анксиозност и инсомнију. Овде спадају: Левомепромазин (Nozinan), Хлорпромазин (Largactil), Клозапин (Leronex), Тиоридазин (Trixifen, Melleril)...
- АП са претежно антипсихотичним деловањем (раније инцизивни неуролептици): сузбијају сумануте идеје, халуцинације и друге поремећаје мишљења. Овде спадају: Халоперидол (Haldol), Флуфеназин (Moditen), Дроперидол
- АП са дезинхибиторним ефектима на дефицитарне симптоме шизофреније, где спада Сулпирид (Eglonyl).

Нова подела АП заснива се на **механизму њиховог деловања**, те се деле на:

1. **Класичне** или типичне (**КАП**) - антипсихотици прве генерације, first generation antipsychotics (FGA). Ту спадају: Халоперидол, Хлорпромазин, Флуфеназин, Левомепромазин, Промазин, Тиоридазин, Зуклопентихол.

2. **Атипичне** (**ААП**) - антипсихотици друге генерације, Second generation antipsychotics (SGA). неуролептике. Ту спадају: Клозапин, Оланзапин, Рисперидон, Зипрасидон, Кветијапин, Сулпирид, Амисулприд, Палиперидон, Сертиндол, Зотепин, Арипипразол (29)

1.2.2. Механизам дејства антипсихотика

Место деловања АП су субкортикалне структуре. АП испољавају своје деловање на нивоу синапси и то блокирањем, пре свега, рецепторских места за допамин. Неуролептици показују мањи или већи афинитет за D₂ тип рецептора. Испитивања *in vivo* PET-ом показала су да је за антипсихотично дејство већине неуролептика потребно да буде блокирано 70-85% D₂ рецептора у мозгу (30).

Типични антипсихотици остварују терапијски ефекат дејством на постсинаптичке D₂ рецепторе у мезолимбичком допаминском систему. Блокада у другим допаминским путевима одговорна је за настанак нежељених ефеката: екстрапирамидалних (нигростријатни допамински систем), повећања нивоа пролактина што доводи до појаве галактореје, аменореје и когнитивних нуспојава (мезокортикални допамински систем). Утврђено је да класични антипсихотици показују двадест до тридесет пута већи афинитет за D₂, него за D₃ рецепторе. Осим по афинитету за D₂ рецепторе, типични антипсихотици разликују се и по способности блокаде хистаминских, адренергичких и мускаринских, односно холинергичких рецептора што доводи до низа различитих нежељених ефеката (31) (Табела 1).

Атипични антипсихотици – Антипсихотици друге генерације су, по механизму дејства, пре свега серотонин – допамин антагонисти, чиме се објашњава њихово антипсихотично деловање. Осим 5-HT_{2a} и D₂ антагонизма, показују и антагонизам за D₁, D₃ и D₄ рецепторе, затим за 5-HT_{2a}, 5-HT_{1d}, 5-HT_{2c}, 5-HT₃, 5-HT₆ и 5-HT₇ рецепторе. ААП антагонизују серотонин *reuptake* инхибицију, блокирају α 1 и α 2 рецепторе, као и мускаринске рецепторе. Имају дејство и хистаминске рецепторе.

Табела 1. Рецепторски профил антипсихотика у терапијским дозама (адаптирано по Farde et al. (30))

| Receptor | Clozapine | Risperidone | Olanzapine | Quetiapine | Ziprasidone | Sertindole | Sulpiride | Amisulpride | Zotepine | Aripiprazole | Haloperidol |
|--------------------|-----------|-------------|------------|------------|-------------|------------|-----------|-------------|----------|--------------|-------------|
| D ₁ | + | + | ++ | - | + | ++ | - | - | + | - | + |
| D ₂ | + | +++ | ++ | + | +++ | +++ | ++++ | ++++ | ++ | ++++ | ++++ |
| D ₃ | + | ++ | + | - | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | +++ |
| D ₄ | ++ | - | ++ | - | ++ | + | - | - | + | + | +++ |
| 5-HT _{1A} | - | - | - | - | +++ | | | | ++ | ++ | - |
| 5-HT _{1B} | - | + | - | - | +++ | | | | | + | - |
| 5-HT _{2A} | +++ | ++++ | +++ | ++ | ++++ | ++++ | - | - | +++ | +++ | + |
| 5-HT _{2C} | ++ | ++ | ++ | - | ++++ | ++ | - | - | ++ | + | - |
| 5-HT ₆ | ++ | - | ++ | - | + | | | | ++ | + | - |
| 5-HT ₇ | ++ | +++ | - | - | ++ | | | | ++ | ++ | - |
| α ₁ | +++ | +++ | ++ | +++ | ++ | ++ | - | - | ++ | + | +++ |
| α ₂ | + | ++ | + | - | - | + | - | - | ++ | + | - |
| H ₁ | +++ | - | +++ | ++ | - | + | - | - | ++ | + | - |
| m ₁ | ++++ | - | +++ | ++ | - | - | - | - | + | - | - |
| DA transporter | ++ | | ++ | | | | | | | - | |
| NA transporter | + | | ++ | | ++ | | | | ++ | - | |
| 5-HT transporter | | | | | ++ | | | | | - | |

афинитет за рецепторе: - минималан/не постоји; +низак; ++умерен; +++висок; ++++јак

ААП се по механизму дејства могу поделити у четири велике групе (32):

1. селективни D₂ антагонисти (амисулприд)
2. парцијални агонисти D₂ рецептора (арипипразол)
3. 5-HT₂/D₂/α₁ антагонисти +5-HT_{1a} агонисти + инхибитори преузимања норадреналина и/или серотонина (рисперидон, zipрасидон, сертиндол)
4. антагонисти мултиплих рецептора + инхибитори преузимања норадреналина (клозапин, оланзапин, кветиапин, зотепин).

Клиничка истраживања и клиничка пракса показују да антипсихотици друге генерације, у поређењу са типичним, имају врло низак ризик појаве екстрапирамидних нежељених ефеката, посебно тардивних дискинезија, а да су ефикаснији у лечењу негативних симптома, когнитивних и афективних симптома у склопу схизофреног поремећаја, не повећавају ниво пролактина. Управо због тих карактеристика антипсихотици друге генерације су, у најновијим светским терапијским смерницама за лечење схизофреније, постали прва линија избора (29).

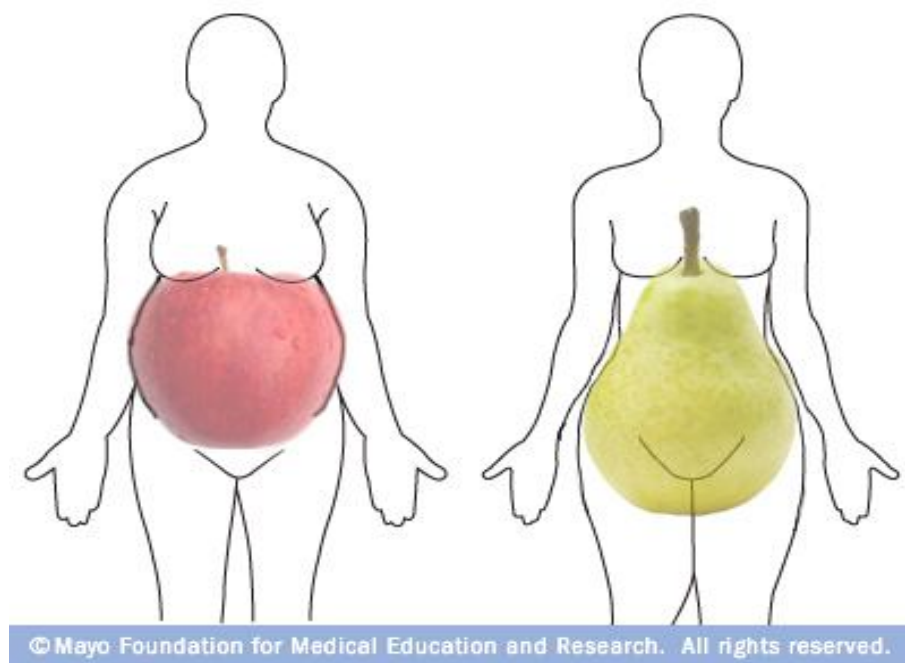
1.3.МЕТАБОЛИЧКИ СИНДРОМ (MetC)

Неколико деценија уназад познато је да интраабдоминално, тзв. висцерално масно ткиво представља ризик фактор за дијабетес мелитус и цереброваскуларне компликације. Термини „синдром X“, „insuline- resistance syndrome“, и метаболички синдром коришћени су да опишу сет сличних појава које укључују: абдоминалну гојазност, инсулинску резистенцију, интолеранцију глукозе, поремећај новог уричне киселине, дислипидемију, хипертензију, протромботична и проинфламаторна стања (33). Средином прошлог века доводи се у везу гојазност горњег дела тела (андрогени тип, тип јабуке) као фенотип гојазности повезан са дијабетесом типа 2 и кардиоваскуларном болешћу (слика 6.)

Reaven 1988. године описује „синдром X“ који дефинише као поремећај где у пријемчивих индивидуа централна гојазност доводи до компензаторне хиперинзулинемије, хипертензије, атерогене дислипидемије (снижен HDL- холестерол, повећани укупни триглицериди у серуму) (34). Newcomer 2007. дефинише MetC као стање хроничне субклиничке инфламације, обзиром на повезаност са проинфламаторним цитокинима (35).

У литератури се помињу још и термини дисметаболички синдром, „мртвачки квартет“, синдром вестернизације (36).

Слика 6. Два типа гојазности са већим (лево) и мањим (десно) ризиком за појаву дисметаболичког синдрома (*Mayo clinic, 2010.*)



1.3.1. Дефиниција метаболичког синдрома

Интернационална федерација за дијабетес - International diabetes federation (IDF) 2005. дефинише Метаболички синдром као збир телесних и лабораторијских параметара који представљају најважније факторе ризика за кардиоваскуларне и

цереброваскуларне болести (37). Кључни параметар је постојање централне гојазности, која се мери обимом струка (ОС). Уз овај параметар који је обавезан, за дијагнозу МетС неопходно је постојање још 2 од 4 следећа параметра: повишена гликемија на таште или терапија за хипергликемију; повишен ниво триглицерида, или терапија за хипертриглицеридемију; повишен крвни притисак, или терапија антихипертензивима; снижен ниво HDL- холестерола у серуму (HDL-с), или на терапија за снижени ХДЛ. (Табела 2.) Посебна пажња посвећена је етничкој припадности (Табела 3.)

Светска здравствена организација (World Health Organization -WHO) даје препоруке за постављање дијагнозе метаболичког синдрома које се базирају на постојању следећих критеријума: дијабетес мелитус тип 2, повишена вредност гликемије наште, интолеранција глукозе или инсулинска резистенција потврђена НОМА индексом (индекс инсулинске резистенције) и постојање два или више од наведених структуралних елемената синдрома: $BMI >30 \text{ kg/m}^2$, однос струка/кука >0.9 код мушкараца односно >0.85 код жена; серумски триглицериди $\geq 1.7 \text{ mmol/l}$; HDL холестерол $<0.9 \text{ mmol/l}$ код мушкараца односно $<1.0 \text{ mmol/l}$ код жена; микроалбуминурија $>20 \text{ }\mu\text{g/min}$; крвни притисак $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ (38).

Табела 2. Дијагностички критеријуми за метаболички синдром по **International diabetes federation (IDF)** препорукама

| | |
|--|---|
| 1.ЦЕНТРАЛНА ГОЈАЗНОСТ | |
| ОБИМ СТРУКА* у cm (етничка специфичност) | |
| плус било која два од следећих: | |
| 2. ПОВИШЕНИ ТРИГЛИЦЕРИДИ | ≥1.7 mmol/L (150 mg/dL) или специфична терапија за ову липидну абнормалност |
| 3. СНИЖЕН HDL-холестерол | <1.03 mmol/L(40mg/dL) за жене <1.29 mmol/L(50mg/dL) за мушкарце или специфична терапија за ову липидну абнормалност |
| 4. ПОВИШЕН КРВНИ ПРИТИСАК | систолни ≥130 mmHg или дијастолни ≥85 mmHg или третман претходно дијагностиковане хипертензије |
| 5. ПОВИШЕНА ГЛИКЕМИЈА на таште | ≥5.6mmol/L (100mg/dL) или претходно дијагностикован дејабетес мелитус тип 2 |

*ако је ВМІ преко 30 kg/m² централна гојазност се подразумева и не мора се мерити обим струка

Табела 3. Вредности обима струка према етничкој специфичности

| ЕТНИЧКА ГРУПА | | ОБИМ СТРУКА (cm) |
|----------------------|----------|-------------------|
| ЕВРОПЉАНИ | мушкарци | ≥ 94 |
| | жене | ≥ 80 |
| ЈУЖНИ АЗИЈАТИ | мушкарци | ≥ 90 |
| | жене | ≥ 80 |
| КИНЕЗИ | мушкарци | ≥ 90 |
| | жене | ≥ 80 |
| ЈАПАНЦИ | мушкарци | ≥ 85 |
| | жене | ≥ 90 |

National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)

– постојање 3 или више елемената од понуђених критеријума: гојазност централног типа: обим струка >102 cm код мушкараца односно >88 cm код жена; серумски триглицериди ≥ 1.7 mmol/L; HDL холестерол <1.0 mmol/L код мушкараца односно <1.3 mmol/L код жена; крвни притисак $\geq 130/85$ mmHg; гликемија наше ≥ 6.1 mmol/L (39).

European group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) дефиниција заснива се на постојању хиперинсулинемије наше, као и још 2 или више од следећих критеријума: крвни притисак $\geq 140/90$ mmHg и/или коришћење антихипертензивне терапије; триглицериди >2 mmol/l или HDL холестерол <1 mmol/l или коришћење хиполипемика и гојазност централног типа: обим струка >94 cm код мушкараца односно >80 cm код жена (40).

Дефиниције WHO и EGIR нетолеранцији глукозе или инсулинској резистенцији

дају примат, дефиниције IDF и NCEP АТР III овај критеријум директно не обухватају. Поред тога, граничне вредности за сваки критеријум као и начин на који се комбинују да би се дијагностиковао метаболички синдром разликују се у дефиницијама WHO и EGIR-а у односу на дефиниције IDF и NCEP АТР III. Последње две су много применљивије у клиничкој пракси.

1.3.2. Преваленција метаболичког синдрома и гојазности у општој популацији

Скоро 23% американаца болује од MetC. Такође, 60% гојазних мушкараца и 50% гојазних жена ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) има MetC. Међу онима са присутним MetC, доминира централна гојазност (38%), низак HDL-с (36%), повишени нивои триглицерида (30%), те инсулинска резистенција (12%). Дијагноза MetC три пута повећава ризик од кардиоваскуларног догађаја (41).

MetC у Индији је заступљен код 8% становништва, у европским земљама 7-10%, док у Ирану чак до 43% жена има MetC (42). Сходно подацима National Health and Examination Survey (NHANES), преваленција синдрома у Сједињеним Америчким Државама мења се са узрастном доби, тако да се она креће код мушкараца око 20% односно 16% код жена старости до 40 година, затим 41% код мушкараца односно 37% код жена старих између 40-59 година, док је тај проценат нешто већи од 50 код припадника оба пола старијих од 60 година (43).

Подаци америчког Центра за превенцију болести из 2006. године указују да 35% укупног становништва у свету болује од метаболичког синдрома са све већом преваленцом код деце и адолесцената (44).

У САД преваленца гојазности: прекомерну телесну тежину ($BMI > 25\text{-}30 \text{ m/kg}^2$) по NHANES III студији има 58% становништва преко 20 година, и то више мушкараца него

жена. И у деце и адолесцената временом расте преваленца у општој популацији- деца од 6-11 година 1965. године 4% је било гојазно, док 1999. тај проценат расте на 13%. Адолесценти од 12-19 година 5% гојазних у општој популацији 1965. године, 1999. 14% (43).

У Европи International Obesity Task Force (IOTF) студија 2002. године подацима у општој популацији са прекомерном телесном тежином (BMI 25-30) је 40-50% мушкараца и 25-40% жена. Такође, између 10-20% деце узраста 10 година је са прекомерном телесном тежином (45).

1.4.СХИЗОФРЕНИЈА И МЕТАБОЛИЧКИ ПОРЕМЕЋАЈИ

У литератури је добро истражен однос између гојазности, метаболичког синдрома и дијабетес мелитуса типа 2. Гојазност је окидач за даље метаболичке абнормалности које воде у MetC- инсулинску резистенцију, хипергликемију и дислипидемију, поремећаји који и сами за себе повећавају ризик од кардиоваскуларних обољења. Гојазност, посебно абдоминална, предиктор је повећаних нивоа укупног холестерола и триглицерида у плазми, као и LDL-с холестерола. Гојазност је повезана са повећаним морталитетом. Општи ризик за смртност код гојазних је 1,5-2 пута већа него за општу популацију (35). Што се тиче развоја кардиоваскуларних компликација, пацијенти са метаболичким синдромом су изложени 3 пута већем ризику, док је ризик 5 пута већи за развој дијабетеса типа 2 (41). По неким истраживањима само 40% одраслих људи који су старији од 30 година има нормалан индекс телесне масе (body mass index- BMI) (46).

Слика 7. Фактори метаболичког ризика у шизофренији (адаптирано по Yazici et al. 2011 (55))



Широка примена нове генерације антипсихотика у последњих петнаестак година, смањила је појаву екстрапирамидалног синдрома који је главни нузефекат терапије класичним антипсихотицима, али је зато изазвала праву епидемију појаве MetC у пацијената са тешким менталним обољењима као што је шизофренија, и повећала смртност од коронарне болести у овој субпопулацији пацијената (45)- слика7.

Пацијенти оболели од шизофреније углавном имају нездраве животне навике, са недостатком физичке активности, запуштањем личне хигијене, ексцесивним пушењем те

неквалитетном исхраном (47). Вахтер са сарадницима (48) саопштава да генерално у популацији оболелих од менталних обољења смртност је повећана за 20% у одн. на општу популацију, а смртност од кардиоваскуларних болести је 2-3 пута учесталија него у општој популацији. Мета-анализа 18 студија (49), говори да је стандардизована стопа смртности пацијената који болују од психијатријских поремећаја (SMR- standard mortality rate) 1,51. Исти аутори наводе да 80% оболелих од шизофреније умире природном смрћу, наспрот 97% опште популације. Суицид је значајан фактор повећане стопе смртности у шизофренији, и захвата 12% од укупне стопе смртности у шизофренији. Кардиоваскуларни догађаји су ипак најчешћи узрок смрти код пацијената оболелих од шизофреније (34% мушкараца и 31% жена), што је двоструко више од суицида (17% мушкараца и 6% жена).

1.4.1. Дијабетес мелитус типа 2 и шизофренија

Многи аутори саопштавају да оболели од шизофреније имају базично повећан ризик за интолеранцију глукозе, независно од медикације. Руан са сар. 2003.(50) налази значајно повећање гликемије на таште и НОМА индекса (показатеља инсулинске резистенције) на узорку медикаментозно нелечених шизофрених пацијената у првој психотичној епизоди. Ова појава може се објаснити и чињеницом да у стању акутне психотичности долази до повећања нивоа кортизола који са своје стране повећава инсулинску резистенцију и гликемију, но то би захтевало додатна истраживања. Преваленца дијабетес мелитуса у земљама западне Европе је 2-6% (51), где скоро половина оболелих није дијагностикована до 50. године живота. У САД преваленца у општој популацији износи 6,3%. инциденца цереброваскуларних компликација код дијабетичара је знатно виша, као и смртност у одн. на општу популацију (50% већа у доби старијих од 65 година) (52).

Код пацијената оболелих од шизофреније млађих од 40 година 8,75% на терапији ААП (клозапин или оланзапин) развило је ДМ типа 2, за разлику од 6,43% на класичним АП, што је статистички значајна разлика. Слична значајност се евидентира и у узрастој групи 50-59 година. Старији узраст, женски пол, афроамериканска етничка припадност носи повећан ризик од развоја ДМ на ААП. Генерално, преваленца ДМ типа 2 на терапији ААП износи између 9-14% (средња вредност 10,8%), што је значајно више него у општој популацији (53). По резултатима неких других студија, преваленца дијабетес мелитуса типа 2 у шизофренији креће се од 11,1-12,5% , док је животна преваленца за дијабетес 14,9%. Логистичка регресија је издвојила ВМІ и психијатријску дијагнозу као статистички значајне и независне предикторе у овом узорку (54).

1.4.2.Метаболички синдром и шизофренија

Подаци у литератури о преваленци МетС код пацијената оболелих од шизофреније су разнолики од студије до студије, зависно од дела света, величине и етничке структуре узорка, врсте примењене антипсихотичне терапије, и врсте коришћених дијагностичких критеријума за МетС. Крећу се у дијапазону 19-63%, у просеку 21-36%, чешће се јавља код жена (нпр. у Турској 39,6% жена оболелих од шизофреније има МетС наспрам 28% мушкараца) (55), што је готово двоструко више него у општој популацији где подаци такође варирају, као што је напред наведено.

1.4.3.Генетска предиспозиција и предиктори

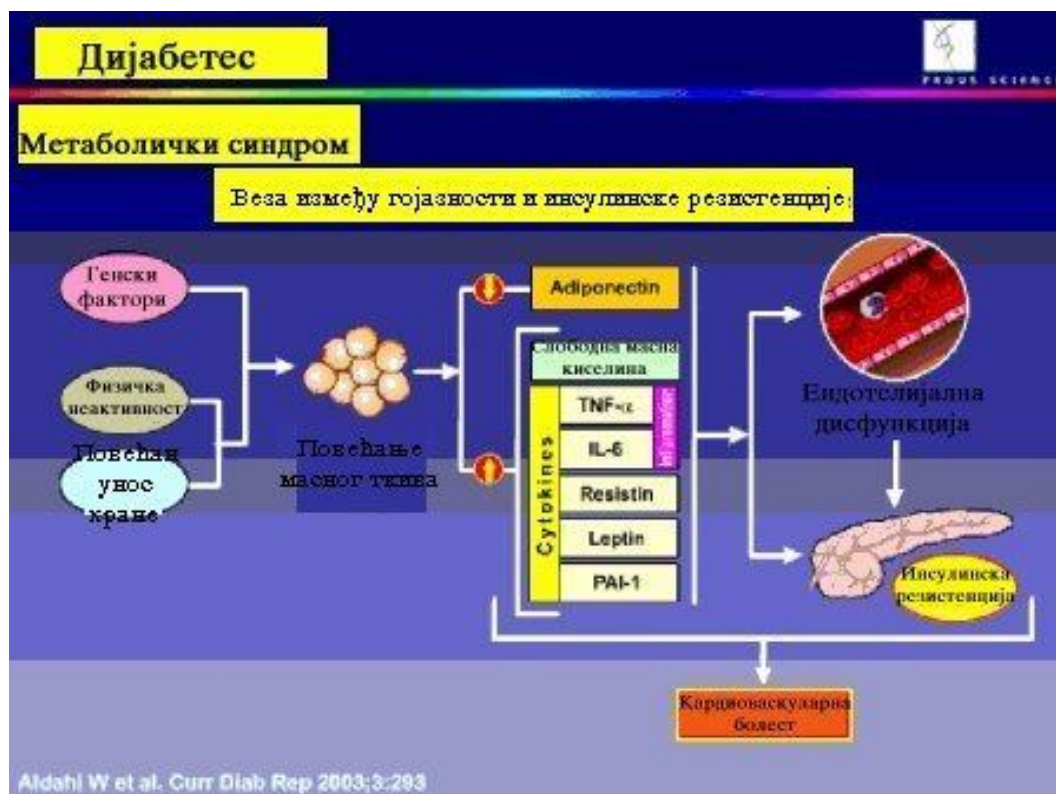
James Neel је 1962. год. предложио хипотезу „штедљивих гена“ која је, касније, опште прихваћена и потврђена бројним експерименталним истраживањима. По овој хипотези постоји еволуциона база за генетску предиспозицију МетС. Наиме, сматра се да у

току еволуције није у свако доба године било довољно хране, па је је људски организам био принуђен да „пакује“ прикупљене калорије и чува их у депоима за периоде када нема довољно хране и када ће се прикупљене калорије саме истрошити (56).

Схизофренија *per se* може допринети патогенези дијабета, који је 1,5- 2 пута чешћи у овој популацији пацијената од опште популације (35). Давне 1899.год, много пре појаве антипсихотика, Sir Henry Maudsly у својој књизи „The pathology of mind“ износи запажање да је „дијабетес болест која се често јавља у породицама где постоји лудило“ (51). Сматра се да до 30% оболелих од схизофреније има позитивну породичну историју за постојање дијабетеса типа 2 (57). Иако нису јасно дефинисани, генетски фактори се помињу у етиологији како схизофреније тако и дијабетеса и хипертензије (58). Постоје чврсти докази да одређене генске регије на бр и 8р хромозомима садрже гене пријемчиве за схизофренију, док се регије на 6а, 13а и 22а даље истражују у том правцу (59). Како постоје нека преклапања са хромозомским регијама која се везују са дијабетесом типа 2, могуће је да постоје места која индивидуу предиспонирају за обе болести (60). Други могући механизам везује фетални раст са оштећеним метаболизмом глукозе у каснијем животу (61). У општој популацији, мала порођајна тежина је повезана са неуролошким и психолошким проблемима током детињства, укључујући и схизофренију (62).

Појава гојазности и инсулинске резистенције такође има и генетску предиспозицију (45). Треба имати у виду лош животни стил оболелих од схизофреније који проводи метаболичке поремећаје (нижи социјални слојеви, запуштање личне хигијене, неквалитетна исхрана, пушење) (47). Испреплетаност свих ових фактора који у крајњој линији доводе до кардиоваскуларних компликација, илуструје слика 8.

Слика 8. Дијабетес мелитус, метаболички поремећаји и последице (адаптирано по Aldahl et al. 2003.)



Клинички параметри који могу бити предиктори додатка на тежини и следствених метаболичких поремећаја укључују: врсту, дозу и дужину третмана одређеним антипсихотиком, клинички одговор, старост, пол, пушење, ВМЦ, факторе средине. Има мишљења и да је додаток на тежини чешћи код већ гојазних пацијената (и пре увођења АП у терапију), женског пола (63).

Од конститутивних параметара МетС по IDF критеријумима, **обим струка** је најзначајнији предиктор за МетС, што лежи у чињеници да централна гојазност високо корелира са инсулинском резистенцијом. Проспективни подаци код пацијената са нарушеном глукозном толеранцијом откривају да је централна гојазност бољи предиктор будућег дијабетеса типа 2 од **ВМІ**. Међу лабораторијским претрагама од значаја је **хипертриглицеридемија** из два разлога: повезаност са инсулинском резистенцијом и преваленца исте код третмана ААП. Повишени триглицериди на таште су директна последица инсулинске резистенције, јер је инсулин зависна липаза у масним ћелијама нормално инхибирана инсулином. Ако се инсулинска резистенција погоршава, врло висок ниво липолизе води ослобађању ексцесивних количина слободних масних киселина, које се у јетри трансформишу у триглицериде (64). Повишени ТГ на таште су зато сензитиван маркер инсулинске резистенције, са **односом ТГ на таште према HDL-с ≥ 3.0** , као бољим предиктором инсулинске резистенције од гликемије на таште (65). Промене у **гликемији** се сматрају релативно касним маркером ризика за дијабетес (66).

