



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Маријана Станојевић Пирковић

ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА ПОРЕМЕЋАЈЕ ХОМЕОСТАЗЕ
КОШТАНОГ ТКИВА КОД БОЛЕСНИКА СА
ПСИХОТИЧНИМ ПОРЕМЕЋАЈИМА

Докторска дисертација

Ментор: проф. др Драган Миловановић

Крагујевац, 2012. године

Неизмерну захвалност упућујем свом ментору, професору др Драгану Миловановићу, на указаном поверењу, добронамерним саветима, несебичној помоћи, разумевању, стрпљењу, подрици и помоћи у току целокупне израде ове докторске дисертације.

Искрену захвалност дугујем проф.др Снежани Живанчевић-Симоновић, на драгоценим саветима, великој подрици и помоћи у претходном научно-истраживачком раду.

Посебно се захваљујем члановима комисије, проф. др Славици Ђукић-Дејановић и проф др Милану Петронијевићу на корисним саветима и пруженој подрици у току израде дисертације.

Захваљујем се целом колективу Клинике за психијатрију КЦ Крагујевац, проф. др Миловану Матовићу, проф др Олгици Гајовић, проф др Зорици Лазић, др Виолети Младеновић, др Мирјани Веселиновић, мр Зорану Вучковићу на сарадњи и помоћи у реализацији предузетог истраживања.

Захваљујем се проф др Драгану Адамовићу на помоћи у креирању завршног изгледа докторске дисертације.

И на крају, захваљујем се својој породици, која ме је све ове време подржавала и веровала у мене.

Маријана Станојевић Пирковић

Мојој тајци Мици

за безграничну подршку, разумевање и љубав

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1. Коштано ткиво, структура и функција	1
1.2. Хомеостаза калцијума	3
1.3. Метаболичка обољења костију - остеопороза	5
1.4. Остеопороза и болесници са психотичним поремећајима	12
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА	16
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	17
3.1. Врста студије	17
3.2. Студијска популација	17
3.2.1. Узорковање студијске популације	18
3.3. План студије	18
3.4. Студијске процедуре	18
3.4.1. Поступак прикупљања узорака крви	18
3.4.2. Прикупљање других релевантних података	19
3.5. Варијабле истраживања	19
3.5.1. Биохемијске анализе	19
3.5.2. Остеодензитометрија	21
3.5.3. Други фактори ризика	21
3.6. Етички и организациони аспекти студије	22
3.7. Статистичка анализа	22
3.7.1. Прорачун величине студијског узорка	22
3.7.2. Статистичка обрада података	22
4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА	24
4.1. Дескриптивни подаци	24
4.1.1. Дескриптивне нумеричке варијабле	24
4.1.2. Дескриптивне категоријалне варијабле	24
4.1.3. Удруженост социодемографских варијабли и остеопорозе	29
4.1.4. Утицај менопаузе	31
4.1.5. Лекови	32
4.1.5.1. Коришћени лекови	32
4.1.5.2. Лекови и социодемографске варијабле	34
4.1.6. Закључак	39

4.2. Утицај антипсихотика на концентрацију калцијума у крви	40
4.2.1. Анализа апсолутних вредности концентрације калцијума у крви	40
4.2.1.1. Вредности калцијума код болесника лечених халоперидолом	41
4.2.1.2. Вредности калцијума код болесника лечених клозапином	42
4.2.1.3. Вредности калцијума код болесника лечених оланзапином	42
4.2.1.4. Вредности калцијума код болесника лечених риспериноном	43
4.2.2. Анализа вредности промене концентрације калцијума у односу на почетак лечења	43
4.2.2.1. Вредности промене калцијума код болесника лечених халоперидолом	45
4.2.2.2. Вредности промене калцемије код болесника лечених клозапином	46
4.2.2.3. Вредности промене калцемије код болесника лечених оланзапином	47
4.2.2.4. Вредности промене калцемије код болесника лечених риспериноном	48
4.2.3. Анализа у подгрупама болесника са свеукупним снижењем и свеукупним повећањем концентрација калцијума у крви	49
4.3. Утицај антипсихотика на концентрацију паратиреоидног хормона у крви	52
4.3.1. Анализа апсолутних вредности РТН у крви	52
4.3.1.1. Вредности РТН код болесника лечених халоперидолом	54
4.3.1.2. Вредности РТН код болесника лечених клозапином	54
4.3.1.3. Вредности РТН код болесника лечених оланзапином	54
4.3.1.4. Вредности РТН код болесника лечених риспериноном	55
4.3.2. Анализа вредности промене концентрације РТН у односу на почетак лечења	56
4.3.2.1. Вредности промене РТН код болесника лечених халоперидолом	58
4.3.2.2. Вредности промене РТН код болесника лечених клозапином	59
4.3.2.3. Вредности промене РТН код болесника лечених оланзапином	60
4.3.2.4. Вредности промене РТН код болесника лечених риспериноном	61
4.3.3. Анализа у подгрупама болесника са свеукупним снижењем и свеукупним повећањем концентрација РТН у крви	62
4.4. Утицај антипсихотика на концентрацију витамина D у крви	67
4.4.1. Анализа апсолутних вредности витамина D у крви	67
4.4.1.1. Вредности витамина D код болесника лечених халоперидолом	69
4.4.1.2. Вредности витамина D код болесника лечених клозапином	70
4.4.1.3. Вредности витамина D код болесника лечених оланзапином	70
4.4.1.4. Вредности витамина D код болесника лечених риспериноном	71
4.4.2. Анализа вредности промене концентрације витамина D у односу на почетак лечења	71
4.4.2.1. Вредности промене витамина D код болесника лечених халоперидолом	73
4.4.2.2. Вредности промене концентрације витамина D код болесника лечених клозапином	74
4.4.2.3. Вредности промене витамина D код болесника лечених оланзапином	75
4.4.2.4. Вредности промене витамина D код болесника лечених риспериноном	76
4.4.3. Анализа у подгрупама болесника са свеукупним снижењем и свеукупним повећањем концентрација витамина D у крви.	77
4.5. Утицај антипсихотика на концентрацију калцитонина у крви	82
4.5.1. Анализа апсолутних вредности калцитонина у крви	82
4.5.1.1. Вредности калцитонина код болесника лечених халоперидолом	83
4.5.1.2. Вредности калцитонина код болесника лечених клозапином	84
4.5.1.3. Вредности калцитонина код болесника лечених оланзапином	84
4.5.1.4. Вредности калцитонина код болесника лечених риспериноном	85

4.5.2. Анализа вредности промене концентрације калцитонина у односу на почетак лечења	86
4.5.2.1. Вредности промене калцитонина код болесника лечених халоперидолом	88
4.5.2.2. Вредности промене калцитонина код болесника лечених клозапином	89
4.5.2.3. Вредности промене калцитонина код болесника лечених оланзапином	90
4.5.2.4. Вредности промене калцитонина код болесника лечених риспериδοном	91
4.5.3. Анализа у подгрупама болесника са свеукупним снижењем и свеукупним повећањем концентрација калцитонина у крви.	92
4.6. Утицај антипсихотика на концентрацију остеокалцина у крви	96
4.6.1. Анализа апсолутних вредности остеокалцина у крви	96
4.6.1.1. Вредности остеокалцина код болесника лечених халоперидолом	97
4.6.1.2. Вредности остеокалцина код болесника лечених клозапином	98
4.6.1.3. Вредности остеокалцина код болесника лечених оланзапином	98
4.6.1.4. Вредности остеокалцина код болесника лечених риспериδοном	100
4.6.2. Анализа вредности промене концентрације остеокалцина у односу на почетак лечења	100
4.6.2.1. Вредности промене остеокалцина код болесника лечених халоперидолом	102
4.6.2.2. Вредности промене концентрације остеокалцина код болесника лечених клозапином	102
4.6.2.3. Вредности промене остеокалцина код болесника лечених оланзапином	103
4.6.2.4. Вредности промене остеокалцина код болесника лечених риспериδοном	104
4.6.3. Анализа у подгрупама болесника са свеукупним снижењем и свеукупним повећањем концентрација остеокалцина у крви	105
4.6.4. Анализа у подгрупи са свеукупним снижењем	105
4.6.5. Анализа у подгрупи са свеукупним повећањем	106
4.6.6. Поређење између болесника са свеукупним снижењем и свеукупним повећањем	107
4.7. Анализа маркера коштаног метаболизма	109
4.7.1. Утицај антипсихотика на серумске концентрације проколагена	109
4.7.2. Утицај антипсихотика на серумске концентрације алкалне фосфатазе	110
4.7.3. Утицај антипсихотика на серумске концентрације С-телопептида	111
4.8. Анализа концентрација серумских јона и албумина	113
4.8.1. Утицај антипсихотика на серумску концентрацију магнезијума	113
4.8.2. Утицај антипсихотика на серумску концентрацију фосфора	114
4.8.3. Утицај антипсихотика на концентрације албумина	115
4.8.4. Утицај концентрације калцијума у серуму коригованих за концентрацију албумина	117
5. ДИСКУСИЈА	120
5.1. Демографске особине испитиване групе	120
5.2. Утицај антипсихотика на калцемију	124
5.3. Утицај антипсихотика на концентрацију витамина D у крви	127
5.4. Утицај антипсихотика на концентрацију паратиреоидног хормона у крви	128

5.5. Утицај антипсихотика на концентрацију калцитонина у крви	129
5.6. Дејства антипсихотика на параметаре коштаног метаболизма	130
5.7. Дејства антипсихотика на магнезијум и фосфате	132
5.8. Однос концентрације албумина и калцијума	133
5.9. Ограничења студије	133
6. ЗАКЉУЧАК	135
ЛИТЕРАТУРА	137
ПРИЛОГ	
Кључна документацијска информатика	148
Key words documentacion	151
Биографски подаци аутора	154
Списак објављених радова	155
Author's curriculum vitae	156
List of published works	157
Идентификациона страница докторске дисертације	158

1. УВОД

1.1. Коштано ткиво, структура и функција

Коштано ткиво је динамични, метаболички активни систем, са сталном ресорпцијом матрикса и стварањем нових депозита, које се састоји се од протеинског супстрата, минералних соли и ћелија. Одржавање нормалне хомеостазе костију је од великог значаја за функционисање организма. Прво, структурни интегритет костију је круцијалан за одржавање нормалне локомоторне активности; друго, коштано ткиво представља важну карику у неурохуморалној регулацији бројних сигналних путева; најзад, коштано ткиво и њему припадајући регулаторни системи могу да буду важно место дејства лекова у разноврсним терапијским нишама (Seibel, 2004).

Разликују се два анатомска и хистолошка типа коштаног ткива трабекуларна (спонгиозна) кост и кортикална (компактна) кост. Трабекуларна кост налази се у крајцима дугих костију и телима пршљенова. Састоји се од тродимензионално распоређених коштаных гредица и изузетно је метаболички активна. Кортикална кост чини 80% коштане масе, сачињава површне структуре кости и има механичку и заштитну функцију. Ова компонента је значајно мање метаболички активна у односу на трабекуларну кост.

Коштано ткиво састоји се од кост специфичних ћелија, док пространа ванћелијска маса садржи органску и неорганску фазу. 90% органске фазе чини колаген типа I, а преосталих 10% чине протеоглигани и неколагени протеини (остеокалцин, коштани сијалопротеин, остеонектин, тромбоспондин и остеопонтин). Неорганска фаза коштаног ткива састоји се од кристала калцијума и фосфата у облику хидроксиапатита $-Ca_{10}(PO_4)(OH)_2$, док су натријум, калијум и магнезијум присутни у траговима (Guyton A., 1996).

Коштана хомеостаза остварује се удруженом активношћу остеобласта и остеокласта, односно балансом између коштаног формирања и ресорпције. Остеобласти су моноклеарне ћелије, величине 15-20 микрона, које су одговорне за синтезу и секрецију органског матрикса. Потичу од матичне мезенхимске ћелије коштане сржи. Остеобласти синтетишу колаген, као и већину неколагених протеина од којих се формира матрикс коштаног ткива. Остеокласти потичу од матичне хематопоезне моноцитно-макрофагно одређене ћелије и одговорни су за коштану ресорпцију. Остеобласти и остеокласти адултног скелета, као функционално повезане ћелије, чине основну мултицелуларну јединицу (*Basic Multicellular Unit-BMU*). Укупан метаболизам коштаног ткива представља кумулативно понашање бројних BMU.

У детињству и раној адолесценцији долази до обликовања и раста костију као и повећања коштане масе захваљујући процесу моделовања. Када скелет достигне своју коначну форму регенерација кости се наставља периодичном заменом старе кости новом. Овај процес се зове ремоделовање и одговоран је за потпуну регенерацију коштаног ткива на сваких 10 година. Значај процеса ремоделовања је у прилагођавању коштаног ткива постојећем оптерећењу као и у замени остарелих, оштећених и девитализованих делова старе кости новом (Manolagas S., 2000).

На молекуларном нивоу кључну улогу у регулацији остеокластогенезе има откриће три полипептидна фактора RANKL/RANK/OPG. RANKL (Receptor activator of nuclear factor κ B ligand) продукт синтезе остеобласта везује се за RANK- рецептор на површини ћелијске мембране развојних облика остеокласта чиме се активира диференцијација и сазревање остеокласта. Остеопротегерин (OPG) инхибира диференцијацију остеокласта тако што се везује за RANKL и блокира његову интеракцију са RANK- рецепторима. Остеопротегерин је (OPG) је продукт остеобласта и негативан регулатор остеокластогенезе (Kearns A et al., 2008). Већина хормона и локалних медијатора делује на метаболизам коштаног ткива посредно преко RANK-RANKL осовине.

Регулатори коштаног метаболизма су бројни хормони (калцитропни хормони, естрогени, андрогени, хормон раста, тиреоидни хормони), цитокини, фактори раста као и нивои јона екстрацелуларне течности који учествују у минерализацији кости. Два најважнија хормона која учествују у хомеостазу калцијума паратхормон (PTH) и 1,25 дихидроксивитамин $D_3[1,25(OH)_2D_3]$ стимулишу на индиректан начин развој и активност остеокласта. Способност ових хормона да стимулишу развој остеокласта и регулишу апсорпцију калцијума у танком цреву и екскрецију путем бубрега кључна је у одржању екстрацелуларног нивоа овог минерала. С друге стране калцитонин супримира развој и активност остеокласта и подстиче њихово апоптозу чиме скраћује век ових ћелија. Док PTH и $1,25(OH)_2D_3$ стимулишу стварање IL-6 и IL-11 из остеобласта, други хормони укључујући естрогене, андрогене, гликокортикоиде и T4 утичу на развој остеобласта и остеокласта тако што подстичу стварање и активацију различитих цитокина (Manolagas S., 2000).

Естрогени хормони имају важну улогу у формирању и одржавању коштане масе. Своје дејство на метаболизам и структуру кости остварују везивањем за специфичне естрогене рецепторе, који су присутни у остеобластима и остеокластима. Естрогени доводе до повећања рецептора за витамин D на остеобластима и активирају витамин D повећавајући интестиналну апсорпцију калцијума. Такође остварују индиректно дејство на коштани метаболизам посредством цитокина. Естрогени утичу на смањену производњу IL-1, IL-6 и TNF- α чиме индиректно смањују и развој и активност остеокласта. У менопаузи снижен ниво естрогена праћен је и редукцијом коштане масе, па се естрогени третирају као један од значајних фактора у превенцији коштаног губитка и редукцији коштане ресорпције (Dogan et al., 2002).

У хомеостази костију учествује већи број ендогених биолошки активних супстанци а међу њима, калцијум заузима водеће место. Поремећаји ових хомеостатских механизма су узрок бројних метаболичких обољења костију који данас имају велики медицински и социо-економски значај. Ближе разумевање патогенетских механизма у развоју ових болести би отворило нове могућности за њихову ефикасну и безбеднију превенцију и терапију него што је то данас.

1.2. Хомеостаза калцијума

Калцијум и системи који одржавају његову хомеостазу су од есенцијалног значаја како за само коштано ткиво тако и организам у опште. Мишићна контракција, секреција неуротрансмitera и хормона и учешће у интрацелуларним сигналним путевима су само неке од бројних функција у којима калцијум има централну улогу. Главни депо калцијума у организму је коштано ткиво из чега проистиче њихова нераскидива веза како у здрављу тако и у болести (Talmage and Talmage, 2007). Наиме, здрава одрасла особа садржи 1-1,3 кг калцијума а 99% калцијума налази се у костима у облику хидроксиапатита. Преосталих 1% налази се у крви и другим екстрацелуларним течностима.

Калцијум који улази у састав хидроксиапатита обезбеђује механичку снагу у коштаној ткива и представља резервоар који омогућава оптимално одржање нивоа калцијума у екстрацелуларној течности. Калцијум ван коштаној ткива може бити у јонизованом и нејонизованом облику. Нејонизовани калцијум везан је за различите протеине и анјоне у екстра- и интраћелијској течности. Главни калцијум-везујући протеини су албумини и глобулини екстрацелуларно, као и калмодулин и други калцијум везујући протеини у ћелији. У серуму калцијум се такође везује за анјоне фосфата, бикарбоната и оксалата. Физиолошка равнотежа калцијума у организму се обезбеђује дејством више хуморалних фактора на неколико органа (Reacock, 2010).

Поред костију, за метаболизам овог катјона су важни и дигестивни тракт, где се обавља његова ресорпција и бубрег, као основни пут елиминације калцијума из организма. Паратиреоидни хормон и витамин D су главни ендокрини регулатори метаболизма калцијума али и други хормони, попут калцитонина, естрогена и андрогена испољавају значајане ефекте на ткива укључена у путеве хомеостазе калцијума.

Биланс калцијума је уравнотежен када постоји адекватан унос калцијума путем хране, нормална апсорпција у цревима и елиминација путем бубрега уз нормално излучивање паратхормон, калцитонина и витамина D.

Апсорпција калцијума се одвија у танком цреву, у дуоденуму, мање у јејунуму, углавном активним процесом посредством витамина D. Апсорпцију калцијума потпомажу паратхормон, хормон раста, хипокалцијемија, ацидитет садржаја црева, неке аминокиселине и одређена количина фосфата у храни. Оксалати и карбонати у

храни, велике количине фосфата, присуство великих количина масних киселина у цревном садржају, као и пушење дувана доприносе смањеној апсорпцији калцијума.