1.5. АТИПИЧНИ АНТИПСИХОТИЦИ И ПАТОФИЗИОЛОГИЈА МЕТАБОЛИЧКОГ СИНДРОМА

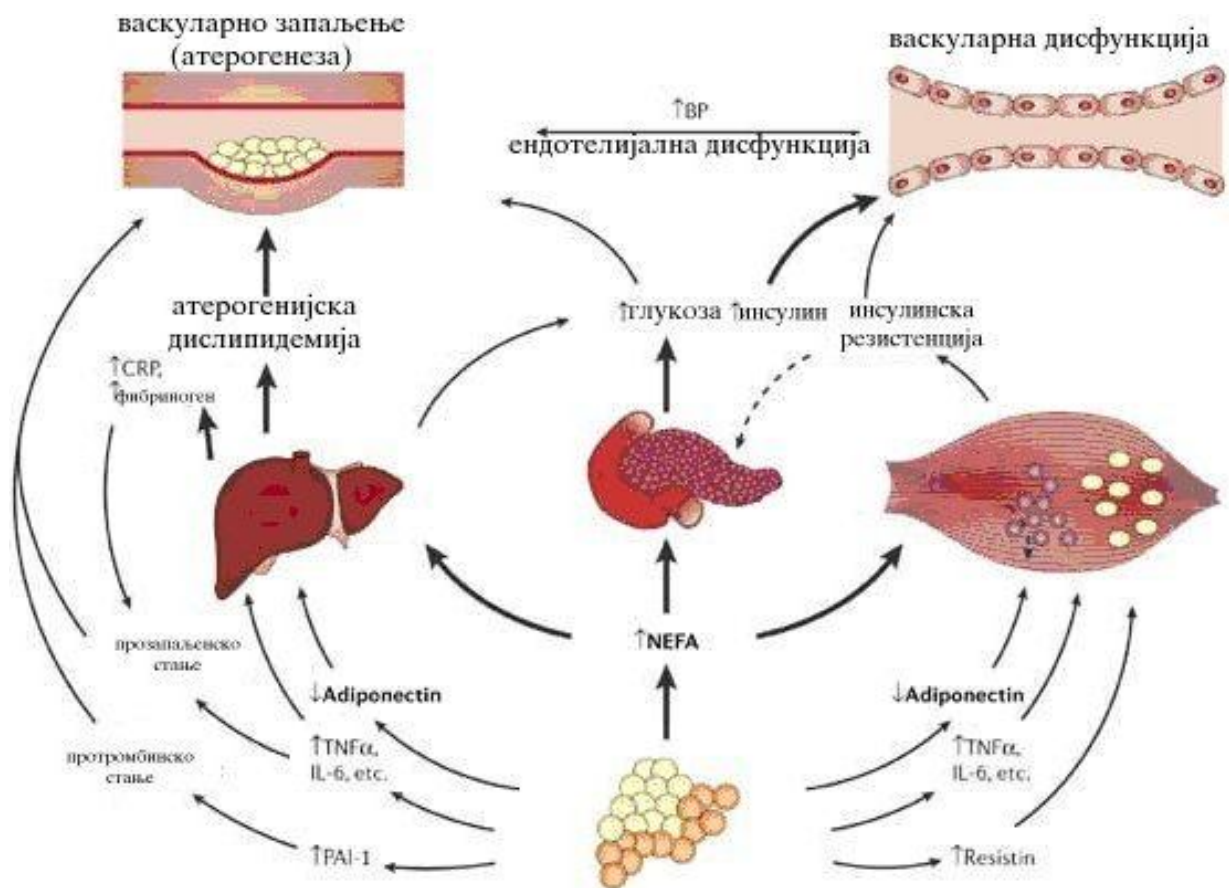
Хипергликемија удружена са ДМ типа 2 резултира од поремећене способности инсулина да стимулише преузимање глукозе у периферна ткива, пре свега скелетне мишиће и масно ткиво; затим редуковане способности инсулина да супримира ослобађање глукозе из јетре, те неадекватно повећаним ослобађањем инсулина из панкреаса, у покушају организма да превазиђе првобитни поремећај (67).

1.5.1. Патофизиологија инсулинске резистенције

Масно ткиво секретује различите факторе, укључујући слободне масне киселине, пептиде и цитокине, који негативно утичу на секрецију инсулина, одн. супримирају β ћелије панкреаса. Пролонгирана експозиција повећаним нивоима слободних масних киселина директно редукује одговор скелетних мишића и јетре на инсулин, преко сигналних путева везаних за инсулинске рецепторе (68) – слика 9.

Ефекат ААП терапије на инсулинску резистенцију уместо инсулинске секреције у фокусу је овог патофизиолошког механизма. За већину пацијената инсулинска резистенција је секундарна у одн. на повећање висцералног масног ткива (67). Други могући механизам је преко функције глукозних транспортера. Dwyer са сарадницима (69) у *in vitro* условима налази да клозапин, оланзапин и хлорпромазин могу инхибирати преузимање глукозе у интеракцији са глукозо-транспортним протеинима. Ови лекови такође могу индуковати хипергликемију код експерименталних мишева. Исти аутори претпостављају на основу ових истраживања да су одређене терапијске концентрације лека у плазми на микро нивоу цитотоксичне, тако да је резултат немогућности транспорта глукозе секундаран због ћелијске смрти таргет ткива (70).

Слика 9. Метаболички синдром и метаболизам липида (*Nature*, 2006.)



1.5.2. Дислипидемија

Повишени нивои циркулишућих фракција липида у плазми добро су установљени предиктори кардиоваскуларних болести. NCEP панел фокусира посебно повишење LDL-с холестерола као таргет за терапију статинима. Инсулинска резистенција је кључни фактор у патофизиологији дислипидемије, која укључује повишен ниво укупних триглицерида у плазми, укупног холестерола, LDL-с холестерола („лош холестерол“), а снижење „доброг“ HDL-с холестерола. Инсулинска резистенција води променама функционалних карактеристика липопротеина, повећавајући нивое малих, густооксидисаних HDL и LDL партикула. Овако измењен плазма-липидни профил је више атероген, удружен са поремећајима коагулације, инфламације, оксидативног стреса и у крајњој линији функције ендотела крвних судова (39). Инсулинска резистенција смањује способност адипоцита да инхибирају липолизу, повећана је активност „кидања“ липида што резултује повећаним нивоима слободних масних киселина у плазми које се не уграђују назад у адипоците. Овакав повећан флуks слободних масних киселина повећава ниво VLDL липопротеина (very low density lipoprotein), чиме је ризик за коронарну болест увећан 3-5 пута (64).

Дислипидемија у схизофренији везује се за лош животни стил оболелих, смањену физичку активност и лошу исхрану. Што се антипсихотичне терапије тиче, и раније студије саопштавале су дислипидемију код пацијената лечених хлорпромазином и другим фенотијазинима. Класични АП фенотијазинског профила имају потенцијал да изазову умерену дислипидемију, превасходно повећавајући ниво укупних триглицерида и холестерола у серуму. Овај ефекат се сигурно не може повезати са D₂ антагонизмом пошто практично не постоји код много потентнијих D₂ антагониста као што је халоперидол (71).

1.5.3. Улога аутономног нервног система поремећај равнотеже симпатикуса и парасимпатикуса такође један од могућих нузефеката терапије ААП. Оланзапин и клозапин су неселективни мускарински антагонисти те се ране промене у метаболизму глукозе могу тумачити на овај начин, обзиром да и β ћелије панкреаса имају M_3 рецепторе (72). Промене у обрту адреналина и норадреналина за време терапије ААП клозапином могу објаснити ефекат на метаболизам глукозе, независно од масног ткива. Циркулишући адреналин и норадреналин могу смањити функцију β ћелија панкреаса и повећати ослобађање глукозе из хепатоцита (73).

1.5.4. Улога неуромодулатора који имају улогу у контроли апетита су: грелин, лептин, ендоканабиноиди, орексини, меланокотин, галанин, CRH (кортикотропин рилизинг хормон). Условно су подељени на стимулаторе (**орексигене**) и инхибиторе апетита (**анорексигене**) (63)- табела 4.

Лептин- пептид од 167 аминокиселина, синтетише се и адипоцитима, плаценти, гастроинтестиналном тракту и потенцијално у мозгу. Смањење броја и величине адипоцита доводи смањеног лучења лептина и смањеног уноса хране (74). Описан је и феномен „лептинске резистенције“ код гојазних (75). Он је вероватно проузрокован ограниченим системом активног транспорта лептина кроз крвно моздану баријеру. Нивои циркулишућег лептина корелирају са телесном тежином и ВМІ. Физичка активност и гладовање смањују ниво лептина. Лептин инхибише допаминску секрецију. Неки аутори су описали повећање лептинске секреције по увођењу клозапина и оланзапина у терапију (76).

Табела 4. Регулатори апетита и њихови рецептори (адаптирано по Zimmermann et al.2003) (63)

| Ligand | Receptor |
|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Стимулатор апетита | |
| MCH | MC4R |
| Orexin A/B = hypocretin I/II | Orexin A/B receptor |
| Ghrelin | GHS-R |
| NPY | NPY Y ₁ and Y ₅ |
| Galanin | Galanin receptor |
| Endocannabinoids (anandamide, 2-AG) | CBI-R |
| β-endorphin | μ-opiate receptor |
| Enkephalins, dynorphins | δ, κ-opiate receptors |
| Супресор апетита | |
| Leptin | Leptin receptor |
| Insulin | Insulin receptor |
| CRH | CRH-1/2-R |
| CART | |
| TNF-α | TNF receptor |
| Melanocortin (α-MSH) | MC4R |
| Agouti-related protein | MC4R |

Лептин, заједно са инсулином, представља кључни сигнал преноса информација о складиштењу енергије у ЦНСу. Они управљају комплексном мрежом орексигених анорексигених трансмитерских система. Лептин директно активира POMC (проопиомеланокортин) у *p. arcuatusu*, који даље утиче на појачано ослобађање меланокортина и αMSH (меланоцит стимулишући хормон). Меланокортини инхибишу

унос хране и регулишу секрецију инсулина. Такође лептин директно инхибише неуроне аркуатуса, преко AgRPa (Agouti-related pritein) i NPY (неуропептид Y). Већина гојазних има високе плазма концентрације лептина, али оне не пролазе хематонецефалну баријеру, што значи да су они резистентни на ефекте ендогеног лептина. Испитивања плазма нивоа лептина и грелина код пацијената на терапији ААП показују повећање плазма нивоа лептина на терапији оланзапином и клозапином, само пар недеља по отпочињању терапије овим лековима (77).

Грелин- гастроинтестинални пептид-хормон, откривен 1999.године, са способношћу везивања за GH- рецепторе (growth hormone) и ослобађања хормона раста. Има само 28 аминокиселина и реагује као потентни стимулатор апетита на централном нивоу. углавном га продукују неуроендокрине ћелије у желудцу. Грелин стимулише диференцијацију преадипоцита, повећава волумен телесног масног ткива, те у целини делује супротно лептину (78).

Може се закључити да ААП ступају у реакције са комплексним системом неуротрансмитера, неуропептида и других модулатора који укључују неуроналне кругове хипоталамуса и можданог стабла, где неуропептидска мрежа посредује у ефектима лептина и грелина, те одатле и потичу поремећаји у енергетској хомеостази (модулација глади и ситости), контроли телесне тежине и апетита. Известан је ланац реакција које укључују: појачан апетит, повећан унос хране, метаболичке и ендокрине алтерације, редукована потрошња енергије и смањена физичка активност (79).

1.5.5. ААП и гојазност

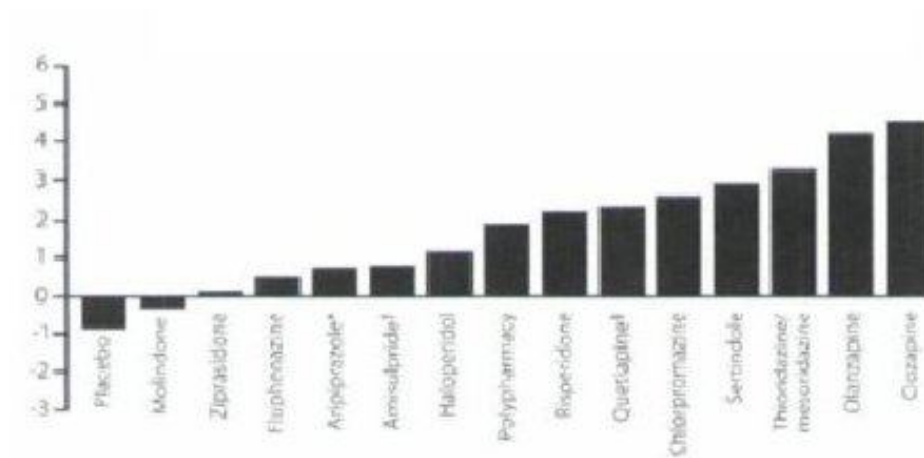
Механизми којим SGA делују на формирање MetC су комплексни. Могу се остваривати индиректно, утицајем на поједине компоненте MetC, као што су централна гојазност, хипертензија, хипергликемија (35), или пак директним дејством на јетру одн. повећањем серумских липида (80,81). Лекови са високим афинитетом за H₁ хистаминске рецепторе одн. 5HT_{2C} серотонинске рецепторе утичу на регулацију апетита у хипоталамусу (Оланзапин, Клозапин) (82). САТIE студија (The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) која је спроведена на великом узорку пацијената показала је да већ након две недеље од увођења неких SGA у терапију долази до скока укупних триглицерида у серуму, а да је за повећање гликемије, тоталног холестерола у серуму, те БМИ потребно време од минимум 3-4 месеца (83). Оланзапин и Клозапин показали су се као антипсихотици који дају значајнији пораст у тежини током времена од Кветијапина и Рисперидона, док Зипрасидон и Перфеназин насупротив, дају пад телесне тежине (84), слика 10.

Додатак на тежини је добро истражен нузефекат терапије атипичним антипсихотима. Подаци у литератури говоре да и до 50% пацијената на дужевременој терапији ААП додаје на тежини (63), са индивидуалним разликама везано за врсту антипсихотика. Добро је позната чињеница да ААП генерално појачавају апетит („food craving“). Постоје јасни докази да оланзапин и клозапин предњаче у изазивању овог нузефекта (85) – табела 5.

Хистамински рецептори

Хистамински систем је одговоран за унос хране. Централни хистамински неурони локализовани су у туберомамиларном нуклеусу задњег хипоталамуса. пројекције ових неурона иду до nucleus tractus solitarius-а, као и дорзалног моторног нуклеуса нервуса вагуса. Овај комплекс има фундаменталну улогу у регулацији уноса хране (86). Блокада H_1 хистаминских рецептора (нпр. оланзапином), доводи до њихове нисходне регулације и појачаног уноса хране.

Слика 10. Очекивана промена тежине након 10 недеља третмана стандардним дозама антипсихотика (адаптирано по Allison et al. 1999. (106))



Табела 5. Приближна вероватноћа појаве метаболичких абнормалности на мадикацији антипсихотицима (адаптирано по Newcomer, 2005. (45))

| Лек | Метаболички синдром | Повећање тежине | Дисрегулација метаболизма глукозе | Дислипидемија |
|-------------|---------------------|-----------------|-----------------------------------|---------------|
| ARIPRAZOL | Низак | Низак | Низак | Низак |
| CLOZAPIN | Висок | Висок | Висок | Висок |
| HALOPERIDOL | Низак | Низак до благ | Низак до благ | Низак |
| OLANZAPIN | Висок | Висок | Висок | Висок |
| PERPHENAZIN | Низак | Низак до благ | Низак до благ | Низак |
| RISPERIDON | Благ | Благ до умерен | Благ | Благ |
| QUETIAPIN | Умерен | Умерен | Умерен | Висок |
| ZIPRASIDON | Низак | Низак | Низак | Низак |

Други механизам је преко активирања АМП протеин киназе у хипоталамусу. Следствени пораст хистамина у синапси даље утиче на смањење хистаминске секреције преко H_3 ауторецептора, што такође резултује појачаним уносом хране. H_3 рецептори немају директну улогу за унос хране, већ индиректну (тзв. „signaling“ преко H_1 рецептора). Једино је у експерименталним условима изазвано мршављење пацова блокадом H_3 рецептора на пацовима и резус мајмунима (87). H_3 рецептори су лоцирани и на пресинаптичким аксон терминалима серотонинских, норадренергичких и холинергичких неурона. Њиховом активацијом инхибира се ослобађање серотонина, што такође резултује повећаним уносом хране (88). Многе студије потврђују јаку везу између степена афинитета за H_1 рецепторе и додатка на тежини. H_1 антагонизам показује чак 17

антипсихотика, како класичних, из групе фенотијазина, тако и атипичних (сем зоотепина и амисулприда) (89).

Серотонински рецептори

Блокада серотонинских рецептора такође доводи до хиперфагије. Посебно комбинована блокада, паралелно на H_1 и $5HT_{2c}$ рецепторима везује се са повећањем тежине и може објаснити зашто ААП оланзапин и клозапин, који имају висок афинитет према $5HT_{2c}$ исто као и према H_1 рецепторима, дају већу вероватноћу за добијање на тежини од лекова попут хлорпромазина, коме недостају изражени $5HT_{2c}$ ефекти, мада има својства H_1 антагонисте (90). Афинитет антипсихотика за $5HT_{2c}$ рецепторе није корелирао значајно са додатком на тежини у клиничким студијама, док су објављени резултати да је ова група рецептора одговорна за додатак на тежини код експерименталних пацова (68).

Афинитет ААП за серотонинске рецепторе и следствен утицај на метаболизам глукозе преко различитих медијатора врло је комплексан, и није управо сразмеран степену везивања лека за ове рецепторе (91). Једна ранија студија проналази везу између полиморфизма гена одговорног за $5HT_{2c}$ рецептор ($750C/T$ ген), што може сугерисати да овај ген индивидуално регулише механизам додавања на тежини. Овакав полморфизам описан је на групи кинеза оболелих од схизофреније (92). Свакако се може закључити да нема директне корелације између афинитета за $5HT_{2c}$ рецепторе и додатка на тежини, обзиром на податак да зипрасидон који има велики афинитет за ову подкласу серотонинских рецептора, не изазива готово никакав пораст телесне масе. (93). Kroeze са сарадницима (94) износи запажање да сулпирид може изазвати значајан додатак на тежини у дужевременој примени, ако је селективни D_2/D_3 антагониста, слично као и депо

формулације класичних антипсихотика (халоперидола и флуфеназина), који такође не поседују H_1 антагонизам.

Мускарински M_3 рецептори су лоцирани у β ћелијама панкреаса, који регулишу инсулинску секрецију и глукозну хомеостазу. Деловањем на постсинаптичким M_3 рецепторима, парасимпатички холинергички неурони делом модулирају инсулинску секрецију. ААП са M_3 антагонизмом могу код вулнерабилних пацијената нарушити баланс према инсулинском дефициту. Оланзапин и клозапин су неселективни мускарински антагонисти те могу испољити свој ефекат и на овај начин (95).

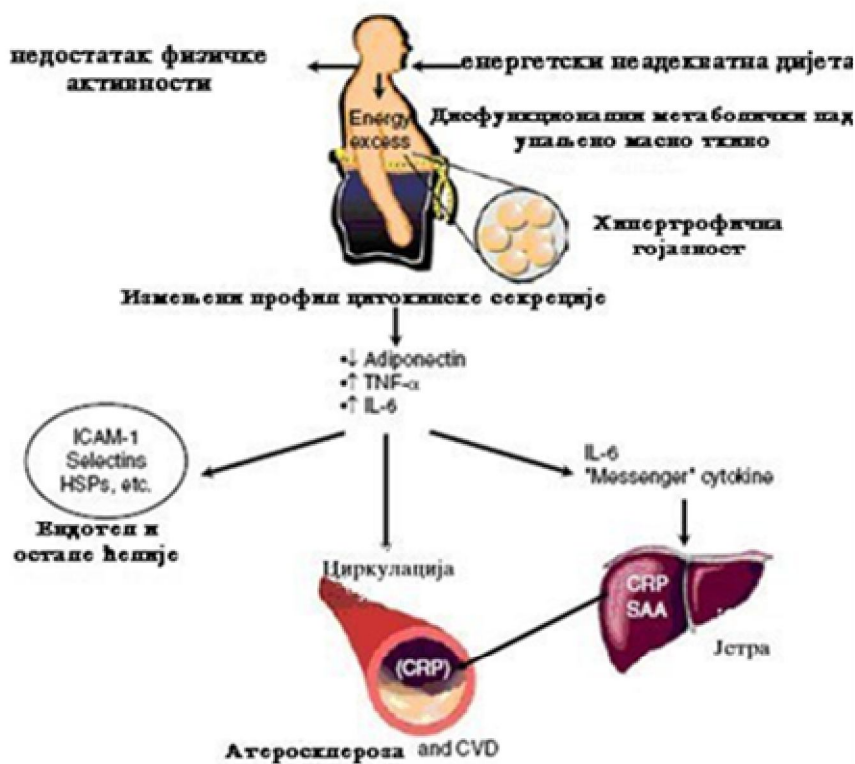
Још увек није сасвим јасно како на пораст телесне тежине утичу **адренергички рецептори**. Нека објашњења могла би бити повезана са улогом норепинефина у мозгу, где адренергички рецептори играју улогу у ослобађању инсулина из панкреаса (90).

1.5.6. Улога инфламације и цитокини

Поставља се питање да ли је запаљење висцералног масног ткива дисбаланс између прекомерног уноса енергије и дисфункционалних адипоцита. Експерименталне студије су показале да су висцерални адипоцити „хиперлипидитички“ и да имају другачији секретори профил цитокина (које неки аутори називају адипокини). Потенцира се као кључни моменат ометање нормалне диференцијације преадипоцита у адипоците тако да настају „дисфункционални“ или хипертрофисани адипоцити. Они имају велике залихе триглицерида и висок липидитички профил. Продукују више лептина, а мање адипонектина, два најважнија цитокина која учествују у метаболизму карбохидрата и липида, чиме се стимулише процес инфламације. Друга важна особина оваквих адипоцита је да они у већој мери привлаче и бивају инфилтрисани макрофагима који су сами по себи секретори

проинфламаторних цитокина (слика 11).

Слика 11. Висцерална гојазност и инфламација: проинфламаторни цитокини као маркери „дисфункционалног“ масног ткива (адаптирано по Mathieu et al. 2010. (97))



Више студија описало је значајну асоцијацију између висцералног масног ткива и циркулишућих нивоа IL-6, TNFα, и CRPa, које луче како хипертрофисани адипоцити, тако и макрофаги. Адипоцити продукују више слободних масних киселина, које су потентни активатори Toll-like рецептора, а који имају улогу код примарног имуног одговора (96). IL-6

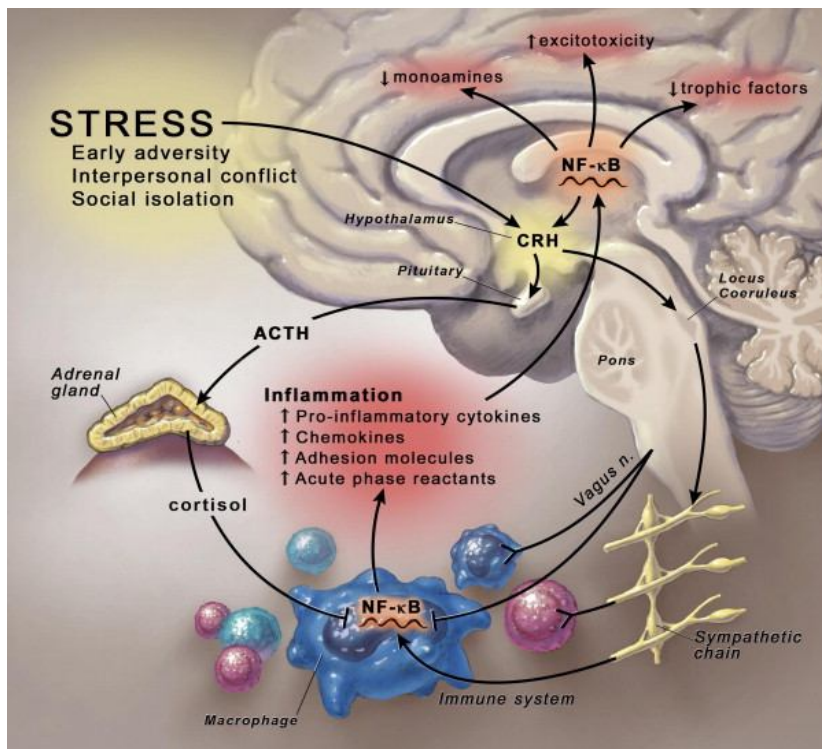
стимулише продукцију CRPa у јетри. Повишени нивои CRPa обсервирани су код гојазних, преваходно са абдоминалном гојазношћу, тако да су његове повишене концентрације у плазми индикатор постојања MetC. Високе концентрације CRPa такође су предиктор високог кардиоваскуларног ризика, те га неки аутори анзивају и „атеротромботичним молекулом“ (97). Други аутори, обзиром на детектоване повишене нивое TNF α у плазми особа са висцералном гојазношћу, означавају овај цитокин као рани маркер гојазности (98).

1.5.7. Друга стања која могу допринети развоју метаболичког синдрома

- **Стрес и кортизол** – Кортизол антагонизује ефекте инсулина блокирајући његово преузимање у адипоцитима и мишићним ћелијама. Овај ефекат кортизола утиче на резистентност инсулина. Централни нервни систем, у условима стреса, када се лучи више кортизола убрзава своје акције због екстра глукозе која се том приликом ствара (слика12). Још једна улога кортизола је депозиција масног ткива у висцералне адипоците што се среће код хиперкортизолемије у Cushing-ovim синдрому.

Ово стање је врло слично MetC-у јер и пацијенти са Cushing-ovim синдромом имају хипертензију, резистентност инсулина, хипергликемију, хиперлипидемију и висцералну гојазност (99).

Слика 12. Утицај стреса на ниво кортизола и инфламаторне процесе (Beck, 2000. (104))



- **Оксидативни стрес** – Овај термин први је дефинисао Brownlee и подразумева повећање абнормалне оксидације која се завршава хипергликемијом. Овај феномен среће се код дијабетичара. У оксидативном стресу превише глукозе је доступно организму, троши се превише енергије, због чега митохондрије губе контролу и стварају више нуспроизвода из процеса оксидације глукозе. Најопаснији нуспроизвод овог процеса је слободни радикал кисеоника. Његова штетност огледа се у томе што овакав кисеоник има слободан електрон у вишку и њиме јонизује

прву супстанцу која се случајно нађе поред њега. У природним условима ове слободне радикале неутралише ензим супероксид дисмутаза и хидроген пероксид. Међутим у оксидативном стресу њихови капацитети су премашени и слободни радикали оштећују ћелијску структуру, те долази до продукције цитокина. Овим процесом највише су погођени јетра, панкреас и ситни крвни судови. Јављају се хипергликемија и кардиоваскуларна обољења (100). Постоје валидни докази да у патогенези поремећаја повезаних са метаболичким синдромом механизми оксидативног стреса имају значајну улогу (101). Међутим, у доступној литератури нема података о вези оксидативног стреса, метаболичких поремећаја и примене антипсихотичке медикације.

- **Систем ренин- ангиотензин и хипертензија**

Адипоцити продукују ангиотензин, који се врло брзо конвертује у ангиотензин II, који је моћни вазоконстриктор. Ангиотензин II такође има и особину да зауставља матурацију преадипоцита у диференциране адипоците, чиме подржава хипертрофију незрелих масних ћелија које настављају са продукцијом ангиотензина и цитокина те се тако прави *circulus vitiosus*- дисметаболички статус, инфламација, хипертензија (97).

1.6. АТИПИЧНИ АНТИПСИХОТИЦИ ОД ЗНАЧАЈА ЗА ОВУ СТУДИЈУ

1.6.1. Клозапин

Први агенс по коме и цела група лекова добија назив „антипсихотици нове генерације“ (Second generation antipsychotics, SGA) или атипични антипсихотици (atypical antipsychotics, ААП). Разлог је клинички ефекат који доводи до побољшања не само позитивне (продуктивне) схизофрене психопатологије (редукција халуцинација, суманутих идеја) већ и негативне (непродуктивне) симптоматологије (побољшање у домену афекта, воље и мотивације), без ризика од појаве екстрапирамидалног (ЕПС) синдрома, који је главни нузефекат терапије класичним антипсихотикима или антипсихотикима прве генерације (first generation antipsychotics, FGA). Због разлога потенцијалног изазивања агранулоцитозе, и појаве новијих и безбеднијих ААП, данас му је по смерницама за лечење схизофреније примена сужена на лечење терапорезистентних клиничких форми као и код наглашене суицидалности (102). По хемијској структури спада у групу дибензодиазепина. У употреби је од 1989. год. Механизам деловања је блокада са високим афинитетом за D₄ и 5HT₂ рецепторе и ниским афинитетом за D₂. Апсорпција клозапина после пероралне примене, као и његово везивање за протеине плазме, износи 90-95%. Главни активни метаболит је деметил-клозапин, са краћим и слабијим дејством од самог клозапина. Максималну концентрацију у плазми постиже после 0,5-4h, а полувреме елиминације му износи 4-66h. Почетне дозе од 25 до 50mg, може се повећавати за 25 до 50 mg до постизања дневне дозе од 300 mg за седам до четрнаест дана од почетка терапије. Даље се може вршити повећање дозе у корацима од 100 mg једанпут или два пута недељно. Када се једном постигне одговор могуће је постепено смањити дозе на дозе одржавања од 150 mg до 300 mg/дан. Поред 1-2% ризика од агранулоцитозе, од нежељених

ефеката клозапина описани су хиперсаливација и повећан ризик од појаве епилептичних напада (32). Мимо класичног рецепторског механизма, клозапин може изазвати пораст телесне тежине и преко: адренергичких рецептора, различитих пептида као што су лептин, инсулин и неуропептид Y. Пораст на тежини није директно сразмеран дози и плазма нивоима клозапина, те може рефлектовати и генетску предиспозицију (103). Иако је клозапин присутан од 1970. године у европи, тек 90-тих година долази до повећаног обима радова на тему његовог дисметаболичког профила. Једногодишња проспективна студија Baumlера и сарадника 2003. код 41,7% пацијената бележи хипертриглицеридемију, а код 7,5% хиперхолестеролемију, без значајних промена у нивоима и односу HDL-с и LDL-с. (104). Значајан пораст на тежини како у краткорочном тако и у дугорочном третману клозапином, утиче на смањену комплијансу код пацијената за дуже лечење овим леком. Мета анализа Allison и сар. 1999. (105) показује да је додаток на тежини на терапији клозапином 4,5 kg за 10 недеља, или 1,7 kg месечно. На дуже стазе износи 6-12 kg до годину дана терапије. Појава хипергликемије на таште на терапији клозапином дешава се унутар 1-3 месеца. Њена тежина рангира се од благе интолеранције глукозе, преко развоја дијабетес мелитуса типа 2 па до кетоацидозе. Мерење нивоа инсулина у плазми код пацијената на терапији клозапином показује смањење инсулинске секреције, што говори о смањеној осетљивости ткива на инсулин. Постоји чак и позитивна корелација нивоа инсулина са новоом клозапина у плазми (106). Континуирана терапија клозапином од најмање 3 месеца доводи до значајне хипергликемије на таште и инсулинске резистенције у 50% пацијената. Ризик од дијабетес мелитуса типа 2 за пацијенте на терапији клозапином 4% (107).

Из напред наведеног можемо закључити да је терапија клозапином удружена са сигнификантним порастом тежине и масноћа у телу, како у краткорочној, тако и у

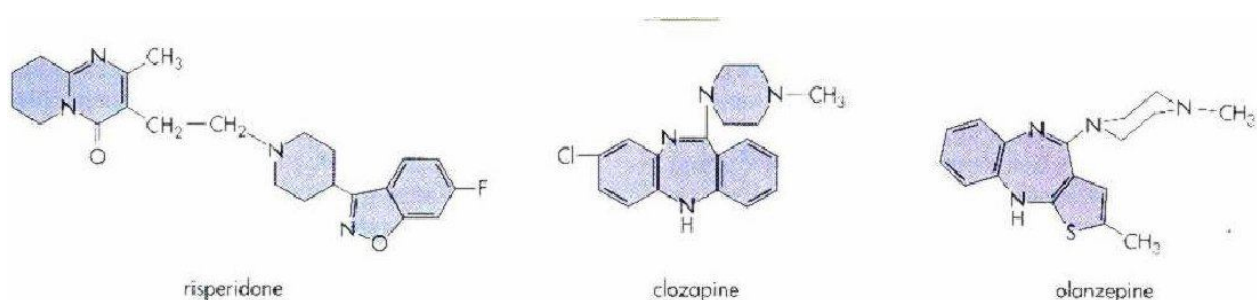
дугорочној експозицији овом леку. Носи повећан ризик за дијабетес мелитус и дислипидемију. Клозапин је једини лек из групе ААП који носи повећан ризик за артеријску хипертензију (108).

1.6.2.Рисперидон

Атипични антипсихотик, серотонин-допамин антагонист. У употреби је од 1994. год. Механизам дејства остварује блокадом D_2 и $5HT_2$ рецептора. Серотонинска блокада ублажава моторичке нежељене ефекате и поправља когнитивне и афективне симптоме. Такође се везује за α -1 адренергичке и мањим афинитетом за H_1 -хистаминске и α -2 адренергичке рецепторе. Дозирање: 2-8 мг на дан, једном или два пута дневно.

Спада у ААП са умереним ризиком за метаболичке нузефекте, што говоре и следећи подаци из литературе: додатак на тежини 2 kg за 10 недеља, или мање од 1 kg месечно, исти није дозно завистан, ризик за ДМ типа 2 занемарљив; такође утицај на дислипидемију је ограничен (105). CNOMS студија спроведена у Канади саопштава на великом узорку додатак на тежини од само 1,6 kg у просеку за 10 месеци терапије рисперидоном, а исти је обзERVиран код само 22,7% пацијената. Слични су и резултати SOHO студије - 1,8kg за 12 месеци терапије рисперидоном, двоструко мање него на оланзапину (109). И резултати САПЕ студије након 3 месеца терапије за рисперидон су повољнији од оланзапина. У поменутом периоду није било повећања фреквенце MetC на рисперидону, док је у групи третираној оланзапином фреквенца MetC повећана за 9% (66).

Слика 13. Хемијска структура антипсихотика



1.6.3. Оланзапин

Атипични антипсихотик, серотонин-допамин антагонист, индикуван за лечење шизофреније. У употреби је од 1996. год. Основни механизам дејства је блокада допаминских D_2 рецептора чиме се остварује дејство на позитивне симптоме. Блокада серотонинских $5HT_{2a}$ рецептора доводи до повећаног ослобађања допамина и тиме до смањења моторичких нежељених ефеката и поправљања когнитивних и афективних симптома. Такође се везује за $5HT_{2c}$ рецепторе што може ефикасно да делује на когнитивне и афективне симптоме код неких пацијената. Блокира хистаминске H_1 рецепторе, α_1 адренергичке рецепторе, мускаринске рецепторе. Дозирање у распону од 10 – 20 мг/дан, једном дневно (32).

Третман оланзапином, је слично клозапину, удружен са како краткорочним тако и дугорочним додатком на телесној тежини: 4,2 kg за 10 недеља, или 2,3 kg месечно из чега се може закључити да је краткорочно за 0,5 kg већи додатак на тежини него у истим условима за клозапин. За годину дана додатак на тежини је у просеку 6-12 kg, дакле исто

као и за клозапин (106). У случају оланзапина додаток на тежини је дозно зависан у распону терапијских доза 12,5- 17,5 mg *pro die*, и износи до 12 kg годишње. Око 29% пацијената додаје на тежини након само 6 недеља третмана, у поређењу са 3% пацијената који су добијали плацебо, проценат расте на 56% у „long term“ третману (годину дана и дуже) (110). Време од увођења оланзапина у терапију до манифестне хипергликемије на таште је нешто краће у одн. на клозапин и износи 1-3 месеца (111). Повећани нивои инсулина значајније су заступљени на терапији оланзапином у одн на клозапин (71% према 50%) у студији Gianfrancesco-а и сар. 2002., (112), те самим тим расте и ризик за дијабетес мелитус. Кого и сар. 2002, (113) налази да третман оланзапином повећава ризик за развој хипергликемије 5 пута у одн. на општу популацију, а 3 пута у односу на пацијенте који примају класичне АП. Многи аутори евидентирају пораст укупних триглицерида у плазми након три месеца третмана оланзапином (114,80,81). Инциденца ДМ типа 2 на терапији оланзапином у прва три месеца је готово двоструко већа него на терапији рисперидоном (10 /10.000 према 5,4/10.000 годишње) (112).

Из свега горе наведеног, можемо закључити да се ААП према потентности да изазивају метаболичке нузефекте могу поделити у три групе:

1. Група високог ризика: клозапин, оланзапин, зоотепин
2. Група умереног ризика: рисперидон, амислулприд, кветијапин
3. Група минималног ризика: зипрасидон и арипипразол.

2. ЦИЉЕВИ РАДА И ХИПОТЕЗЕ

Циљеви рада:

- Утврдити факторе ризика који су у корелацији са постојањем метаболичког синдрома за сваку од три студијске групе пацијената који примају један од следећих антипсихотика: Рисперидон, Клозапин, Оланзапин.
- Анализирати вредности појединих демографских, клиничких и биохемијских параметара код пацијената из све три студијске групе који задовољавају критеријуме за постојање метаболичког синдрома.
- Утврдити ев. постојање разлике по полу у посматраним демографским, клиничким и биохемијским параметрима код пацијената из све три студијске групе.
- Евалуирати повезаност повишених вредности Ц реактивног протеина (CRP) и постојања метаболичког синдрома.
- Издвојити групу „високог ризика“ за метаболички синдром за сваки од испитиваних антипсихотика, на основу праћених варијабли.

Хипотезе истраживања:

1. Група пацијената на Рисперидону: примењене средње дневне терапијске дозе лека монотерапијски у трајању дужем од 6 месеци доводе до статистички значајне веће преваленце МетС у односу на друге две студијске групе. Постоје значајни предиктори

МетС међу испитиваним факторима (демографским, лабораторијским и клиничким-психијатријским).

2. Група пацијената на Оланзапину: примењене средње дневне терапијске дозе лека монотерапијски у трајању дужем од 6 месеци доводе до статистички значајне веће преваленце МетС у односу на друге две студијске групе. Постоје значајни предиктори МетС међу испитиваним факторима (демографским, лабораторијским и клиничким-психијатријским).

3. Група пацијената на Клозапину: примењене средње дневне терапијске дозе лека монотерапијски у трајању дужем од 6 месеци доводе до статистички значајне веће преваленце МетС у односу на друге две студијске групе. Постоје значајни предиктори МетС међу испитиваним факторима (демографским, лабораторијским и клиничким-психијатријским).

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

3.1. Врста студије

Истраживање се састоји од три студије типа „случај- контрола“ (*case-control study*), где свака студија прати групу пацијената на монотерапији одређеним антипсихотиком (рисперидон, клозапин или оланзапин) у временском периоду од минимално 6 месеци. Обележја студије: клиничка, проспективна, опсервациона, дијагностичка, лабораторијска, контролисана, аналитичка. Случајеви су пацијенти који примају рисперидон, клозапин или оланзапин, и који су развили метаболички синдром, док су контроле пацијенти који примају исте ове антипсихотике, али нису развили метаболички синдром. Истраживање је

одобрено од стране Етичког одбора Специјалне болнице за психијатријске болести „Горња Топоница“ бр.07- 2044/1 од 28.03.2012.год. Истраживање је спроведено у периоду април-децембар 2012.године, уз попуњавање Обрасца информисане сагласности од стране сваког учесника у студији.

3.2. Популација пацијената

- **Укључује:** 285 пацијената оба пола, хоспитализованих у Специјалној болници за психијатријске болести „Горња Топоница“ код Ниша, под дијагнозом групе Схизофренија (F20) по ICD 10 међународној класификацији болести, подељено у три студијске групе у зависности од антипсихотика који прима, након давања информисане сагласности за улазак у студију. Старост пацијената од 25- 65 година. На монотерапији атипичним антипсихотиком минимум 6 месеци Рисперидоном, Клозапином или Оланзапином , уз дозвољену пратећу медикацију бензодиазепина или хипнотика. Дијагноза метаболичког синдрома по IDF критеријумима.

- **Искључујући критеријуми:** терапија антипсихотиком (перманентна) краће од 6 месеци. Постојање паралелних неуропсихијатријских ентитета (епилепсија, деменција, болести зависности); постојање акутних инфекција било које генезе и хроничних инфламаторних стања (реуматоидни артритис); терапија антиинфламаторним или имуносупресивним лековима.

3.3.Узорковање

Селектовани су пацијенти који испуњавају горе наведене критеријуме: 100 на терапији рисперидоном, 92 на терапији клозапином и 93 на терапији оланзапином. Сваком пацијенту је урађен је скрининг који садржи:

- психијатријски интервју за одређивање тежине клиничке слике (PANSS скала за схизофренију са својим модалитетима Позитивне, Негативне и Опште психопатологије, затим BPRS скала брзе психијатријске процене).

- мерење телесне висине, тежине, обима струка (ОС), израчунавање ВМІ (body mass indexa), крвни притисак.

- анамнестички подаци: године старости, дужина трајања болести, број претходних хоспитализација, перманентна медикација атипичним антипсихотиком у месецима, навика пушења цигарета, постојање соматских болести од значаја за ову студију (дијабетес мелитус типа 2 и хиперлипидемија) и узимање медикације за исте, подаци о постојању дијабета одн. хиперлипидемије у породици, узимали би се из доступне медицинске документације (историја болести).

- Средња просечна дневна доза антипсихотика (Рисперидон, Клозапин, Оланзапин), за цео претходни период континуираног узимања.

- узимање крви за једнократно лабораторијско испитивање, у јутарњим сатима, на таште: липидни статус (HDL холестерол у серуму, LDL- холестерол у серуму, укупни холестерол у серуму, укупни триглицериди у серуму), гликемија на таште, укупан број леукоцита, CRP (Ц- реактивни протеин). Наведени лабораторијски параметри одређују се на Olympus AU 600 аутоматском аналајзеру (Olympus Diagnostic, GmbH, Hamburg, Germany).

- узимање урина за микроалбуминурију.

Инсиситира се на контролисаним хоспиталним условима што се тиче медикације и исхране. Исхрана у болничким условима уједначена је за све пацијенте: нормална дијета за

соматски здраве пацијенте садржи 3000 Kcal, подељено у три оброка, са уносом протеина 10-15%, масти до 35%, угљених хидрата 50-55%. Пацијенти са дијагностикованом артеријском хипертензијом добијају дијету од 2500 Kcal дневно, неслану, на уљу, три оброка. Пацијенти са дијагностикованом шећерном болешћу добијају дијету 2100 Kcal дневно подељену у 5 оброка, са ограниченим уносом простих шећера и већим процентом уноса дијеталних влакана. Уједначена исхрана је важна варијабла која се искључује као „confounder“- ометајући фактор, обзиром да у сличним истраживањима када су испитаници амбулантни пацијенти дневни унос калорија који је индивидуално различит представља значајан ометајући фактор.

3.4. Варијабле које су се пратиле у истраживању

- средња дневна доза лека - рисперидона, клозапина, одн. оланзапина у милиграмима, која се израчунава за цео посматрани период праћења, сабирањем појединачних дневних доза лека (увидом у терапијски картон) подељено са бројем дана примања лека.
- дужина континуиране монотерапије једним од три атипична антипсихотика који се прате, у месецима
- укупна дужина континуираног примања антипсихотика, у месецима, која подразумева и претходну медикацију другим антипсихотицима
- Вредност PANSS скале за шизофренију- са 30 ајтема на 7-степенј Ликретовој скали (1-7) као Total PANSS скор, те сваке од три њене подскеле посебно: Позитивна, Негативна подскала, скала Опште психопатологије (115). Позитивна и

негативна скала садрже по седам ајтема, а скала опште психопатологије садржи 16 ајтема и презентује структуру клиничке слике. Вредновање је базирано на присуству, фреквенци и интензитету симптома и њиховом утицају на пацијентово понашање. Максимални скор на позитивној, одн. негативној скали је 49 (опсег 7-49), док је на скали опште психопатологије максимални скор 112 (опсег 16-112), што чини да укупни (Total PANSS) може бити у опсегу од 30-210. Могуће је срачунати тзв. композитну вредност скале која се добија одузимањем укупног скорa негативне од укупног скорa позитивне, да би се дефинисало који схизофрени синдром преовладава у клиничкој слици. Интервју се ради истог дана када се узима и крв за лабораторијско испитивање.

- Вредност BPRS скале брзе психијатријске процене, са 19 ајтема, са 7 могућности за одговор, степенујући интензитет симптома од 0-6 (116). Интервју се ради истог дана када се узима и крв за лабораторијско испитивање.
- пол
- старост, у годинама
- дужина трајања болести, у годинама
- дијагностичка категорија схизофреније, по ICD 10 међународној класификацији болести: F20.0 - параноидни тип, F20.1- хебефрени тип, F20.5 резидуални тип, F25.2 - схизоафективни тип;
- број претходних психијатријских хоспитализација
- навика пушења цигарета и количина

-
- BMI (body mass index), kg/m^2 , телесна тежина изражена у килограмима подељена са квадратом висине тела изражено у метрима, где су нормалне вредности BMI од 20-25 означавају нормалну ухрањеност, испод тога мршавост, вредности од 25-30 гојазност, и преко 30 екстремну гојазност (WHO).
 - ниво CRP (Ц-реактивног протеина) у серуму, као неспецифичног маркера инфламације, где би се за повишене вредности сматрале оне изнад 5 mg/L.
 - микроалбуминуруја у урину (референтна вредност од 30- 300 $\mu\text{g/g}$), мерено путем spot urine albumin sample test-a.
 - централна гојазност, која се мери обимом струка (ОС). За мушкарце је гранична вредност $\geq 94\text{cm}$, $\geq 80\text{cm}$ за жене . Обим струка мери се у нивоу средине раздаљине ребарног лука и илијачне кристе у стојећем ставу током експиријума.
 - гликемија на таште (гранична вредност $\geq 5,6 \text{ mmol/L}$), ев. узимање терапије за хипергликемију;
 - ниво укупних триглицерида у серуму (гранична вредност $>1.7 \text{ mmol/L}$), ев. терапија за хипертриглицеридемију;
 - артеријски крвни притисак, мерено сфигмоманометром, након пет минута одмора у лежећем положају; граничне вредности $>130 \text{ mm Hg}$ систолни одн. $>85 \text{ mm Hg}$ за дијастолни, ев. терапија антихипертензивима;
 - ниво HDL холестерола у серуму (HDL-с), (граничне вредности $<1.03 \text{ mmol/L}$ за мушкарце, $<1.29 \text{ mmol/L}$ за жене, ев. терапија за снижени HDL).

-
- холестерол у серуму, тотални (гранична вредност 3,9-5,2 mmol/L)
 - LDL- холестерол (горња гранична вредност <3,4 mmol/L)
 - Леукоцити, укупни (Le)- горња гранична вредност <10,0 mmol/L.
 - анамнеза о постојању шећерне болести у примарној породици (из интервјуа са пацијентом, одн. увидом у историју болести)
 - анамнеза о постојању хиперлипидемије у примарној породици (из интервјуа са пацијентом, одн. увидом у историју болести)

3.5. Снага студије

Прорачун величине групе у свакој од студија рађен је на основу следећих параметара: жељене снаге студије од 80%, вероватноће статистичке грешке првог типа α од 0.05 за двосмерно тестирање нулте хипотезе t-тестом и средњих вредности дневне дозе у групи случајева и групи контрола (за рисперидон 6 и 4 милиграма, за клозапин 450 и 200 милиграма и за оланзапин 20 и 10 милиграма), стандардне девијације одређивања дневних доза (за рисперидон 2 милиграма, за клозапин 200 милиграма и за оланзапин 10 милиграма). Користећи као двострани тест за утврђивање значајности разлике између група случајева и контрола (Студентов t- тест за мале, независне узорке) и уз употребу програма Gpower 3.1.2 , добијено је да је потребно минимално:

- 13 пацијената који примају рисперидон и имају метаболички синдром и 26 пацијената који примају рисперидон, а немају метаболички синдром;

-
- 9 пацијената који примају клозапин и имају метаболички синдром и 17 пацијената који примају клозапин, а немају метаболички синдром;
 - 13 пацијената који примају оланзапин и имају метаболички синдром и 25 пацијената који примају оланзапин, а немају метаболички синдром.

3.6. Статистичка обрада података

Карактеристике узорка обрађене су дескриптивним статистичким методама, уз коришћење мера централне тенденције и стандардне девијације за континуиране варијабле и релативне фреквенце за категоричке варијабле. За континуиране варијабле, значајност разлика у случајевима нормалне дистрибуције података тестирана је параметријским Студентовим t тестом, док је у случајевима неправилне дистрибуције података коришћен непараметријски Mann-Whitney U тест (нормалност расподеле праћене варијабле тестирана је помоћу Kolmogorov-Smirnov-љевог теста). За категоричке варијабле, у процени значајности разлике коришћен је Pearson-ов χ^2 тест, односно Фишеров тест када је нека од фреквенција била мања од 5 јединица. За поређење вредности у 3 испитиване групе код нормалног распореда коришћена је анализа варијансе, односно Kruskal- Walisov тест код варијабли које нису биле распоређене по типу нормалности.

Разлика у компарираним подацима сматрала се статистички значајном уколико је вероватноћа нулте хипотезе мања од 5% ($p < 0.05$). Логистичка регресија је коришћена за одређивање фактора- варијабли које би се означиле као предиктори MetC, било из домена демографских, лабораторијских, антрополошких, или психијатријских клиничких скорова на скалама. Јачина везе предикторских независних варијабли и праћеног исхода израженог у вредностима односа шанси (Odds Ratio - OR) са 95% интервалом поверења (95% CI). За

прорачун и обраду података коришћен је SPSS-18 статистички софтвер за Windows. Резултати су приказани табеларно и графички.

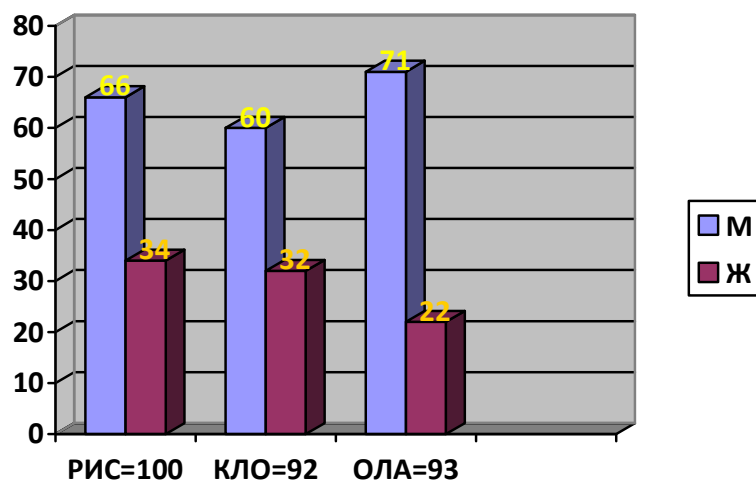
4. РЕЗУЛТАТИ

Студијом је обухваћено 285 пацијената, подељено у три групе у зависности од врсте примењеног антипсихиотика. Ради једноставније интерпретације у даљем тексту ови пацијенти биће означени као „терапијска група Рисперидон“, „терапијска група Клозапин“ и „терапијска група Оланзапин“.

4.1. Структура узорка (демографски, подаци из анамнезе и узети из историје болести)

На графикону 1 приказана је структура испитиваног узорка, по терапијским групама, по полу. Од укупно 285 пацијената, 197 (69,1%) је било мушког пола а 88 (30,9%) женског. Посматрано по терапијским групама, овај однос изгледа овако: 66 (66%) мушкараца/ 34 (34%) жена у терапијској групи Рисперидон, 60 (65,2%) мушкараца/ 32 (34,8%) жена у терапијској групи Клозапин, и 71 (76,3%) мушкараца/ 22 (23,7%) жена у терапијској групи Оланзапин (графикон 1).

Графикон 1. Приказ дистрибуције пацијената по полу у терапијским групама



$\Sigma 285$

У табели 6 дата је структура узорка терапијске групе Рисперидон, у односу на пол пацијената.

Табела 6. Структура узорка терапијске групе Рисперидон

| РИСПЕРИДОН | | | |
|---|-----------------|-----------------|--------------------------|
| Пол | М (n=66) | Ж (n=34) | р |
| Старост (год.)¹ | 47.68 ± 9.96 | 46.79 ± 9.06 | 0.655 |
| Дужина терапије (год.)¹ | 3.26 ± 2.32 | 2.59 ± 1.45 | 0.130 |
| Терапија Рисперидоном (мес.)¹ | 8.59 ± 3.18 | 9.56 ± 2.58 | 0.129 |
| Број хоспитализација¹ | 6.08 ± 4.76 | 5.29 ± 3.52 | 0.401 |
| Дужина болести (год.)¹ | 13.29 ± 5.28 | 12.68 ± 5.40 | 0.588 |
| Пушење² | 61 (92.4) | 33 (97.1) | 0.661 ^a |
| Dg. ICD10²: | | | |
| F20.0 | 36 (54.5) | 9 (26.5) | 0.008^b |
| F20.1 | 16 (24.2) | 16 (47.1) | 0.002^b |
| F20.5 | 6 (9.1) | 1 (2.9) | 0.41 ^a |
| F25 | 0 (0.0) | 5 (14.7) | 0.004^a |
| F22 | 8 (12.1) | 3 (8.8) | 0.745 ^a |

¹Вредности су представљене као $\bar{X} \pm \text{СД}$; ² N (%)- учесталост; ^a Fisher exact p; ^b Pirson χ^2 p;

F20.0 параноидни тип шизофреније; F20.1 хебефрени тип шизофреније; F20.5 резидуални тип; F25 шизоафективни тип; F22 перзистентни поремећај са суманутошћу.

Пацијенти ове групе посматрано по дистрибуцији по полу нису испољили статистички значајне разлике мерено Студентовим t- тестом у испитиваним параметрима (старост, дужина терапије у годинама, терапија испитиваним антипсихотиком рисперидоном у месецима, у броју хоспитализација, укупној дужини трајања болести, те навици пушења цигарета). Статистички значајна разлика нађена је у **дијагностичким**

категоријама (ICD10), и то за: параноидну шизофренију (p= 0,008), хебефрену (p=0,002) у корист мушког пола, и за шизоафективну форму (p=0,004) у корист жена.

Табела 7. Структура узорка терапијске групе Клозапин

| КЛОЗАПИН | | | |
|---|-----------------|-----------------|--------------------|
| Пол | М (n=60) | Ж (n=32) | р |
| Старост (год.)¹ | 47.32 ± 8.69 | 47.53 ± 11.04 | 0.919 |
| Дужина терапије (год.)¹ | 4.15 ± 2.92 | 3.09 ± 1.78 | 0.035 |
| Терапија Рисперидоном (мес.)¹ | 10.08 ± 3.36 | 10.16 ± 1.98 | 0.911 |
| Број хоспитализација¹ | 5.45 (4.59) | 5.59 ± 4.21 | 0.880 |
| Дужина болести (год.)¹ | 13.65 (5.43) | 14.03 ± 5.51 | 0.751 |
| Пушење² | 57 (95.0) | 31 (96.9) | 0.955 |
| Dg. ICD10²: | | | |
| F20.0 | 31 (51.7) | 13 (40.6) | 0.315 ^b |
| F20.1 | 14 (23.3) | 10 (31.3) | 0.412 ^b |
| F20.5 | 5 (8.3) | 1 (3.1) | 0.661 ^a |
| F25 | 6 (10.0) | 4 (12.5) | 0.734 ^a |
| F22 | 4 (6.7) | 4 (12.5) | 0.442 ^a |

¹ Вредности су представљене као $\bar{X} \pm \text{СД}$; ² N (%)- учесталост; ^a Вредности су представљене као Fisher exact p; ^b Pearson χ^2 p; F20.0 параноидни тип шизофреније; F20.1 хебефрени тип шизофреније; F20.5 резидуални тип; F25 шизоафективни тип; F22 перзистентни поремећај са суманутошћу.

Пацијенти терапијске групе Клозапин (табела 7) посматрано по дистрибуцији по полу не бележе статистички значајне разлике по свим праћеним параметрима (старост, терапија испитиваним антипсихотиком клозапином у месецима, у броју хоспитализација,

укупној дужини трајања болести, навици пушења цигарета, дијагностичкој категорији болести), сем у дужини укупног трајања антипсихотичне терапије (у годинама) која је била значајно дужа код мушкараца ($p=0.035$).