Паратиреоидни хормон је полипептид изграђен од 84 аминокиселинска остатка и најважнији је регулатор хомеостазе калцијума. Секреција паратиреоидног хормона зависи од концентрације калцијума у екстрацелуларној течности и брзо одговара на његове промене. Хиперкалцијемија инхибира секрецију паратиреоидног хормона и доприноси депозицији калцијума у коштаном ткиву. Хипокалцијемија стимулише секрецију овог хормона.

Паратиреоидни хормон регулише ниво калцијума и фосфата у крви тако што изазива:

- повећану активност остеокласта праћену ослобађањем калцијума и фосфата из коштаног ткива;
- повећану ретенцију калцијума у дисталним тубулима бубрега;
- повећану екскрецију фосфата у тубулима бубрега;
- повећану синтезу 1,25 дихидроксиолекалциферола у бубрезима, који повећава интестиналну апсорпцију калцијума и фосфата.

Укупан резултат активности паратиреоидног хормона је повећање концентрације калцијума и смањење концентрације фосфата у крви (Khan et al., 2006).

Витамин D3 или холекалциферол синтетише се у кожи из 7-дехидрохолестерола под дејством ултравиолетне светлости. У јетри се под дејством 25-хидроксилазе конвертује у 25 хидроксиолекалциферол, главни циркулишући облик витамина. Друга хидроксилација се одиграва у бубрезима под дејством 1 α -хидроксилазе при чему се формира биолошки активни облик витамина 1,25 дихидроксиолекалциферол - 1,25(OH)₂D₃. Синтеза активне форме овог витамина регулисана је серумском концентрацијом калцијума и фосфата, као и паратиреоидног хормона. Главне улоге овог витамина су (Passeri et al., 2008; Khan et al., 2006):

- повећана апсорпција калцијума и фосфата на нивоу танког црева, стимулацијом синтезе калцијум везујућег протеина
- ретенција калцијума и фосфата у бубрезима
- повећана калцификација и минерализација коштаног ткива
- у високим концентрацијама доводи до мобилизације калцијума и фосфата из коштаног ткива

Калцитонин је пептид изграђен од 32 аминокиселине кога синтетишу парафоликуларне ћелије штитасте жлезде. Овај хормон је хипокалцијемички и хипофосфатемички пептид, који делује као физиолошки антагонист паратиреоидном хормону. Калцитонин :

- инхибира коштану ресорпцију
- повећава елиминацију калцијума и фосфата на нивоу бубрега.

Плазматска концентрација калцијума чврсто је контролисана комплексним хомеостатским механизмом који укључује сталну измену калцијума између екстрацелуларне течности и бубрега, костију и танког црева. Концентрација калцијума и фосфата у плазми зависе од равнотеже између процеса минерализације и ресорпције костију тако да и сам ниво у плазми одржава процес минерализације.

Два су основна поремећаја концентрације калцијума у крви, хиперкалцемија и хипокалцемија. У јасно манифестним формама они се дефинишу као особени клинички ентитети чији симптоми и знаци чешће потичу од поремећаја других органа и ткива него од самих костију (Longmore et al., 2007). Међутим, код оба дисбаланса најчешће постоје снажни патофизиолошки процеси који дуготрајно ремете нормалну хомеостазу коштаног ткива чинећи подлогу за настанак бројних метаболичких обољења костију. То се посебно односи на благе клиничке облике (Okamoto et al., 1997) или код случаја засебних клиничких синдрома (Wong et al., 1992; Perez and Pazianos, 2001). Дакле, праћење концентрације калцијума у крви је један од поузданих начина за увид у статус метаболизма овог јона и последично, хомеостазу костију.

1.3. Метаболичка обољења костију - остеопороза

Метаболичка обољења коштаног ткива су репрезентована групом од неколико клиничких ентитета од који су најзначајнији остеопороза, ренална дистрофија, Пецетова болест, рахитис и остеомалација (Mankin and Mankin, 2008). Неравнотежа стварања и разградње костију је у основи ових болести, што у крајњем доводи до промена у структури, јачини и маси коштаног ткива и других системских поремећаја.

Иако су метаболичке болести костију одавно познате, још увек заокупљају значајну пажњу стручне и научне медицинске јавности (Kamboj, 2007; Sundaram, 2009). С једне стране, демографски и други трендови у савременој медицини и друштву погодују расту учесталости метаболичких поремећаја костију (Ahlborg et al., 2010). Са друге, усавршавање постојећих и увођење модерних истраживачких метода омогућују ширење наших фундаметалних сазнања у овој области што отвара могућност за нове дијагностичке и терапијске интервенције.

Остеопороза је системско скелетно обољење настало као последица дисбаланса у процесу ремоделовања који доводи до смањења коштане чврстине са оштећењем коштане микроархитектуре и повећаном предиспозицијом за настанак прелома. (Seeman E., 2006; Raisz, 2005). Коштана чврстина се односи на две компоненте: квалитет и квантитет кости. Квалитет подразумева величину кости, микро и макроархитектуру кости, метаболизам у костима, састав кости (минерализација, микрофрактуре, колагене везе), а квантитет се односи на масу (минералну густину) кости која представља степен минерализације по јединици површине или запремине кости.

Према етиологији може се издвојити група примарне или идиопатске остеопорозе, коју чине постменопаузна и сенилна остеопороза и група секундарне остеопорозе која настаје као последица друге постојеће болести или употребе неких лекова.

Секундарна остеопороза може настати као последица ендокриних поремећаја (хипогонадизам, хипертиреозидизам, хиперпаратиреозидизам, Кушингов синдром, акромегалија, дијабетес мелитус ти I); болести везивног ткива (*osteogenesis imperfecta*, реуматоидни артритис, хомоцистинурија); нутритивних поремећаја (*anorexia nervosa*, *status post gastrectomiam*, малапсорптивни синдром); болести коштане сржи (мултипли мијелом, мастоцитоза, лимфопрлиферативне болести, метастатски тумори); дуготрајне имобилизације; дејства лекова (глукокортикоиди, антиконвулзиви, хепарин, тироксин, антациди, тиазидни диуретици, литијум).

У остеопорози смањење минералне коштане густине (BMD) настаје у оној мери у којој долази до пораста фактора ризика који могу довести до настанка ове болести. Настанак ове мултифакторијалне болести зависи од постизања максималне коштане густине (*peak bone mass*) у средњој животној доби али и од коштаног губитка у каснијим годинама (или који настаје са старењем). Максимална коштана густина највећим делом одређена је генетским факторима, али на њено постизање утичу и фактори као што су исхрана, физичка активност и хормонски статус. Након 30. године преовлађује процес коштане разградње, а максимална коштана густина се смањује за 0,5-1% годишње. Иако најчешће настаје код жена у постменопаузи остеопороза се јавља и код особа старијих од 70 година као и код млађих особа са специфичним факторима ризика.

Остеопороза је данас најважније метаболичко обољење коштаног ткива са значајним медицинским, социјалним и економским последицама (Konopka et al., 2009). Она је посебно раширен здравствени проблем за одређене групе становништва као што су стари и особе у малнутрицији (Karunanayake et al., 2010). Учесталост остеопорозе повећава се са годинама тако да представља значајан узрок морбидитета и функционалног губитка старијих особа. На основу досадашњег искуства очекује се даљи пораст инциденце и преваленце остеопорозе као резултат продужене очекиване дужине живота и промена у начину живота (Cristodoulou and Cooper, 2003). Крајња последица остеопоротичног процеса је појава спонтаних фрактура на типичним местима као што су кук и кичмени стуб. Настанак фрактура је значајан узрок смањеног квалитета живота, губитка способности за самостални рад, инвалидности, а у случају вишеструких прелома и морталитета (Palacios et al., 2005).

Досадашња истраживања су идентификовала више фактора ризика чије присуство сасвим сигурно повећава вероватноћу за настанак остеопорозе (Dontas and Yiannakopoulos, 2007). Такви ризици су старост, женски пол, одговарајуће географско и етничко порекло, одређени животни стилови и навике (неправилна исхрана, недовољна физичка активност, дуван), бројна соматска обољења (реуматоидни артритис), бројни лекови и наследни чиниоци (позитивна породична анамнеза).

Пушење дувана је значајан фактор ризика за настанак остеопорозе. Утврђено је да жене пушачи имају мању телесну тежину, ранију менопаузу и бржи метаболизам естрогена (Denison E., 2006). Показано је да пушачи и особе које су раније пушиле дуван имају значајно мању минералну коштану густину у односу на непушаче. Штетни ефекти дувана значајно су повезани са дужином пушења (Conde F., 2003).

Алкохол има директно токсично дејство на коштану ткиво. Прекомерно конзумирање алкохола има штетно дејство на метаболизам калцијума, покретљивост, статус гонада и токсично дејство на остеобласте. Конзумирање више од 3 алкохолне јединице дневно повезано је са смањењем BMD и повећаним ризиком за настанак прелома (Denison E., 2006).

Ризик за настанак остеопорозе повећава се са старењем независно од измерене минералне коштане густине. Код особа оба пола учесталост прелома кука повећава се експоненцијално са годинама, нарочито после седамдесете године (Dontas and Yiannakopoulos, 2007). Старењем долази до смањења активности 1 α -хидроксилазе у бубрезима, као и прогресивног опадања бубрежне функције што доводи до смањења активне форме витамина D у серуму. Дефицит витамина D доводи до смањене интестиналне апсорпције калцијума и секундарног хиперпаратиреоидизма због чега може настати значајан коштани губитак (Passeri G., 2008).

Адекватан унос калцијума важан је за достизање максималне коштане густине у току развоја, као и за одржање сталности калцемије. За оптималну апсорпцију калцијума неопходан је витамин D, који се једним делом синтетише из провитамина у кожи а мањим делом уноси путем хране. Потребни дневни унос калцијума је 1000-1200mg, а витамина D 800-1000 интернационалних јединица. Недовољан унос калцијума путем хране доводи до повећане коштане ресорпције и повећаног коштаног губитка, нарочито код старијих особа (Conde F., 2003).

Дуготрајна имобилизација доводи до повећане коштане ресорпције и значајног коштаног губитка. С друге стране физичка активност има значајан утицај на коштану ткиво. Она регулише одржање коштане густине, стимулише формирање коштаног ткива укључујући и акумулацију минерала (Vogel et al, 2005). Недостатак физичке активности и напора негативно утиче на коштану ткиво, јер механорецептори (остеоцити) не примају поруку о потреби ремоделовања, одстрањења оштећења и синтези нове кости. Аеробне вежбе корисне су за повећану функционалну активност мишића, док су вежбе са оптерећењем ефикасне за повећање коштане густине (Vujanović N, et al 2007).

Показано је да је ниска BMD значајан фактор ризика за настанак прелома као и да постоји негативна корелација између мале телесне тежине и достизања максималне коштане густине. Штавише смањен BMI (индекс телесне масе) и губитак телесне тежине повећавају ризик за настанак прелома (Cristodoulou and Cooper 2003).

Ризик за настанак прелома кука двоструко је већи код женског пола. Нижа вредност максималне коштане густине као и убрзано смањење коштане густине након

менопаузе објашњавају зашто је остеопороза чешћа код жена него код мушкараца (Dontas and Yiannakopoulos, 2007). Мањак естрогена у постменопаузи доводи до повећаног стварања остеокласта и продужава њихов животни век, тако да се фаза коштане ресорпције продужава а фаза коштаног стварања као и животни век остеобласта скраћује, чиме се нарушава равнотежа између ова два процеса. Повећањем броја ВМУ убрзава се коштани метаболизам и повећава дубина ресорптивне лакуне, чиме се повећава ризик за развој остеопорозе (Francucci et al., 2008).

Ризик за настанак прелома повећава се и код превремено настале менопаузе, код примарне или секундарне аменореје, хипертиреозидизма, хиперадреналног кортицизма, примарног и секундарног хипогонадизма.

Такође добро је познато да примена глукокортикоида, антиконвулзива, антацида, хепарина, неких цитотоксичних лекова и литијума доводи до повећаног ризика за настанак остеопорозе (Goodman et al, 2007).

Међутим, постоји и даље потреба да се обезбеде додатна сазнања о утицају фактора ризика на развој и ток остеопорозе. То се односи како на истраживања могућих, сасвим нових фактора ризика (Xiong et al., 2006) тако и она у чијем су фокусу оптималније коришћење већ постојећих сазнања у овој области у циљу ефикасније превенције и лечења болести (Schneyer et al., 2008).

Ова истраживања се умногоме преплићу са напорима у области егзактнијих дијагностичких стратегија, као што су коришћење нових биомаркера метаболизма костију (Heiss et al., 2008) или увођење нових лабораторијских метода (Claudon et al., 2008). Одређивање биохемијских маркера коштаног метаболизма, као и минерала који улазе у састав коштаног ткива, је једна од тавих стратегија јер то омогућава ближе разумевање патолошких механизма који су укључени у формирање и ресорпцију кости. Најзад, постоји потреба да се у сегменту постојећих дијагностичких стандарда, као што је мерење коштане густине, врше детаљнија истраживања (Berger et al., 2010).

Мерење минералне коштане густине (*bone mineral density*-BMD) методом остеодезитометрије данас се сматра најважнијом процедуром у дијагностици остеопорозе. У свакодневной пракси за “ златни стандард ” сматра се двострука апсорпциометрија х-зрака (*dual x-ray absorptiometry*-DXA), а мерење BMD у пределу лумбалне кичме и врату фемура методом DXA прихваћено је као највалиднија дијагностичка метода (Starčević et al., 2008.).

Ова метода се заснива на мерењу величине радиоактивног снопа који пролази кроз циљана ткива. Добијени резултати упоређују се са вредностима коштане густине здраве особе старости 20-40 година (максималне вредности, T скор), као и са вредностима коштане густине особа исте старосне доби (Z-скор). Светска здравствена организација дефинише остеопорозу као смањење минералне коштане густине (BMD) испод 2,5 стандардне девијације (SD) просечне вредности младих здравих жена (T скор < - 2,5SD). Тешка или потврђена остеопороза карактерише се поред смањене BMD за више од -2,5 SD у односу на просечне вредности и присуством једне или више фрактура.

Остеопенија представља измерену коштану густину у распону од -1 SD до- 2,5SD просечне вредности младих здравих жена. Нормалан налаз представља измерену коштану густину до -1 SD просечне вредности младих здравих жена (Kanis J., 2002). Остеодензитометрија је једноставна, јефтина, прецизна и тачна техника краткотрајног и безбедног мерења BMD. Могућност грешке у прецизности и тачности је мања од 2%.

Поред примене метода за испитивање квантитативних карактеристика коштаног ткива, од великог значаја је и процена метаболичке активности кости. Биохемијски маркери коштаног ткива показатељи су укупне остеобластне односно остеокластне активности. Њиховим мерењем у крви и урину можемо на основу добијених резултата проценити ниво укупног формирања или разградње коштаног ткива у датом тренутку. Иако биохемијски маркери не могу заменити остеодензитометрију у дијагнози остеопорозе, постоји све шира клиничка примена ових маркера у процени губитка коштане масе, у предвиђању ризика за настанак прелома (Nelson B., 1999; Swaminathan R., 2001; Chopin F. et al, 2012) као и у праћењу ефикасности примењене терапије (Cristgou S., 2000).

Промене маркера коштаног промета нису специфичне за одређено обољење, већ одражавају, као интегрална мера, промене у метаболизму целокупног скелета, независно од самог узрока коштаног обољења. Приликом тумачења резултата ових маркера, поред њиховог значења треба узети у обзир и клиничку слику пацијента. Такође већина молекула који се користе као маркери коштаног промета, налази се и у другим ткивима, осим у коштаном ткиву, тако да нескелетни процеси могу да утичу на њихов ниво у крви и урину.

Идеалан маркер формирања кости требало би да се ослобађа у крв брзином која је пропорционална његовој уградњи у кост и не би требало да зависи од других обољења. Идеалан маркер коштане ресорпције био би мера метаболичке активности остеокласта или деградациони производ компоненте матрикса који се не би поново користио у изградњи кости, не би се налазио у другим ткивима а његов серумски ниво не би био под посебном ендокрином контролом (Majkić-Singh N., 2006)

Биохемијски маркери коштаног метаболизма могу бити ензими или протеински молекули специфични за активност остеобласта и остеокласта или молекули формирану у току стварања или разградње колагена. У зависности од фазе ремоделовања у којој учествују маркери коштаног промета могу се поделити на:

- Биохемијске маркере формирања кости: (укупна или коштано-специфична алкална фосфатаза, остеокалцин, карбокси-терминални пропептид колагена тип I (PICP), аминоксид-терминални пропептид колагена тип I (PINP)),
- Биохемијске маркере коштане ресорпције: (тартарат резистентна кисела фосфатаза, пиридинолин, деоксипиридинолин, N-терминални телопептид колагена типа I (NCX), C- терминални телопептид колагена типа I (CTX)).

Алкална фосфатаза је мембрански тетрамерни ензим који катализује хидролизу монофосфатних естара. Четири структурна гена кодирају различите изоензиме алкалне

фосфатазе - интестиналну, плаценталну, герминативних ћелија и ткивно – неспецифичну (пореклом из коштаног ткива, јетре и бубрега). У серуму око 95% активности алкалне фосфатазе води порекло из јетре и коштаног ткива. Разлике у изоензимима последица су посттранслаторне модификације и могу се искористити за њихово међусобно раздвајање.

Коштано специфична алкална фосфатаза учествује у процесу калцификације скелета, повећањем локалне концентрације неорганског фосфата, а смањењем концентрације пирофосфата, потентног инхибитора таложења калцијум фосфата у ванћелијском матриксу (Risteli and Risteli 1993).

Мерење активности коштаног специфичне алкалне фосфатазе омогућава праћење остеобластне активности односно степена коштаног формирања. Развој комерцијалних имунотестова омогућио је примену овог изоензима као биохемијског маркера коштаног промета у праћењу терапије код пацијената оболелих од остеопорозе (Riggs, 2000). За одређивање активности коштаног специфичне алкалне фосфатазе најчешће се примењују моноклонске имунометријске анализе, за које се показало да имају најмању укрупнену реактивност са другим изоензимским формама (Magnuson et al., 2002).