Табела 8. Структура узорка терапијске групе Оланзапин

| ОЛАНЗАПИН | | | |
|---|-----------------|-----------------|--------------------|
| Пол | М (n=71) | Ж (n=22) | р |
| Старост (год.)¹ | 48.14 ± 8.94 | 48.09 ± 8.41 | 0.981 |
| Дужина терапије (год.)¹ | 4.39 ± 2.77 | 3.36 ± 1.91 | 0.107 |
| Терапија Рисперидоном (мес.)¹ | 8.51 ± 2.23 | 8.00 ± 1.82 | 0.288 |
| Број хоспитализација¹ | 4.96 ± 3.66 | 7.77 ± 7.47 | 0.019 |
| Дужина болести (год.)¹ | 13.41 ± 5.15 | 13.91 ± 4.78 | 0.687 |
| Пушење² | 68 (95.8) | 22 (100.0) | 0.933 |
| Dg. ICD10²: | | | |
| F20.0 | 38 (53.5) | 8 (36.4) | 0.161 ^b |
| F20.1 | 14 (19.7) | 6 (27.3) | 0.553 ^a |
| F20.5 | 10 (14.1) | 2 (9.1) | 0.724 ^a |
| F25 | 3 (4.2) | 2 (9.1) | 0.588 ^a |
| F22 | 6 (8.5) | 4 (18.2) | 0.239 ^a |

¹ Вредности су представљене као $\bar{X} \pm \text{СД}$; ² Вредности су представљене као N (%)- учесталост; ^a Вредности су представљене као Fisher exact p; ^b Pirson χ^2 p; F20.0 параноидни тип шизофреније; F20.1 хебефрени тип шизофреније; F20.5 резидуални тип; F25 шизоафективни тип; F22 перзистентни поремећај са суманутошћу

У терапијској групи Оланзапин, у праћеним истим демографским показатељима (табела 8) статистичка значајност мерено Студентовим тестом нађена је само за параметар који се односи на укупан број претходних хоспитализација, који је показатељ тока болести („шубова“ који изискују хоспитализацију), и то у корист жена ($p=0.019$)

4.2. Тежина клиничке слике пацијената

Као инструменти клиничке процене у нашем истраживању коришћене су PANSS скала за схизофренију и BPRS скала брзе психијатријске процене. У табели 4 дат је упоредни приказ скорова на PANSS-у и његовим подскалама као и средње дозе примењеног антипсихотика.

Поређењем између група Студентовим t-тестом PANSS тотал скорa ($F=3.600$, $p=0.029$) као и PANSS скорa опште психопатологије ($F=4.203$, $p=0.016$) уочавамо да су вредности тотал скорa код испитаника на олазапину (85.73 ± 26.13) биле значајно више у односу код испитаника на рисперидону (77.46 ± 22.31). Значајно више вредности и PANSS скорa опште психопатологије се уочавају код испитаника на оланзапину (41.20 ± 12) у односу на вредност истог скорa код испитаника на рисперидону (36.8 ± 9.28). Вредности подскала позитивне ($F=2.889$, $p=0.057$) и негативне ($F=2.872$, $p=0.058$) психопатологије не показују значајну разлику између испитиваних група (табела 9).

Табела 9. Упоредни приказ клиничког стања пацијената мерено скалама психијатријске процене

| | РИСПЕРИДОН | КЛОЗАПИН | ОЛАНЗАПИН | |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------|
| | $\bar{X} \pm \text{СД}$ | $\bar{X} \pm \text{СД}$ | $\bar{X} \pm \text{СД}$ | Р |
| PANSS скор: | | | | |
| укупни | 77.46 ± 22.31 | 78.16 ± 21.80 | 85.73 ± 26.13 | В |
| позитивни | 16.60 ± 5.88 | 16.68 ± 6.17 | 18.71 ± 8.21 | нс |
| негативни | 23.86 ± 9.21 | 23.71 ± 8.32 | 26.53 ± 9.57 | нс |
| општа психопат. | 36.80 ± 9.28 | 38.29 ± 10.69 | 41.20 ± 12.00 | В |
| BPRS укупни скор | 36.46 ± 7.76 | 37.20 ± 7.86 | 39.69 ± 10.25 | В |
| Средња доза лека (mg) | 6.74 ± 1.58 | 322.85 ± 70.30 | 13.95 ± 4.26 | - |

$\bar{X} \pm \text{СД}$ - средња вредност±стандардна девијација; сигнификантност за $p < 0.05$: В (Ола. vs. Рисп.), нс- несигнификантно.

Применом скале брзе психијатријске процене, долазимо до сличних резултата. Вредности BPRS укупних скорова статистички сигнификантно су се разликовале код испитиваних група ($F=3.606$, $p=0.028$), и то групе на оланзапину у односу на испитанике на рисперидону (табела 4). Имајући у виду опсег ове скале од 0-114, добијене укупне вредности (терапијска група Рисперидон 36.46 ± 7.76 , терапијска група Клозапин 37.20 ± 7.86 , терапијска група Оланзапин 39.69 ± 10.25) иду у прилог хроничне психотичности.

4.3. Антропометријски и лабораторијски параметри- општи преглед

Средње вредности обима струка и Индекса телесне масе посматрано по терапијским групама не показују статистички значајне разлике применом Студентовог t-теста за независне узорке (табела 10). Просечне вредности Индекса телесне масе (ВМІ) су око граничне вредности од 25 (нормалан ка гојазности), и то за рисперидонску групу 24.89 ± 3.79 , клозапинску 25.24 ± 3.99 , одн. оланзапинску 25.45 ± 4.33 .

Табела 10. Упоредни приказ средњих вредности мерених антропометријских параметара

| | РИСПЕРИДОН | КЛОЗАПИН | ОЛАНЗАПИН | р |
|-------------------------------|-------------------|-----------------|------------------|----------|
| Обим струка (cm) ¹ | 87.21 ± 12.60 | 89.21 ± 11.57 | 91.04 ± 12.90 | нс |
| ВМІ ¹ | 24.89 ± 3.79 | 25.24 ± 3.99 | 25.45 ± 4.33 | нс |
| ВМІ: 20-24.99 ² | 50 (50.0) | 50 (54.3) | 44 (47.3) | нс |
| ВМІ: 25-29.99 ² | 39 (39.0) | 31 (33.7) | 33 (35.5) | нс |
| ВМІ >30 ² | 11 (11.0) | 11 (12.0) | 16 (17.2) | нс |

¹ Вредности су представљене као средња вредност ± стандардна девијација (СД); ² Вредности су дате као N (%) - учесталост; ВМІ-body mass index (kg/m²); нс- несигнификантно.

Учесталост степена гојазности по испитиваним групама показује да је највећи број пацијената био у оквиру нормалне ухрањености (ВМІ < 25): 50% пацијената на рисперидону, 54,3% пацијената на клозапину и 47,3% пацијената на оланзапину; затим у групи гојазних (ВМІ 25-30): 39% пацијената на рисперидону, 33,7% пацијената на клозапину и 35,5% пацијената на оланзапину; екстремно гојазни пацијенти (ВМІ > 30) били

су затупљени у најмањем проценту- рисперидонска група 11%, клозапинска 12% и оланзапинска 17,2% - без статистичке значајности међу испитиваним групама (табела 10).

Табела 11. Упоредни приказ средњих вредности мерених лабораторијских параметара

| | РИСПЕРИДОН | | КЛОЗАПИН | | ОЛАНЗАПИН | | p |
|------------------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|-------------|
| | $\bar{X} \pm \text{СД}$ | Мед \pm ИР | $\bar{X} \pm \text{СД}$ | Мед \pm ИР | $\bar{X} \pm \text{СД}$ | Мед \pm ИР | |
| CRP¹ | 6.12 \pm 3.09 | 5.00 \pm 2.63 | 7.57 \pm 4.32 | 6.60 \pm 4.68 | 6.31 \pm 3.92 | 5.00 \pm 3.10 | A,C* |
| Gly² | 4.45 \pm 0.60 | 4.39 \pm 0.77 | 4.87 \pm 1.69 | 4.55 \pm 0.95 | 4.97 \pm 1.20 | 4.80 \pm 1.40 | B |
| TG² | 1.75 \pm 0.96 | 1.50 \pm 0.97 | 2.00 \pm 0.89 | 1.80 \pm 0.99 | 2.00 \pm 1.10 | 1.60 \pm 1.24 | A* |
| Hol² | 5.27 \pm 1.13 | 5.23 \pm 1.53 | 5.11 \pm 1.14 | 4.90 \pm 1.22 | 5.27 \pm 0.98 | 5.10 \pm 1.30 | нс |
| HDL² | 1.42 \pm 0.29 | 1.40 \pm 0.40 | 1.33 \pm 0.29 | 1.27 \pm 0.38 | 1.27 \pm 0.25 | 1.22 \pm 0.30 | A,B |
| LDL² | 3.05 \pm 0.94 | 2.95 \pm 1.26 | 2.87 \pm 0.80 | 2.72 \pm 1.23 | 3.06 \pm 0.77 | 2.96 \pm 1.21 | нс |
| Le² | 7.42 \pm 2.06 | 7.25 \pm 2.68 | 8.11 \pm 2.32 | 7.70 \pm 2.97 | 7.52 \pm 2.28 | 7.10 \pm 2.95 | нс |

$\bar{X} \pm \text{СД}$ - средња вредност \pm стандардна девијација; Мед \pm ИР- медијана \pm интерквартилна разлика;

¹ mg/L; ² mmol/L; * χ^2_{KW} - Kruskal-Wallis-ов тест. CRP- Ц реактивни протеин; Gly- гликемија на таште; TG- укупни триглицериди; Hol -укупни холестерол; HDL- high density lipoprotein cholesterol; LDL- low density lipoprotein cholesterol; Le- укупни леукоцити; сигнификантност за p<0.05: **A** (Кло vs. Рисп.); **B** (Ола. vs. Рисп.); **C** (Кло. vs. Ола.) нс- несигнификантно.

Средње вредности мерених лабораторијских параметара по групама дате су у табели 11. Сем стандардног израчунавања средње вредности са стандардном девијацијом,

обзиром на хетерогеност података рађена је и медијана са интерквартилном разликом као мером варијабилности.

Посматрајући вредности анализираних параметара, уочавамо статистички сигнификантну разлику између група код средњих вредности CRP ($\chi^2_{KW}=8.922$; $p=0.012$) где су вредности CRP групи испитаника који су узимали клозапин биле статистички сигнификантно више од осталих двеју терапијских група. Генерално може се рећи да су нивои Ц-реактивног протеина у просеку код све три групе пацијената били изнад граничне вредности од 5 mg/L.

Средње вредности глукозе на таште су се код све три групе испитаника кретале у дијапазону референтних вредности за гликемију (3.5-5,6 mmol/L): 4.45 ±0.60 mmol/L за терапијску групу Рисперидон, 4.87 ±1.69 mmol/L за терапијску групу Клозапин, те 4.97 ±1.20 mmol/L за терапијску групу Оланзапин. Међутим, нађена је статистичка значајност у нивоима гликемије између посматраних група, где су оне биле више код испитаника на оланзапину у односу на оне на рисперидону ($F=4.828$; $p=0.009$).

Средње вредности укупних триглицерида у плазми биле су више од референтних (до 1,7 mmol/L), и то за рисперидонску групу гранично више - 1.75 ± 0.96 mmol/L, за групу на клозапину 2.00 ±0.89 mmol/L, и за групу на оланзапину 2.00 ±1.10 mmol/L. Статистичка значајност нађена је код испитаника на клозапину у одн. на испитанике на рисперидону ($\chi^2_{KW}=7.118$; $p=0.028$).

Што се тиче средњих вредности укупног холестерола у серуму, оне су се кретале у нивоу референтне границе од 5,2 mmol/L: терапијска група Рисперидон 5.27 ± 1.13 mmol/L, терапијска група Клозапин 5.11 ± 1.14 mmol/L, и терапијска група Оланзапин 5.27 ± 0.98 mmol/L, без статистичке значајности између група.

Просечне вредности HDL-с холестерола биле су такође у нивоу референтних вредности (1,0- 1,5mmol/L): терапијска група Рисперидон 1.42 ± 0.29 mmol/L, терапијска група Клозапин 1.33 ± 0.29 mmol/L, и терапијска група Оланзапин 1.27 ± 0.25 mmol/L. Овде је, међутим пронађена статистичка значајност у смислу нижих вредности овог параметра за групу на клозапину у одн. на рисперидон, као и за групу на оланзапину у одн. на рисперидон ($F=7.589$; $p=0.001$).

Просечне вредности LDL-с холестерола нису прелазиле референтну границу од 3,5 mmol/L за све три групе испитаника (3.05 ± 0.94 mmol/L на рисперидону, 2.87 ± 0.80 mmol/L на клозапину, 3.06 ± 0.77 mmol/L на оланзапину). Није нађена статистички значајна разлика између група.

Исто важи и за средње вредности броја леукоцита у крви, где су све три групе испитаника имале леукоците у нивоу референтних вредности, без статистичке значајности између група (7.42 ± 2.06 mmol/L на рисперидону, 8.11 ± 2.32 mmol/L на клозапину, и 7.52 ± 2.28 mmol/L на оланзапину).

Мерење микроалбуминурије у урину није показало статистички сигнификантне разлике између испитиваних група ($p>0,05$). У терапијској групи Рисперидон, свега 6% испитаника имало је микроалбумине у нивоу вишем од референтне вредности (до 300 μ g/g), у терапијској групи Клозапин тај проценат био је двоструко већи (13%), док је у терапијској групи Оланзапин тај проценат био најнижи- 5,4% (табела 12).

Табела 12. Упоредни приказ преваленце микроалбуминурије

| | | РИСПЕРИДОН | КЛОЗАПИН | ОЛАНЗАПИН | |
|-------------------|----|-------------------|-----------------|------------------|----------|
| | | N (%) | N (%) | N (%) | p |
| Микроалбуминурија | да | 6 (6.0) | 12 (13.0) | 5 (5.4) | нс |
| | не | 94 (94.0) | 80 (87.0) | 88 (94.6) | |

Вредности су представљене као N (%)- учесталост; нс- несигнификантно.

4.4. Анамнестички подаци за ризик факторе у породици

Узети анамнестички подаци о постојању шећерне болести одн. хиперлипидемије у примарној породици (код рођака првог степена), говоре следеће (табела 13):

- свега 3% испитаника терапијске групе Рисперидон имало је позитивну анамнезу о шећерној болести у породици, док је тај проценат за остале две групе био знатно виши- 20,7% на клозапину и 18,3% на оланзапину. Статистичким поређењем та разлика је високо значајна, како за групу Клозапин према Рисперидону, тако иза групу Оланзапин према Рисперидону), на нивоу $p < 0,001$.
- подаци о позитивној анамнези у примарној породици везано за хиперлипидемију за разлику од шећерне болести, нису статистички сигнификантни између група ($p > 0,05$). Преваленца присутне анамнезе о хиперлипидемији у породици за пацијенте терапијске групе Рисперидон износила је 7%, терапијске групе Клозапин 13%, а терапијске групе Оланзапин 11,8%.

Табела 13. Упоредни приказ учесталости позитивне анамнезе за ризик факторе у породици

| | | РИСПЕРИДОН | КЛОЗАПИН | ОЛАНЗАПИН | |
|---|----|-------------------|-----------------|------------------|------------|
| | | N (%) | N (%) | N (%) | p |
| Анамнеза о дијабетесу типа 2 у породици | да | 3 (3.0) | 19 (20.7) | 17 (18.3) | A,B |
| | не | 97 (97.0) | 73 (79.3) | 76 (81.7) | |
| Анамнеза о хиперлипидемији у породици | да | 7 (7.0) | 12 (13.0) | 11 (11.8) | нс |
| | не | 93 (93.0) | 80 (87.0) | 82 (88.2) | |

Вредности су представљене као N (%) - учесталост; сигнификантност за $p < 0.05$: A (Кло vs. Рисп.), B (Ола. vs. Рисп.), C (Кло. vs. Ола.); нс- несигнификантно.

4.5. Метаболички синдром

Као што је већ наведено у методологији рада, у овом истраживању дијагноза метаболичког синдрома (МетС) постављана је на основу IDF смерница. Пацијенти сваке од терапијских група који су задовољавали критеријуме за МетС били су поређени са пацијентима из исте терапијске групе који ове критеријуме нису задовољавали, те су практично били контролна група.

Преваленца МетС у целокупном узорку износила је 31,2%. У табели 14 дати су подаци о преваленци метаболичког синдрома по терапијским групама. Процентуално, МетС је најзаступљенији у пацијената лечених клозапином (41,3%), затим оланзапином (34,4%), а најмање код пацијената третираних рисперидоном (19%). Разлика у преваленци имеђу групе на клозапину и рисперидону била је статистички значајна ($\chi^2=11.36$, $p=0.0008$)

Табела 14. Преваљенца метаболичког синдрома

| | РИСПЕРИДОН | КЛОЗАПИН | ОЛАНЗАПИН | p |
|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------|
| са MetC | 19 (19%) | 38 (41,3%) | 32 (34,4%) | A |
| без MetC | 81 (81%) | 54 (58,7%) | 61 (65,6%) | |
| укупно | 100 (100%) | 92 (100%) | 93 (100%) | - |

Вредности су представљене као N (%) - учесталост; сигнификантност за $p < 0.05$: A (Кло. vs. Рисп.)

4.5.1 Метаболички синдром- конститутивни параметри

Преваљенца сваког од конститутивних параметара MetC, у складу са граничним вредностима по IDF смерницама, представљена је у табели 15.

Повећан обим струка као позитиван критеријум за MetC имало је 51,1% пацијената на терапији клозапином, што је статистички значајно у одн. на пацијенте третиране рисперидоном (37%), $p < 0,01$. Више од половине испитиваних пацијената на оланзапину (50, 5%) такође је испунило овај критеријум.

Снижен HDL-с холестерол као позитиван критеријум за MetC имало је 38,7% пацијената терапијске групе Оланзапин, 37% пацијената терапијске групе Клозапин. Обе групе су овај критеријум имале статистички значајно више у одн. на пацијенте терапијске групе Рисперидон (22%).

Табела 15. Преваленца конститутивних параметара метаболичког синдрома по терапијским групама (IDF смернице)

| | РИСПЕРИДОН | КЛОЗАПИН | ОЛАНЗАПИН | |
|--|-------------------|------------------|------------------|------------|
| | N (%) | N (%) | N (%) | p |
| Повећан обим струка (cm) | | | | |
| нема | 63 (63.0) | 45 (48.9) | 46 (49.5) | A |
| има | 37 (37.0) | 47 (51.1) | 47 (50.5) | |
| Снижен HDL-c¹ | | | | |
| нема | 78 (78.0) | 58 (63.0) | 57 (61.3) | A,B |
| има | 22 (22.0) | 34 (37.0) | 36 (38.7) | |
| Хипергликемија² | | | | |
| нема | 93 (93.0) | 72 (78.3) | 69 (74.2) | A,B |
| има | 7 (7.0) | 20 (21.7) | 24 (25.8) | |
| Хипертриглицеридемија³ | | | | |
| нема | 58 (58.0) | 38 (41.3) | 44 (47.3) | A |
| има | 42 (42.0) | 54 (58.7) | 49 (52.7) | |
| Хипертензија⁴ | | | | |
| нема | 78 (78.0) | 55 (59.8) | 74 (79.6) | C |
| има | 22 (22.0) | 37 (40.2) | 19 (20.4) | |

Вредности су представљене као N (%)- учесталост; сигнификантност за $p < 0.05$: A (Кло vs. Рисп.), B (Ола. vs. Рисп.), C(Кло. vs. Ола.); ¹или терапија за снижен HDL-c; ²или терапија за хипергликемију; ³или терапија за хипертриглицеридемију; ⁴или терапија за хипертензију.

Хипергликемија (и/или терапија оралним антидијабетицима) као критеријум за MetC била је заступљена у 25,8% пацијената терапијске групе Оланзапин и 21,7% пацијената терапијске групе Клозапин. Обе групе ову вредност имале у статистички значајно вишу у

одн. на терапијску групу Рисперидон, која бележи овај параметар код само 7% испитаника ($p < 0,001$).

Хипертриглицеридемија (и/или терапија статинима) као MetC критеријум била је позитивна у 42% пацијената третираних рисперидоном, 58,7% пацијената третираних клозапином, те 52,7% пацијената третираних оланзапином. У овој категорији статистички је значајна разлика међу терапијским групама Клозапин/ Рисперидон, у корист клозапина ($p < 0,01$).

Артеријска хипертензија (и/или терапија антихипертензивима) је као критеријум за MetC била присутна у највећој мери код пацијената третираних клозапином (40,2%), што је статистички значајно више од терапијске групе на оланзапину (20,4%), док је код пацијената на рисперидону слична преваленца (22%), али не и статистички значајно различита у одн. на клозапин.

Сумарно, можемо запазити да је свих пет критеријума - конститутивних параметара метаболичког синдрома показало статистички значајне разлике у преваленци између терапијских група.

Уколико поредимо средње вредности сваког од конститутивних параметара MetC по терапијским групама, добијамо следеће податке:

Терапијска група Рисперидон (табела 16) - Статистички значајне разлике унутар групе, између пацијената који задовољавају одн. не задовољавају критеријуме за MetC нађене су за параметре: **обим струка** ($t=4.043$, $p < 0.001$), ниво **HDL-с** холестерола ($t=3.090$, $p=0.003$), **систолни** ($t=7,432$, $p < 0,001$) одн. **дијастолни крвни притисак** ($t=4,657$, $p < 0,001$). Средње вредности гликемије и триглицерида нису показале значајну разлику.

Табела 16. Средње вредности конститутивних параметара метаболичког синдрома (терапијска група Рисперидон)

| Параметар | Метаболички синдром (n=19) | Без метаболичког синдрома (n=81) | Вредност теста p вредност |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| Обим струка (cm) | 97.00 ± 11.47 | 84.91 ± 11.79 | t=4.043 p<0.001 |
| Гликемија наше (mmol/l) | 4.60 ± 0.69 | 4.42 ± 0.58 | t=1.161 p=0.248 |
| Триглицериди (mmol/l) | 2.13 ± 1.04 | 1.66 ± 0.92 | t=1.957 p=0.053 |
| HDL-c (mmol/l) | 1.24 ± 0.33 | 1.46 ± 0.27 | t=-3.090 p=0.003 |
| Систолни притисак (mmHg) | 142.89 ± 14.94 | 117.90 ± 12.77 | t=7.432 p<0.001 |
| Дијастолни притисак (mmHg) | 83.95 ± 7.56 | 74.44 ± 8.10 | t=4.657 p<0.001 |

Подаци представљају средњу вредност ± стандардна девијација (СД), t- вредност Студентовог t теста.

Терапијска група Клозапин (табела 17) показује статистички значајне разлике мерено Студентовим t тестом за исте параметре као и група на рисперидону: **обим струка** (t=4.061, p<0.001), ниво **HDL-c** холестерола (t=3.034, p=0.003), **систолни** (t=4,333, p<0,001) одн. **дијастолни крвни притисак** (t=4,402, p<0,001). Средње вредности гликемије и триглицерида нису показале значајну разлику.

Табела 17. Средње вредности конститутивних параметара метаболичког синдрома (терапијска група Клозапин)

| Параметар | Метаболички синдром (n=38) | Без метаболичког синдрома (n=54) | Вредност теста p вредност |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| Обим струка (cm) | 94.61 ± 10.29 | 85.41 ± 10.97 | t=4.061 p<0.001 |
| Гликемија наше (mmol/l) | 5.18 ± 1.88 | 4.65 ± 1.52 | t=1.479 p=0.143 |
| Триглицериди (mmol/l) | 2.19 ± 0.81 | 1.87 ± 0.94 | t=1.678 p=0.097 |
| HDL (mmol/l) | 1.23 ± 0.30 | 1.40 ± 0.26 | t=-3.034 p=0.003 |
| Систолни притисак (mmHg) | 135.79 ± 16.58 | 121.94 ± 13.96 | t=4.333 p<0.001 |
| Дијастолни притисак (mmHg) | 83.16 ± 8.34 | 75.83 ± 7.51 | t=4.402 p<0.001 |

Подаци представљају средњу вредност ± стандардна девијација (СД), t- вредност Студентовог t теста

Терапијска група Оланзапин (табела 18) показала је статистички значајне разлике унутар групе за свих пет конститутивних параметара метаболичког синдрома: **обим струка** (t=4.840, p<0.001), **гликемија** (t=2,510, p=0.014), **триглицеридемија** (t=3,108, p=0.003), ниво **HDL-с** холестерола (t=3,637, p<0.001), **систолни** (t=3,298, p=0,001) одн. **дијастолни крвни притисак** (t=3,743, p<0,001).

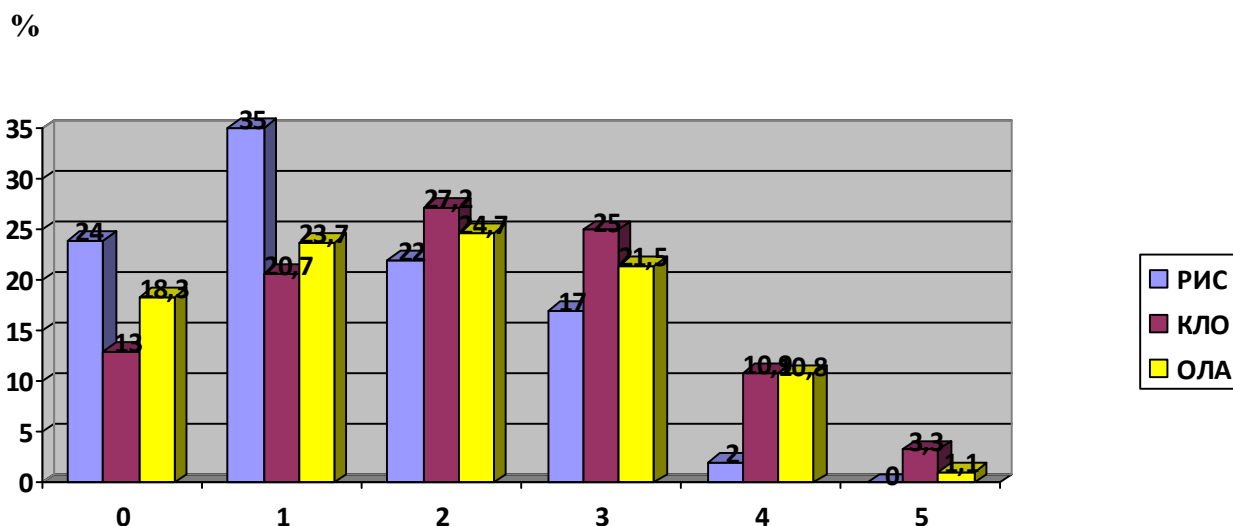
Табела 18. Средње вредности конститутивних параметара метаболичког синдрома (терапијска група Оланзапин)

| Параметар | Метаболички синдром (n=32) | Без метаболичког синдрома (n=61) | Вредност теста p вредност |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Обим струка (cm) | 99.06 ± 12.34 | 86.84 ± 11.16 | t=4.840 p<0.001 |
| Гликемија наште (mmol/l) | 5.39 ± 1.29 | 4.75 ± 1.09 | t=2.510 p=0.014 |
| Триглицериди (mmol/l) | 2.47 ± 1.25 | 1.76 ± 0.93 | t=3.108 p=0.003 |
| HDL (mmol/l) | 1.14 ± 0.26 | 1.33 ± 0.22 | t=-3.637 p<0.001 |
| Систолни притисак (mmHg) | 132.03 ± 15.34 | 118.79 ± 19.80 | t=3.298 p=0.001 |
| Дијастолни притисак (mmHg) | 81.41 ± 8.25 | 74.75 ± 8.08 | t=3.743 p<0.001 |

Подаци представљају средњу вредност ± стандардна девијација (СД), t- вредност Студентовог t теста.