Остеокалцин је најзаступљенији неколагени протеин коштаног ткива који се састоји од 49 аминокиселина и садржи три остатка гама-карбоксиглутаминске киселине, који су одговорни за везивање калцијума за овај протеин. Синтетишу га остеобласти, а мањим делом и одонтобласти и хипертрофични хондроцити. Након синтезе уграђује се у екстрацелуларни матрикс коштаног ткива, везивањем за хидроксиапатит. Део новосинтетисаног остеокалцина прелази у циркулацију, где се може мерити имунохемијски. Мањи фрагменти остеокалцина могу се ослободити у циркулацију и током коштане ресорпције. Ипак остеокалцин је један од најпоузданијих показатеља остеобластне активности, односно степена формирања коштаног ткива (Brown et al, 2009). Остеокалцин се сматра једним од најпоузданијих биолошких маркера остеобластне активности, односно укупног формирања кости.

Слично другим коштаном маркерима, остеокалцин показује циркадијарни ритам са највишим вредностима у раним јутарњим часовима (4 сата ујутру). Његова серумска концентрација не зависи од уноса хране (Seibel M., 2005).

За мерење концентрације остеокалцина у серуму у употреби су имунометријске методе које користе специфична моноклонска антитела усмерена према одговарајућим епитопима полипептидног ланца. Због нестабилности и ензимске деградације молекула остеокалцина, најчешће се мери N- терминални фрагмент, који садржи 43 аминокиселине (N-MID, 1-43 amino acids), продукт протеолитичке разградње интактног остеокалцина (Takahashi M et al., 2000).

Проколаген типа I пропептиди (PINP и PICP) деривати су колагена типа I који се у остеобластима синтетише у форми прекурсора - проколагена. Приликом обраде проколагена PINP и PICP се ослобађају у циркулацију заједно са колагеном. Пошто се PINP и PICP стварају у стехиометријском односу са новосинтетисаним колагеном,

сматрају се квантитативном мером новонасталог колагена односно степена коштаног формирања (Meier et al., 2005).

CTX I и NTX I су деградациони производи колагена типа I. Овај протеин, главна компонента екстрацелуларног матрикса, садржи три полипептидна ланца, повезана у хеликсну структуру. Крајеви ових ланаца, познати као телопептиди, обезбеђују унутармолекулско повезивање (укрштање) које колагену даје јачину и отпорност.

Унакрсне везе (cross-links) формирају се између терминалних нехеликских региона молекула колагена и хеликсног региона другог молекула. Разградњом колагена N и C терминални телопептидни фрагменти различите величине, још увек везани за хеликсну структуру суседног молекула ослобађају се у циркулацију из које се елиминишу путем бубрега. NTX и CTX одређују се у крви и урину, као стабилни крајњи производи деградације и представљају најспецифичније биохемијске маркере коштане ресорпције. Тест за мерење концентрације C-терминалног телопептида у серуму (serum CrossLaps, sCTX) заснива се на примени моноклонских антитела усмерених на бета изомер октапептида карбокситерминалног телопептидног региона колагена типа I (Christgau et al., 2000).

Квантитативне промене коштаног маркера одражавају динамичке процесе у метаболизму самог коштаног ткива. Значајно повећање вредности маркера коштане разградње и маркера коштаног формирања код жена у менопаузи последица је убрзаног коштаног промета повезаног са губитком коштане масе који настаје због дефицита естрогена у овом периоду.

Период менопаузе карактерише се убрзањем коштаног промета и губитком коштане масе који доводи до повећаних вредности CTX I и NTX I као маркера коштане ресорпције за 50-100% (Kawana K. et al 2002; Eastell R et al, 1992). Маркери коштане ресорпције, као што су CTX I и NTX I бољи су показатељи губитка коштане масе у односу на маркере формирања кости и показују јачу корелацију са губитком коштане масе код старијих него код млађих жена (Iki M et al., 2006). Повећане вредности маркера коштане ресорпције могу независно од промена у минералној коштаног густини бити показатељ губитка коштане масе и ризика за настанак прелома.

Показано је да повећана вредност маркера коштане разградње корелира са двостуким повећањем ризика за настанак прелома (Delmas et al., 2000.) Као и да у процени ризика за настанак прелома треба комбиновати маркере коштане разградње са другим факторима ризика за настанак прелома попут ниске минералне густине коштаног ткива, личне и породичне анамнезе о постојању прелома, као и ниске телесне масе (Delmas et al., 2000). Комбинованим мерењем маркера коштане разградње и минералне коштане густине повећава се специфичност предвиђања фрактуре кука (Garnero et al., 1998.). Код жена са ниском минералном коштаном густином и високим вредностима CTX I већи је ризик за прелом кука у односу на оне које имају само ниску минералну коштану густину или само високе вредности CTX I (Garnero et al., 1996).

Супротно претходним истраживањима, неке студије нису пронашле повезаност између вредности серумског СТХ I и ризика за настанак прелома (Chen JS, 2006). Одређивање вредности биохемијских маркера коштаног ткива веома је важно и у избору и праћењу ефикасности примењене најчешће антиресорптивне терапије (Vestergard P et al., 2001).

Бројни су фактори који могу допринети преаналитичкој варијабилности маркера коштаног метаболизма. Ови фактори могу се груписати у две категорије (Brown J et al., 2009).

- Фактори који се могу контролисати су циркадијарни ритам, ефекти менструалног циклуса, вежбање, исхрана, руковање узоком,
- Фактори који се не могу контролисати су пол, године, статус менопаузе, непокретност, претходне фрактуре.

Да би резултати мерења маркера коштаног метаболизма били валидни неопходно је обезбедити да манипулисање узорцима буде стриктно стандардизовано, како би све компоненте остале стабилне и како би се обезбедили репродукцибилни услови за њихово мерење. Такође различите методе се користе за мерење различитих маркера коштаног метаболизма па их треба стандардизовати.

Фактори који се могу контролисати могу се свести на минимум стандардизованим сакупљањем узорака и одговарајућим упутствима за пацијенте пре узорковања.

1.4. Остеопороза и болесници са психотичним поремећајима

Схизофренија је најчешће душевно обољење типа ендogene психозе од кога болује 1% укупног становништва. Стари назив за ово обољење *dementia praecox*, увео је Крепелин још 1869. године и тај појам је сугерисао на интелектуално пропадање које настаје рано у животу (*praecox*). Блојлер је 1911. године увео у праксу израз схизофренија (*schizein*-расцеп, *phrenos*-душа) наглашавајући тако важност дисоцијације (несклад, расцеп) различитих психичких функција које се срећу код схизофреног болесника. Карактеристични знаци схизофреније су: аутизам, поремећај асоцијација, неповезан алогичан говор, осећај губитка контроле над сопственим мислима, присуство суманутих идеја, амбиваленција, афективни несклад, атимија, анхормија, карактеристичне слушне халуцинације и апрагматизам живота (Marić 2000).

Резултати досадашњих студија указују на повезаност остеопорозе, с једне и схизофреније и других психотичних поремећаја, с друге стране (Renn et al., 2009). Смањење минералне густине коштаног ткива код схизофрених пацијената је највероватније последица кумулативног дејства више фактора, укључујући и саму антипсихотичну терапију. Могући механизми би могли да буду следећи: хиперпролактинија, хипогонадизам, повећана активност интерлеукина, полидипсија, дисбаланс калцијума, пушење дувана, дефицит витамина, неадекватна исхрана, смањена физичка активност и смањено излагање светлости (Halbreich and Palter, 1996;

Lean and De Smedt, 2004). Сваки од ових фактора појединачно, као и њихова комбинација могу деловати инхибиторно на постизање максималне коштане густине или могу бити разлог убрзаног коштаног губитка.

С обзиром на то да биохемијску основу шизофреније чини повећана активност допаминергичких нервних путева, антипсихотици постижу свој ефекат тако што блокирају допаминске рецепторе на неуронима на којима се завршавају допаминергички путеви (сви блокирају D2 подтип рецептора). Блокада допаминских D4 и 5HT₂ серотонинских рецептора такође доприноси антипсихотичном ефекту. Антипсихотици су сврстани у 4 хемијске класе : фенотиазини (који се деле на алифатична једињења-хлорпромазин, пиперидине-тиоридазин и пиперазине-флуфеназин), бутирофенони (халоперидол), тиоксантени (тиотиксен) и атипични антипсихотици. Атипични антипсихотици осим блокаде D2 допаминских рецептора, могу блокирати и D4 рецепторе као и рецепторе за серотонин, посебно 5HT₂ подтип. У атипичне антипсихотике спадају клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, зипразидон.

Антипсихотици су углавном липосолубилни лекови који се непотпуно апсорбују из дигестивног тракта биоискористљивост (25-65%) , добро продиру у сва ткива и дуго се задржавају у организму (време полумелиминације се мери данима). У јетри се метаболишу оксидацијом па затим коњугацијом до неактивних хидросолубилних деривата који се елиминишу путем урина. Изузетак је тиоридазин који има активан метаболит. Због своје неселективности блокирају рецепторе и у другим допаминергичним путевима што је разлог појава њихових најчешћих нежељених дејстава: синдрома сличног Паркинсоновој болести (акинезија, ригидитет, тремор), акутне дистоније (кривљења врата, главе, лица), акатизије (напади хипермоталитета) лучење млека (галактореје), аменореје, гинекомастије и губитка либида код мушкараца и појачања либида код жена све услед блокаде тубероинфундибуларног пута и повећане секреције пролактина (Janković 2007).

Употреба антипсихотичних лекова је вероватно независни фактор ризика за развој остеопорозе код болесника са психозама (O'Keane and Meaney, 2005). Показано је да је дуготрајна примена антипсихотика, који су повећавали ниво пролактина довела до остеопеније или остеопорозе код 57% мушкараца и 32% жена , а степен коштаног губитка био је у корелацији са дозом лека. Остеопороза као последица хиперпролактиније настаје због супресије осовине хипоталамус-хипофиза-гонаде високим концентрацијама пролактина. Већина антипсихотика блокадом D2 рецептора остварује инхибиторни ефекат на лучење допамина што доводи до хиперпролактиније. Висок ниво пролактина инхибира излучивање гонадотропин ослобађајућег хормона (GnRH) из хипоталамуса, што доводи до смањеног лучења LH и FSH из хипофизе и последичног смањења полних хормона .

Претпоставља се да примена антипсихотика смањењем полних хормона може довести до смањене активности 1 α -хидроксилазе у бубрезима, смањене синтезе

калцитриола као и последичног смањења апсорпције калцијума у танком цреву, што би могло допринети смањењу минералне коштане густине (Halbreich and Palter, 1996).

Истраживањем на експерименталним животињама показано је да је примена респеридона била удружена са коштаном губитком као последица директне активације остеокласта, али и индиректних нећелијских аутономних механизма. Такође у овом истраживању примена респеридона путем инфузије довела је до смањења биохемијских маркера коштаног формирања и пораста маркера коштане ресорпције (Motyl K. et al., 2012). Примена халоперидола и хлорпромазина на експерименталним животињама у другој студији довела је до појаве остеопеније, што је објашњено дуготрајном применом антипсихотика, који су повећавали ниво пролактина услед блокаде D2 рецептора, што је резултирало мањком естрогена и последичним коштаном губитком (Kunimatsu T. et al., 2010).

Сем тога, болесници са психотичним поремећајима, поред антипсихотика, често користе и другу психотропну медикацију, за које постоје докази или оправдана сумња да су удружени са ризиком за остеопорозу, као што су неки антиконвулзиви и антидепресиви (Bolton et al., 2011).

Иако постоји скоро опште сагласје о постојању веће учесталости смањене коштане густине одн. остеопорозе код лечених болесника са шизофренијом и сродним поремећајима (Lee et al., 2010) и, последично, настанка фрактура (Liperoti et al., 2007) о осталим аспектима ове појаве постоје значајне контроверзе и непознанице. Тако нпр. један број студија сугерише да је хиперпролактинемија (познат ефекат антипсихотичне медикације) вероватни механизам који изазива смањење коштане густине (Abraham et al., 2003a; Haddad and Wieck, 2004; Misra et al., 2004; Howes et al., 2005), а резултати других студија то оповргавају, радије доводећи у везу друге хуморалне факторе, могуће каузалне или сурогат маркере поремећене хомеостазе костију (Bergemann et al., 2008). Такви биохемијски параметри би могли да буду остеокалцин, алкална фосфатаза, уринарни N-телопептид (Abraham et al., 2003b), паратиреоидни хормон, тартарат-резистентна кисела фосфатаза („TRAP“), 25-(OH)-витамин Д₃ и 1,25-(OH)₂-витамин Д₃ (Schneider et al., 2000; Rey-Sánchez et al., 2009).

Имајући у виду централно место калцијума у хомеостази костију, од интереса је и сагледавање његове улоге у појави остеопорозе код особа са менталним обољењима. Нездраве дијететске навике код ове популације се вероватно реперкутују и на недовољан унос самог калцијума (Henderson et al., 2006). То би могло да буде од примарног утицаја на смањење коштане густине али од значаја би могли да буду и други, додатни и до сада непознати фактори ризика. Недавно је учесталија појава благе хипокалцемије доказана у два, међусобно независна сета хоспиталних болесника који су били лечени респеридоном (Zornić et al., 2009; Milovanović et al., 2010), оповргавајући резултате претходних студија у којима примена антипсихотика није довела до промена серумске концентрације калцијума (Nechifor et al., 2004). С друге стране, повезаност антипсихотичких лекова, с једне стране и промена калцијумских интрацелуларних сигналних путева (Rushlow et al., 2009; Melkersson, 2010) и ткивних

протеина са високим афинитетом за калцијум (Rothermundt et al., 2004; Quincozes-Santos et al., 2008;), с друге, сугерише да су додатна истраживања у овој области оправдана.

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

1. Идентификација фактора који су значајно и независно удружени са поремећајима испитиваних биохемијских маркера хомеостазе костију код лечених болесника са психотичним поремећајима;
2. Квантификација појединачног и удруженог утицаја значајних и независних фактора ризика за поремећаје биохемијских маркера хомеостазе костију у испитиваној популацији;
3. Утврђивање могућих нових механизма дејства значајних и независних фактора ризика на коштаног ткива и путеве метаболизма калцијума.

ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

1. Већи број фактора ризика, значајно и независно од других чинилаца, доводи до промене концентрације биохемијских маркера метаболизма коштаног ткива код лечених болесника са психотичним поремећајима;
2. Међу факторима који су значајно и независно удружени са поремећајима испитиваних параметара хомеостазе костију постоје значајне међусобне разлике у квантитативном учешћу у укупном ризику;
3. Различити чиниоци изазивају себи својствен образац промена параметара хомеостазе коштаног ткива, у односу на друге, такође значајне и независне факторе ризика;
4. Постоје додатни, до сада непознати фактори ризика за поремећаје испитиваних параметара метаболизма коштаног ткива код испитиване популације.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Врста студије

Студија је дизајнирана као интервентно, контролисано, нетерапијско, отворено, нерандомизовано и проспективно истраживање. За истраживање су коришћени узорци крви болесника који су по први пут лечени од схизофреније и других психотичних поремећаја на Клиници за психијатрију Клиничког центра „Крагујевац“ у Крагујевцу. План истраживања је заснован на дизајну других сличних публикованих студија у којима су код особа са факторима ризика за остеопорозу проспективно праћени биохемијски и други маркери хомеостазе калцијума и коштаног ткива (Schneider et al., 2000; Abraham et al., 2003b; Rey-Sánchez et al., 2009) укључујући и студије код особа са психотичним поремећајима (Lee et al., 2010).

3.2. Студијска популација

У студију су били укључени испитаници следећих особина: одрасле особе, узраста од 35 до 85 година, оба пола, који су имали дијагнозу схизофреније, биполарног поремећаја са психотичким карактеристикама или другог психотичног клиничког ентитета, који су лечени на Клиници за психијатрију КЦ „Крагујевац“ у Крагујевцу од новонастале болести или у фази егзацербације (релапса) хроничног обољења и који су дали пристанак за добровољно учешће у студији.

Из студије су били искључени следећи испитаници: особе млађе од 35 и старије од 85 година, труднице и дојиле, особе женског пола које су планирале трудноћу у периоду унутар шест месеци од укључења у студију, као и особе које су имале обољење, стање или други фактор који би својим квалитетом и квантитетом могао у знатној мери да буде очигледан узрок значајних поремећаја хомеостазе коштаног ткива (нпр. прелом, инфекција, примена високих доза лекова са познатим остеолитичким/остеогеним дејством, панкреатитис, рабдомиолиза, поремећаји ацидо-базне равнотеже и друго), затим особе које су већ учествовале у другом клиничком испитивању, особе које су већ раније лечене од схизофреније или другог психотичног поремећаја истим терапијским протоколом и периоду унутар претходних шест месеци, особе које су одбиле да учествује у студији или ако су постојале околности које су у значајној мери онемогућавале учешће у студији.

3.2.1. Узорковање студијске популације

Испитаници који су учествовали у студији били су регрутовани из укупне популације болесника са менталним поремећајима који су лечени на болничком одељењу, дневној болници и амбуланти Клинике за психијатрију КЦ „Крагујевац“. Укључивање је било спровођено сукцесивно, према принципу случајног избора (без претходно утврђене рандомизације) према укључујућим и искључујућим критеријумима, почев од првог дана студије па надаље, до дана када је био постигнут укупни број испитаника, а сходно прорачуну величине студијског узорка.

3.3. План студије

Испитаници су били укључени у студију непосредно након прегледа код психијатра Клинике за психијатрију КЦ „Крагујевац“, на болничком одељењу или амбуланти, уколико су испуњавали укључујуће и нису имали искључујуће критеријуме. Од испитаника је прво био затражен писани информисани пристанак уз пуну обавештеност. Писани информисани пристанак је обезбедио лечећи психијатар који је истовремено био и истраживач у студији.

По обезбеђеном пристанку, прикупљени су анамнестички подаци (анамнеза садашње болести, лична анамнеза, породична и социоепидемиолошка анамнеза), подаци који се односе на психијатријски статус и идентификовани су одговарајући фактори ризика за поремећаје хомеостазе калцијума и коштаног ткива. Након прикупљања података, испитанику је узет узорак крви за одговарајуће биохемијске анализе, чиме се завршила прва студијска визита. Даље студијске визите биле су обављане сваких седам дана (за хоспитализоване болеснике) или у време заказаних амбулантних посета психијатру, али не чешће од 7 дана. На студијским посетама праћене су промене вредности параметара прибављених на првој визити, потом безбедност испитаника која се тиче студијских процедура (узимање узорака крви) и други аспекти релевантни за клиничко истраживање. Испитаник је учествовао у студији укупно пет недеља од почетка лечења (укључивања у студију), а након тога још једну недељу када је праћена безбедност испитаника која је у вези са студијским процедурама. По обављеној последњој визити, испитаник је завршио учешће у студији.

3.4. Студијске процедуре

Студијске процедуре су укључивале узимање узорака крви и последично, одређивање биохемијских параметара хомеостазе коштаног ткива и прикупљање података о релевантним факторима ризика за поремећаје поменутих параметара и метаболичке болести коштаног ткива.

3.4.1. Поступак прикупљања узорка крви

Током студијских визита од болесника су били узимани узорци крви из периферне вене, према важећим стандардима за биохемијске анализе. Узорци су за

хоспитализоване и амбулантне испитанике узимани на болничком одељењу Клинике за психијатрију Клиничког центра „Крагујевац“. Након узорковања и обележавања узорака, узорци крви су били центрифугирани а одвојени серум се: а) користио за непосредно одређивање биохемијских параметара или б) замрзавао на -20 степени целзијуса за накнадно одређивање студијских параметара. Узорке су узимали квалификовани медицински техничари а даљи поступак са узорцима био је спроведен од стране специјалисте медицинске биохемије. Поступак прикупљања узорака је био понављан према студијским визитама, како је претходно описано.

3.4.2. Прикупљање других релевантних података

Током фазе прикупљања узорака крви одн. серума а нарочито по завршетку формирања студијског узорка истраживач је извршио увид у одговарајуће историје болести и прикупио податке релевантне за даљу анализу и то: старост, пол, дијагнозу, фармакотерапију (име лека, облик, доза) и друге податке који су директно или индиректно у вези са проценом статуса морфолошко-функционалног интегритета (хомеостазе) коштано-зглобног система и ендокриних органа, налази дијагностичких метода као што је остеодензитометрија, и друго).

3.5. Варијабле истраживања

Варијабле истраживања су груписане у три категорије: параметри биохемијских анализа, вредности остеодензитометрије и социо-демографски и клинички фактори ризика. Примарна варијабла истраживања била је вредност концентрације калцијума у крви а све друге варијабле биле су секундарне варијабле.

3.5.1. Биохемијске анализе

У свим узорцима који су били укључени у студију одређиване су серумске концентрације релевантних параметара, који су груписани у следеће категорије: јони (калцијум, фосфор, магнезијум), ензими (серумска алкална фосфатаза), протеин серума (албумин), хормони (калцитонин, витамин Д₃, паратхормон, тироксин и тиреостимулишући хормон), пептиди и протеини костију (остеокалцин, проколаген, аминотерминални унакрсно везани телопептид колагена типа I) . Вредност калцемије сматрана је примарним исходом а вредности осталих параметара као секундарни исходи или фактори од интереса за утицај на примарне и секундарне исходе студије. Сва испитивања су била обављена су у Служби за лабораторијску дијагностику и Центру за Нуклеарну медицину Клиничког центра Крагујевац.

Квантитативно испитивање калцијума, магнезијума, фосфора, албумина и алкалне фосфатазе било је одређивано на биохемијском анализатору „Olympus AU 400“.

Калцијум се одређује фотометријским колор тестом. Поступак се заснива на на реакцији калцијум јона (Ca²⁺) јона са Arsenazo III (2,2-[1,8 -дихидрокси-3,6-

дисулфонафтилен -2,7-бисазо]- бисбензенарсонска киселина при чему се формира интензиван љубичаст обојени комплекс. У овом поступку бихроматски се мери апсорбанца Ca-Arsenazo III комплекса на 660-700 nm. Настало повећање апсорбанце у реакционој смеси директно је пропорционално концентрацији калцијума у узорку (Michaylova and Ilkova, 1971; Daly and Ertingshausen, 1972).

Одређивање неорганског фосфора врши се фотометријским UV тестом. Принцип теста заснива се на реакцији неорганског фосфата са молибдатом при чему се ствара хетероплоикисели комплекс. Очитана апсорбанца на 340-380 nm директно је пропорционална концентрацији неорганског фосфора у узорку (Daly and Ertingshausen, 1972; Garnst and Try, 1980).

Магнезијум се одређује фотометријским колор тестом. Директна метода се заснива на реакцији јона магнезијума у јако базној средини при чему се ствара обојени комплекс са бојом ксилидил плаво. Мери се апсорбанца створене боје бихроматски на 520/800 nm и пропорционална је концентрацији магнезијума у узорку (Mann and Yoe, 1956; Mann and Yoe, 1957).

У интерпретацији нивоа калцијума и магнезијума одређивање концентрације албумина је од виталне важности с обзиром да се ови јони везују за албумин. Снижење концентрације албумина у директној је вези са снижењем концентрације ових јона. Одређивање концентрације албумина врши се фотометријским колор тестом. Принцип теста заснива се на реакцији албумина и бромкрезол зеленог при чему настаје зелено обојени комплекс (Doumas et al., 1971).

За квантитативно одређивање алкалне фосфатазе користи се кинетички колор тест. Метода се заснива на препорукама "International Federation for Clinical Chemistry" (IFCC). Активност алкалне фосфатазе одређује се мерењем брзине конверзије p-nitrofenilfosfata (pNPP) у p-nitrofenol (pNP) у присуству јона магнезијума и цинка и 2-амино-2-метил-1-пропанола као фосфатног акцептора при pH 10,4. Промена апсорбанце због формирања pNP мери се бихроматски на 410/480 nm и директно је пропорционална активности ALP-а у узорку (Tietz et al., 1983).

Паратиреоидни хормон (PTH), калцитонин и тиреостимулишући хормон (TSH) одређивани су IRMA методом, а FT₄ RIA методом у Центру за Нуклеарну медицину Клиничког Центра Крагујевац на апарату марке Wallac wizard 1470, произвођач Perwinelmerlife science wallacy USA, на фотопику јода 125, са ширином прозора 10%.

Биохемијски маркери метаболизма коштаног ткива: остеокалцин, PINP и β -Cross Laps, као и витамин D3 одређивани су методом електрохемилуминисценције на апарату марке Cobas e 411 Roche Diagnostics у Служби за лабораторијску дијагностику Клиничког Центра Крагујевац.

Биохемијске анализе су спроведене од стране специјалисте медицинске биохемије и специјалисте нуклеарне медицине.

3.5.2. Остеодензитометрија

У циљу процене коштане густине, код испитаника је спроведен дијагностички преглед, DXA (двоструко енергетска x-зрачна апсорпциометрија). Минерална коштана густина мерена је на нивоу лумбалних пршљенова (L1-L4) и врату фемура (Lee et al., 2010). Метода се заснива на мерењу величине радиоактивног снопа који пролази кроз циљана ткива. Добијени резултати упоређују се са вредностима коштане густине здраве особе старости 20-40 година (максималне вредности, T skor), као и са вредностима коштане густине особа исте старосне доби (Z-skor). Остеодензитометријски налаз је изражен као вредност T-скора и Z-скора. Остеодензитометријски преглед обављан је у Кабинету за остеодензитометрију Интерне клинике Клиничког центра „Крагујевац“, под надзором специјалисте интерне медицине са усмерењем за реуматологију или ендокринологију.

3.5.3. Други фактори ризика

Вредности претходно описаних социо-демографских и клиничких параметара сматрани су факторима ризика или факторима од интереса за утицај на примарне и секундарне исходе студије (Longmore et al., 2007; Lourenço, 2008). Ови параметри сматрани су за секундарне варијабле. Прикупљање таквих студијских података обављено је од стране психијатра и надлежног истраживача.

Основне групе секундарних варијабли биле су:

- демографски параметри: пол, старост, социо-економски статус;
- ухрањеност: витки, аноректични, малапсорпција;
- лоше навике: недовољна физичка активност, пушење, алкохолизам;
- мускуло-скелетни статус: продужено лежање, породична историја остеопорозе, анамнеза малих траума и фрактура;
- ендокрини и гонадални статус: тиреотоксикоза, псеудо/хипопаратиреоидизам, хиперпаратиреоидизам, Кушингов синдром, хиперпролактинемија, рана менопауза, аменореја;
- употреба лекова: кортикостероиди, соли алуминијума, антациди, рифампицин, орлистат, глукокортикоиди, бисфосфонати, антиконвулзиви, хепарини, цитотоксични лекови, литијум и други;
- друге болести: хронична бубрежна инсуфицијенција, примарна билијарна цироза, реуматоидни артритис, мијелома, мастоцитоза, прекомерна хидратација, остеомалација.

3.6. Етички и организациони аспекти студије

Студија је спровођена као академско и непрофитно истраживање, према принципима Добре клиничке праксе, Добре лабораторијске праксе и Хелсиншке декларације. У студији су примењиване дијагностичке и терапијске методе које се

користе у рутинској психијатријској пракси, ординиране од стране надлежног психијатра, који је истовремено и истраживач у студији. У истраживању су коришћене и додатне дијагностичке методе које се не користе рутински у психијатријској пракси и то у делу одређених биохемијских анализа и одређивања коштане густине остеодензитометријом. Међутим, ове дијагностичке процедуре иначе представљају рутинске дијагностичке методе клиничке праксе код сумње на постојање одређених обољења или стања. Имајући у виду студијске процедуре, истраживање је имало карактер интервентне, нетерапијске студије, у постмаркетиншкој фази истраживања. За учешће у студији од болесника је био затражен писани, добровољни пристанак уз пуну обавештености. Пре спровођења студије протокол истраживања и друга потребна документа била су достављена ради мишљења, одобрења, надлежном етичком одбору, Етичком одбору Клиничког центра „Крагујевац“.

Истраживачи у студији били су квалификовани медицински експерти, са искуством у области фундаменталних и клиничких биомедицинских истраживања.

3.7. Статистичка анализа

Статистичком анализом обухваћен је прорачун величине узорка и статистичка обрада прикупљених података.

3.7.1. Прорачун величине студијског узорка

У доступној литератури нема студија дизајна директно упоредивог са предложеним истраживањем. С тим у вези, процена величине узорка је учињена према индиректним подацима студија које су компарирале вредности параметара од интереса код схизофрених болесника код којих постоји фактор ризика. У једној таквој студији концентрације калцијума (примарни исход) у серуму особа лечених ризперидоном у односу на контролу су биле 2.24 ± 0.13 vs 2.33 ± 0.12 mmol/L (Milovanovic et al., 2010). Узимајући алфа грешку од 0.05, снагу студије од 0.8 и однос 1:1 за број испитаника у експерименталној и контролној групи, коришћењем т-теста (два независна узорка) и статистичког програма G*Power3 (Faul et al., 2007), студијски узорак је прорачунат на по 32 испитаника у свакој групи. Имајући у виду корекцију за студијску комплијансу од 95% (Kirby et al., 2002) укупан узорак је установљен на 70 испитаника, по 35 у свакој групи. После регрутације половине предвиђених испитаника учињена је прелиминарна статистичка анализа на основу чијих резултата се укупни студијски узорак може смањити.

3.7.2. Статистичка обрада података

У анализи прикупљених података коришћене су методе дескриптивне статистике и тестирања хипотезе (Altman, 1991). Као примарна варијабла истраживања коришћена је вредност калцемије у узорцима крви узетих на студијским визитама. Сходно томе, као примарни исход одређена је средња вредност калцемије свих узорака датог испитаника.

Поред примарног, у даљој статистичкој анализи коришћене су различите друге, секундарне варијабле и са њима у вези одговарајући секундарни исходи а који су засновани на праћеним биохемијским параметрима (апсолутне вредности и промена током студије у односу на базалне вредности). Такође, као секундарни исходи били су анализирани и други модалитети примарне варијабле: временска анализа промене калцемије, промена калцемије у односу на базалну (почетну вредност), учесталост хипо- и хиперкалцемије, површина испод криве (Joel et al., 2009) и друго.

У односу на присуство или одсуство одређеног (претпостављеног) фактора ризика (демографске карактеристике, клинички статус, терапијски модалитети, стил живота и навике), студијска кохорта је током анализе била подељена у кластере од по две групе: испитаници код који је присутан поменути фактор („експериментална група“) и испитаници код којих тај фактор није присутан („контролна група“). У сваком кластеру се одређивани су значајност разлике промене примарне варијабле (примарног исхода) – вредности калцемије, самостално и под утицајем других „збуњујућих“ варијабли.

Такође, унутар кластера одређивана је значајност разлика и у другим секундарним варијаблама од интереса. Број кластера је лимитиран правилом да за сваку значајне варијаблу буде најмање по 5 испитаника код којих је присутан фактор ризика на основу кога је тај кластер формиран (Vittinghoff and McCulloch, 2007).

У зависности од квалитативних и квантитативних карактеристика добијених података, спроведене су одговарајуће статистичке анализе. Код нумеричких варијабли, такве методе укључују, али не ограничавају се на тестирање хипотезе код два независна узорка (Студентов т-тест или Вилкоксон-Ман-Витни тест) и код поновљених узорака (анализа варијансе). Код категоријалних варијабли (нпр. пол, присуство или одсуство фактора ризика) коришћен је хи-квадрат тест или Фишеров тест. Веза између испитиваних варијабли анализирана је коришћењем Пирсонове (линеарне) корелације (нумеричке континуиране варијабле) или Спирманове корелације ранга. Методом бинарне логистичке регресије утврђивана је значајност утицаја варијабли на дихотомне исходе, како самостално (униваријабилна) тако и удружено (мултиваријабилна анализа). За статистичку анализу коришћен је одговарајући статистички софтвер, а вредности вероватноћа статистичке значајности за све статистичке методе била је утврђена на $p < 0,05$ (5%).

4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

4.1. Дескриптивни подаци

4.1.1. Дескриптивне нумеричке варијабле

Дескриптивни подаци болесника студијске популације (укупно 45 испитаника) су дати у табели и то: средња вредност и стандардна девијација, минимална и максимална вредност, ранг и сума.

Табела 4.1 Дескриптивни подаци болесника

	N	Ранг	Минимум	Махимум	Аритм. средина	Стандар. девијација
године	45	45.00	31.00	76.00	49.5773	11.38473
висина	45	48.00	147.00	195.00	171.9111	9.99960
тежина	45	62.00	53.00	115.00	80.9111	15.05720
дуван_год	45	35.00	.00	35.00	10.6667	12.20469
дувац_пак	45	3.00	.00	3.00	.7444	.79503
кафа_шољ	45	6.00	.00	6.00	2.5644	1.43909
вежбе_сат	45	12.00	.00	12.00	3.6339	4.02166
пубертет	45	3.00	11.00	19.00	13.5333	1.25408
трудоће	45	9.00	.00	9.00	1.4222	2.16333
хоспитал	45	5.00	.00	5.00	2.6889	1.67634
т_скор	25	3.10	-2.60	.50	-1.0600	.72342
з_скор	45	5.90	-3.00	2.90	-.1667	1.00815

4.1.2. Дескриптивне категоријалне варијабле

Учесталост појединих категорија дескриптивних варијабли дате су у табелама у даљем тексту и то за: пол, место становања, стамбени комфор, школску спремину, за посао, пушење дувана и број паклица дувана, затим за конзумирање алкохола, кафе и броја шољица кафе

Табела 4.2 Пол

	Фреквенција	Процент
.00	23	51.1
1.00	22	48.9
Укупно	45	100.0

Табела 4.2 Место

	Фреквенција	Процент
1.00	33	73.3
2.00	12	26.7
Укупно	45	100.0

Табела 4.3 Стан

	Фреквенција	Процент
1.00	2	4.4
2.00	20	44.4
3.00	23	51.1
Укупно	45	100.0

Табела 4.4 Школа

	Фреквенција	Процент
1.00	2	4.4
2.00	10	22.2
3.00	7	15.6
4.00	25	55.6
6.00	1	2.2
Укупно	45	100.0

Табела 4.5 Посоа

	Фреквенција	Процент
1.00	14	31.1
2.00	15	33.3
3.00	6	13.3
4.00	10	22.2
Укупно	45	100.0

Табела 4.6 Дуван

	Фреквенција	Процент
.00	22	48.9
1.00	23	51.1
Укупно	45	100.0

Табела 4.7 Дуван_пак

	Фреквенција	Процент
.00	19	42.2
.50	3	6.7
1.00	14	31.1
1.50	3	6.7
2.00	4	8.9
2.50	1	2.2
3.00	1	2.2
Укупно	45	100.0

Табела 4.8 Алкохол

	Фреквенција	Процент
.00	41	91.1
1.00	4	8.9
Укупно	45	100.0

Табела 4.9 Кафа

	Фреквенција	Процент
.00	6	13.3
1.00	39	86.7
Укупно	45	100.0

Табела 4.10 Кафа_шоља

	Фреквенција	Процент
.00	5	11.1
1.00	2	4.4
2.00	15	33.3
2.50	1	2.2
3.00	12	26.7
3.40	1	2.2
3.50	3	6.7
4.00	1	2.2
5.00	2	4.4
5.50	2	4.4
6.00	1	2.2
Укупно	45	100.0

Следе подаци за физичку активност, исхрану, унос соли и протеина, као и унос млечних производа богатих калцијумом, унос рибе и прерађевина, потом удруженост

са болестима и лековима који могу да изазову или погоршају остеопорозу, број трудноћа (трудноће и абортуси) и присуство менопаузе.