Интересантна је преваленца по броју метаболичких критеријума, коју илуструје графикон 2. Чак 24% пацијената на рисперидону је било без критеријума за МетС, док је тај проценат за оланзапин(18,3%) и клозапин (13%) био нешто нижи, не и статистички значајно. Код постојања само 1 критеријума МетС, група на рисперидону има значајно вишу преваленцу у одн. на остале две (35%). Уједначено највише је пацијената са по 2 и 3 критеријума за МетС, по 4 критеријума има значајно мање пацијената на рисперидону у одн. на друге две групе, док свих 5 критеријума нема ни један пацијент третиран рисперидоном, а и проценат пацијената на оланзапину и клозапину је минималан у овој категорији (1,1 одн.3,3%).

Графикон 2. Упоредни преглед учесталости по броју метаболичких критеријума



4.5.2. Метаболички синдром и тежина клиничке слике

Упоредним прегледом пацијената који имају одн. немају МетС унутар терапијских група и тежине клиничке слике мерено психијатријским скалама процене, добијени су следећи резултати: (табела 19).

- средње вредности укупних скорова скале брзе психијатријске процене (**BPRS**) између пацијената са и без МетС, **такође нису показали статистички значајне разлике** ни у једној од терапијских група (табела 20): $t=0,762$, $p=0,448$ за рисперидон, $t=0,149$, $p=0,882$ за клозапин, $t=0,360$, $p=0,720$ за оланзапин).

Табела 19. Тежина клиничке слике мерено PANSS скалом и метаболички синдром

| | | PANSS укупни | PANSS позитивни | PANSS негативни | PANSS општа психопатол. |
|-------------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|
| РИСПЕРИДОН | МетС (n=19) | 82.89 ± 29.34 | 17.79 ± 8.75 | 25.58 ± 10.28 | 39.05 ± 11.69 |
| РИСПЕРИДОН | без МетС (n=81) | 76.19 ± 20.35 | 16.32 ± 5.02 | 23.46 ± 8.97 | 36.27 ± 8.62 |
| Вредност (p) | | t=1.182 p=0.240 | t=0.979 p=0.330 | t=0.903 p=0.369 | t=1.178 p=0.242 |
| КЛОЗАПИН | МетС (n=38) | 80.37 ± 19.59 | 16.92 ± 6.93 | 25.58 ± 8.25 | 37.87 ± 8.85 |
| КЛОЗАПИН | без МетС (n=54) | 76.61 ± 23.30 | 16.52 ± 5.65 | 22.39 ± 8.21 | 38.59 ± 11.89 |
| Вредност теста (p) | | t=0.812 p=0.419 | t=0.306 p=0.760 | t=1.832 p=0.070 | t=-0.318 p=0.751 |
| ОЛАНЗАПИН | МетС (n=32) | 91.81 ± 27.98 | 20.59 ± 10.30 | 28.72 ± 8.78 | 42.66 ± 12.10 |
| ОЛАНЗАПИН | без МетС (n=61) | 82.54 ± 24.75 | 17.72 ± 6.77 | 25.38 ± 9.85 | 40.44 ± 11.98 |
| Вредност теста (p) | | t=1.640 p=0.104 | t=1.616 p=0.110 | t=1.612 p=0.110 | t=0.844 p=0.401 |

Подаци представљају средњу вредност \pm стандардна девијација (СД), t- вредност Студентовог t теста

- **PANSS скорови:** позитивна подскала (t=0,979, p=0,330 за рисперидон, t=0,306, p=0,760 за клозапин, t=1,616, p=0,110 за оланзапин); негативна подскала (t=0,903, p=0,369 за рисперидон, t=1,832, p=0,070 за клозапин, t=1,612, p=0,110 за оланзапин); скала опште психопатологије (t=1,178, p=0,242 за рисперидон, t= -0,318, p=0,751 за клозапин, t=0,844, p=0,401 за оланзапин); и на крају укупни скор на PANSS скали за шизофренију (t=1,182, p=0,240 за рисперидон, t=0,812, p=0,419 за клозаин, t=1,640, p=0,104 за оланзапин) **нису показали статистичку значајност** између пацијената са и без метаболичког синдрома ни у једној од три терапијске групе, мерено Студентовим t- тестом.

Табела 20. Тежина клиничке слике мерено BPRS скалом и метаболички синдром

| | РИСПЕРИДОН | | КЛОЗАПИН | | ОЛАНЗАПИН | |
|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | МетС (n=19) | без МетС (n=81) | МетС (n=38) | без МетС (n=54) | МетС (n=32) | без МетС (n=61) |
| BPRS укупни | 37.68 \pm 10.89 | 36.17 \pm 6.89 | 37.34 \pm 7.32 | 37.09 \pm 8.29 | 40.22 \pm 12.59 | 39.41 \pm 8.90 |
| тест (p) | t=0.762 p=0.448 | | t=0.149 p=0.882 | | t=0.360 p=0.720 | |

Подаци представљају средњу вредност \pm стандардна девијација (СД), t- вредност Студентовог t теста

4.5.3. Метаболички синдром и демографске карактеристике пацијената

Посматрањем и поређењем пацијената са одн. без метаболичког синдрома унутар терапијске групе Рisperидон и демографских карактеристика које су од потенцијалног значаја за ову појаву, добили смо следеће податке (табела 21):

Табела 21. Терапијска група Рisperидон – демографске карактеристике и метаболички синдром

| Параметар | Метаболички синдром (n=19) | Без метаболичког синдрома (n=81) | Вредност теста р вредност |
|---|----------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Старост (год.) | 49.16 ± 7.83 | 46.96 ± 10.01 | t=0.893 p=0.374 |
| Пол (М) (n.%) | 13 (68.4%) | 53 (65.4%) | $\chi^2=0.061$ p=0.804 |
| Пушење цигарета | 16 (84.2%) | 76 (93.8%) | $\chi^2=1.934$ p=0.164 |
| Доза рisperидона (mg/pd) | 6.83 ± 1.63 | 6.72 ± 1.59 | t=0.278 p=0.781 |
| Терапија Рisperидоном (мес) | 9.05 ± 2.78 | 8.89 ± 3.09 | t=0.212 p=0.833 |
| Дужина болести (у год.) | 14.58 ± 4.88 | 12.73 ± 5.37 | t=1.374 p=0.173 |
| Присуство дијабетес мелитуса у породици | 3 (15.8%) | 0 (0.0%) | $\chi^2=13.185$ p<0.001 |
| Хиперлипидемија у породици | 3 (15.8%) | 4 (4.9%) | $\chi^2=2.784$ p=0.095 |

Подаци представљају средњу вредност ± стандардна девијација (СД), односно n/учесталост

-
- статистичка значајност није нађена мерено Студентовим t- тестом за параметре старост пацијената ($t=0,893$, $p=0,374$), пол ($\chi^2=0,061$, $p=0,804$), пушење цигарета ($\chi^2=1,934$, $p=0,164$), просечне дневне дозе рисперидона ($t=0,278$, $p=0,781$), дужина терапије рисперидоном ($t=0,212$, $p=0,833$), укупна дужина терапије АП у годинама ($t=1,374$, $p=0,173$), те податак о позитивној анамнези за хиперлипидемију у породици ($t=2,784$, $p=0,095$).
 - у овој групи, статистичка значајност нађена је само за параметар о позитивној анамнези за шећерну болест у породици ($\chi^2=13,185$, $p<0,001$).

За терапијску групу Клозапин, подаци из табеле 22 говоре следеће:

- статистичка значајност нађена је за анамнестичке податке из примарне породице, како за позитивну анамнезу о хиперлипидемији ($\chi^2=22,917$, $p<0,001$), тако и за позитивну анамнезу за постојање шећерне болести у породици ($\chi^2=10,055$, $p=0,002$).
- упоредни подаци везано за старост ($t=1,968$, $p=0,052$), пол ($\chi^2=0,121$, $p=0,728$) пацијената, навику пушења цигарета ($\chi^2=0,004$, $p=0,951$), просечне дневне дозе клозапина ($t=0,661$, $p=0,510$), дужину терапије клозапином ($t=0,780$, $p=0,437$), укупну дужину терапије у годинама ($t=1,461$, $p=0,148$), нису показали статистички значајне разлике.

Табела 22. Терапијска група Клозапин– демографске карактеристике и метаболички синдром

| Параметар | Метаболички синдром (n=38) | Без метаболичког синдрома (n=54) | Вредност теста p вредност |
|---|----------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Старост (год) | 49.68 ± 7.29 | 45.78 ± 10.59 | t=1.968 p=0.052 |
| Пол (М) (n.%) | 24 (63.2%) | 36 (66.7%) | $\chi^2=0.121$ p=0.728 |
| Пушење цигарета | 36 (94.7%) | 51 (94.4%) | $\chi^2=0.004$ p=0.951 |
| Доза клозапина (mg/pd) | 328.65 ± 65.69 | 318.78 ± 73.70 | t=0.661 p=0.510 |
| Терапија Клозапином (мес.) | 10.39 ± 3.07 | 9.91 ± 2.86 | t=0.780 p=0.437 |
| Дужина болести (у год.) | 14.76 ± 4.98 | 13.09 ± 5.67 | t=1.461 p=0.148 |
| Присуство дијабетес мелитуса у породици | 17 (44.7%) | 2 (3.7%) | $\chi^2=22.917$ p<0.001 |
| Хиперлипидемија у породици | 10 (26.3%) | 2 (3.7%) | $\chi^2=10.055$ p=0.002 |

Подаци представљају средњу вредност ± стандардна девијација (СД), односно n/учесталост

За терапијску групу Оланзапин, статистичка значајност унутар групе нађена је за старост пацијената, те позитивне анамнестичке податке од значаја за метаболички синдром у ужој породици (табела 23):

Табела 23. Терапијска група Оланзапин– демографске карактеристике и метаболички синдром

| Параметар | Метаболички синдром (n=32) | Без метаболичког синдрома (n=61) | Вредност теста p вредност |
|---|----------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Старост (год.) | 50.72 ± 7.82 | 46.77 ± 9.00 | t=2.099 p=0.039 |
| Пол (М) (n.%) | 21 (65.6%) | 50 (82.0%) | $\chi^2=3.104$ p=0.078 |
| Пушење цигарета | 32 (100.0%) | 57 (93.4%) | $\chi^2=2.193$ p=0.139 |
| Доза оланзапина (mg/pd) | 14.12 ± 4.26 | 13.88 ± 4.34 | t=0.255 p=0.800 |
| Терапија Оланзапином (мес.) | 8.31 ± 2.07 | 8.43 ± 2.20 | t=-0.241 p=0.810 |
| Дужина болести (у годинама) | 14.72 ± 5.31 | 12.90 ± 4.84 | t=1.665 p=0.099 |
| Присуство дијабетес мелитуса у породици | 12 (37.5%) | 5 (8.2%) | $\chi^2=12.065$ p=0.001 |
| Хиперлипидемија у породици | 10 (31.3%) | 1 (1.6%) | $\chi^2=17.646$ p<0.001 |

Подаци представљају средњу вредност ± 1 стандардна девијација (СД) ,односно n/учесталост

-
- године старости пацијената који су имали метаболички синдром биле су значајно веће у субгрупи са метаболичким синдромом ($t=2,099$, $p=0,039$).
 - Студентовим t -тестом статистичку значајност нивоа $p \leq 0,001$ налазимо за позитивну анамнезу о хиперлипидемији у породици ($\chi^2=17646$), одн. шећерну болест у породици ($\chi^2=12,065$).
 - пол ($\chi^2=3,104$, $p=0,078$) пацијената, навика пушења цигарета ($\chi^2=2,193$, $p=0,139$), просечне дневне дозе оланзапина ($t=0,255$, $p=0,800$), дужина терапије овим леком ($t=0,241$, $p=0,810$), као ни укупна дужина терапије у годинама ($t=1,665$, $p=0,099$), нису показали статистички значајне разлике унутар групе.

4.5.4. Метаболички синдром, биохемијски и антрополошки параметри

Овим одељком је обухваћена анализа повезаности преосталих рађених биохемијских параметара (који нису критеријуми МетС), одн. Индекса телесне масе (ВМІ), са постојањем/одсуством метаболичког синдрома унутар терапијских група.

Терапијска група Рисперидон: (табела 24)

Табела 24 . Терапијска група Рисперидон– биохемијски, антрополошки параметри и метаболички синдром

| Параметар | Метаболички синдром (n=19) | Без метаболичког синдрома (n=81) | Вредност теста p вредност |
|--------------------------|----------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| CRP (mg/L) | 6.79 ± 2.88 | 5.81 ± 3.02 | t=1.284 p=0.202 |
| CRP>5mg/L | 14 (73.7%) | 34 (42.0%) | $\chi^2=6.199$ p=0.013 |
| LDL (mmol/L) | 2.97 ± 1.05 | 3.07 ± 0.92 | t=-0.423 p=0.673 |
| BMI (kg/m ²) | 27.70 ± 3.36 | 24.23 ± 3.60 | t=3.821 p<0.001 |
| Холестерол (mmol/L) | 5.23 ± 1.32 | 5.28 ± 1.09 | t=-0.171 p=0.864 |
| Холестерол >5.2 mmol/L | 10 (52.6%) | 39 (48.1%) | $\chi^2=0.124$ p=0.725 |
| Le (x10 ⁹ /L) | 7.42 ± 2.14 | 7.43 ± 2.05 | t=-0.022 p=0.983 |
| Микроалбуминурија | 6 (31.6%) | 0 (0.0%) | $\chi^2=27.212$ p<0.001 |

Подаци представљају средњу вредност ± 1 стандардна девијација (СД), односно n/учесталост

-просечне вредности Ц реактивног протеина (CRP) биле су изнад граничне вредности од 5mg/L како код испитаника са МетС (6,79±2,88mg/L), тако и код испитаника без МетС (5,81± 3,02mg/L), без статистичке значајности између подгрупа (t=1,284, p=0,202). Међутим, ако се као варијабла узме проценат пацијената који имају увећан CRP, а то је 73,7% унутар подгрупе са МетС, одн. 42% без МетС, добијамо статистички значајну разлику ($\chi^2=6,199$, p=0,013), мерено Студентовим t-тестом.

-
- просечне вредности **LDL-c** холестерола биле су у границама референтних вредности за обе субгрупе испитаника, без статистичке значајности између њих ($t=-0,423$, $p=0,673$). просечне вредности укупног **холестерола** у крви кретале су се у нивоу референтне вредности ($5,23\pm 1,32$ mmol/L за пацијенте са MetC, одн. $5,28\pm 1,09$ mmol/L) за пацијенте без MetC, без статистичке значајности између ових подгрупа ($t=-0,171$, $p=0,864$). Упоређивањем процентуалних вредности о присуству холестеролемије изнад референтне вредности од 5,2 mmol/L, такође није добијена статистички сигнификантна разлика ($t=0,124$, $p=0,725$).
 - просечне вредности **леукоцита** у крви нису биле статистички значајно различите између посматраних субгрупа испитаника ($t=-0,022$, $p=0,983$), и биле су у опсегу референтних вредности.
 - просечне вредности **ВМІ** за субгрупу пацијената са MetC биле су изнад границе нормалне ухрањености ($27,7\pm 3,36$ kg/m²), док су пацијенти без MetC били у опсегу нормалне ухрањености ($24,23\pm 3,6$ kg/m²). Разлика између ове две субгрупе испитаника била је **статистички значајна** ($t=3,821$, $p<0,001$).
 - проценат пацијената који су имали **микроалбуминурију** са MetC (31,6%) био је **статистички значајан**, обзиром да пацијената без MetC са микроалбуминуријом није било ($\chi^2=27,212$, $p<0,001$).

Терапијска група Клозапин: (табела 25)

Табела 25 . Терапијска група Клозапин– биохемијски, антрополошки параметри и метаболички синдром

| Параметар | Метаболички синдром (n=38) | Без метаболичког синдрома (n=54) | Вредност теста p вредност |
|--------------------------|----------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| CRP (mg/L) | 9.23 ± 5.36 | 6.40 ± 2.93 | t=3.256 p=0.002 |
| CRP>5mg/L | 32 (84.2%) | 25 (46.3%) | $\chi^2=13.603$ p<0.001 |
| LDL (mmol/L) | 2.85 ± 0.79 | 2.88 ± 0.81 | t=-0.213 p=0.832 |
| BMI (kg/m ²) | 26.94 ± 4.18 | 24.05 ± 3.42 | t=3.642 p<0.001 |
| Холестерол (mmol/L) | 5.05 ± 1.33 | 5.14 ± 0.98 | t=-0.369 p=0.713 |
| Холестерол >5.2 mmol/L | 17 (44.7%) | 22 (40.7%) | $\chi^2=0.146$ p=0.703 |
| Le (x10 ⁹ /L) | 8.13 ± 2.41 | 8.10 ± 2.28 | t=0.068 p=0.946 |
| Микроалбуминурија | 11 (28.9%) | 1 (1.9%) | $\chi^2=14.437$ p<0.001 |

Подаци представљају средњу вредност ± 1 стандардна девијација (СД) ,односно n/учесталост

- вредности **CRP** између субгрупа са одн. без МетС биле су **статистички сигнификантне**, како за средње просечне вредности (t=3,256, p=0,002), које су у обе субгрупе биле изнад референтног нивоа (9,23± 5,36 vs. 6,40±2,93), тако и за процентуалну заступљеност ($\chi^2=27,212$, p<0,001).

-
- просечне вредности **LDL-с** холестерола биле су у границама референтних вредности за обе субгрупе испитаника, без статистичке значајности између њих ($t=-0,213$, $p=0,832$).
 - просечне вредности укупног **холестерола** у крви такође су биле у нивоу референтних, без статистичке значајности између ових подгрупа ($t=-0,369$, $p=0,713$). Упоредивањем процентуалних вредности о присуству холестеролемије изнад референтне вредности од 5,2 mmol/L, такође није добијена статистички сигнификантна разлика ($\chi^2=0,146$, $p=0,703$).
 - просечне вредности **леукоцита** у крви нису биле статистички значајно различите између посматраних субгрупа испитаника ($t=-0,068$, $p=0,946$), и биле су у опсегу референтних вредности.
 - просечне вредности **ВМІ** за субгрупу пацијената са MetC такође су изнад границе нормалне ухрањености ($26,94\pm 4,18$ kg/m²), док су пацијенти без MetC били у опсегу нормалне ухрањености ($24,05\pm 3,42$ kg/m²). Разлика између ове две субгрупе испитаника била је **статистички значајна** ($t=3,642$, $p<0,001$).
 - проценат пацијената који су имали **микроалбуминурију** са MetC (28,9%) био је **статистички значајан**, у одн. на пацијенте без MetC са микроалбуминуријом ($\chi^2=14,437$ $p<0,001$).

Терапијска група Оланзапин: (табела 26)

- вредности **CRP** између испитиваних субгрупа, за разлику од претходне две терапијске групе **нису биле статистички сигнификантне**, како за средње просечне вредности ($t=1,464$, $p=0,147$), које су и овде за обе субгрупе биле изнад референтног нивоа ($7,13\pm 4,79$ vs. $5,89\pm 3,33$), тако и за процентуалну заступљеност ($\chi^2=27,212$, $p<0,001$).

-
- просечне вредности **LDL-с** холестерола и у овој терапијској групи биле су у границама референтних вредности, без статистичке значајности између субгрупа ($t=0,696$, $p=0,488$).
 - просечне вредности укупног **холестерола** у субгрупи са MetC биле су изнад референтне вредности ($5,43 \pm 1,06$), али без статистичке значајности у одн. на субгрупу без MetC ($t=1,121$, $p=0,265$). Упоредивањем процентуалних вредности о присуству холестеролемије изнад референтне вредности од $5,2$ mmol/L, такође није добијена статистички сигнификантна разлика ($\chi^2=0,146$, $p=0,703$).
 - просечне вредности **леукоцита** у крви нису биле статистички значајно различите између посматраних субгрупа испитаника ($t=0,554$, $p=0,581$), такође су биле у нивоу референтних.
 - просечне вредности **ВМІ** за субгрупу пацијената са MetC и овде су изнад границе нормалне ухрањености ($27,82 \pm 4,34$ kg/m²), док су пацијенти без MetC били у опсегу нормалне ухрањености ($24,21 \pm 3,81$ kg/m²), са такође **статистички значајном** разликом између субгрупа ($t=4,147$, $p<0,001$).
 - и у овој терапијској групи проценат пацијената који су имали **микроалбуминурију** са MetC (15,6%) био је **статистички значајан** у одн. на пацијенте без MetC са микроалбуминуријом ($\chi^2=10,073$ $p=0,002$).

Табела 26 . Терапијска група Оланзапин– биохемијски, антрополошки параметри и метаболички синдром

| Параметар | Метаболички синдром (n=32) | Без метаболичког синдрома (n=61) | Вредност теста p вредност |
|--------------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| CRP (mg/L) | 7.13 ± 4.79 | 5.89 ± 3.33 | t=1.464 p=0.147 |
| CRP>5mg/L | 20 (62.5%) | 26 (42.6%) | $\chi^2=3.317$ p=0.069 |
| LDL (mmol/L) | 3.14 ± 0.78 | 3.02 ± 0.78 | t=0.696 p=0.488 |
| BMI (kg/m ²) | 27.82 ± 4.34 | 24.21 ± 3.81 | t=4.147 p<0.001 |
| Холестерол (mmol/L) | 5.43 ± 1.06 | 5.18 ± 0.94 | t=1.121 p=0.265 |
| Холестерол >5.2 mmol/L | 19 (59.4%) | 25 (41.0%) | $\chi^2=2.848$ p=0.091 |
| Le (x10 ⁹ /L) | 7.70 ± 2.12 | 7.43 ± 2.37 | t=0.554 p=0.581 |
| Микроалбуминурија | 5 (15.6%) | 0 (0.0%) | $\chi^2=10.073$ p=0.002 |

Подаци представљају средњу вредност ± 1 стандардна девијација (СД) ,односно n/учесталост

4.5.5. Мултиваријантна анализа фактора ризика за метаболички синдром

Мултиваријантном бинарном логистичком регресијом желели смо да издвојимо значајне **предикторе** за развој метаболичког синдрома за сваку од испитиваних група пацијената на дужевременој терапији атипичним антипсихотима. У примењеном моделу логистичке регресије, при чему нису разматрани параметри карактеристичног IDF дефинисања MetС, већ варијабле које су се обзиром на претходно изнесена поређења

издвојиле као потентни ризико-фактори - старост и пол пацијената, ниво Ц-реактивног протеина у плазми, ВМІ, микроалбуминурија, анамнеза о дијабетес мелитусу у породици, анамнеза о хиперлипидемији у породици, добили смо следеће:

- за пацијенте на дужевременој терапији атипичним антипсихотиком **РИСПЕРИДОНОМ**, није утврђена је сигнификантна повезаност развоја метаболичког синдрома методом логистичке регресије ни са једним од наведених варијабли- ризико фактора (табела 27); Hosmer-Lemeshow Goodness-of-Fit Test за спроведени модел логистичке регресије: $\chi^2=4,180$, $df=8$, $p=0,841$.

Табела 27. Мултиваријантна анализа фактора ризика за настанак метаболичког синдрома (Рисперидон)

| Фактори ризика | Odds Ratio (OR) | 95% confidence interval (95% CI) | | Вредност P |
|---|-----------------|----------------------------------|----------------|------------|
| | | Доња вредност | Горња вредност | |
| Старосна доб (године) | 0.982 | .905 | 1.066 | 0.666 |
| Пол (М) (n.%) | 2.233 | .472 | 10.557 | 0.311 |
| CRP>5mg/L | 1.206 | .996 | 1.459 | 0.055 |
| ВМІ (kg/m ²) | 4.224 | .776 | 22.996 | 0.096 |
| Присуство дијабетес мелитуса у породици | 1.569E9 | .000 | . | 0.999 |
| Микроалбуминурија | 1.239E10 | .000 | . | 0.999 |
| Хиперлипидемија у породици | 9.816 | .868 | 110.947 | 0.065 |

Hosmer-Lemeshow Goodness-of-Fit Test за спроведени модел логистичке регресије: $\chi^2=4.180$. $df=8$. $p=0.841$.

- за пацијенте на дужевременој терапији атипичним антипсихотиком **КЛОЗАПИНОМ**, утврђена је **сигнификантна повезаност** развоја метаболичког синдрома са **присуством дијабетес мелитуса у породици** (OR, 14,127; 95% CI, 2,408-82,892; p=0.03); Hosmer-Lemeshow Goodness-of-Fit Test за спроведени модел логистичке регресије: $\chi^2=4,249$, df=8, p=0,834. (табела 28)

Табела 28. Мултиваријантна анализа фактора ризика за настанак метаболичког синдрома (Клозапин)

| Фактори ризика | Odds Ratio (OR) | 95% confidence interval (95% CI) | | Вредност P |
|---|-----------------|----------------------------------|----------------|--------------|
| | | Доња вредност | Горња вредност | |
| Старосна доб (године) | 1.005 | 0.943 | 1.072 | 0.868 |
| Пол (М) (n.%) | 1.885 | 0.591 | 6.013 | 0.284 |
| CRP>5mg/L | 3.127 | 0.862 | 11.340 | 0.083 |
| ВМИ (kg/m ²) | 1.115 | 0.952 | 1.306 | 0.178 |
| Присуство дијабетес мелитуса у породици | 14.127 | 2.408 | 82.892 | 0.003 |
| Микроалбминурија | 6.131 | 0.581 | 64.645 | 0.131 |
| Хиперлипидемија у породици | 2.245 | 0.238 | 21.201 | 0.480 |

Hosmer-Lemeshow Goodness-of-Fit Test за спроведени модел логистичке регресије: $\chi^2=4.249$. df=8. p=0.834.

- за пацијенте на дужевременој терапији атипичним антипсихотиком **ОЛАНЗАПИНОМ**, чак пет од испитиваних седам означених варијабилних предиктора показало се као статистички сигнификантно, и то: **мушки пол** (OR, 4,653; 95% CI, 1,008- 21,479; p=0.049); **ниво Ц- реактивног протеина у плазми** (OR, 4,555; 95% CI, 1,057- 19,627; p=0.042); **ВМИ** (OR, 1,328; 95% CI, 1,105- 1,597; p=0.002); **присуство дијабетес мелитуса у породици** (OR, 14,134; 95% CI, 2,724- 73,348; p=0.002); **присуство хиперлипидемије у породици** (OR, 53,134; 95% CI, 2,768- 1019,916; p=0.008); (табела 29).

Табела 29. Мултиваријантна анализа фактора ризика за настанак метаболичког синдрома (Оланзапин)

| Фактори ризика | Odds Ratio (OR) | 95% confidence interval (95% CI) | | Вредност P |
|---|-----------------|----------------------------------|----------------|--------------|
| | | Доња вредност | Горња вредност | |
| Старосна доб (године) | 1.095 | .998 | 1.202 | 0.056 |
| Пол (М) (n.%) | 4.653 | 1.008 | 21.479 | 0.049 |
| CRP>5mg/L | 4.555 | 1.057 | 19.627 | 0.042 |
| ВМИ (kg/m ²) | 1.328 | 1.105 | 1.597 | 0.002 |
| Присуство дијабетес мелитуса у породици | 14.134 | 2.724 | 73.348 | 0.002 |
| Микроалбуминурија | 1.208E9 | .000 | . | 0.999 |
| Хиперлипидемија у породици | 53.134 | 2.768 | 1019.916 | 0.008 |

Hosmer-Lemeshow Goodness-of-Fit Test за спроведени модел логистичке регресије: $\chi^2=5.847$. df=8. p=0.664.

5. ДИСКУСИЈА

Метаболички синдром се због своје све веће заступљености у општој популацији, укључујући и децу и адолесценте, с правом може назвати болешћу савременог човека. Мало кретања и физичке активности, доступна исхрана оријентисана на висококалоричне намирнице и напитке, перманентни стрес који прати свакодневицу, карактеристике су савременог начина живота. Популација психијатријских пацијената оболелих од психотичних поремећаја чини друштвену групу са лошим животним навикама због саме природе болести, са осиромашењем вољно нагонске сфере, недостатком мотивације, повлачењем до изолације, slabим кретањем, ексцесивним пушењем, запуштањем личне хигијене, те некавалитетном исхраном. Дуготрајна терапија атипичним антипсихотикама додатно поспешује развој метаболичких абнормалности и формира својеврстан *circulus vitiosus*, те у целини компликује исход болести. Познато је да је због лоших животних навика животни век схизофрених пацијената и онако краћи у односу на општу популацију, а посебно оних који имају и метаболичке компликације које се најчешће у клиничкој пракси често и не лече.