Табела 4.11 Вежбе

	Фреквенција	Процент
.00	16	35.6
1.00	29	64.4
Укупно	45	100.0

Табела 4.12 Исхрана

	Фреквенција	Процент
.00	13	28.9
1.00	32	71.1
Укупно	45	100.0

Табела 4.13 Соли

	Фреквенција	Процент
.00	2	4.4
1.00	41	91.1
2.00	2	4.4
Укупно	45	100.0

Табела 4.14 Протеина

	Фреквенција	Процент
.00	10	22.2
1.00	35	77.8
Укупно	45	100.0

Табела 4.15 Млечни пр

	Фреквенција	Процент
.00	5	11.1
1.00	40	88.9
Укупно	45	100.0

Табела 4.16 Риба

	Фреквенција	Процент
.00	30	66.7
1.00	15	33.3
Укупно	45	100.0

Табела 4.17 Болести_ост

	Фреквенција	Процент
.00	33	73.3
1 00	12	26.7
Укупно	45	100.0

Табела 4.18 Лек_остео

	Фреквенција	Процент
.00	33	73.3
1.00	12	26.7
Укупно	45	100.0

Табела 4.19 Трудноће

	Фреквенција	Процент
.00	26	57.8
1.00	3	6.7
2.00	5	11.1
3.00	5	11.1
4.00	1	2.2
5.00	1	2.2
6.00	3	6.7
9.00	1	2.2
Укупно	45	100.0

Табела 4.20 Менопауза

	Фреквенција	Процент
.00	32	71.1
1.00	13	28.9
Укупно	45	100.0

Регистровани су и број хоспитализација (без, од једне до пет и више) и присуство остеопорозе, при чему је степен минерализације добијен остеодезитометријом дат са три (нормално, остеопенија и остеопороза) и два модалитета (нормалан налаз или остеопороза/остеопенија)

Табела 4.21 Хоститал

	Фреквенција	Процент
.00	3	6.7
1.00	11	24.4
2.00	9	20.0
3.00	7	15.6
4.00	4	8.9
5.00	11	24.4
Укупно	45	100.0

Табела 4.22 Остеоднз

	Фреквенција	Процент
.00	29	64.4
1.00	14	31.1
2.00	2	4.4
	45	100.0

Табела 4.23 ОстеоднзI

	Фреквенција	Процент
.00	29	64.4
1.00	16	35.6
Укупно	45	100.0

4.1.3. Удруженост социодемографских варијабли и остеопорозе

Код 16 болесника је установљено присуство смањене коштане минералне густине, било да постоји остеопороза или остеопенија. Због тога је извршена анализа повезаности социодемографских фактора и овог налаза, коришћењем бинарне логистичке регресије. Прво је сваки фактор испитан појединачно (униваријабилна анализа), а затим су фактори који су показали значајност испитани симултано, у моделу мултиваријабилне логистичке регресије. Од појединачних фактора, установљена је значајност код четири.

Табела 4.24 Остеоднз* менопз

		меноуз		Укупно	
		.00	1.00		
остеоднз	.00	% са менопз	81.3%	23.1%	64.4%
	1.00	% са менопз	18.7%	76.9%	35.6%
		% са менопз	100.0%	100.0%	100.0%

Табела 4.25 Хи- квадрат тест

	Вредност	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson хи квад.	13.653b	1	.000

Табела 4.26 Процена ризика

	Вредност	95% Интевал поверења	
		Доњи	Горњи
Odds Ratio for osteodnzi (.00/1.00)	14.444	3.017	69.158

Табела 4.27 Променљиве у једначини - године

	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. for EXP(B)	
			Доњи	Горњи
године	.003	1.116	1.030	1.200

Табела 4.28 Променљиве у једначини - висина

	df	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. for EXP(B)	
				Доњи	Горњи
висина	1	.047	.930	.365	.999

Табела 4.29 Променљиве у једначини - тежина

	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. for EXP(B)	
			Доњи	Горњи
тежина	.014	.933	.391	.907

Табела 4.30 Променљиве у једначини - године појаве пубертета

	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. for EXP(B)	
			Доњи	Горњи
пубертет	.039	2.046	1.035	4.043

Табела 4.31 Променљиве у једначини - Број трудноћа и абортуса

	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. for EXP(B)	
			Доњи	Горњи
трудноћа	.032	1.431	1.031	1.987

Анализа наведених варијабли указује да постоји удруженост присуства остеопорозе/остеопеније и следећих варијабли (према редоследу јачине повезаности, од највеће ка најмање): присуство менопаузе, касни настанак пубертета (мерено годинама настанка), број трудноћа (порођаји и абортуси) и године старости. Код ових фактора унакрсни количник је већи од 1.0, а доња граница поверења такође веће од 1.0, док је вероватноћа значајна (мања од 0.05), што доказује њихову значајност. Телесна висина и

телесна тежина показују негативну повезаност са остеопорозом/остеопенијом, али индекс телесне масе (телесна тежина/телесна висина у метрима на квадрат) није значајно повезан, те се ови фактори могу одбацити у анализи каузалитета.

Табела 4.32 Анализа значајности варијабли

Фактор	OR, 95% CI, p
Менопауза	14.44, 3.02-69.16, 0.001
Године појаве пубертета	2.05, 1.03-4.04, 0.031
Број трудноћа	1.43, 1.03-1.99, 0.032
Године старости	1.12, 1.04-1.20, 0.003

OR [Exp(B)] - унакрсни количник (engl. "Odds Ratio"), 95% CI - границе поверења, доња (Lower) и горња (Upper), p (Sig.) - вероватноћа

Комбинација наведених варијабли које показују статистичку значајност, симултано, је показала да ниједан од њих није независно удружен са присуством остеопорозе/остеопеније. Другим речима, њихова комбинација, радије него независни утицај, је значајно удружена са остеопорозом онд. остеопенијом. Ипак, овај налаз треба узети са извесном резервом јер је број случајева остеопорозе/остеопеније релативно мали (свега 16) и недовољан за сигурне закључке.

Табела 4.33 Променљиве у једанчини

	B	S.E.	Wald	df	Exp(B)	95.0% C.i. for EXP[B]	
						Доње	Горње
Корак године	.077	.041	3.613	1	1.031	.998	1.170
трудноће	.017	.254	.004	1	1.017	.613	1.672
пубертет	.152	.521	.036	1	1.165	.419	3.234
менопауз	1.793	1.001	3.223	1	6.037	.343	42.979
Constant	-7.237	6.333	1.122	1	.001		

4.1.4. Утицај менопаузе

Иако у мултиваријабилној логистичкој регресији менопауза није била независно удружена са израженом остеопорозом, већи број других асоцијација указује на присуство менопаузе као значајног фактора за предиспозицију ка деминерализацији коштаног матрикса. Наиме, присуство менопаузе је било статистички значајно удружено са старијим животним добом, нижим т-скором, каснијим пубертетом, већим бројем трудноћа, смањеном конзумацијом рибе и чешћим налазом остеопорозе и остеопеније. У симултаној анализи утицаја менопаузе на вредности т-скора, са другим факторима ризика (старост, трудноће, пубертет) исказује се статистички значајно нижи т-скор у овој подгрупи ($\chi^2=13,83$, $df=2$, $p=0,001$).

Табела 4.34 Утицај менопаузе

Фактор	Жене са менопаузом (n=13)	Остали болесници (n=32)	t-/χ ² -тест, df, p
Доб (године)	58,4 +/- 8,0	46,0 +/- 10,6	3,77; 43; 0,000
Т-скор	-1,38 +/- 0,65	-0,72 +/- 0,66	-2,52; 23; 0,019
Пубертет (године)	14,54 +/- 1,71	13,12 +/- 0,71	3,96; 43; 0,000
Трудноћа	3,4 +/- 2,4	0,6 +/- 1,5	4,71; 43; 0,000
Унос рибе	1/12	14/18	5,41; 1; 0,020
Остеопороза	1/9/3	1/5/26	13,83; 2; 0,001

1-одређен код 12 осталих болесника;

2-остеопороза/остеопенија/нормалан налаз, удруженост са смањеном густином (остеопенија или остеопороза) OR=14.4, 3.02-69.19, p<0.001.

4.1.5. Лекови

Извршена је дескриптивна анализа примењених лекова као и повезаност лекова и параметара поремећаја коштаног метаболизма, одн. фактора ризика за настанак остеопорозе и смањене минерализације костију.

4.1.5.1. Коришћени лекови

У студијској популацији укупно је регистровано 52 лека, из више фармакотерапијских група који су приказани у следећој табели

Табела 4.35 Коришћени лекови

Р.бр.	Лек	АТС код	Број болесника
1	Ранитидин	A02BA02	1
2	Метформин хлорид	A10BA02	4
3	Глимепирид	A10BB12	1
4	Аскорбинска киселина ампуле	A11GA01	3
5	Вит. Б6	A11HA02	2
6	Хидроксикобаламин	B03BA03	1
7	5% глукоза инф.500ml	B05BA03	13
8	Рингер	B05BB01	5
9	Манитол инф. 250ml	B05BC01	1
10	NaCl 0.9%раствор 500ml	B05XA03	11
11	Дигоксин	C01AA05	2
12	Изосорбид-5 -мононитрат	C01DA14	2
13	Метопролол	C07AB02	3
14	Бисопролол	C07AB07	5
15	Амлодипин	C08CA01	2
16	Еналаприл	C09AA02	7

4. Резултати истраживања

Р.бр.	Лек	АТС код	Број болесника
17	Квинаприл	C09AA06	1
18	Амоксицилин	J01CR02	1
19	Цефалексин	J01DB01	1
20	Азитромицин	J01FA10	1
21	Мегестрол	L02AB01	1
22	Диклофен	M01AB05	1
23	Алопуринол	M04AA01	1
24	Ацетилсалицилна киселина	N02BA01	5
25	Валпроат	N03AG01	10
26	Ламотригин	N03AX09	3
27	Бипериден	N04AA02	5
28	Хлорпромазин	N05AA01	1
29	Флуфеназин	N05AB02	1
30	Халоперидол	N05AD01	22
31	Клозапин	N05AH02	9
32	Оланзапин	N05AH03	8
33	Сулпирид	N05AL01	1
34	Рисперидон	N05AX08	17
35	Диазепам	N05BA01	23
36	Лоразепам	N05BA06	22
37	Бромазепам	N05BA08	4
38	Алпразолам	N05BA12	2
39	Нитразепам	N05CD02	2
40	Мидазолам	N05CD08	3
41	Золпидем	N05CF01	10
42	Флуоксетин	N06AB03	1
43	Пароксетин	N06AB05	1
44	Серталин	N06AB06	8
45	Миансерин	N06AX03	1
46	Тразодон	N06AX05	6
47	Митразапин	N06AX11	1
48	Венлафлаксин	N06AX16	2
49	Винпоцетин	N06BX18	1
50	Мемантин	N06DX01	1
51	Фенотерол, ипратропијум	R03AK03	1
52	Салметерол	R03AK06	1

Укупно 17 лекова (32.7%) су коришћени код 5 и више испитаника и они су приказани у следећој табели.

Табела 4.36 Користићени лекови 1

Р.бр.	Лек	АТС код	Број болесника
1.	Диазепам	N05BA01	23
2.	Халоперидол	N05AD01	22
3.	Лоразепам	N05BA06	22
4.	Рисперидон	N05AX08	17
5.	5% глюкоза инф.500ml	B05BA03	13
6.	NaCl 0.9%раствор 500ml	B05XA03	11
7.	Валпроат	N03AG01	10
8.	Золпидем	N05CF01	10
9.	Клозапин	N05AH02	9
10.	Оланзапин	N05AH03	8
11.	Серталин	N06AB06	8
12.	Еналаприл	C09AA02	7
13.	Тразодон	N06AX05	6
14.	Рингер	B05BB01	5
15.	Бисопролол	C07AB07	5
16.	Ацетилсалицилна киселина	N02BA01	5
17.	Бипериден	N04AA02	5

4.1.5.2. Лекови и социодемографске варијабле

а) Антипсихотици

У овом делу анализирани су разлике у појединим социодемографским факторима између подгрупа болесника који примају један од антипсихотика и осталих испитаника. Уопште узев, ове групе су биле хомогене, сем у случају неколико параметара у групи лечених клозапином. На основу ових резултата, могло би да се закључи да евентуалне разлике у параметрима хомеостазе калцијума код примене појединих антипсихотика не би примарно потицале од других фактора, већ од самог лека.

- Подгрупа испитаника лечених халоперидолом

У овој подгрупи није било разлике у односу на остале болеснике ни код једног испитиваног параметра.

Табела 4.37 Групна статистика

Халоперидол	N	Аритм. средина	Станд. девијација	Станд. грешка аритм. средине	
године	1.00 .00	22 23	46.9091 52.1304	11.35114 11.05395	2.42007 2.30595
висина	1.00 .00	22 23	172.9091 170.9565	9.63503 10.41624	2.06487 2.17194
тежина	1.00 .00	22 23	80.9545 80.8696	15.92087 14.54243	3.39434 3.03231
бми	1.00 .00	22 23	27.0814 27.6757	5.04491 4.58195	1.07553 .95540
дуван_год	1.00 .00	22 23	10.8636 10.4733	11.65494 12.96304	2.48484 2.70402
дуван_пак	1.00 .00	22 23	.7727 .7174	.36914 .73587	.13530 .15344
кафа_шољ	1.00 .00	22 23	2.3409 2.7733	1.33974 1.52672	.28563 .31834
вежбе_сат	1.00 .00	22 23	3.7273 3.6522	3.88136 4.23845	.82751 .88378
пубертет	1.00 .00	22 23	13.4545 13,6037	1.05633 1.43777	.22532 .29980
трудноће	1.00 .00	22 23	1.4091 1.4343	2.03912 2.33211	.43474 .43628
хоспитал	1.00 .00	22 23	2.4545 2.9130	1.56532 1.78155	.33373 .37148
t_скор	1.00 .00	10 15	-1.1000 -1.0333	.75277 .72866	.23805 .13314
z_скор	1.00 .00	22 23	-.1500 -.1326	1.28721 .67126	.27443 .13997

- Подгрупа испитаника лечених рisperидоном

У овој подгрупи није било разлике у односу на остале болеснике ни код једног испитиваног параметра.

Табела 4.38 Групна статистика

Рисперидон		N	Аритм. средина	Станд. девијација	Станд. грешка аритм. средине
године	1.00	17	49.5882	12.22221	2.96432
	.00	28	49.5714	11.07693	2.09334
висина	1.00	17	171.0000	10.38027	2.51759
	.00	28	172.4643	9.91251	1.87329
тежина	1.00	17	79.5294	16.58734	4.02302
	.00	28	81.7500	14.30003	2.70245
бми	1.00	17	27.0071	3.87249	.93922
	.00	23	27.6146	5.29317	1.00031
дуван_год	1.00	17	10.6471	12.36902	2.99993
	.00	28	10.6786	12.33199	2.33053
дуван_пак	1.00	17	.6765	.74877	.13160
	.00	28	.7857	.83254	.15734
кафа_шољ	1.00	17	2.6765	1.13111	.27433
	.00	28	2.4964	1.61371	.30496
вежбе_сат	1.00	17	3.9412	3.99172	.96313
	.00	28	3.5357	4.10494	.77576
пубертет	1.00	17	13.9412	1.63824	.39733
	.00	28	13,2357	.89679	.16948
трудноће	1.00	17	1.7059	2.31205	.56076
	.00	23	1.2500	2.10159	.39716
хоспитал	1.00	17	2.8529	1.45521	.35294
	.00	28	2.3929	1.79174	.33861
т_скор	1.00	9	-1.0333	.95131	.31710
	.00	16	-1.0750	.59498	.14874
з_скор	1.00	17	-.2235	.73103	.17730
	.00	28	-.1321	1.15600	.21846

- Подгрупа испитаника лечених клозапином

У овој подгрупи било је разлике у односу на остале болеснике код два испитивана параметра. Болесници који су узимали клозапин су мање упражњавали физичко вежбање ($t=-2,14$, $df=43$, $p=0,038$) али су имали бољу минерализацију костију, судећи по значајности разлике у скору ($t=2,73$, $df=43$, $p=0,009$).

Табела 4.39 Групна статистика

	Клозапин	N	Аритм. средина	Станд. девијација	Станд. грешка аритм. средине
године	1.00	9	43.0000	9.65660	3.21337
	.00	36	51.2222	11.30136	1.88356
висина	1.00	9	170.4444	6.00231	2.00077
	.00	36	172.2778	10.80638	1.80106
тежина	1.00	9	81.0000	11.15796	3.71932
	.00	36	80.8389	16.01745	2.66958
бми	1.00	9	28.0211	4.69687	1.56562
	.00	36	27.2261	4.33319	.30637
дуван_год	1.00	9	12.5556	13.33032	4.61011
	.00	36	10.1944	11.93271	1.98379
дуван_пак	1.00	9	.9444	.72648	.24216
	.00	36	.6944	.81309	.13551
кафа_шољ	1.00	9	2.3333	1.65831	.55277
	.00	36	2.6222	1.39921	.23320
вежбе_сат	1.00	9	1.2222	1.73730	.59577
	.00	36	4.3056	4.20081	.70014
пубертет	1.00	9	13.1111	1.05409	.35136
	.00	36	13.6389	1.29069	.21511
трудноће	1.00	9	1.0000	1.11803	.37268
	.00	36	1.5278	2.36022	.39337
хоспитал	1.00	9	3.5556	1.42400	.47467
	.00	36	24722	1.63160	.23027
т_скор	1.00	3	-.8000	.52915	.30551
	.00	22	-1.0955	.74864	.15961
з_скор	1.00	9	.6000	1.22168	.40723
	.00	36	-.3533	.86466	.14411

- Подгрупа испитаника лечених оланзапином

У овој подгрупи није било разлике у односу на остале болеснике ни код једног испитиваног параметра.

Табела 4.39 Групна статистика

Оланзапин		N	Аритм. средина	Станд. девијација	Станд. грешка аритм средине
године	1.00	8	52.7500	8.77903	3.10386
	.00	37	48.8919	11.86213	1.95012
висина	1.00	8	175.5000	11.12269	3.93247
	.00	37	171.1351	9.73014	1.59963
тежина	1.00	8	87.5000	11.48913	4.06202
	.00	37	79.4865	15.48229	2.54527
бми	1.00	8	28.7950	5.85759	2.07097
	.00	37	27.0803	4.53627	.74576
дуван_год	1.00	8	13.1250	14.37694	5.08302
	.00	37	10.1351	11.84193	1.94680
дуван_пак	1.00	8	1.0000	1.03510	.36596
	.00	37	.6892	.73929	.12154
кафа_шољ	1.00	8	3.2375	2.16983	.76717
	.00	37	2.4189	1.22198	.20089
вежбе_сат	1.00	8	2.8750	4.45413	1.57477
	.00	37	3.3649	3.96626	.65205
пубертет	1.00	8	13.0000	.00000	.00000
	.00	37	"13,6436	1.35843	.22333
трудноће	1.00	8	.7500	2.12132	.75000
	.00	37	1.5676	2.17997	.35833
хоспитал	1.00	8	2.8750	2.16712	.76619
	.00	37	2.6486	1.58493	.26056
т_скор	1.00	6	-.7167	.62743	.25615
	.00	19	-1.1684	.73262	.16807
з_скор	1.00	8	-.2000	.64587	.22835
	.00	37	-.1595	1.07741	.17712

б) Остали лекови

Употреба осталих лекова није била статистички значајна са варијаблама које су у вези са факторима ризика или самом појавом деминерализације костију одн. остеопорозе, остеопеније или вредностима т и з скорa. Статистички чешћа асоцијација је забележена код примене еналаприла у групи менопаузних жена, али сам еналаприл није био у значајној повезаности ни са једним од релевантих фактора које се тичу метаболизма калцијума или коштаног ткива.

4.1.6. Закључак

Сагледавајући све варијабле симултано и према преовладавајућој учесталости односно вредностима, може се идентификовати типични социодемографски профил испитаника у студији.

Заступљеност мушкараца и жена је била подједнака, животне доби су у подмаклој петој деценији, живе у урбаној средини, имају средњешколско образовање, незапослени су, пуше једну паклицу дувана дневно, скоро 10 година, конзумирају две шољице кафе на дан, живе у комфорним стамбеним условима и добро се хране, изузимајући ретку конзумацију рибљих намирница.

Већином не болују од обољења која су удружена са остеопорозом и не узимају лекове који предиспонирају тај поремећај. Већина је физички активна, око 3-4 сата дневно. Пубертет је наступио на време, у периоду од 13-14 година, а жене су, пре менопаузе, имале просечно 1-2 трудноће. Ипак, око трећине има смањену минералну коштану густину, претежно у делу остеопеничних вредности остеодензитометријских скорова.

Од свих социодемографских параметара, присуство менопаузе, која је у просеку наступила у другој половини пете деценије, има доминантан утицај на присуство смањене коштане густине. Поред дувана, други предиспонирајући фактори су старија животна доб и каснији настанак пубертета а код жена учестале трудноће. Поменути фактори ризика пре делују удружено, него сваки засебно у процесу постепене деплеције коштаног матрикса.

Испитаник је био 2-3 пута хоспитализован од основне менталне болести и узима, у просеку, 5 лекова, од чега су 3 из групе психонеурофармака. На почетку студије, ни један од тих лекова није био значајно удружен са поремећајима минерализације костију или факторима ризика за настанак остеопеније или остеопорозе.

4.2. Утицај антипсихотика на концентрацију калцијума у крви

Подаци о концентрацији калцијума током студије су анализирани као апсолутне вредности и као промена у односу на почетну (базалну) вредности. Као нормални референтни ранг узете су вредности од 2.1-2.6 mmol/L.

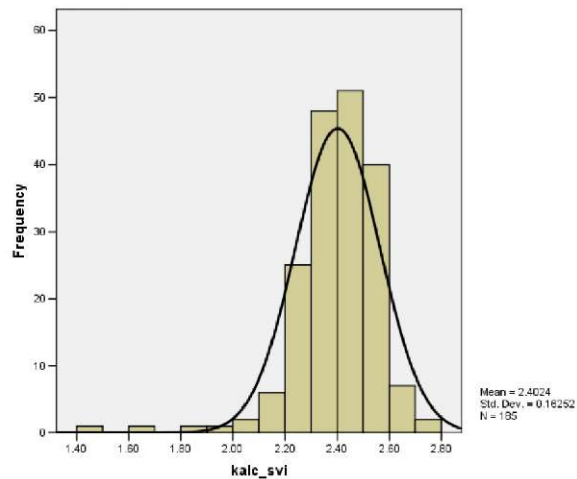
4.2.1. Анализа апсолутних вредности калцијума у крви

У студији је испитан утицај антипсихотика на вредности калцијума у крви, током укупно 5 мерења, од чега је први узорак крви прикупљен пре узимања лека. Уопште узев, средње вредности калцемије су биле у референтним границама али је ипак током лечења дошло до статистички значајне разлике у вредностима у пет различита времена ($F=2.92$, $df=4$, $p=0.023$). Статистички значајна разлика је уочена између вредности у првом насупротив другом ($t=2.14$, $df=85$, $p=0.035$), трећем ($t=2.03$, $df=81$, $p=0.046$) и посебно петом мерењу ($t=3.58$, $df=68$, $p=0.001$) као и између вредности у четвртом и петом мерењу ($t=2.23$, $df=58$, $p=0.029$).

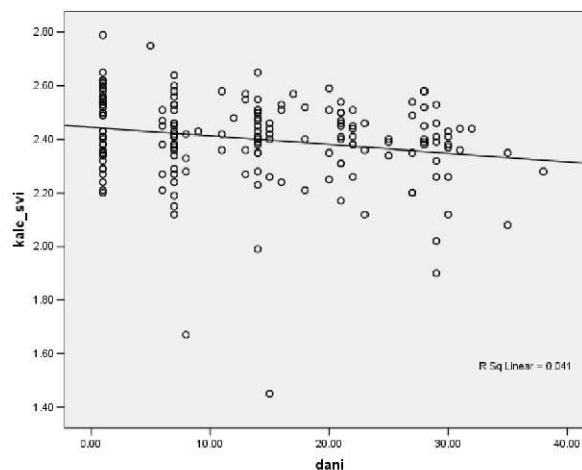
Табела 4.40 Дескриптивни резултати концентрације калцијума током студије

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
калцијум1	45	2.20	2.79	2.4611	.13282
калцијум2	42	1.67	2.75	2.3905	.17385
калцијум3	38	1.45	2.65	2.3855	.20427
калцијум4	35	2.12	2.59	2.4094	.10415
калцијум5	25	1.90	2.58	2.3324	.16277

Анализа дистрибуције свих расположивих вредности калцијума у крви током студије указује да је њихова расподела била непараметарска (Kolmogorov-Smirnov $Z=1.68$, $p=0.007$), нагињући ка нижим концентрацијама, иако расподеле вредности за сваку од појединачних временских периода (1-5) јесу биле нормалне. Средња вредност калцемије из укупно 185 узорака је била 2.402 ± 0.163 mM. Између вредности калцијума у крви и времена узимања узорка током студије (од почетка лечења), регистрована је блага, али статистички значајна негативна корелација (Pearson $r^2=-0.203$, $p=0.006$) али и негативна линеарна регресија ($F=7.87$, $df=1$, $p=0.006$).



Слика 4.1 Расподела вредности калцијума у крви у свим узорцима



Слика 4.2 Вредности калцијума у крви у односу на време узорковања (у данима, од почетка лечења)

У укупно 6 мерења је забележена хипокалцемија (код шест болесника), а у 9 хиперкалцемија (код 8 болесника). Сви болесници код којих је регистрована хипокалцемија на почетку лечења су имали нормалне вредности. С друге стране, код шест болесника на почетку лечења су забележене вредности калцијума изнад референтних. Код троје је касније дошло до нормокалцемије, код једног до хипокалцемије, а код једног до повећања вредности калцијума у крви. Двоје болесника који су на почетку имали нормокалцемију, а касније хиперкалцемију су лечени респеридоном.

4.2.1.1. Вредности калцијума код болесника лечених халоперидолом

Код укупно 17 болесника лечених халоперидолом су добијене почетне вредности калцијума. Током времена, није било статистички значајне разлике у концентрацијама калцијума у крви код ове групе болесника ($F=1.069$, $df=4$, $p=0.380$). Вредности калцијума су биле дистрибуиране по типу нормалне расподеле у појединачним

временским периодима (по недељама) али је у расподели свих вредности свеукупно дошло до одступања (Колмогоров-Смирнов $Z=1.518$, $p=0.020$). У три мерења је забележена хипокалцемија, а у пет хиперкалцемија.

Табела 4.41 Дескриптивне вредности калцијума у крви код особа лечених халоперидолом

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
калцијум1	17	2.20	2.65	2.4747	.13657
калцијум2	15	1.67	2.75	2.4233	.24008
калцијум3	12	1.45	2.57	2.3467	.30107
калцијум4	11	2.31	2.54	2.4432	.07910
калцијум5	7	2.02	2.53	2.3314	.18872

4.2.1.2. Вредности калцијума код болесника лечених клозапином

Код укупно 9 болесника лечених клозапином су добијене почетне вредности калцијума. Током времена, није било статистички значајне разлике у концентрацијама калцијума у крви код ове групе болесника ($F=0.686$, $df=4$, $p=0.606$). Вредности калцијума су биле дистрибуиране по типу нормалне расподеле, како у појединачним временским периодима, тако и свеукупно (Колмогоров-Смирнов $Z=0.720$, $p=0.677$). Само у једном узорку је забележена хиперкалцемија док хипокалцемија није регистрована.

Табела 4.42 Дескриптивне вредности калцијума код особа лечених клозапином

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
калцијум1	9	2.24	2.62	2.4567	.12349
калцијум2	8	2.19	2.56	2.3888	.10921
калцијум3	8	2.24	2.53	2.4033	.09418
калцијум4	8	2.26	2.52	2.4313	.08509
калцијум5	5	2.26	2.44	2.3840	.07092

4.2.1.3. Вредности калцијума код болесника лечених оланзапином

Код укупно 8 болесника лечених оланзапином су добијене почетне вредности калцијума. Током времена, није било статистички значајне разлике у концентрацијама калцијума у крви код ове групе болесника ($F=1.672$, $df=4$, $p=0.183$). Вредности калцијума су биле дистрибуиране по типу нормалне расподеле, како у појединачним временским периодима, тако и свеукупно (Колмогоров-Смирнов $Z=0.735$, $p=0.652$). У укупно 3 узорка је забележена хипокалцемија, а у једном хиперкалцемија.

Табела 4.43 Дескриптивне вредности калцемије код особа лечених оланзапином

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
калцијум1	8	2.27	2.79	2.4733	.15905
калцијум2	8	2.12	2.53	2.3425	.13112
калцијум3	7	1.99	2.51	2.3036	.13479
калцијум4	6	2.20	2.51	2.3750	.10950
калцијум5	6	1.90	2.53	2.2667	.23594

4.2.1.4. Вредности калцијума код болесника лечених рисперидоном

Код укупно 17 болесника лечених рисперидоном су добијене почетне вредности калцијума. Током времена, није било статистички значајне разлике у концентрацијама калцијума у крви код ове групе болесника ($F=0.894$, $df=4$, $p=0.472$). Вредности калцемије у појединачним временским периодима биле су дистрибуиране по типу нормалне расподеле, као и свеукупно (Колмогоров-Смирнов $Z=0.577$, $p=0.893$). У три узорка је забележена хиперкалцемија, а ни у једном хипокалцемија.

Табела 4.44 Дескриптивне вредности калцијума код особа лечених рисперидоном

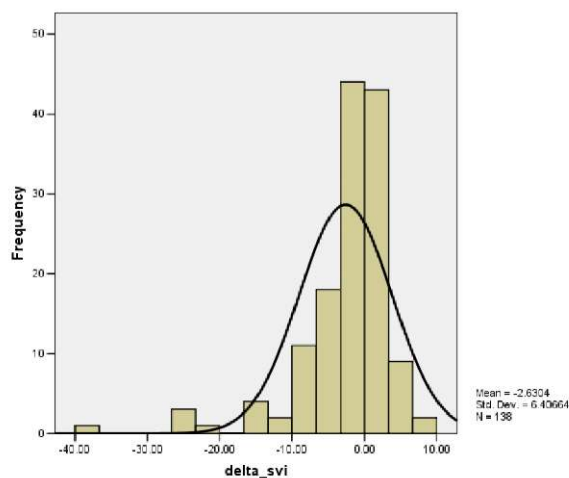
	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
калцијум1	17	2.21	2.62	2.4541	.12268
калцијум2	16	2.15	2.60	2.4056	.12628
калцијум3	16	2.23	2.65	2.4444	.12116
калцијум4	15	2.12	2.59	2.4060	.11957
калцијум5	9	2.20	2.58	2.3756	.11674

4.2.2. **Анализа вредности промене концентрације калцијума у односу на почетак лечења**

Током лечења уочене су значајне варијације у промени концентрације калцијума у крви у односу на базалну (почетну) вредност. Код појединих болесника је дошло до смањења вредности, максимално до 38.6%, док је код других дошло до повећања, максимално до 7.7% у односу на почетну концентрацију. Уочено је одступање података од нормалне расподеле у другој недељи лечења (Колмогоров-Смирнов $Z=1.492$, $p=0.034$) и код свих података, свеукупно (Колмогоров-Смирнов $Z=1.980$, $p=0.001$). Између недеља, није било значајне разлике у промени калцемије у односу на базалну вредност ($F=0.745$, $df=3$, $p=0.527$).

Табела 4.45 Дескриптивне вредности промене концентрације калцијума у односу на почетак лечења

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
промена1	40	-24.10	5.00	-2.8975	5.96651
промена2	38	-38.60	7.70	-2.9974	7.66076
промена3	35	-15.90	7.70	-1.2800	4.60989
промена4	25	-23.80	5.00	-3.5360	7.21266
промена сви	138	-38.60	7.70	-2.6304	6.40664

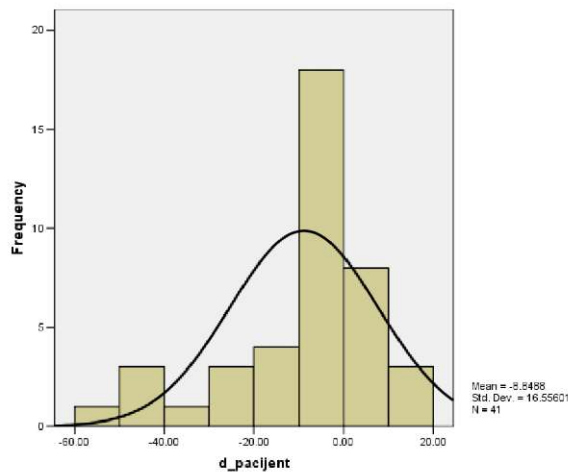


Слика 4.3 Учесталост расподеле свих појединачних вредности промене концентрације калцијума

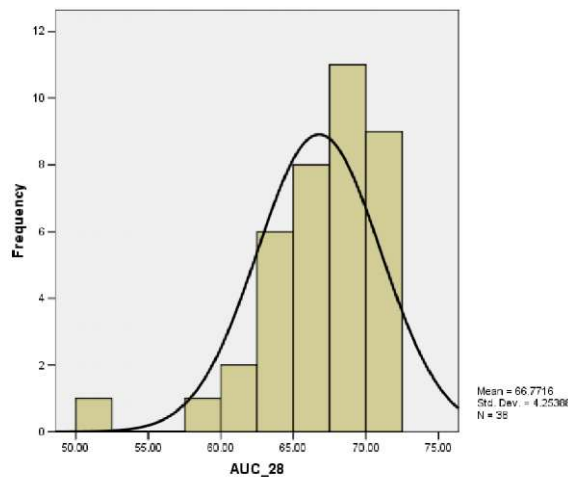
Од укупно 138 вредности промене калцемије, у 84 случаја је забележено снижење концентрације, а у 54 повећање, при чему је оваква разлика у расподели била статистички значајна ($\chi^2=6.522$, $df=1$, $p=0.011$). Све укупно, промена калцемије је била негативна, око 9% у односу на базалну вредност, а максимално снижење је било за око 50%. Средње вредности промене концентрације калцијума код 41 болесника и површине испод криве концентрација калцијума су приказани у табели. Расподела појединачних вредности оба параметра (сума промене, AUC) је била, свеукупно анализирано, нормална.

Табела 4.46 Промена калцемије и AUC код појединачних болесника

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
AUC	38	33.01	85.66	65.1926	12.04953
AUC_23	38	50.23	72.37	66.7716	4.25388
Промена пацијент	41	-50.40	18.10	-8.8488	16.55601



Слика 4.4 Расподела појединачних вредности укупне промене концентрације калцијума код појединачних болесника



Слика 4.5 Расподела појединачних вредности AUC концентрације калцијума код појединачних болесника

4.2.2.1. Вредности промене калцијума код болесника лечених халоперидолом

Код болесника који су лечени халоперидолом, у просеку, је с почетком дошло до пада вредности, а касније до повећања концентрације калцијума у односу на базални ниво у крви, да би на крају дошло поново до повећања. Највеће снижење је било -38.6%, а највећи пораст концентрација 5.6%. Расподела свих појединачних вредности промена, по недељама је била нормална, али је збирно одступала од те расподеле (Колмогоров-Смирнов $Z=1.872$, $p=0.002$). Од укупно 43 вредности промене калцемије, 23 је било снижења (негативна промена), а 20 повишења (позитивна промена), али разлика није била значајна ($\chi^2=0.209$, $df=1$, $p=0.647$). Средња вредност магнитуде свеукупне промене код поједначних болесника је била $-2.47 \pm 8.26\%$.

Табела 4.47 Вредности промене концентрације калцијума код болесника лечених халоперидолом, у односу на почетне концентрације

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
промена1	13	-24.10	5.00	-2.0923	7.38506
промена2	12	-38.60	5.60	-4.6667	11.23536
промена3	11	-4.20	4.70	.1182	2.53449
промена4	7	-23.00	3.40	-3.5000	10.14708
промена сви	43	-38.60	5.60	-2.4744	8.26052
AUC	12	43.94	7524	64.7750	10.19316
AUC_28	12	50.23	72.37	65.9817	6.11088
Промена пацијент	14	43.70	15.10	-7.5929	18.60432

У односу на болеснике који су лечени другим антипсихотицима (клозапин, оланзапин или рисперидон), није било статистички значајне разлике у појединачним вредностима промене концентрације калцијума, како свих вредности, тако и збирних вредности према појединачним болесницима, а ни према АУС. Учесталост броја болесника са позитивном или негативном променом калцемије, а који су примали халоперидол није била значајно различита у односу на друге болеснике.

4.2.2.2. Вредности промене калцемије код болесника лечених клозапином

У групи болесника лечених клозапином, дошло је већином до пада концентрације калцијума у односу на вредности пре почетка лечења. Највеће снижење је износило - 5.90% а највећи пораст 4.7%. Просечно, у првој недељи долази до највећег, а у трећој до најмањег снижења калцемије. Све вредности су, по недељама и свеукупно, биле дистрибуиране по нормалној расподели, а средња вредност свих промена је била негативна, -1.05 +/- 2.79% (n=29).