Овим истраживањем обухваћена је група од 285 схизофрених болесника која је због природе болести и социјалних околности дужевремено хоспитализована и на дуготрајној терапији антипсихотикама. Одабир пацијената је био такав да се селекују они који су на претежној монотерапији једним од три најчешће коришћена атипична антипсихотика у терапији схизофреније (рисперидон, клозапин одн. оланзапин), и то у периоду дужем од шест месеци, јер је то период где са великом вероватноћом можемо да претпоставимо да

је метаболички синдром, уколико постоји, последица примењене терапије. У литератури се наводи да је период од минимум 3-4 месеца довољан да се код предиспонираних особа на антипсихотичној терапији формира метаболички синдром који задовољава признате критеријуме (83). Тежња да то буду монотерапијски третирани пацијенти била је присутна из разлога што и полифармакотерапија, посебно афективним стабилизаторима као што је карбамазепин, убрзава настанак метаболичких поремећаја (117,118). Аугментација антидепресива такође има такве способности, обзиром на рецепторски профил (119). Околности да су пацијенти у контролисаним болничким условима што се тиче узимања хране и терапије, додатно је мотивисала истраживача, јер мањкавост већине студија које прате ефекте психофармака је у некомпљантности пацијената, одн. склоности да врло брзо престају да поштују терапијски протокол, што се тиче дозе прописаног лека, или не ретко и занемарују терапију и тиме прекидају истраживање. Разлози за то су многобројни, али се у главном своде на неподношљивост различитих нузефеката лекова који ометају свакодневно функционисање (120,121). И исхрана у болничким условима је уједначена за све пацијенте, што у амбулантним условима праћења није случај. У целини, оваквом селекцијом пацијената тежило се смањењу тзв. фактора „загађивача“ (*confounder factors*), како би се резултати истраживања у навећој могућој мери могли приписати нузефекату примењене медикације. Зато је студија и дизајнирана као *case –control study*, где су пацијенти унутар сваке од терапијских група који су развили метаболички синдром представљали „случајеве“, а они који под истим околностима исти нису развили „контроле“.

Пацијенти су по групама били уједначено распоређени- 100 пацијената на рисперидону, 92 на клозапину и 93 на оланзапину. Дистрибуција по полу унутар група није била тако уједначена, наиме процентуално је више било заступљено мушкараца -

66%: 34% у терапијској групи Рисперидон, 65,2%: 34,8% у терапијској групи Клозапин, и 76,3%: 23,7% у терапијској групи Оланзапин. Разлози за овакву дистрибуцију су првенствено клинички, наике код жена чешће у клиничкој пракси постоји потреба за применом психофармака других профила (афективних стабилизатора, антидепресива), и објективни- у болници је много више дуготрајно хоспитализованих мушкараца него жена, што се може приписати социо- културалним факторима.

Демографски показатељи структуре узорка по полу, по свим испитиваним параметрима говоре да се ради о тзв. хроничним психозама. Просечна старост пацијената била је између 47-48 година, без статистичке значајности по полу, претходна терапија (различитим) антипсихотикама уназад од око три године перманентно, са статистички значајном разликом једино у терапијској групи на клозапину у корист мушког пола, где је та дужина терапије износила нешто преко четири године. Перманентна терапија испитиваним антипсихотиком кретала се у просеку између 8 и 10 месеци, такође без разлике међу половима. Број претходних хоспитализација, који у клиничком смислу означава ток болести, јер теже епизоде изискују хоспитални третман, кретао се између 5 и 8, са значајношћу једино у терапијској групи Оланзапин у корист жена које су претходно имале већи број хоспиталних лечења. Укупно трајање болести од преко 10 година, прецизније од 12- 14 такође упућује на хроничитет. Податак о преваленци навике пушења од преко 90% у свим терапијским групама потврђује у потпуности податке о животном стилу схизофрених пацијената (125, 47). И други аутори описују готово идентичну преваленцу (90%) као у нашем узорку (123), што је више него троструко већа преваленца у одн. на општу популацију. У светлу нежељених ефеката лекова, о којима се расправља у овој студији, треба имати на уму и штетност пушења на нивое LDL и HDL холестерола у серуму коју описује у свом истраживању Schuitemaker 2002. (124).

Што се дијагностичких категорија тиче, најчешћа је била преваленца параноидне схизофреније у односу на све друге категорије, са статистички значајном разликом једино у терапијској групи рисперидон, и то у корист мушког пола. Параноидни облик схизофреније је и иначе најзаступљенија форма болести на овом географском подручју (6). Од осталих категорија болести, издвојила се још и хебефрена схизофренија која је била чешћа код жена у терапијској групи Рисперидон, као и схизоафективна форма, такође чешћа код жена исте терапијске групе.

Упоредним прегледом унутар сваке од терапијских група, у одн. на присуство/одсуство метаболичког синдрома, праћени демографски параметри највише сигнификантних разлика показали су у терапијској групи Оланзапин: у старости пацијената, затим у позитивној анамнези о постојању шећерне болести и хиперлипидемије у ужој породици, све три варијабле у корист групе са метаболичким синдромом. У терапијској групи Клозапин оваква сигнификантност опажа се код позитивних анамнестичких података у породици за хиперлипидемију и дијабетес, док у терапијској групи Рисперидон иста постоји само код анамнестичких података за шећерну болест у породици, све у подгрупи са метаболичким синдромом. За параметре пол, пушење цигарета, доза и дужина примене испитиваног лека, као ни трајање болести, није било значајних разлика у посматраним субгрупама.

И упоредни преглед по терапијским групама о преваленци позитивне анамнезе о дијабету и хиперлипидемији у примарној породици показао је статистичку значајност група пацијената третираних клозапином одн. оланзапином према онима третираним рисперидоном, што квалификује ове анамнестичке варијабле као маркере предикције, о чему ће касније бити речи. Несумњиво је да за развој метаболичког синдрома генетски

потенцијал за ове сродне метаболичке поремећаје има велику улогу, што је документовано у бројним клиничким студијама. Ту се наглашава већи потенцијал оланзапина и клозапина да изазивају поремећаје у метаболизму глукозе кроз време у одн. на рисперидон који нема ту особину, што упућује између осталог и на генетску предиспозицију (125,126,127). И на нашем узорку само 3% пацијената који су били на рисперидону је имало податак о позитивној анамнези за дијабет у примарној породици, док је код пацијената третираних оланзапином и клозапином био знатно виши- 20,7, одн. 18,3%. И у случају позитивне анамнезе за хиперлипидемију однос је сличан, дакле најнижи на рисперидону (7%), највиши на клозапину (13%). Проф. de Leon се у својим истраживањима посебно бавио овом проблематиком, где се обзиром на рани липидни дисбаланс по почињању терапије ААП, мимо процеса додатка на тежини, уочава утицај генетске предиспозиције, о чему ће нешто касније бити речи, у дискусији о триглицеридима.

Просечне дневне дозе лека (6,74 mg рисперидона, 322,85 mg клозапина, 13,95 mg оланзапина) у посматраном вишемесечном периоду биле су у релативно вишем терапијском опсегу (128). Као инструменти клиничке процене у нашем истраживању коришћене су PANSS скала за схизофренију и BPRS скала брзе психијатријске процене. Добијене су средње вредности укупног PANSS скорa од 77,46 на рисперидону, 78,16 на клозапину, те 85,73 на оланзапину, као и средње вредности скорова опште психопатологије (36,80 рисперидонска група, 38,29 клозапинска, 41,20 оланзапинска), са статистичком значајношћу у корист пацијената на оланзапину у одн. на рисперидон у обе категорије. Обзиром да је могући опсег скале опште психопатологије 16-112, од 7- 49 за подскеле позитивне одн. негативне психопатологије, што у укупном скору представља могући опсег 30- 210, ако посматрамо добијене просечне вредности скорова наших испитаника, генерално се стиче утисак да се ради о хронично психотичним пацијентима,

где и поред дужевремено примењене терапије антипсихотицима у терапијским дозама не долази до очекиване редукције психопатолошких симптома, већ само до смањења њиховог интензитета и добијања квалитета „резидуалног симптома“ у клиничком смислу, што подразумева да таква психопатологија постоји, али не упливише битно на понашање пацијента обзиром на дужину трајања. И просечне средње вредности скорова на скали брзе психијатријске процене (BPRS) досежу нешто више од трећине максималног опсега ове скале (114) - терапијска група Рисперидон 36.46 ± 7.76 , терапијска група Клозапин 37.20 ± 7.86 , терапијска група Оланзапин 39.69 ± 10.25 , такође иду у прилог хроничне психотичности, показујући статистичку значајност оланзапинске према рисперидонској групи. Овакав налаз може се тумачити у смислу боље терапијске ефикасности рисперидона у односу на оланзапин, и то превасходно у домену тзв. „продуктивних“ психотичних симптома, обзиром да на негативним подскалама није било значајних разлика. Многи аутори дају предност рисперидону како у терапијској ефикасности, тако и у тзв. *cost-effectiveness* студијама, у одн. на оланзапин (129,130). Раванић са сарадницима 2009. након петогодишњег периода праћења саопштава бенефите дужевремене терапије клозапином у терапији одржавања психозе у одн. на терапију класичним АП (131).

Упоредним прегледом пацијената који имају одн. немају MetC унутар терапијских група и тежине клиничке слике мерено психијатријским скалама процене, није нађена статистичка значајност унутар поменутих субгрупа, како на PANSS скали, укључујући и њене подскеле појединачно, тако ни на BPRS скали.

У литератури је описано да је додатак на тежини током медикације клозапином у корелацији са редукцијом скорова на PANSS скали. Czобог са сарадницима 2002. налази позитивну корелацију током 14-недељног праћења, у виду значајне редукције скорова на

PANSS скали и додатка на тежини, одн. повећања BMI. Овакав однос забележен је за клозапин и оланзапин, али не и за рисперидон (132), па аутори закључују да клинички бенефит од ових лекова носи велики ризик од додатка на тежини. Друга студија, која је обухватила око 2000 испитаника у 6-недељном праћењу, налази значајну разлику у ефектима оланзапина насупрот халоперидола, у смислу редукције скорова на BPRS скали и брзог додатка на тежини (више од 7% телесне тежине), без значајне разлике по полу (133).

У нашој студији, обзиром на велики узорак било је очекивано да у некој од скала одн. подскала психијатријске процене скорови буду нижи у субгрупи која има метаболички синдром; могуће објашњење што ове разлике нема је то што се ради о хронично психотичним пацијентима, дужевремено третираним антипсихотицима, те и да су постојале, такве разлике су се током времена изгубиле, а једнократним пресеком то није било могуће регистровати.

Преваленца метаболичког синдрома у целокупном узорку је 31,2%. Процентуално, MetC је најзаступљенији у пацијената лечених клозапином (41,3%), затим оланзапином (34,4%) а најмање код пацијената третираних рисперидоном (19%). Мета- анализа 126 студија и 77 публикација саопштава целокупну преваленцу MetC у схизофренији и сличним поремећајима од 32,5% (134). Европска студија deHarta и сарадника 2006., налази преваленцу MetC у схизофренији од 36% по IDF смерницама (135). Wysokinski са сарадницима саопштава на узорку схизофрених пацијената у Пољској преваленцу од 41,9% (118). У целини, популација оболелих од схизофреније на медикацији антипсихотицима више него двоструко превазилази преваленцу у општој популацији (18,3%) (136).

Преваленца конститутивних параметара МетС на нашем узорку показује значајне разлике међу терапијским групама.

Више од половине пацијената третираних клозапином (51%) имало је повећан обим струка који презентује централну гојазност као кључни параметар МетС по IDF смерницама, што је значајно више него код оних на рисперидону (37%). Половина пацијената третираних оланзапином (50,5%) имала је увећан овај параметар. У патофизиологији настанка метаболичког синдрома гомилање висцералног масног ткива у пределу абдомена иницијални је окидач за даље поремећаје као што су настанак инсулинске резистенције и атерогене дислипидемије. Зато је овај параметар услов за постављање дијагнозе МетС по IDF смерницама.

Средње вредности обима струка по терапијским групама у нашем узорку не показују статистички значајне разлике, крећу се од просечно 87,2cm код пацијената третираних рисперидоном преко 89,2cm код оних третираних клозапином, до 91cm на терапији оланзапином. Међутим, поређењем унутар група, налазимо високо статистички значајну разлику ($p < 0,001$) у све три терапијске групе у смислу значајно већег обима струка у субгрупама са МетС.

Меуег са сарадницима 2008., саопштавајући резултате прве фазе САПЕ студије, налази највеће увећање обима струка након 3 месеца на терапији оланзапином, а затим кветијапином и рисперидоном (клозапин није био предмет истраживања ове студије) (66). И други аутори наглашавају повећање обима струка као најважнији параметар у скринингу и прогнози исхода метаболичког синдрома (125,137). Вартиста са сарадницима 2011., у поређењу са контролном групом из опште популације, у пацијената оболелих од схизофреније на ААП терапији налази двоструко већу преваленцу МетС, а нарочито његових конститутивних варијабли, где је највећа значајност за параметар обим струка.

Исти аутори на свом узорку нису нашли значајне разлике по полу, дужини медикације, дози лека нити трајању болести (138).

Атерогена дислипидемија, која подразумева повишене нивое укупних триглицерида и холестерола у серуму, затим повишење фракције LDL-с („лошег“) холестерола а снижење HDL-с („доброг“) холестерола у серуму, убрзава таложење масти са формирањем плакова на крвним судовима, те настанак коронарне болести, инфаркта миокарда одн. цереброваскуларног инzulта . Smith 2007. означава повишене нивое укупних триглицерида и снижени HDL-с као предикторе инсулинске резистенције (64).

Преваленца сниженог HDL-с холестерола по IDF смерницама у нашем узорку била је највећа на оланзапину (38,7), затим клозапину (37%) , обе групе значајно више него на терапији рисперидоном (22%). Његове просечне вредности кретале су се у опсегу референтних (од 1,27mmol/L на оланзапину, 1,33mmol/L на клозапину до 1,42 mmol/L на оланзапину), уз статистичку разлику у смислу нижих вредности овог параметра за групу на клозапину у одн. на рисперидон, као и за групу на оланзапину у одн. на рисперидон. Компарацијом унутар терапијских група према постојању MetС, такође проналазимо статистички значајне разлике, у све три терапијске групе, у смислу да су просечне вредности биле значајно ниже у подгрупама са метаболичким синдромом. И код испитаника САТIE студије након 3 месеца дошло је до значајног снижења HDL-с у серуму, што није био случај код пацијената третираних рисперидоном (66). de Leon са сарадницима 2007, на узорку од 360 пацијената са тешким менталним обољењима, укључујући и шизофренију, пратио је липидне профиле и гликемију кроз време на различитим антипсихотицима. Налази су у прилог томе да се нису значајно мењали нивои HDLс и глукозе на таште код испитиваних антипсихотика (оланзапин, кветијапин, рисперидон), али зато су нивои укупних триглицерида у плазми и укупног холестерола били значајно виши код пацијената на оланзапину (80). Ови аутори обзервирају промене у

липидном статусу које се јављају релативно рано по увођењу оланзапина и кветијапина у терапију, не могу се објаснити патофизиолошким механизмом преко додатка на тежини, те их приписују директном утицају ових лекова на јетру, не искључујући и посебну „генску пријемчивост“ што изискује даља фармакогенетска истраживања.

Триглицериди представљају сложене липиде који су саграђени од глицерола и тримасне киселине. Постоје егзогени и ендогени триглицериди. Егзогени триглицериди настају у ендотелним ћелијама ресинтезом слободних масних киселина и холестерола. Ендогени триглицериди настају у масном ткиву и јетри. Масно ткиво особађа слободне масне киселине, а јетра је вероватно једино место одакле триглицериди директно одлазе у телесна ткива. Ендогени триглицериди јетре настају естерификовањем масних киселина са глицеролом. Они су везани са апопротеином и другим липидима те чине липопротеине VLDL (врло мале густине) који су главни транспортабилни облик липида из јетре. Основна улога триглицерида је да они представљају енергетски депо из кога се, зависно од потреба организма, ослобађају масне киселине, чијом оксидацијом даље долази до ослобађања енергије потребне за живот свих ћелија и организма у целини. Хипертриглицеридемија је независни фактор за настанак хипертензије и атеросклерозе(139). Повећане концентрације триглицерида утичу на смањену активност липопротеинске липазе, што је везано за исхрану богату мастима, те долази до погоршања већ постојеће хиперлипидемије. Хипертриглицеридемија игра значајну улогу у поремећајима коагулације. Утицај хипертриглицеридемије на повећану коагулабилност крви удружен је са повећањем синтезе VII, VIII и X фактора коагулације (79).

Преваленца повишених нивоа укупних триглицерида у серуму (ТГ) (по IDF критеријумима) на нашем узорку кретала се код 42% пацијената на рисперидону, преко

52,7% на оланзапину, до највише преваленце од 58,7% на клозапину, што је значајна разлика према рисперидонској групи. Средње просечне вредности укупних триглицерида у плазми генерално биле су више од референтних у свим групама, но када се посматра унутар група везано за присуство/одсуство MetS, видимо да су те вредности биле изнад дозвољених референтних вредности само у пацијената са MetS, у све три терапијске групе, са статистичком значајношћу више у одн. на субгрупу без MetS само у терапијској групи Оланзапин. Ово је у складу са подацима из литературе да су повишени нивои триглицерида предиктор постојања инсулинске резистенције, одн. метаболичког синдрома. (65,140). Atmаса са сарадницима 2003. објављује резултате 6-недељне проспективне студије где су код схизофрених пацијената праћене промене липидног статуса. Интересантно, просечне дозе лекова које су пацијенти примали биле су приближно исте као и у нашем истраживању (15,7 mg оланзапина, 6,7 mg рисперидона, 207 mg клозапина-монотерапијски), где након поменутог периода долази до значајног пораста укупних ТГ у серуму, сем у групи пацијената на рисперидону (141). Друга проспективна студија која је трајала годину дана и пратила пацијенте на терапији клозапином, долази до сличних запажања (104): пораст укупних ТГ досеже пик у 4. месецу од почетка третмана, након чега лагано пада, али до краја студије остаје изнад референтних вредности. Занимљиво, у истих пацијената нису регистроване значајне промене у нивоима HDL-с и LDL-с. Wirshing са сарадницима 2002., у ретроспективној студији на преко 200 схизофрених пацијената, такође налази значајан пораст укупних ТГ на терапији клозапином и оланзапином, где овај други АП наглашава као потентнији у изазивању хипертриглицеридемије (142). У истој студији пацијенти на клозапину бележе и раст укупног холестерола у серуму, који је значајно виши у одн. на пацијенте лечене рисперидоном.

Гликемија на таште као позитиван критеријум за MetC била је присутна код само 7% пацијената третираних рисперидоном, што је било значајно ниже како у одн. на преваленцу у терапијској групи клозапин (21,7%) тако и оланзапин (25,8%). Средње вредности гликемије биле су генерално у све три терапијске групе у границама референтних, но са статистички значајном разликом више у групи Оланзапин у одн. на Рисперидон. Унутар терапијских група, значајна разлика евидентира се само унутар терапијске групе Оланзапин, у смислу виших вредности у подгрупи са присутним MetC (али су и у овој подгрупи средње вредности биле у нивоу референтних). И резултати у литератури конзистентни су у доказима говоре да оланзапин има већи потенцијал за глукозну дисрегулацију од других атипичних антипсихотика (112, 127, 143).

У САПЕ студији која је имала лонгитудинални дизајн и велики узорак, нису се показале значајне промене гликемије на таште кроз време, без обзира на врсту примењеног антипсихотика (144). Зато се препоручује праћење сензитивнијих маркера као што су гликолизирани хемоглобин, нивоа инсулина у крви, или мерење постпрандијалне гликемије, када се добијају значајније разлике зависно од примењеног АП, и у овој студији значајније код терапије оланзапином и клозапином, док у случају рисперидона и сулпирида то није био случај (145). Lindenmayer са сарадницима 2003, на 157 пацијената у трајању 14 недеља фокусира се на праћење нивоа глукозе на таште и укупног холестерола у серуму, такође код пацијената на различитој АП терапији (дупло слепа проба). Резултати показују да су клозапин и халоперидол показали након 8 недеља значајан пораст гликемије, оланзапин тек након 14 недеља, док рисперидон није имао сигнификантан утицај на нивое гликемије на таште. Са друге стране праћење нивоа холестерола показало је да је током времена значајно растао, изнад референтних вредности, код пацијената

третираних оланзапином и клозапином, док код оних на терапији рисперидоном и халоперидолом није прелазио референтне границе током времена (146).

Што се тиче преваленце дијабетес мелитуса типа 2 код пацијената на дужевременој терапији ААП, Cohen са сарадницима 2006. саопштава генерално преваленцу од 9% на целом узорку (266 пацијената), што је скоро двоструко у одн. на општу популацију. Затим, проналази висок степен корелације дијабетеса типа 2 и гојазности (BMI>25). Интересантно, није нађена сигнификантност по полу, дужини психијатријског третмана нити типу схизофреније, а није било сигнификантне разлике ни међу врсти антипсихотика-аутори закључују да терапија и типичним и атипичним антипсихотичима једнако утиче на појаву дијабетес мелитуса типа 2 (51).

Артеријска хипертензија као IDF критеријум метаболичког синдрома, у нашем узорку појављује се код 22% пацијената третираних рисперидоном, 40,2% пацијената третираних клозапином, и 20,4% пацијената третираних оланзапином. Значајно је виши проценат пацијената са хипертензијом на терапији клозапином у одн. на оланзапинску групу. Упоредним прегледом унутар терапијских група, и за овај параметар налазимо статистички значајну разлику у корист пацијената који имају MetC у све три терапијске групе, како за систолни, тако и за дијастолни притисак. Сличну преваленцу налазимо и у литератури (135), уз коментар да је она значајно виша него у општој популацији. Други аутори саопштавају да је ризик од кардиоваскуларног четворогодишњег догађаја значајно виши у пацијената на ААП медикацији који имају метаболички синдром, у одн. на оне који га немају (138).

Увидом у преваленцу броја метаболичких критеријума, евидентна је разлика њихових заступљености код пацијената третираних рисперидоном према друге две

терапијске групе код којих је ова дистрибуција врло слична. Док код присуства само једног критеријума за МетС респеридонска група значајно одскаче, код присуства 4 позитивна критеријума, насупротив, ова група бележи значајан пад. Генерално, највише је пацијената са по 2 и 3 критеријума за МетС, а имајући у виду податак да су 3 критеријума довољна за дијагнозу метаболичког синдрома, два још увек не, стиче се у утисак да је и у процесу саме дијагностике метаболичког синдрома не мали проценат пацијената био око те „граничне линије“ која га квалификује одн. дисквалификује за дијагнозу овог поремећаја. Зато је важно у поређењу резултата између различитих студија у литератури водити рачуна о коришћеним дијагностичким смерницама. У овој студији определили смо се за IDF смернице које су најшире примењиване у литератури. Исто тако широко коришћене су и NCEP АТР III смернице, код којих је нпр. критеријум за централну гојазност мерено обимом струка доста строжи у одн. на IDF (102: 94cm за мушкарце и 94:80 cm за жене), те би самим тим подаци о преваленци МетС били генерално нижи.

Индекс телесне масе (BMI, body mass index), изражен у kg/m^2 , широко је прихваћен у литератури као водећи критеријум за процену гојазности, чије је праћење меродавније него само праћење додатка на тежини у kg. Међутим, што се самог дијагностиковања МетС тиче, стручњаци из ове области су се определили за мерење обима струка који се у истраживањима показао као знатно сензитивнији параметар, показатељ интраабдоминалних масних депоа, те и водећи критеријум за дијагнозу метаболичког синдрома. Напред је већ коментарисан налаз где је код све три испитиване терапијске групе обим струка био значајно виши у субгрупама пацијената са МетС, док се средње вредности обима струка нису значајно разликовале између терапијских група.

И у случају параметра ВМІ, долазимо до истог запажања- што се тиче просечних средњих вредности, нису обсервиране статистичке значајности између терапијских група. Просечне вредности ВМІ су биле око граничне вредности од 25 (нормалан ка гојазности). Исто тако, категоризацијом пацијената по степену ухрањености, резултати показују да је око половине пацијената био у оквиру нормалне ухрањености (ВМІ<25);, затим у групи гојазних (ВМІ 25-30), између 34-39% пацијената, док су екстремно гојазни пацијенти (ВМІ>30) били су затупљени у најмањем проценту- 11- 17%. Међутим, компарацијом унутар сваке од група сходно присуству/одсуству МетС, налазимо стастистички сигнификантне разлике. Пацијенти са метаболичким синдромом, у све три терапијске групе имали су ВМІ изнад нормалног, у дијапазону гојазности, значајно виши у одн. на пацијенте без метаболичког синдрома, чији је ВМІ био у границама нормалне ухрањености, такође у свим терапијским групама.

Добијени резултати су конзистентни са резултатима других студија (147, 125). Резултати САПЕ студије говоре о повећању тежине код пацијената на терапији оланзапином, које се знатно ређе јавља или изостаје код пацијената на третману рисперидоном (121). Студија Patela и сарадника показује да пораст тежине $\geq 7\%$ од почетка истраживања после 12. и 52. недеље третмана, код пацијената на терапији оланзапином износи 59,8%, односно 80,0%, а код пацијената на терапији рисперидоном износи 32,5%, односно 57,6% (148).

Rettenbacher и сарадници 2006, саопштавају да је пораст ВМІ у групи на клозапину и оланзапину већ након 4 недеље третмана евидентан. Оваква значајност није обсервирана на терапији амисулпридом и зипрасидоном. Слична корелација се бележи у овој студији и за LDL-с (149). Резултати EIRE студије, на преко 600 пацијената на терапији различитим антипсихотицима (150), налазе да је до додатка на тежини преко 7% дошло у 45,7%

пацијената третираних оланзапином, 30,6% пацијената третираних рисперидоном, 22,4% пацијената на халоперидолу, 13,5% на кветијапину. Ризик за додатак на тежини значајно је виши код жена, већ гојазних пацијената (на почетку студије), и пацијената који су на третману претходно били преко једне године. Haddad са сарадницима статистичком анализом дефинише предикторе дугорочног додавања на тежини : нижи ВМІ на почетку терапије, повећан апетит, и брз иницијални додатак на тежини (109). Исти аутори потенцирају важност генетске предиспозиције, као што је доказан полиморфизам на промотер региону гена за 5HT_{2c} рецепторе.

Од лабораторијских параметара који нису конститутивни параметри МетС, а од велике важности и у корелацији су са метаболичким поремећајима, испитивали смо: укупни холестерол у крви, холестерол ниске густине или тзв. „лош холестерол“ (LDLc), Ц-реактивни протеин (CRP), укупан број леукоцита у крви, као и микроалбуминурију у урину.

Холестерол је беличаста мекана воштана супстанца, нерастворљива у води, која се налази у честицама различитих липида у крви. Такође се налази у свим ћелијама организма као структурна материја ћелијске мембране. Изворна је материја за синтезу хормона полних жлезда и коре надбубрега. Значајан је у синтези витамина D и жучних киселина. Посебан значај има као агенс са највећим атерогеним потенцијалом, у случају повећања његових вредности у плазми.