Табела 4.48 Вредности промене концентрације калцијума код болесника лечених клозапином, у односу на почетне концентрације

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
промена1	8	-5.10	1.70	-1.9000	2.81526
промена2	8	-3.60	1.70	-1.0375	1.76671
промена3	8	-4.70	4.70	-.1125	3.49957
промена4	5	-5.90	1.70	-1.1400	3.27460
промена сви	29	-5.90	4.70	-1.0517	2.79548
AUC	8	49.88	75.87	65.3975	9.30974
AUC_28	8	62.53	70.75	67.5763	2.51493
Промена пацијент	8	-16.80	8.30	-3.8250	9.16496

У групи болесника лечених клозапином ниједна од поменутих средњих вредности појединачних промена, није била статистички значајно различита у односу на вредности код других болесника који су примали остале антипсихотике. Учесталост броја болесника са позитивном или негативном променом калцемије а који су примали халоперидол није била значајно различита у односу на друге болеснике.

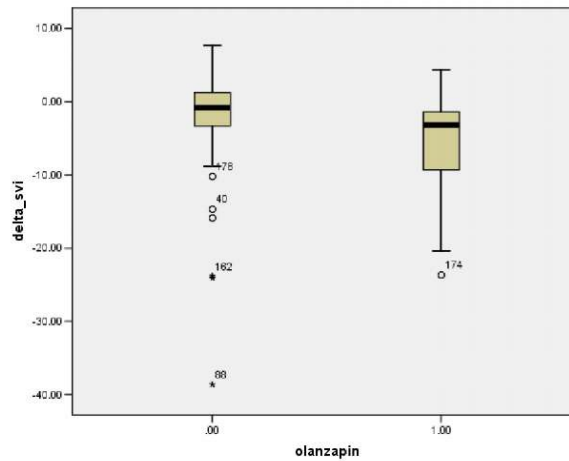
4.2.2.3. Вредности промене калцемије код болесника лечених оланзапином

У групи болесника лечених оланзапином, дошло је, у просеку, до благог пада концентрације калцијума у односу на вредности пре почетка лечења. Највеће снижење је износило 23.7% а највећи пораст 4.40%. Просечно, у четвртој недељи долази до највећег пада концентрације калцијума (за око 7.5%). Све вредности су, по недељама и свеукупно, биле дистрибуиране по нормалној расподели, а средња вредност свих промена је била негативна, $-5.8 \pm 6.83\%$ ($n=27$).

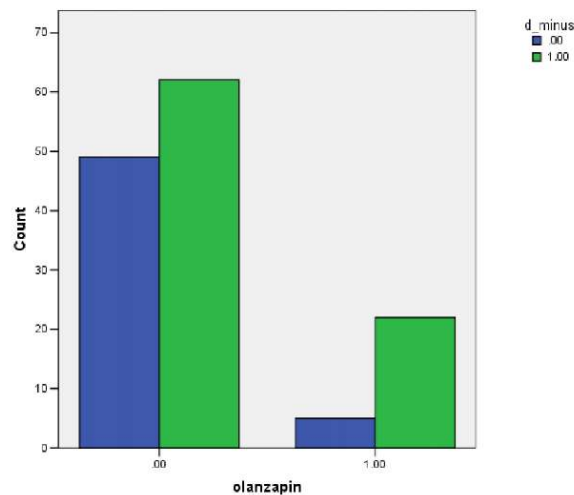
Табела 4.49 Вредности промене концентрације калцијума код болесника лечених оланзапином, у односу на почетне концентрације

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
промена1	8	-14.70	2.60	-5.2750	6.31252
промена2	7	-20.40	-2.00	-7.4714	6.94519
промена3	6	-12.00	4.40	-2.9167	5.39653
промена4	6	-23.70	.00	-7.4333	3.75173
промена сви	27	-23.70	4.40	-5.8111	6.83263
AUC	7	34.36	83.48	67.6714	16.04079
AUC28	7	61.30	70.68	65.3757	3.90203
Промена пацијент	S	-50.40	-3.80	-19.6125	18.57244

У групи болесника лечених оланзапином поменута средња вредности свих појединачних промена, $-5.8 \pm 6.83\%$ ($n=27$) је била статистички значајно већа у односу на вредности код других болесника који су примали остале антипсихотике ($-1.86 \pm 6.08\%$, $n=111$). Другим речима, снижење калцемије је било веће него код осталих неуролептика, заједно ($t=-2.96$, $df=23$, $p=0.04$). Средња вредности суме укупних промена, по пацијенту, је била значајно нижа (-19.61 ± 18.57) у односу на остале лекове, заједно (6.23 ± 15.20) ($t=-2.19$, $df=39$, $p=0.39$). Свеукупни број снижења калцемије (22/27) био је статистички значајно већи него код осталих антипсихотика заједно (62/111) ($\chi^2=5.99$, $df=1$, $p=0.014$; $OR=3.48$, $1.23-9.84$). Сви пацијенти који су примали оланзапин имали су снижење калцемије, али због малог броја болесника ($n=8$) ова разлика није достигла статистичку значајност.



Слика 4.6 Вредности промене калцемије у односу на почетну концентрацију у групи која је примала оланзапин, у односу на све друге антипсихотике



Слика 4.7 Број свих вредности са снижењем калцемије у групи која је примала оланзапин у односу на друге антипсихотике, заједно

4.2.2.4. Вредности промене калцемије код болесника лечених респеридоном

У групи болесника лечених респеридоном, дошло је у просеку до врло благог пада концентрације калцијума у односу на вредности пре почетка лечења. Највеће снижење је износило 15.9% а највећи пораст 7.7%. Просечно, у првој недељи долази до највећег пада концентрације калцијума за око 2%. Све вредности су, по недељама и свеукупно, биле дистрибуиране по нормалној расподели, а средња вредност свих промена је била негативна, $-1.498 \pm 4.406\%$ ($n=56$).

Табела 4.50 Вредности промене концентрације калцијума код болесника лечених рисперидоном, у односу на почетне концентрације

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
промена1	16	-1470	3.40	-2.1125	5.08709
промена2	16	-6.30	7.70	-.5938	3.66815
промена3	15	-15.90	7.70	-1.7400	5.28026
промена4	9	-3.90	5.00	-1.6111	2.90062
промена сви	56	-15.90	7.70	-1.4982	4.40613
AUC	16	33.01	85.66	63.4044	12.76554
AUC28	16	63.01	71.89	67.9325	2.83832
Промена пацијент	16	-36.10	18.10	-5.2375	12.70427

У групи болесника лечених рисперидоном поменути негативна средња вредности свих појединачних промена, $-1.498 \pm 4.406\%$ ($n=56$) није била статистички значајно нижа у односу на вредности код других болесника који су примали остале антипсихотике ($-3.4 \pm 7.4\%$, $n=82$). У односу на болеснике који су лечени другим антипсихотикама (клозапин, оланзапин или халоперидол), није било статистички значајне разлике у појединачним вредностима промене ни других упоређиваних параметара. Учесталост броја болесника са позитивном или негативном променом калцемије а који су примали рисперидон није била значајно различита у односу на друге болеснике.

4.2.3. Анализа у подгрупама болесника са свеукупним снижењем и свеукупним повећањем концентрација калцијума у крви

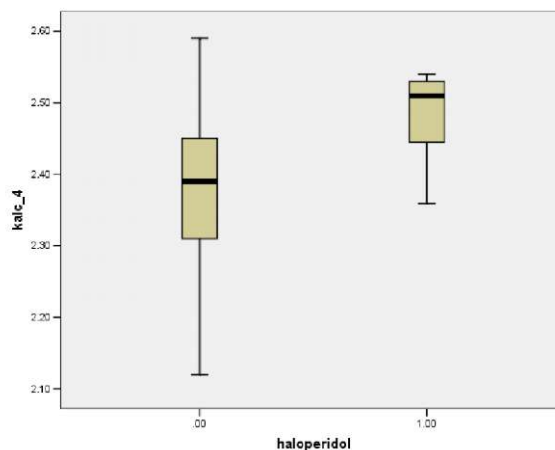
У последњем делу анализе, укупна студијска популација је подељена у две подгрупе, на болеснике код којих је дошло до свеукупног пада вредности калцијума (нето негативан збир свих појединачних промена у односу на почетне концентрације) и болеснике код којих је дошло до свеукупног пораста вредности калцијума (нето позитиван збир свих појединачних промена у односу на почетне концентрације).

У првој подгрупи је било 30 болесника, а апсолутне вредности калцемије, њихове промене у односу на почетак и AUC су приказани у табели. Уопште узев, сви параметри су били дистрибуирани према нормалном типу расподеле појединачних података, сем три: збирни подаци калцемије свих узорака ($z=1.523$, $p=0.019$), промена калцемије после друге недеље ($z=1.452$, $p=0.30$) и збирни подаци промене свих узорака ($z=1.862$, $p=0.02$). Укупно је 9 болесника узимало халоперидол, 6 клозапин, 8 оланзапин, 11 рисперидон а 5 је узимало комбинацију два антипсихотика.

Табела 4.51 Дескриптивни подаци у подгрупи болесника са падом вредности калцемије

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
калцијум1	30	2.20	2.79	2.4797	.13438
калцијум2	30	1.67	2.58	2.3620	.18131
калцијум3	28	1.45	2.65	2.3779	.23318
калцијум4	25	2.12	2.59	2.4028	.11440
калцијум5	19	1.90	2.58	2.3153	.18225
калцијум сви	132	1.45	2.79	2.3931	.17930
промена1	29	-24.10	2.60	-4.8931	5.84048
промена2	28	-38.60	2.70	-4.7036	3.11443
промена3	25	-15.90	4.40	-2.8280	4.36239
промена4	19	-23.80	1.20	-5.3316	7.27273
промена сви	101	-38.60	4.40	-4.4119	6.50354
AUC	28	33.01	33.43	63.4561	12.67276
AUC_23	28	50.23	72.37	66.5550	4.83294
Промена пацијент	30	-50.40	-.40	-14.3367	15.11369

Код болесника у овој подгрупи који су били лечени халоперидолом ($n=8$), у односу на остале испитанике ($n=18$), забележене су статистички значајне разлике средње вредности промена концентрација калцијума у крви у четвртој недељи (2.48 ± 0.07 vs 2.37 ± 0.11 ; $t=2.28$, $df=23$, $p=0.032$). У основи, у овој подгрупи су забележене више вредности него код особа лечених осталим антипсихотикима. У осталим параметрима није било статистичке разлике ни код особа које су узимале халоперидол, а ни у подгрупама болесника који су узимали клозапин, оланзапин или рисперидон у односу на друге антипсихотике.



Слика 4.8 Вредности калцемије у подгрупи болесника са укупним снижењем, а који су лечени халоперидолом у односу на остале антипсихотике

У другој подгрупи је било 11 болесника, а апсолутне вредности калцемије, њихове промене у односу на почетак и AUC су приказани у табели. Уопште узев, сви параметри су били дистрибуирани према нормалном типу расподеле појединачних података. Укупно је 5 болесника узимало халоперидол, 2 клозапин, 5 рисперидон а 1 је узимао комбинацију два антипсихотика (разлике у учесталости нису биле статистички значајне). Пацијенти у овој подгрупи нису узимали хлорпромазин и оланзапин. У овој подгрупи болесника није забележена статистички значајна разлика ни у једном параметру, без обзира на даљу категоризацију према датом антипсихотику. Другим речима, између појединих лекова није било значајне разлике.

Табела 4.52 Дескриптивни подаци испитиваних варијабли у подгрупи болесника код којих је дошло до збирног повећања калцемије

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
калцијум1	11	2.21	2.62	2.3891	.11397
калцијум2	11	2.28	2.75	2.4455	.12887
калцијум3	10	2.26	2.52	2.4070	.08795
калцијум4	10	2.31	2.58	2.4260	.07516
калцијум5	6	2.32	2.46	2.3867	.05423
калцијум сви	48	2.21	2.75	2.4131	.09842
промена1	11	1.20	5.00	2.3636	1.15349
промена2	10	-2.80	7.70	1.7300	3.05279
промена3	10	-.30	7.70	2.5900	2.49731
промена4	6	-3.30	5.00	2.1500	2.87106
промена сви	37	-3.30	7.70	2.2324	2.34569
AUC	10	49.88	85.66	70.0550	8.91340
AUC_2В	10	64.25	71.09	67.3730	1.94066
Промена пацијент	11	.80	18.10	7.48318	5.71119

Почетне (базалне) концентрације калцијума у крви у групи болесника код којих је током студије дошло до свеукупног тренда њиховог снижавања (2.48 ± 0.13) су биле нешто веће него код болесника код којих је током студије дошло до свеукупног тренда њиховог повећавања (2.39 ± 0.11) али та разлика није достигла статистичку значајност ($t=1.985$, $df=39$, $p=0.054$). Дакле, током лечења антипсихотика у нашој студији код око 3/4 болесника је дошло до снижавања концентрација калцијума, а код око 1/4 до повећања тако да се концентрације калцијума између ове две подгрупе, после 4 недеље терапије, уравнотежују.

4.3. Утицај антипсихотика на концентрацију паратиреоидног хормона у крви

Подаци о концентрацији PTH током студије су анализирани као апсолутне вредности и као промена у односу на почетну (базалну) вредности. Као нормални референтни ранг узете су вредности од 8.0-76.0 nmol/L.

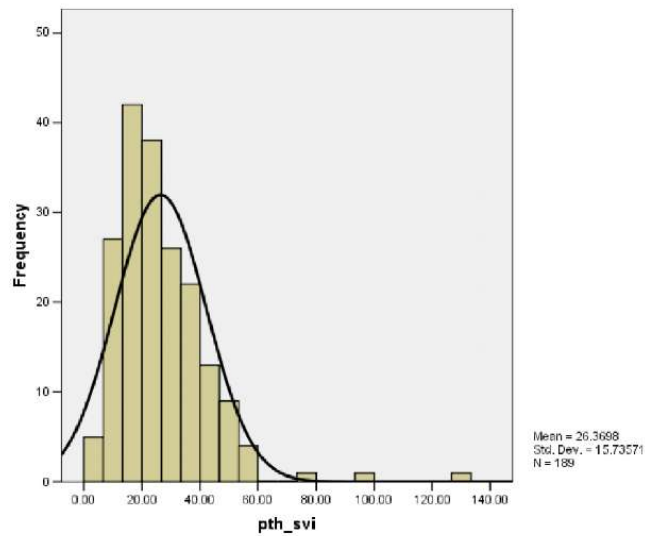
4.3.1. Анализа апсолутних вредности PTH у крви

У студији је испитан утицај антипсихотика на вредности паратиреоидног хормона (PTH) у крви, током укупно 5 мерења, од чега је први узорак крви прикупљен пре узимања лека. Уопште узев, средње вредности PTH су биле у референтним границама и није било статистички значајне разлике у вредностима у пет различитих времена ($F=0.536$, $df=4$, $p=0.709$). Код два болесника на почетку лечења је детектован хипопаратиреодизам (вредности PTH 5.4 и 7.0), а код једног хиперпаратиреодизам (130.0). Сва три болесника су касније лечени рисперидоном.

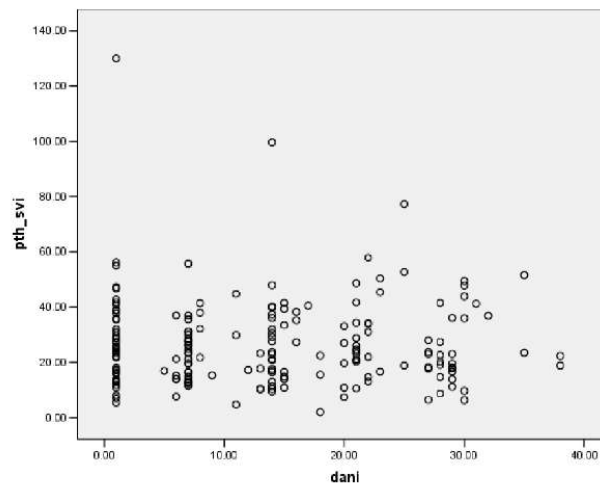
Табела 4.53 Дескриптивни резултати концентрације PTH током студије

	N	Вредност	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
PTH1	45	124.60	5.40	130.00	23.3773	20.00533
PTH2	41	51.00	4.70	55.70	23.5390	10.95032
PTH3	40	97.70	2.00	99.70	26.5500	16.63869
PTH4	37	71.00	6.30	77.30	27.1351	15.63003
PTH5	26	45.20	6.40	51.60	25.9923	12.67444

Анализа дистрибуције свих расположивих вредности PTH у крви током студије указује да је њихова расподела била непараметарска (Колмогоров-Смирнов $Z=1.41$, $p=0.038$), нагињући ка нижим концентрацијама, иако расподеле вредности за сваку од појединачних временских периода (1-5) јесу биле нормалне. Средња вредност PTH из укупно 189 узорака је била 26.4 ± 15.7 . Између вредности PTH у крви и времена узимања узорка током студије (од почетка лечења), није било статистички значајне корелације (Pearson $r^2=0.007$, $p=0.926$).



Слика 4.9 Расподела вредности концентрације РТН у крви у свим узорцима



Слика 4.10 Вредности концентрације РТН у крви у односу на време узорковања (у данима, од почетка лечења)

Код болесника који су на почетку имали вредности концентрације РТН испод доње границе референтног ранга (мање од 8.0), дошло је до даљег смањења (са 7.0 на 4.7, 2.0, 6.3) или нормализације концентрације овог хормона (са 5.4 на 13.0, 10.4, 14.7), али је код болесника са граничном вредношћу концентрације овог хормона а који је лечен респеридоном дошло до опадања концентрације РТН (са 8.0 на 7.6, 10.3, 7.4, 6.4). Свеукупно, укупан број вредности РТН испод доње границе референтног ранга је повећан на 8. Код болесника који је на почетку имао повишене вредности концентрације РТН, уз терапију респеридоном дошло је до смањења (са 130.0 на 37.0, 99.7, 33.1, 28.0), док је код другог болесника са нормалним почетним вредностима, уз лечење комбинацијом халоперидола и хлорпромазина, у једном мерењу дошло до повећања концентрације РТН изнад референтних вредности (са 41.7 на 29.8, 22.5, 77.3, 36.9). Свеукупно, укупан

број вредности концентрације РТН изнад референтних (у области хиперпаратиреозиса) је повећан на 3.