У нашем узорку, просечне средње вредности холестерола у плазми биле су у нивоу референтних вредности, за све три терапијске групе, без сигнификантности између њих. Компарацијом унутар терапијских група у одн. на присуство/ одсуство МетС, такође није нађена значајна разлика нити у једној групи, уз једино запажање да су код пацијената

третираних оланзапином који су развили метаболички синдром вредности холестерола у плазми биле нешто изнад референтне границе (5,4mmol/L). Исто тако, ни проценат пацијената који су имали холестеролемију изнад дозвољене, није се статистички разликовао унутар терапијских група. Из овога можемо закључити да се холестеролемија на нашем узорку није издвојила као потенцијално предиктивна варијабла за детекцију метаболичког синдрома. Насупрот овоме, напред наведени резултати студије Lindermaуera са сарадницима, у проспективном праћењу налазе сигнификантни пораст нивоа укупног холестерола код пацијента на терапији оланзапином и клозапином кроз време (146). У САПЕ студији вредности укупног холестерола су се највише повећале на терапији оланзапином у периоду до годину дана, док је код пацијената на терапији рисперидоном дошло чак до пада вредности (144). Wu са сарадницима 2006. објављује резултате праћења 112 схизофрених пацијената у првој епизоди психозе, без претходне медикације. Иако се ради о млађим пацијентима, јасно се издваја пораст обима струка, ВМI, укупног холестерола и укупних триглицерида, код пацијената на терапији клозапином, оланзапином и сулпиридом, док код оних на рисперидону и халоперидолу нема значајнијих пораста липидног профила (145).

LDL-с честице или липопротеини мале густине имају следеће карактеристике: садрже и до 70% укупног холестерола од чега већим делом естерификовани холестерол, представљају главни транспортер холестерола до различитих ткива и поседују највећи атерогени потенцијал. Ауторегулаторни механизам штити ћелије од прекомерног нагомилавања холестерола. У ћелијама се врши хидролиза естерификованог холестерола из LDL честица, а добијени слободни холестерол служи за метаболичке потребе ћелија. Повећана концентрација слободног холестерола у ћелијама инхибира даљу синтезу LDL рецептора и инхибира синтезу ћелијског холестерола.

Просечне средње вредности концентрација LDL-с у плазми нису прелазиле референтну границу од 3,5 mmol/L за све три групе испитаника, без статистички значајне разлике између група. Такође, ни вредности LDL-с холестерола унутар група, посматрано по постојању MetC, нису показале статистичке значајности између њих, ни у једној од терапијских група. Стога, ни овај параметар се на нашем узорку није издвојио као значајни показатељ метаболичког дисбаланса. Резултати у бројним студијама везано за овај параметар нису хомогени, не издвајају га као високо сензитиван, за разлику од HDL холестерола и укупних триглицерида у серуму (151, 152).

Позитивна корелација Ц- реактивног протеина (CRP) као маркера хроничне инфламације и метаболичког синдрома добро је истражена у литератури, што само потврђује тезу о инфламацији висцералног адипозног ткива као покретачу патофизиолошких процеса у овом поремећају (153,154). Са друге стране, постоји неуробиолошка основа да су ендogene психозе, укључујући и шизофренију, резултат једног спорог, у основи аутоимуног процеса посредованог цитокинима, кога прате позитивни маркери запаљења. Са клиничког аспекта, ендogene психозе показују неколико паралела са аутоимуним болестима- рани почетак, генетску вулнерабилност, напредовање болести уз исцрпљивање организма. 60'-тих година прошлог века појавило се доста студија са хипотезом о шизофренији као аутоимуном обољењу, обзиром да су аутоагресивне компоненте изоловане из серума шизофрених болесника. Knight 1982. пласира хипотезу да је патолошка допаминергичка трансмисија резултат стимулације D рецептора антителима (155). Да имуни процеси могу довести до психотичних симптома, показало се код оболелих од *lupus eritematodesa*, *scleroderme*, *Sjogrenovog синдрома* и антифосфолипидног синдрома (156). И савремена истраживања показују да у егзацербацији психоза значајно расту маркери инфламације- интерлеукини, CRP (157,158).

Иначе, CRP се синтетише се у хепатоцитима и способан је да активира систем комплемента када његове вредности вредности драматично расту у склопу реакције на повреду, инфекцију или запаљење (154). Овај протеин се сматра једним од индикатора развоја коронарне болести, атеросклерозе и тромбозе крвних судова (153).

У нашем узорку нађена је извесна повезаност нивоа Ц реактивног протеина са постојањем метаболичког синдрома. Генерално, просечне вредности CRPa су биле изнад граничне од 5 mg/L у све три испитиване терапијске групе, с тим што су вредности биле значајно више у пацијената на клозапину и оланзапину у односу на пацијенте третиране рисперидоном. Посматрано унутар група, у зависности од присуства метаболичког синдрома, налазимо да само у терапијској групи Клозапин постоји сигнификантна разлика унутар групе, где пацијенти са MetC имају и више просечне вредности CRPa (9,23mg/L), и значајно су више процентуално заступљени у одн. на оне без MetC унутар групе. Код групе на рисперидону оваква значајност постоји само у погледу процентуалне заступљености пацијената са повишеним вредностима CRPa, док у погледу средњих просечних вредности нема сигнификантне разлике унутар групе. Интересантно, код пацијената третираних оланзапином нема значајних разлика унутар групе што се тиче ове варијабле, сем што су њене вредности генерално повишене, као што је напред наведено.

У већ више пута цитираној САТИЕ студији праћени су и маркери инфламације, међу којима и CRP. Након 3 месеца, пацијенти на оланзапину и кветијапину имали су највише средње вредности CRPa и то на оланзапину сигнификантно више него на рисперидону, перфеназину и зипрасидону. Након 18 месеци, само код пацијената на оланзапину одржава се налаз повишених вредности CRPa у серуму (159). Група хрватских аутора на узорку од преко 120 пацијената са дијагнозом шизофреније одн. биполарног афективног поремећаја,

налазе сигнификантно више вредности CRPa у серуму ($>5\text{mg/L}$) које су удружене са присуством MetC, независно од дијагнозе (160).

Микроалбуминурија представља излучивање малих количина албумина у урину у интервалу од 30 до 300 $\mu\text{g/g}$. Значајан је маркер ране фазе бубрежног оштећења, а удружена је и са инсулинском резистенцијом, централном гојазношћу и атерогеном дислипидемијом (161). Резултати појединих студија указују на високу корелацију микроалбуминурије и метаболичког синдрома, односно доминантну корелацију са хипертензијом као конститутивним параметром, услед раног бубрежног ефекта развијене хипертензије (162). Мада су мишљења о микроалбуминурији као компоненти метаболичког синдрома још увек различита (163, 164), о њеном значају у домену метаболичког синдрома говори и чињеница да по новијим препорукама Светске здравствене организације овај поремећај треба укључити у само дефинисање наведеног патофизиолошког синдрома (38).

Резултати нашег истраживања такође иду у прилог микроалбуминурије као значајног маркера дијагностиковања метаболичког синдрома. Док мерење средњих вредности микроалбуминурије у урину није показало статистички сигнификантне разлике између испитиваних група (у терапијској групи Рисперидон, свега 6% испитаника имало је микроалбумине у нивоу вишем од референтне вредности, у терапијској групи Клозапин тај проценат био је двоструко већи -13%, док је у терапијској групи Оланзапин тај проценат био најнижи- 5,4%), упоредним прегледом унутар терапијских група у зависности од присуства MetC наилазимо на значајне разлике. Наиме, статистичка значајност у погледу присуства микроалбуминурије у урину нађена је унутар све три терапијске групе, у корист пацијената који имају MetC.

Метаболички синдром је удружен са повишењем инфламаторних фактора у крви, тизмеђу осталих у литератури је описан и пораст броја леукоцита (165). Постоје индиције

да је број леукоцита у позитивној корелацији са вредношћу ВМІ и триглицерида (166). Вредности параметара проинфламаторног стања унутар метаболичког синдрома корелирају са протромботичним маркерима као што су вредности серумског фибриногена и броја тромбоцита (167).

Анализом хематолошког профила пацијената из компарираних група, резултати наше клиничке опсервационе студије типа случај-контрола показали су да не постоји сигнификантна разлика између пацијената који имају МетС, одн. који га немају, ни код једне од терапијских група. Такође просечан број леукоцита у крви генерално је био у нивоу референтних вредности.

Мултиваријантном бинарном логистичком регресијом желели смо да издвојимо значајне **предикторе** за развој метаболичког синдрома за сваку од испитиваних група пацијената на дужевременој терапији атипичним антипсихотицима. У примењеном моделу логистичке регресије разматране су варијабле које су се обзиром на претходно изнесене резултате истраживања издвојиле као потентни ризико-фактори: старост и пол пацијената, ниво Ц-реактивног протеина у плазми, ВМІ, микроалбуминурија, анамнеза о дијабетес мелитусу у породици, анамнеза о хиперлипидемији у породици, док нису разматране варијабле које су конститутивни параметри МетС по IDF критеријумима.

У моделу логистичке регресије, за терапијску групу **Клозапин**, утврђена је сигнификантна повезаност развоја метаболичког синдрома са присуством **дијабетес мелитуса у породици**, који се издваја као значајан предиктор. Имајући у виду и горе изнесене резултате истраживања, где је ова студијска група на вишемесечној терапији клозапином показала већу преваленцу МетС у односу на друге две испитиване групе, где су пацијенти који су развили метаболички синдром имали значајно повишене вредности обима

струка, артеријске хипертензије, значајан пад HDL-с холестерола, затим сигнификантно увећане вредности Ц-реактивног протеина, индекса телесне масе, те микроалбуминурије, можемо закључити да у терапијском приступу и лечењу шизофреније када се размишља о клозапину као леку избора, не треба занемарити врло важан податак из анамнезе о хередићарном оптерећењу за дијабетес, које уколико постоји треба да нас упуту на промену терапијског плана. Такође, ови резултати сугеришу и значајан уплив генетских фактора у настанку и одржавању метаболичких поремећаја.

У групи пацијената који су били дужевремено лечени **оланзапином**, мултиваријантном анализом издвојило се чак **пет значајних предиктора**, који су у високој корелацији са постојањем метаболичког синдрома код пацијената, а то су: **мушки пол, повишене вредности CRPa, индекс телесне масе (BMI), хередићарно оптерећење како дијабетес мелитусом, тако и хиперлипидемијом**. Микроалбуминурија и старосна доб нису означени значајним предикторима применом овог мултиваријационог аналитичког модела. Може се закључити да оланзапин, обзиром на највећи број значајних предиктора има и највећи потенцијал да код предиспонираних изазове и одржава метаболички синдром.

У пацијената који су били на дужевременом третману **рисперидоном**, мултиваријантном анализом **ни једна** од наведених варијабле- потенцијалних предиктора, није се издвојила статистичком значајношћу као предиктор метаболичког синдрома. Не треба заборавити да је у овом истраживању група на рисперидону имала најмању преваленцу метаболичког синдрома. Пацијенти који су га развили, имали су значајно повишене варијабле- обим струка, хипертензију, значајно нижи HDL-с холестерол, те индекс телесне масе, повишене вредности CRPa изнад 5 mg/L и микроалбуминурију. Стога можемо закључити да се рисперидон у овој студији показао као најбезбеднији антипсихотик у поређењу са клозапином и оланзапином, што се подудара са резултатима бројних студија.

Најновији резултати мета- анализе Mitchella и сарадника из ове године (134), саопштавају прилично забрињавајуће податке: сваки други пацијент оболео од схизофреније има прекомерну телесну тежину, сваки пети има повећане нивое гликемије на таште, 2 од 5 пацијената има дислипидемију. Генерално ови аутори закључују да сама дијагноза схизофреније сврстава особу у групу „високог ризика“ за МетС, а регресионом анализом на овако великом узорку, најсензитивнији параметри предикције су :обим струка, старији узраст и дужина трајања болести. Разлика по полу није се издвојила као значајан предиктор, као ни доза лека. Мање сензитивнији предиктори су: претходна дужина експозиције антипсихотичној терапији, BMI, „non-white“ расна припадност. Клозапин је лек са највећим ризиком за МетС са 52% на тесту сензитивности, (поређења ради пацијенти без икакве АП медикације имају 20,2%). Значајан податак до кога се дошло овим истраживањем је да чак 60% пацијената нема никакво праћење током лечења у смислу физичког одн. лабораторијског прегледа.

Polmacher са сарадницима 2001. проналази да је најранији маркер предикције додатка на тежини TNF- α , који се значајно повећава у крви, већ након 1. недеље по увођењу антипсихотика у терапију, а пацијенти код којих је овакав скок евидентиран, кандидати су и за „long term“ одржавање прекомерне телесне тежине (168).

6. ЗАКЉУЧЦИ

Праћењем нузефеката дужевремене примене најчешће коришћених атипичних антипсихотика на популацији дужевремено хоспитализованих схизофрених пацијената у контролираним условима, долазимо до генералног закључка да постоје разлике не само у одн. на врсту примењеног антипсихотика, већ унутар група које су на идентичном психофармаку. Постојање манифестног метаболичког синдрома одваја ту популацију пацијената у многим праћеним маркерима- варијаблама које се значајно разликују у одн. на популацију која на идентичној терапији овај синдром није развила. Обзиром на комплексност овог поремећаја, и све могуће факторе који упливишу његов настанак и одржавање, ми не можемо тврдити да су нивои предикције у сваком индивидуалном случају апсолутно примењиви по основу резултата које смо добили у овом истраживању, без обзира што је узорак релативно велики и што смо се трудили да селекцијом пацијената који су ушли у студију елиминишемо што више могућих фатора „загађивача“.

Преваленца МетС на целокупном узорку била је 31,2%. По терапијским групама износила је: на клозапину 41,3%, на оланзапину 34,4%, и на рисперидону 19%. Пацијенти третирани рисперидоном у значајно мањој мери развијају МетС у одн. на друге две групе.

Обим струка као кључни конститутивни параметар МетС значајно је увећан код свих пацијената који имају развијен метаболички синдром у одн. на пацијенте који исти немају, без обзира на врсту примењеног АП. Преваленца повећаног обима струка најмања је у групи пацијената третираних рисперидоном.

Снижени нивои HDL холестерола у серуму такође показују значајне разлике (снижење) код пацијената са MetC у све три терапијске групе. Пацијенти третирани рисперидоном у значајно мањем проценту генерално имају дисбаланс овог параметра у односу на пацијенте третиране клозапином и оланзапином.

Нивои триглицерида у серуму били су изнад референтне вредности у све три групе испитаника, са највећом преваленцом у пацијената на оланзапину. У поменутој групи пацијената једино је била значајна разлика и у вредностима ТГ у одн. на присуство/ одсуство метаболичког синдрома

Вредности гликемије код испитаника све три групе нису одскакале од граница референтних вредности. Значајна разлика у одн. на присуство MetC евидентирана је код пацијената лечених оланзапином.

Артеријска хипертензија највећу преваленцу имала је у терапијској групи на клозапину. Статистички значајно овај параметар је повишен (како систолни, тако и дијастолни крвни притисак) у све три терапијске групе, код пацијената који имају дијагностикован MetC.

Холестеролемија, LDL холестерол, и укупан број леукоцита у нашем узорку нису одударали од референтних вредности, нити су показали значајне разлике у погледу присуства/ одсуства MetC.

Индекс телесне масе (BMI) био је изнад нивоа нормалне ухрањености код пацијената који су имали MetC у све три терапијске групе, са значајном разликом у одн. на пацијенте који немају овај поремећај (њихов BMI био је у опсегу нормалне ухрањености).

Ц-реактивни протеин (CRP) је показао значајне разлике у плазма нивоима једино унутар терапијске групе на клозапину, у корист пацијената који су развили МетС. Такође, пацијенти третирани клозапином имали су и генерално више нивое CRPa у одн. на пацијенте друге две терапијске групе.

Од праћених **демографских параметара**, пол, пушење цигарета, доза и дужина терапије антипсихотицима, те дужина трајања болести **нису се значајно разликовали** унутар терапијских група у односу на присуство МетС. Једино у групи на оланзапину пацијенти са МетС били су значајно старији у одн. на оне који овај синдром нису имали.

Микроалбуминурија се показала као сензитиван параметар који је био значајно повишен у све три посматране групе пацијената, у субгрпама са МетС.

Позитивна **анамнезе о присуству дијабетес мелитуса типа 2 и хиперлипидемије** у примарној породици показале су се као врло сензитивни маркери у нашем истраживању. Оба параметра имала су значајно вишу преваленцу у пацијената лечених оланзапином и клозапином у одн. на рисперидон. Регистрована је и значајна разлика у субгрупама које су имале МетС и то за оба параметра у групама на оланзапину и клозапину, а у групи на рисперидону само за параметар о присуству шећерне болести.

Тежина клиничке слике мерено скалама психијатријске процене **није показала сигнификантне разлике** унутар терапијских група у одн. на постојање МетС.

И на крају, сумарно одговарајући на хипотезе овог истраживања, као значајни **предиктори за настанак метаболичког синдрома**, мимо параметара који су конститутивни за МетС, истичу се:

1. За пацијенте дужевремено третиране **оланзапином: мушки пол, повишене вредности CRPa, повишен ВМІ, позитивна анамнеза о присуству дијабетес мелитуса типа 2 и хиперлипидемије у примарној породици**. Обзиром и на претходно изнете резултате, оланзапин се показао као лек већег ризика за појаву метаболичког синдрома у одн. на рисперидон, и генерално лек са високим потенцијалом за изазивање овог поремећаја у дужевременој примени.
2. За пацијенте дужевремено третиране **клозапином: присуство дијабетес мелитуса типа 2 у примарној породици** показао се као значајан предиктор у овој групи пацијената. Обзиром и на претходно изнете резултате, клозапин се показао као лек са највећом преваленцом метаболичког синдрома у овој студији, и генерално лек са високим потенцијалом за изазивање овог поремећаја у дужевременој примени.
3. За пацијенте дужевремено третиране **рисперидоном: мултиваријантном анализом нису нађени значајни предиктори** у овој студијској групи. Обзиром и на друге резултате, од најниже преваленце преко значајно нижих учесталости конститутивних параметара МетСа у одн. на друге две испитиване групе, можемо закључити да се у овом истраживању рисперидон издваја као најбезбеднији лек.

7. ПРЕДЛОГ МЕРА

У свакодневном клиничком раду са овом популацијом пацијената, у циљу превенције настанка и одржавања метаболичких компликација, потребно је:

- **пре увођења антипсихотика у терапију**, узети анамнезу о ев. постојању шећерне болести и хиперлипидемије у примарној породици. Измерити: телесну тежину, обим струка, крвни притисак, гликемију, HDL-с и укупне триглицериде у серуму, CRP, микроалбуминурију.
- затим, **најмање тромесечно**, пратити наведене лабораторијске и антрополошке параметре.
- у случају показатеља који индикују развој метаболичког синдрома, интензивније пратити исте и размишљати о промени терапије мање ризичним антипсихотиком.
- у болничким условима, обзиром да у Србији постоји пет великих психијатријских болница са релативно великим бројем дужевремено хоспитализованих схизофрених пацијената, са претпоставком да до трећине њих има развијен метаболички синдром, увести стандардизовану **дијету за метаболички синдром**, која би представљала комбинацију дијете за хипертензију и дијете за дијабетес, садржала од 2100- 2500 Kcal дневно, и била богата биљним влакнима, нижег садржаја соли и шећера.
- инсистирати на побољшању „лоших животних навика“ као што су пушење и недостатак физичке активности.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Paunović VR Shizofrenija na razmeđu milenijuma, Medicinski fakultet, Beograd 2004.
2. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *BMJ* 1980; 280: 66-75.
3. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, McCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine* 2004; 2: 13-19.
4. Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, et al. Effects of family history and place and seson of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med* 1999; 340: 603-608.
5. Gottesman II, Bertelsen A. Confirming unexpressed genotyps for schizophrenia: risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 867-872.
6. Stefan M, Travis M, Murray RM. An atlas of schizophrenia. London: The Parthenon Publishing Group, 2002.
7. Knable MB, Kleinman JE, Weinberger DR. Neurobiology of Schizophrenia in: *Text Book of Psychopharmacology*, pp.589-607, The American psychiatric press 1998.
8. Weinberger DR. Neurodevelopmental perspectives on schizophrenia. In *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress* (eds. FE Bloom & DJ Kupfer), pp.1171-1183. New York: Raven Press 1995.

-
9. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 1976; 2: 924–926.
 10. Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. (Review). *Br J Psychiatry* 1998; 172: 110–120.
 11. Thompson PM, Vidal C, Giedd JN. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early- onset schizophrenia. *Schizophr Bull* 2001; 98(20): 11650-11655.
 12. Noga JT, Bartley AJ, Jones DW, Torrey EF, Weinberger DR. Cortical gyral anatomy and gross brain dimensions in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Schizophr Res* 1996; 22: 27–40.
 13. Harrison, PJ., The neuropathology of schizophrenia- A critical review of data and their interpretation. *Brain* 1999; 122: 593-624;
 14. Andreasen NC. *Brave new brain*. Oxford University Press, 2001.
 15. Kessler RM, Woodward ND. Dopamine D2 receptor levels in Striatum, Thalamus, Substantia nigra, Limbic regions and cortex in schizophrenic subjects. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 1024- 1031.
 16. Tseng KY, O'Donnel P. Dopamine- glutamate interactions controlling prefrontal cortical pyramidal cell excitability involve multiple signaling mechanisms. *J Neurosci* 2004; 24: 5131- 5139.

-
17. Bilder RM, Reiter G, Bates J, et al. Cognitive development in schizophrenia: Follow back from the first episode. *J Clin exp Neuropsychol*. 2006; 28: 270- 282.
 18. Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 998- 1015.
 19. Carlsson M, Carlsson A. Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome? *Schizophrenia Bulletin* 1990; 16 (3): 425- 432.
 20. Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 1996; 153: 466-476.
 21. Gladkevich A, Kauffman HF, Korf J. Lymphocytes as a neural probe: potential for studying psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 559– 576.
 22. Pandey RS, Gupta AK, Chaturvedi JC. Autoimmune model of schizophrenia with special reference to antibrain antibodies. *Biol Psychiatry* 1983; 16: 1123-1136.
 23. Muller N, Achenheil M., Hofschuster E, et al. Cellular immunity, HLA-class 1 antigens, and family history of psychiatric disorder in endogenous psychoses. *Psychiatry Res* 1993; 48: 201-217.
 24. Rapaport MH, Torrey EF, McAllister CG. Increased serum soluble interleukin-2 receptors in schizophrenic monozygotic twins. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 1993; 243: 7-10.

-
25. Sperner -Unterveger B, Gaggl S, Fleischhacker W. Effects of clozapine on hematopoiesis and the cytokine system. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 536- 543.
26. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ICD-10, WHO, 1992.
27. Jakulić S, Desimirović V. *Biološke osnove psihijatrije*. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva. Beograd, 1990.
28. Kaličanin P.: *Psihijatrija II. Specijalni deo*. Elit. Medica & Draslar, Beograd, 2002.
29. Srpsko lekarsko društvo- psihijatrijska sekcija, Jašović-Gašić M. i Damjanović A. (ured.): *Terapijske smernice za lečenje shizofrenije*. Grafolik, Beograd, 2008.
30. Farde L, Nordstrom AL, Wieswl FA. Positron emission tomographic analysis of central D₁ and D₂ dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 538-44.
31. Kaplan I, Sadock J. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.
32. Paunović V.: *Sveske iz kliničke psihofarmakologije – Antipsihotici*. Medicinski fakultet u Beogradu.; Beograd, 1996.
33. Reaven G, Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease, *Diabetologia* 1988; 30: 1595- 1607.

-
34. Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scandinavica* 2009; 119: 4-14.
35. Newcomer JW. Metabolic syndrome and mental illness. *American Journal of managed care* 2007; 11 (suppl.7): S170-S 177.
36. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149(7): 1514-20.
37. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–1062.
38. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
39. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-2497.
40. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442-443.
41. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24(4): 683-689.

-
42. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33(2): 351-375.
43. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *Natl Health Stat Report* 2009; 13: 1-7.
44. Warensjo E. et al.: Factor analysis of fatty acids in serum lipids as a measure of dietary fat quality in relation to the dismetabolic syndrome in men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006.; 84: 442-448.
45. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; 19 (Suppl 1): 1-93.
46. Park H.S. et al.: The dismetabolic syndrome and associated lifestyle factors among South Korean adults. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 328-336.
47. Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C, The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med* 1999; 29:697-701.
48. Baxter DN. The mortality experience of individuals on the Salford case register, I, All-cause mortality. *Br J Psychiatry* 1996; 168:772- 779.
49. Brown S. Excess mortality of schizophrenia, A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997; 171:502-508.

-
50. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160(2): 284-289.
51. Cohen D, Dekker JJ, Peen J, Gispen-de Wied CC. Prevalence of diabetes mellitus in chronic schizophrenic inpatients in relation to long-term antipsychotic treatment. *European Neuropsychopharmacology* 2006; 16:187—194.
52. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA. Prevalence of obesity, diabetes and obesity-related health risk factors. 2001, *JAMA* 2003; 289: 76-79.
53. Sernyak MJ, Douglas LL, Alarcon DR, Losonczy FM, Rosenhek R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psych* 2002; 159: 561-566.
54. Dixon L, Weiden P, Delahanly J. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples, *Schizophr Bull* 2000; 26: 903-912.
55. Yazici MK, Yagcioglu EA, Ertugrul A, Eni N, Karalicu S, Karaagaoglu G, et al. The prevalence and the clinical correlates of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: findings from a cohort in turkey. *Eur Arch psychiatry Clin Neurosci* 2011; 261: 69-78.
56. Neel JV. Diabetes mellitus: a „thrifty“ genotype rendered detrimental by „progress“? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353-362.
57. Mukherjee S, Schnur DB, Reddy R. Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. *Lancet* 1989; 1: 495- 552.

-
58. Kendler KS, Robinette CD. Schizophrenia in the National Academy of Sciences - National Research Council Twin Registry: a 16-year update. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1551-1563.
59. The European Network of Schizophrenia Networks for the Study of Gene- Environment Interactions (EU-GEI). Schizophrenia aetiology. Do gene-environment interactions hold the key?. *Schizophrenia research* 2008; 102: 21-26.
60. Van Tilburg J, van Haeften TW, Person P, Wijmenga C. Defining the genetic contribution of type 2 diabetes mellitus. *J Med Genet* 2001; 38: 569-578.
61. Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, Phillips DI, Shier R, Law CM. Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism? A systematic review. *Diabet Med* 2003; 20: 339-348.
62. Smith GN, Flynn SW, Mc Carthy N, Meistrich B, Ehmann TS, MacEwan GW, et al. Low birth weight in schizophrenia: prematurity or poor fetal growth? *Schizophr Res* 2001; 47: 177-184.
63. Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmacher T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *Journal of Psychiatric Research* 2003; 37: 193-220.
64. Smith DA. Treatment of the dyslipidemia of insulin resistance. *Med Clin North Am* 2007; 91: 1185-1210.
65. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003; 139:

802-809.

66. Meyer JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy JP, Nasrallah HA, Davis SM, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE schizophrenia trial prospective data from phase 1. *Schizophr Res* 2008; 101: 273-286.

67. De Fronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin N Am* 2004; 88: 787–835.

68. Houseknecht LK, Robertson SA, William Zavadoski W, Gibbs EM, Johnson ED, Rollema H. Acute effects of atypical antipsychotics on whole-body insulin resistance in rats: implications for adverse metabolic effects. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 289–297.

69. Dwyer DS, Donohoe D. Induction of hyperglycemia in mice with atypical antipsychotics drugs that inhibit glucose uptake. *Pharm Biochem Behav* 2003; 75: 255–260.

70. Dwyer DS, Lu XH, Bradley RJ. Cytotoxicity of conventional and atypical antipsychotic drugs in relation to glucose metabolism. *Brain Res* 2003; 971: 31–39.

71. Clark M, Dubtiwski K, Colmore J. The effect of chlorpromazine on serum cholesterol in chronic schizophrenic patients. *Clin Pharmacol Ther* 1970; II: 883-889.

72. Gardemann A, Puschel G, Jungermann K . Nervous control of liver metabolism and hemodynamics. *Eur J Biochem* 1992; 207: 399–411.

73. Elman I, Goldstein DS. Eisenhofer G. Mechanism of peripheral noradrenergic stimulation by clozapine. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20(1): 29-34.

-
74. Schwartz MW, Woods SC, Porte DJ, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661–671.
75. Kolaczynski JW, Ohannesian JP, Considine RV, Marco CC, Caro JF. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 81:4162–4165.
76. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Kuhn M, Uhr M, et al. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156: 312–314.
77. Sentissi O, Jacques Epelbaum J, Olie JP, Poirier MF. Leptin and ghrelin levels in patients with schizophrenia during different antipsychotics treatment: a review. *Schizophr Bull* 2008; 34(6): 1189–1199.
78. Hosojima H, Togo T, Odawara T. Early effects of olanzapine on serum levels of ghrelin, adiponectin and leptin in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2006; 20:75–79.
79. Meyer JM, Koro EC. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophrenia Research* 2004; 70: 1– 17.
80. de Leon J, Susce MT , Johnson M, Hardin M, Pointer L, Ruano G. et al. A clinical study of the association of antipsychotics with hyperlipidemia. *Schizophrenia Research* 2007; 92:95–102.

-
81. Diaz FJ, Meary A, Arranz MJ, Rúaño G, Windemuth A, de Leon J. Acetyl-coenzyme A carboxylase α gene variations may be associated with the direct effects of some antipsychotics on triglyceride levels. *Schizophr Res* 2009; 115: 136-140.
82. Adkins DE, Aberg K, McClay JL, Bukszar J, Zhao Z, Jia P et al. Genomewide pharmacogenomic study of metabolic side effects to antipsychotic drugs. *Mol. Psychiatry* 2011; 16: 321-332.
83. Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, Goff DC, Davis SM, Chakos M, et al. The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: Clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophr Res* 2005; 80: 9–18.
84. Hermes E, Nasrallah H, Davis V, Meyer J, McEvoy J, Goff D et al.: The association between weight change and symptom reduction in the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Research* 2011; 128:166-170.
85. Baptista T, Kin NM. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 205–219.
86. Yoshimatsu H. The neuronal histamine H1 and pro-opiomelanocortin-melanocortin 4 receptors: independent regulation of food intake and energy expenditure. *Peptides* 2006; 27:326– 332.

-
87. Malmjöf K, Hastrup S, Wulff BS, Hansen BC, Peschke B, Jeppesen CB, et al. Antagonistic targeting of the histamine H₃ receptor decreases caloric intake in higher mammalian species. *Biochem Pharmacol* 2007; 73:1237–1242.
88. Tallett AJ, Blundell JE, Rodgers RJ. Sibutramine-induced anorexia: potent, dose dependent and behaviourally-selective profile in male rats. *Behav Brain Res* 2009; 198: 359–365.
89. Deng C, Weston-Green K, Huang XF. The role of histaminergic H₁ and H₃ receptors in food intake: a mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain? *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 1–4.
90. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insight from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008; 13(1): 27-35.
91. Meltzer YH, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors : their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 1159– 1172.
92. Reynolds GP, Zhang Z, Zhang X. Polymorphism of the promoter region of the serotonin 5 HT_{2c} receptor gene and clozapine-induced weight gain. *Am J Psychiatry* 2003; 160(4): 677-679.
93. Cutler AC, Ball S, Stahl SM. Dosing atypical antipsychotics. *CNS spectr* 2008; 13 (Suppl.9): 1-16.
94. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, et al. H₁-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:
-

519-526.

95. Gautam D, Han SJ, Duttaroy A, et al. Role of M₃ muscarinic acetylcholine receptor in beta-cell function and glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9 (Suppl 2): 158-162.

96. Unge RH Longevity, lipotoxicity and leptin: the adipocyte defense against feasting and famine. *Biochemie* 2005; 87: 57–64.

97. Mathieu P, Lemieux I, Despres JP. Obesity, inflammation and cardiovascular risk. *Clin Pharmacol Therapeutics* 2010; 87(4): 407-416.

98. Hinze-Selch D, Schuld A, Kraus T, Kuhn M, Uhr M. Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF and soluble TNF receptors: a longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23:13–19.

99. Paulmyer-Lacroix O. Expression of the mRNA coding for 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue from obese patients: an in situ hybridization study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2701-2705.

100. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615-1625.

101. Hopps E, Noto D, Caimi G, Aversa MR. A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010; 20 (1): 72-77.

102. Meltzer HY, Perry E, Jayathilake K: Clozapine-induced weight gain predicts improvement in psychopathology. *Schizophr Res* 2002, 59:19-27.

-
103. Beck B. Neuropeptides and obesity. *Nutrition* 2000; 16: 916 – 923.
104. Baymiller SP, Ball P, McMahon RP, Buchanan RW. Serum glucose and lipid changes during the course of clozapine treatment: the effect of concurrent beta-adrenergic antagonist treatment. *Schizophr Res* 2003; 59: 49– 57.
105. Allison DB, Mentore LJ, Heo M. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686-1696.
106. Melkersson KI, Dahl ML. Relationship between levels of insulin or triglycerides and serum concentrations of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170(2): 157-166.
107. Lund BC, Perry PJ, Brooks JM, Arndt S. Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension: a claims-based approach. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(4): 1172-1176.
108. Henderson D, Daley T, Kunkel L, Rodrigues-Scott M, Koul P, Hayden D. Clozapine and hypertension: A chart review of 82 patients. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65: 686–689.
109. Haddad P. Weight change with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2005; 19(6) Suppl.: 16-27.
110. Beasley CM, Tollefson GD, Tran PV. Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 Suppl (10): 13-17.

-
111. Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated diabetes mellitus (review). *Pharmacotherapy* 2002; 22: 841-852.
112. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mabmoud RA. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan data base. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 920-930.
113. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss S, Magder LS, Kreyenbuhl J, et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 1021– 1026.
114. Su KP, Wu PL, Pariente CM. A crossover study on lipid and weight changes associated with olanzapine and risperidone. *Psychopharmacology* 2005; 183: 383–386.
115. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A: Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Manual. North Tonawanda, NY, Multi-Health Systems, 1986.
116. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962; 10:799–812.
117. Misawa F, Shimizu K, Fujii Y, Miyata R, Koshiishi F, Kobayashi M, et al: Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects?: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2011; 11:118-125.
118. Wysokinski A, Kowman M, Kloszewska I. The prevalence of metabolic syndrome and Framingham cardiovascular risk scores in adult inpatients taking antipsychotics - a retrospective medical records review. *Psychiatria Danubina* 2012; 24(3): 314-322.
-

-
119. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 2005; 7: 424–430.
120. Wahlbeck K, Tuunainen A, Ahokas A, Leucht S. Dropout rates in randomized antipsychotic drug trials. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 155: 230-3.
121. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Capuano GA, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE Study. *Am J Psychiatry*, 2007; 164: 415-427.
122. Brown S, Inskip H, Barraclough B: Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 177:212-217.
123. Dervaux A, Laqueille X: Smoking and schizophrenia: epidemiological and clinical features. *Encephale* 2008; 34:299-305.
124. Schuitemaker GE, Dinant GJ, van der Pol GA, van Wersch JW: Relationship between smoking habits and low-density lipoprotein-cholesterol, high-density lipoprotein- cholesterol, and triglycerides in a hypercholesterolemic adult cohort, in relation to gender and age. *Clin Exp Med* 2002; 2:83-88.
125. Barnett AH, Mackin P, Chauhry I, Farooqi A, Gadsby R, Heald A et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. *Jornal of Psychopharmacology*, 2007; 21(4): 357-373.

-
126. Mukherjee S, Schnur DB, Reddy R. Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. *Lancet* 1989; 1: 495-503.
127. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case- control study. *BMJ* 2002a; 325: 243-250.
128. Đukić-Dejanović MS (urednik): Psihijatrija, Fakultet Medicinskih nauka, Kragujevac 2011.
129. Byerly MJ, Weber M, Brooks D, Casey SB, Elliot S, Hawkins J. Cost evaluation of risperidone compared with olanzapine. *Psychiatric services*, 2003; 54: 742-744.
130. Pajonk GF. Risperidone in acute and long-term therapy of schizophrenia- a clinical profile. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 15– 23.
131. Ravanić BD, Đukić-Dejanović MS, Janjić V, Jović S, Milovanović RD, Jakovljević V. et al. Effectiveness of clozapine, haloperidol and chlorpromazine in schizophrenia during the five year period. *Arq Neuro Psychiatr* 2009; 67(2): 195-203.
132. Czobor P, Volavka J., Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, et al. Antipsychotic induced weight gain and therapeutic response: a differential association. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 244-251.

-
133. Ascher-Svanum H, Stensland M, Zhongyun Zhao Z, Kinon BJ: Acute weight gain, gender, and therapeutic response to antipsychotics in the treatment of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2005, 5: 3-18.
134. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders -a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013; 39(2): 306-318.
135. De Hert MA, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res* 2006; 83: 87-93.
136. Kagal UA, Torgal SS, Patil MN, Malleshappa A. Prevalence of the metabolic syndrome in schizophrenic patients receiving second-generation antipsychotic agents- a cross-sectional study . *Journal of Pharmacy Practice* 2012; 25(3): 368-373.
137. Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain. *J Clin Psychiatry*, 2001; 62 (Supp.23): 5-12.
138. Baptista T, Serrano A, Uzcátegui E, ElFakih Y, Rangel N, Carrizo E, et al. The metabolic syndrome and its constituting variables in atypical antipsychotic-treated subjects: Comparison with other drug treatments, drug-free psychiatric patients, first-degree relatives and the general population in Venezuela. *Schizophrenia Research* 2011; 126: 93–102.
139. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G. Characterising coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Canadian Journal of Psychiatry* 2004; 49: 753-760.
-

-
140. Meltzer H. Focus on the metabolic consequences of long-term treatment with olanzapine, quetiapine and risperidone: are there differences? *Int J Neuropsychopharmacology* 2005; 8: 153-156.
141. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 598-604.
142. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, MarderSR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 856– 865.
143. Gianfrancesco FD, White R, Wang R, Nasrallah HA. Antipsychotic-induced type 2 diabetes: evidence from a large health dataplane. *J Clin Psychopharmacol*, 2003b; 23: 328-335.
144. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353 (12): 1209-1223.
145. Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, Zhai JG, Guo XF, Guo WB, et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first episode schizophrenia. *Psychopharmacology* 2006; 186: 572-578.
146. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003; 160 (2): 290- 296.

-
147. Safer DJ. A comparison of risperidone-induced weight gain across the age span. *J Clin Psychopharmacology* 2004; 24: 429-436.
148. Patel JK, Buckley PF, Woolson S, Hamer RM, McEvoy JP, Perkins DO, et al. Metabolic profiles of second generation antipsychotics in early psychosis: Findings from the CAFÉ study. *Schizophrenia Research* 2009; 111: 9-16.
149. Rettenbacher AM, Ebenbichler C, Hofer A, Kemmler G, Baumgartner S, Edlinger M, et al. Early changes of plasma lipids during treatment with atypical antipsychotics *Int Clin Psychopharmacology* 2006; 21:369–372.
150. Bobes J, Rejas J, Garcia-Garcia M, Rico-Villademoros F, Garcia-Portilla MP, Fernandez I, et al. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study. *Schizophrenia Research* 2003; 62:77– 88.
151. McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1050-1060.
152. Sussman N. The implications of weight changes with antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol*, 2003; 23: (Suppl): 21-26.
153. Danesh J, Muir J, Wong YK, Ward M, Gallimore R, Pepys MB. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins: population based study. *Eur Heart J* 1999; 20: 954-959.

-
154. Akanji AO, Ohaeri JU, Al-Shammri S, Fatania HR. Association of blood levels of C-reactive protein with clinical phenotypes in Arab schizophrenic patients. *Psychiatry Research* 2009; 169: 56-61.
155. Knight JG. Dopamine- receptor- stimulating autoantibodies, a possible cause of schizophrenia. *Lancet* 1982; i: 1073- 1076.
156. Raps A, Abramovich Y, Assael M. Relation between schizophrenic- like psychosis and Sjogren Syndrome (SS). *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1986; 23: 321-324.
157. Fan X, Pristach C, Liu YE, Freudenreich O, Henderson CD, Goff CD. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with more severe psychopathology in a subgroup of patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 2007; 149: 267–271.
158. Maes M, Delangec J, Ranjand R, Meltzer YH, Desnyder R, Cooremanse W, et al. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs *Psychiatry Research* 1997; 66: 1-11.
159. Meyer MJ, McEvoy PJ, Davis GV, Goff CD, Nasrallah AH, Davis MS, et al. Inflammatory markers in schizophrenia: comparing antipsychotic effects in phase 1 of the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness Study. *Biol psychiatry* 2009; 66: 1013–1022.
160. Vuksan-Ćusa B, Šugud M, Jakovljević M. C-reactive protein and metabolic syndrome in patients with bipolar disorder compared to patients with schizophrenia. *Psychiatria Danubina* 2010; 22(2): 275–277.

-
161. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001; 37 (4): 1053-1059.
162. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *Am J Hypertens* 2003; 16: 952-958.
163. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
164. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-2752.
165. Lee YJ, Shin YH, Kim JK, Shim JY, Kang DR, Lee HR. Metabolic syndrome and its association with white blood cell count in children and adolescents in Korea: the 2005 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010; 20(3): 165- 172.
166. Wu CZ, Hsiao FC, Lin JD, Su CC, Wang KS, Chu YM, et al. Relationship between white blood cell count and components of metabolic syndrome among young adolescents. *Acta Diabetol.* 2010; 47(1): 65-71.
167. Zapolski T, Waciński P, Kondracki B, Rychta E, Buraczyńska MJ, Wysokiński A. Uric acid as a link between renal dysfunction and both pro-inflammatory and prothrombotic state in

patients with metabolic syndrome and coronary artery disease. *Kardiol Pol.* 2011; 69(4): 319-326.

168. Pollmacher T, Schuld A, Kraus T, Haack M, Hinze-Selch D. On the clinical relevance of clozapine-triggered release of cytokines and soluble cytokine-receptors. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 2001; 69: 65–74.

ПРИЛОГ

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Редни број-РБ:

Идентификациони број- ИБР:

Тип документације- ТД: Монографска публикација

Тип записа – ТЗ: Текстуални штампани материјал

Врста рада- ВР: Докторска дисертација

Аутор-АУ: Прим. др Ирена Н. Поповић

Ментор/коментор- МН: Проф. Др Драган Раванић

Наслов рада- НР: Анализа фактора који доприносе настанку метаболичког синдрома код дуготрајно хоспитализованих схизофрених пацијената на терапији атипичним антипсихотицима

Језик публикације- ЈП: Српски (ћирилица)

Језик извода -ЈИ: Српски/ Енглески

Земља публиковања- ЗП: Србија

Уже географско подручје -УГП: Шумадија/Србија

Година- ГО: 2014.

| | |
|---|---|
| Издавач- ИЗ: | Ауторски репринт |
| Место и адреса –МС: | 34000 Крагујевац, Светозара Марковића 69 |
| Физички опис рада-ФО: | Дисертација садржи 157 страна, 8 поглавља, 13 слика, 29 табела, 2 графикона и 168 цитата |
| Научна област- НО: | Медицина |
| Научна дисциплина- ДИ: | Клиничка психијатрија |
| Предметна одредница/кључне речи- ПО: | Схизофренија, метаболички синдром, фактори ризика, атипични антипсихотици. |
| УДК: | |
| Чува се- ЧУ: | У библиотеци Факултета Медицинских наука у Крагујевцу, Србија |
| Важна напомена- ВН: | |

Извод -ИД:

Широка примена нове генерације тзв. атипичних антипсихотика смањила је појаву екстрапирамидалног синдрома који је главни нузефекат терапије класичним антипсихотицима, али је зато изазвала праву епидемију појаве метаболичког синдрома у пацијената са тешким менталним обољењима и повећала смртност од коронарне болести у овој субпопулацији пацијената. Спроведена је клиничка опсервациона студија типа случај-контрола у Специјалној болници за психијатријске болести у Горњој Топоници код Ниша, на дуготрајно хоспитализованим пацијентима оболелим од шизофреније на медикацији антипсихотицима, њих 285, оба пола. Пацијенти су подељени у три студијске групе сходно монотерапији антипсихотиком који примају: рисперидон, оланзапин или клозапин. Циљ студије био је да утврди које од испитиваних варијабли- демографских, лабораторијских одн.клиничких- психијатријских су у значајној корелацији са постојањем метаболичког синдрома код пацијената који примају монотерапијски један од поменутих три атипична антипсихотика, те се могу означити предикторима настанка метаболичког синдрома. Резултати показују преваленцу метаболичког синдрома на целом узорку од 31,2%, група на клозапину 41,3%, на оланзапину 34,4% и на рисперидону 19%. Обим струка и HDL холестерол значајно су се разликовали у субгрупи пацијената са метаболичким синдромом и оних који исти немају у све три терапијске групе. Као значајни предиктори постојања метаболичког синдрома издвојили су се: у групи на оланзапину: мушки пол, повишен CRP, повишен BMI, позитивна анамнеза о присуству дијабетеса и хиперлипидемије у породици; у групи на клозапину: присуство дијабетеса у примарној породици, док у групи на рисперидону није било статистички значајних предиктора.

Датум прихватања теме од стране ННВ-ДП: 29.05.2013. год.

Датум одбране- ДО:

Чланови комисије –КО: **Проф. др Славица Ђукић-Дејановић, председник**

Факултет Медицинских наука у Крагујевцу

Проф. др Слободан Јанковић, члан

Факултет Медицинских наука у Крагујевцу

Доц. др Срђан Миловановић, члан

Медицински факултет у Београду

KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC FACULTY OF MEDICAL SCIENCIES

Accession number-ANO:

Identification number -INO:

Documentation type- DT: Monographic publication

Type of record- TR: Textual material, printed

Contents code- CC: Ph.D. Thesis

Author- AU: Irena N.Popović, MD

Menthor/co-menthor MN: Professor Dragan Ravanić, MD, PhD

Title -TI: Analysis of the factors that contribute development of the metabolic syndrome on the long term hospitalized schizophrenic patients treated with atypical antipsychotic drugs

Language of text -LT: Serbian

Language of abstract -LA: Serbian/English

Country of publication -CP: Serbia

Locality of publication -LP: Sumadia region/Serbia

Publication year- PY: 2014.

Publisher -PU: Author reprint

Publication place –PP: 34000 Kragujevac, Svetozara Markovića 69

Physical description -PD: Thesis contains 157 pages, 8 chapters, 13 figures, 29 tables, 2 graphs and 168 bibliographic references

Scientific field -SF: Medicine

Scientific discipline -SD: Clinical Psychiatry

Subject/ key words-SKW: Schizophrenia, Metabolic syndrome, Atypical antipsychotics, risk factors

UDC:

Note-N:

Holding data- HD: Library of Faculty of medical sciences, University of Kragujevac, Serbia

Abstract-AB:

High prevalence of metabolic syndrome in patients treated with second generation antipsychotics decreased the prevalence of the extrapyramidal side effects, but contributes large appearance of metabolic syndrome and its complications in this population of psychiatric patients. We performed a case-control clinical study, which included 285 long term hospitalized schizophrenic patients, both gender, treated with monotherapy clozapine, olanzapine or risperidone for at least six months. The study was performed at Specialized psychiatric hospital in Gornja Toponica, Niš, Serbia. Patients with metabolic syndrome according to International Diabetes Federation (IDF) criteria were classified as „cases“, while the “controls” were patients treated with the same antipsychotic drug without the metabolic syndrome. The aim of this research was to determine the correlation of the studied demographic, clinical psychiatric and laboratory variables as a potentially risk factors for development of the metabolic syndrome. It was found that general prevalence of metabolic syndrome was 31, 2%, in patients treated with clozapine 41, 3%, olanzapine 34, 4% and risperidone 19%. In addition, the results of this trial emphasize the

predictors of the metabolic syndrome, as follows: patients treated with olanzapine- mankind, elevated CRP levels, elevated BMI, anamnesis about diabetes in close family and hyperlipidemia in close family members; patients treated with clozapine: diabetes in close family members; in patients treated with risperidone there was no significant predictors calculated by multivariate logistic regression. The consideration of these factors may improve the quality of early identification of patients who are at risk for metabolic syndrome developing, and especially to have practical importance for psychiatrists in creating the strategy of long term schizophrenia treatment.

Accepted by the Scientific Board on –ASB: 29.05.2013.

Defended on -DE:

Thesis defended board -DB:

(Degree/Name/Surname/title/faculty) **Professor Slavica Đukić-Dejanović, MD, PhD-
Chairman**

Faculty of Medical Sciences, Kragujevac

**Professor Slobodan Janković, MD, PhD-
Member**

Faculty of Medical Sciences, Kragujevac

Assistant professor Srđan Milovanović, MD, PhD

Member

Medical faculty, University of Belgrade

БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ АУТОРА

Др Ирена Поповић, примаријус, психијатар, рођена је 16.03.1969. год. у Нишу. Основну и средњу медицинску школу завршила је у Нишу са одличним успехом, као носилац Вукове дипломе. Студије медицине на Медицинском факултету Универзитета у Нишу завршила је 1992. године са просечном оценом 9,3. Специјализацију из психијатрије на истом факултету завршила је 2001.год са одличном оценом. 2008. год. стиче звање Примаријуса. Аутор је и коаутор 3 научна рада објављена у целини у домаћим и интернационалним часописима. Учествовала је на бројним конгресима у земљи и иностранству из области психијатрије и неуронаука, где је у виду оралних или постер презентација приказивала своје радове. За један рад из области квалитета живота схизофрених болесника добитник је специјалне награде за младе психијатре на Конгресу о квалитету живота одржаном у Бечу 1997. године.

Академске докторске студије уписала је школске 2010/11.год. на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, обзиром на испуњене услове од друге године студија, научно подручје: Неуронауке. Усмени докторски испит положила је јула 2011.са оценом 10.

Запослена је у Специјалној болници за психијатријске болести „Горња Топоница“ код Ниша, од 1993. године, углавном радећи на пословима клиничког психијатра пријемних психијатријских одељења, актуелно на месту начелника пријемног одељења. Удата је и мајка двојице синова. Влада енглеским језиком, поседује знање из различитих области рада на персоналним рачунарима. Удата је и мајка двојице синова.

СПИСАК ОБЈАВЉЕНИХ НАУЧНИХ РАДОВА

1. Popovic I, Ravanic D, Popovic V, Vladejic S, Stanojevic A, Stojanovic M. „First generation antipsychotics switch with Risperidone in the treatment of chronic schizophrenic patients“. Psychiatria Danubina 2011; 23(4): 384-388.
2. Popović I, Popović V, Vladejić S. Risperidon solucija za oralnu primenu u terapiji akutne faze shizofrenije: naturalistička studija. Pons Med J 2011; 8(1): 10-13.
3. Stanojević A, Popović I, Nenadović M, Ravanić D, Paunović-Milosavljević G. Metabolic syndrome and C-reactive protein in patients with depressive disorder on antidepressive medication. Srp Arh Celok Lek. 2013; 141 (7-8): 511-515.

AUTHOR'S CURRICULUM VITAE

Dr Irena Popović, psychiatrist, was born in Niš, on March 16th in 1969. She completed her primary education with honors, followed by honours during her secondary education in the secondary Medical school in Niš. Dr Popović graduated at Medical Faculty in Niš 1992, with an average grade of 9.3. Specialty studies in the field of Psychiatry at Medical Faculty in Niš she completed in 2001. with excellent rates. In 2008. she achieved vocation of Primarius. She is currently enrolled in a Postgraduate doctoral studies, since 2010., the Neuroscience group, at Medical Faculty in Kragujevac and has already passed Oral doctoral examination with excellent rates.

Dr Irena Popović is the author or co-author of 3 papers published in national and international publications. She attended medical conferences and congresses dedicated to the various topics in psychiatry. For the author work in quality of life in chronic schizophrenic patients she got a Young psychiatrists award in 1997. in Vienna. She is fluent in English and proficient in using PC.

Dr Irena Popović works at Specialized hospital for the psychiatric disorders "Gornja Toponica" near Niš, Serbia, since 1993., now as a Head of the Admission Ward. She is married to Vojn, and they have two sons.

LIST OF SCIENTIFIC PUBLICATIONS
(both international and national)

1. Popovic I, Ravanic D, Popovic V, Vladejic S, Stanojevic A, Stojanovic M. „First generation antipsychotics switch with Risperidone in the treatment of chronic schizophrenic patients“. Psychiatria Danubina 2011; 23(4): 384-388.

2. Popović I, Popović V, Vladejić S. Risperidon solucija za oralnu primenu u terapiji akutne faze shizofrenije: naturalistička studija. Pons Med J 2011; 8(1): 10-13.

3. Stanojević A, Popović I, Nenadović M, Ravanić D, Paunović-Milosavljević G. Metabolic syndrome and C-reactive protein in patients with depressive disorder on antidepressive medication. Srp Arh Celok Lek. 2013; 141 (7-8): 511-515.

ИНДЕТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

| | |
|---|--|
| <i>I. Аутор</i> | |
| Име и презиме: | Ирена Н. Поповић |
| Датум и место рођења: | 16.03.1969. Ниш |
| Садашње запослење: | психијатар, начелник Пријемне амбуланте у Специјалној психијатријској болници „Горња Топоница“ у Горњој Топоници код Ниша. |
| <i>II. Докторска дисертација</i> | |
| Наслов: Анализа фактора који доприносе настанку метаболичког синдрома код дуготрајно хоспитализованих шизофрених пацијената на терапији атипичним антипсихотицима. | |
| Број страница: 157 (без прилога) | |
| Број слика: 13; Број табела 29; Број графикана 2 | |
| Број библиографских података: 168 | |
| Установа и место где је рад израђен: Специјална болница за психијатријске болести „Горња Топоница“ у Горњој Топоници, Ниш, Србија | |
| Научна област (УДК): Медицина (Клиничка психијатрија/Неуронауке) | |
| Ментор: Проф.др Драган Раванић | |
| <i>III. Оцена и одбрана</i> | |
| Датум пријаве теме: 14.02.2014.год. | |
| Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: бр.01-4869/3-9 од 29.05.2013.год. | |
| Комисија за оцену подобности теме и кандидата: 1. Проф.др Славица Ђукић-Дејановић, председник 2. Проф.др Драган Раванић, члан 3. Доц. др Срђан Миловановић, члан | |
| Комисија за оцену докторске дисертације: 1. Проф.др Славица Ђукић-Дејановић, председник 2. Проф.др Слободан Јанковић, члан 3. Доц. др Срђан Миловановић, члан | |
| Комисија за одбрану докторске дисертације: 1. Проф.др Славица Ђукић-Дејановић, председник 2. Проф.др Слободан Јанковић, члан 3. Доц. др Срђан Миловановић, члан | |
| Датум одбране дисертације: | |

ОБРАЗАЦ 1

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Потписани: Ирена Поповић
број уписа: 97/2010

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом:

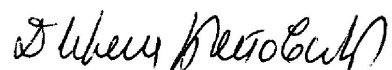
Анализа фактора који доприносе настанку метаболичког синдрома код дуготрајно хоспитализованих шизофрених пацијената на терапији атипичним антипсихотицима

- резултат сопственог истраживачког рада
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа
- да су резултати коректно наведени
- да нисам кршила ауторска права и користила интелектуалну својину других лица

У Крагујевцу:

Потпис аутора

21.03.2014.год.



ОБРАЗАЦ 2

ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ ДОКТОРСКОГ РАДА

Име и презиме аутора: Ирена Поповић

Број уписа: 97/2010

Студијски програм: Докторске академске студије - Неуронауке

Наслов рада: **Анализа фактора који доприносе настанку метаболичког синдрома код дуготрајно хоспитализованих шизофрених пацијената на терапији атипичним антипсихотицима**

Ментор: Проф. др Драган Раванић

Потписани: Ирена Поповић

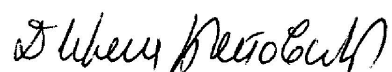
Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам поднела за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година, место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Крагујевцу.

У Крагујевцу:

Потпис аутора



21.03.2014.год.

ОБРАЗАЦ 3

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Анализа фактора који доприносе настанку метаболичког синдрома код дуготрајно хоспитализованих схизофрених пацијената на терапији атипичним антипсихотицима која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предала сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучила.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство - некомерцијално - без прераде
4. Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
5. Ауторство - без прераде
6. Ауторство - делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, чији је кратак опис дат на обрасцу број 4)

У Крагујевцу:

Потпис аутора



21.03.2014.год.