4.3.1.1. Вредности РТН код болесника лечених халоперидолом

Код укупно 17 болесника лечених халоперидолом су добијене почетне вредности РТН. Током времена, није било статистички значајне разлике у концентрацијама РТН у крви код ове групе болесника ($F=0.493$, $df=4$, $p=0.741$). Вредности РТН су биле дистрибуиране по типу нормалне расподеле, како у појединачним временским периодима, тако и свеукупно (Колмогоров-Смирнов $Z=0.832$, $p=0.493$). Ни код једног болесника није дошло до појаве концентрација РТН у опсегу хипопаратиреозиса, а само код једног болесника који је на почетку имао нормалну вредност овог хормона (лечен и хлорпромазином), забележена је једна вредност изнад референтног ранга (77.3).

Табела 4.54 Дескриптивне вредности РТН код особа лечених халоперидолом

	N	Вредност	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
РТН1	17	42.10	12.90	55.00	27.6824	13.16459
РТН2	15	33.20	11.60	44.80	23.5333	9.42176
РТН3	13	29.60	10.90	40.50	25.2154	9.71338
РТН4	12	66.70	10.60	77.30	29.9750	17.42178
РТН5	8	36.70	11.20	47.90	26.3750	13.72191

4.3.1.2. Вредности РТН код болесника лечених клозапином

Код укупно 9 болесника лечених клозапином су добијене почетне вредности РТН. Током времена, није било статистички значајне разлике у концентрацијама РТН у крви код ове групе болесника ($F=0.796$, $df=4$, $p=0.537$). Вредности РТН су биле дистрибуиране по типу нормалне расподеле, како у појединачним временским периодима, тако и свеукупно (Колмогоров-Смирнов $Z=0.429$, $p=0.969$). Ни код једног болесника није дошло до појаве концентрација РТН испод или изнад референтног ранга.

Табела 4.55 Дескриптивне вредности РТН код особа лечених клозапином

	N	Вредност	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
РТН1	9	44.20	11.90	56.10	23.8773	13.40772
РТН2	7	26.40	11.60	38.00	22.5857	9.54541
РТН3	8	30.60	10.90	41.50	28.4125	11.00733
РТН4	8	38.80	19.10	57.90	31.8125	11.78249
РТН5	4	19.50	16.60	36.10	27.2000	10.31859

4.3.1.3. Вредности РТН код болесника лечених оланзапином

Код укупно 8 болесника лечених оланзапином су добијене почетне вредности РТН. Током времена, није било статистички значајне разлике у концентрацијама РТН у крви

код ове групе болесника ($F=0.210$, $df=4$, $p=0.931$). Вредности РТН су биле дистрибуиране по типу нормалне расподеле, како у појединачним временским периодима, тако и свеукупно (Колмогоров-Смирнов $Z=0.565$, $p=0.907$). Ни код једног болесника није дошло до појаве концентрација РТН испод или изнад референтног ранга.

Табела 4.56 Дескриптивне вредности РТН код особа лечених клозапином

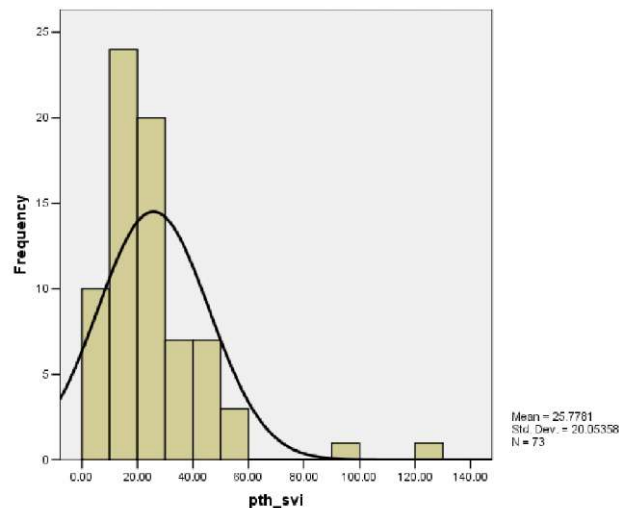
	N	Вредност	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
РТН1	8	29.60	13.10	42.70	26.3125	11.60596
РТН2	8	28.80	12.60	41.40	26.3375	10.53813
РТН3	8	38.50	9.50	48.00	28.5250	13.66766
РТН4	7	30.80	13.10	43.90	25.7143	10.20023
РТН5	7	41.90	9.70	51.60	23.0000	13.32908

4.3.1.4. Вредности РТН код болесника лечених рисперидоном

Код укупно 17 болесника лечених рисперидоном су добијене почетне вредности РТН. Током времена, није било статистички значајне разлике у концентрацијама РТН у крви код ове групе болесника ($F=0.502$, $df=4$, $p=0.734$). Међутим, иако су вредности РТН у појединачним временским периодима биле дистрибуиране по типу нормалне расподеле, свеукупно су статистички значајно одступале од ње, нагињући према нижим вредностима (Колмогоров-Смирнов $Z=1.537$, $p=0.018$). Као што је поменуто, вредности РТН у области хипопаратиреоидизма, забележене су првенствено у овој групи болесника. Уопште узев, најниже вредности РТН у крви су управо пронађене код болесника лечених рисперидоном.

Табела 4.57 Дескриптивне вредности РТН код особа лечених рисперидоном

	N	Вредност	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
РТН1	17	124.60	5.40	130.00	30.8706	28.33310
РТН2	16	51.00	4.70	55.70	21.8000	12.30572
РТН3	16	97.70	2.00	99.70	26.7250	23.35127
РТН4	15	46.40	6.30	52.70	22.9533	15.85739
РТН5	9	43.10	6.40	49.50	26.2556	12.79171



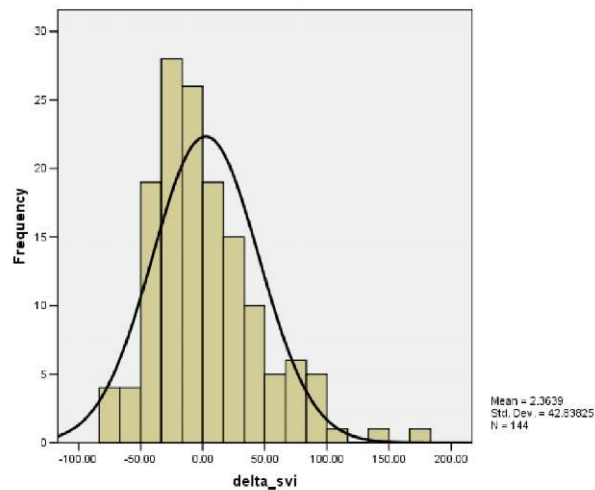
Слика 4.11 Расподела вредности РТН у крви у свим узорцима болесника лечених ризперидоном

4.3.2. Анализа вредности промене концентрације РТН у односу на почетак лечења

Током лечења уочене су значајне варијације у промени концентрације РТН у крви у односу на базалну (почетну) вредност. Код појединих болесника је дошло до смањења вредности, максимално до 78.5%, док је код других дошло до повећања, максимално до 172.2% у односу на почетну концентрацију. Уопште узев, уочена је нормална расподела вредности промена, како по времену узимања узорака (недеље лечења), тако и свеукупних података. Није било статистички значајне разлике у вредности промене концентрације РТН имајући у виду појединачне недеље од почетка лечења ($F=0.424$, $df=3$, $p=0.238$).

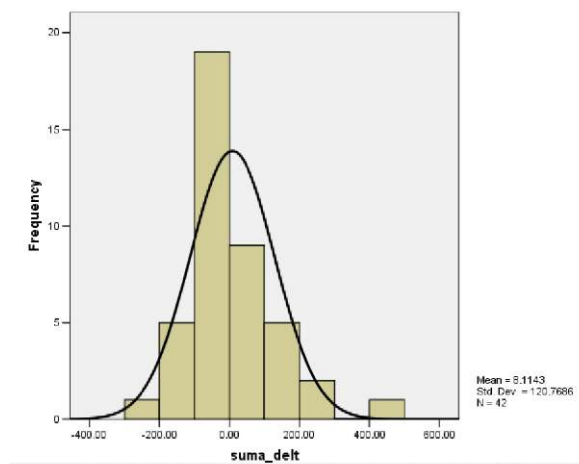
Табела 4.58 Дескриптивне вредности промене концентрације РТН у односу на почетак лечења

	N	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
промена1	41	-71.50	140.70	-3.3585	39.46316
промена2	40	-71.40	92.60	2.1825	41.74503
промена3	37	-74.50	172.20	14.0324	52.05550
промена4	26	-78.50	71.00	-4.9385	32.76863
промена сви	144	-78.50	172.20	2.3639	42.83825

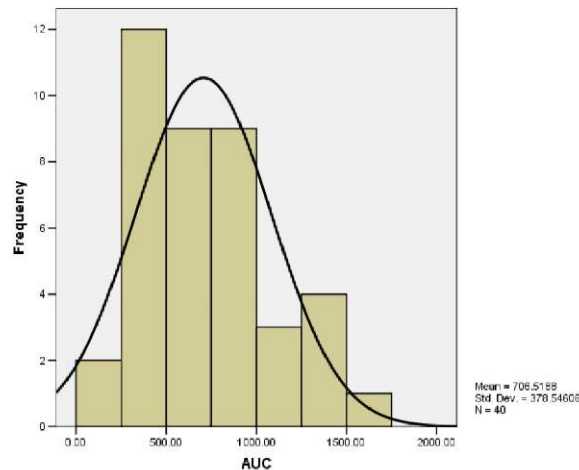


Слика 4.12 Учесталост расподеле свих појединачних вредности промене концентрације РТН

Од укупно 144 вредности промене РТН, у 81 случају је забележено снижење концентрације, а у 63 повећање, при чему оваква разлика у расподели није била статистички значајна ($\chi^2=2.25$, $df=1$, $p=0.134$). Ипак, средња вредност промене концентрације РТН код појединачних болесника је, сумарно, била позитивна, уз велико варирање, $8.11 \pm 120.8\%$ (минимум -248.8% , максимум 405.6%). Средња вредност површине испод криве концентрација РТН (AUC) је била 706.5 ± 378.5 (минимум 137.6 , максимум 1660.0). Расподела појединачних вредности оба параметра (сума промене, AUC) је била, свеукупно анализирано, нормална.



Слика 4.13 Расподела појединачних вредности укупне промене концентрације РТН код појединачних болесника



Слика 4.14 Расподела појединачних вредности AUC концентрације PTH код појединачних болесника

4.3.2.1. Вредности промене PTH код болесника лечених халоперидолом

Код болесника који су лечени халоперидолом, у просеку, је с почетком дошло до пада вредности, а касније до повећања концентрације PTH у односу на базални ниво у крви. Највеће снижење је било 53.0%, а највећи пораст концентрација 98.8%. Расподела појединачних вредности промена, како по недељама, тако и свеукупно је била нормална. Од укупно 48 вредности промене PTH, 30 је било снижења (негативна промена), а 18 повећања (позитивна промена), али разлика није била значајна ($\chi^2=3.0$, $df=1$, $p=0.083$). Средња вредност магнитуде свеукупне промене код појединачних болесника је била $-1.3 \pm 92.7\%$.

Табела 4.59 Вредности промене концентрације PTH код болесника лечених халоперидолом, у односу на почетне концентрације

	N	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
промена1	15	-41.50	52.00	-14.7600	27.20622
промена2	13	-46.00	85.50	-2.4077	40.35787
промена3	12	-41.20	98.80	18.4250	43.70315
промена4	8	-53.00	37.40	1.5000	28.03905

У односу на болеснике који су лечени другим антипсихотицима (клозапин, оланзапин или рисперидон), није било статистички значајне разлике у појединачним вредностима промене концентрације PTH, како свих вредности, тако и збирних вредности према појединачним болесницима, а ни према AUC. С друге стране, није било статистички значајне разлике у учесталости свеукупног броја снижених вредности промене PTH, али јесте узимајући збирну промену код појединачних болесника. Од 15 болесника лечених халоперидолом код 12 је забележен свеукупни (сума промена), пад вредности

PTH у односу на почетак лечења, у односу на 13 код 27 лечених осталим антипсихотима. Ипак, ова разлика је релативно скромна, на самој граници статистичке значајности ($f^2=4.1$, $df=1$, $p=0.044$; $OR=4.31$, $0.99-18.8$).

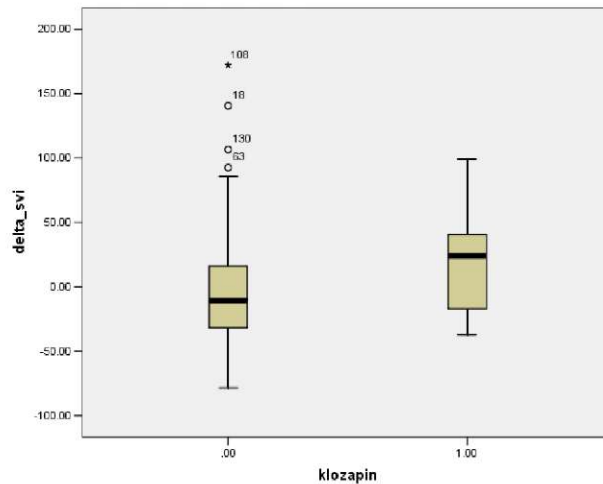
4.3.2.2. Вредности промене PTH код болесника лечених клозапином

У групи болесника лечених клозапином, дошло је већином до пораста концентрације PTH у односу на вредности пре почетка лечења. Највеће снижење је износило 37.1%, а највећи пораст 98.8%. Просечно, у четвртој недељи долази до највећег пораста концентрације PTH да би на крају дошло до пада за близу 10%. Све вредности су, по недељама и свеукупно, биле дистрибуиране по нормалној расподели, а средња вредност свих промена је била позитивна, $19.4 \pm 40.5\%$ ($n=27$).

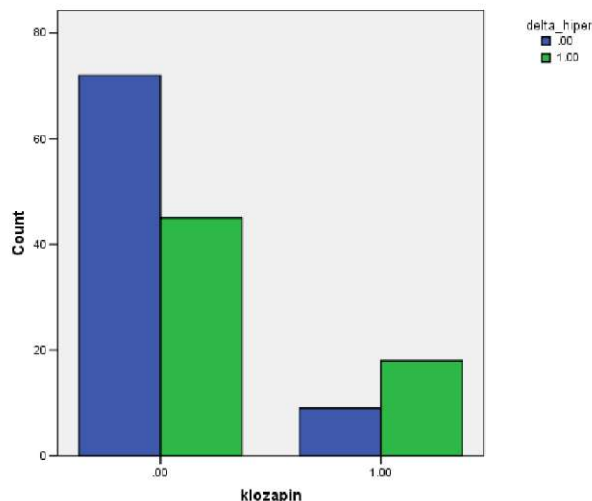
Табела 4.60 Вредности промене концентрације PTH код болесника лечених клозапином, у односу на почетне концентрације

	N	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
промена1	7	-32.10	52.00	10.7429	37.02314
промена2	8	-37.10	85.50	22.6750	45.11356
промена3	8	-9.40	98.30	38.0125	39.56902
промена4	4	-35.70	30.90	-9.3750	29.20331

У групи болесника лечених клозапином поменута средња вредности свих појединачних промена, $19.4 \pm 40.5\%$ ($n=27$) је била статистички значајно виша у односу на вредности код других болесника који су примали остале антипсихотике ($-1.6 \pm 42.6\%$, $n=117$). Број промена са позитивном вредношћу (пораст концентрација) је, рачунајући све вредности укупно, био значајно, око 3 пута, чешћи код особа лечених клозапином (18 од 27 промена) него код осталих болесника (45 од 117 промена; $\chi^2=7.1$, $df=1$, $p=0.008$; $OR=3.20$, $1.32-7.74$). Ипак, у осталим параметрима промене концентрације PTH у односу на почетак лечења (збирна промена код појединачних болесника, AUC, број снижених одн. повишених вредности по пацијенту) није било статистички значајне разлике у групи лечених клозапином у односу на остале испитанике, иако је и у тим параметрима забележен тренд виших вредности одн. њихове веће учесталости.



Слика 4.15 Вредности промене концентрације РТН код болесника лечених клозапином, у односу на почетне концентрације, код осталих болесника



Слика 4.16 Број болесника са снижењем и повишењем концентрација РТН у крви, током студије, у групи лечених клозапином ($n=27$ вредности промене) у односу на лечене осталим антипсихотицима ($n=117$ вредности промене)

4.3.2.3. Вредности промене РТН код болесника лечених оланзапином

У групи болесника лечених оланзапином, дошло је, у просеку, до благог пораста концентрације РТН у односу на вредности пре почетка лечења. Највеће снижење је износило 53%, а највећи пораст 76.3%. Просечно, у четвртој недељи долази до највећег пораста концентрације РТН (за око 9%) да би на крају дошло до пада за близу око 5%. Све вредности су, по недељама и свеукупно, биле дистрибуиране по нормалној расподели, а средња вредност свих промена је била позитивна, $3.8 \pm 34.9\%$ ($n=30$).

Табела 4.61 Вредности промене концентрације РТН код болесника лечених оланзапином, у односу на почетне концентрације

	N	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
промена1	8	-33.30	36.00	4.1625	24.26938
промена2	8	-31.70	58.00	6.6875	30.57816
промена3	7	-51.30	76.30	9.2571	42.12797
промена4	7	-53.00	71.00	-52429	46.75984

У групи болесника лечених клозапином поменути средња вредности свих појединачних промена, $3.8 \pm 34.9\%$ ($n=30$) није била статистички значајно виша у односу на вредности код других болесника који су примали остале антипсихотике ($1.98 \pm 44.82\%$, $n=114$). Број промена са позитивном вредношћу (порастан концентрација) је, рачунајући све вредности укупно и остале параметре промене концентрације РТН у односу на почетак лечења (збирна промена код појединачних болесника, АУС, број снижених одн. повишених вредности по пацијенту) није био статистички значајно различит у групи лечених клозапином у односу на остале испитанике.

4.3.2.4. Вредности промене РТН код болесника лечених рисперидоном

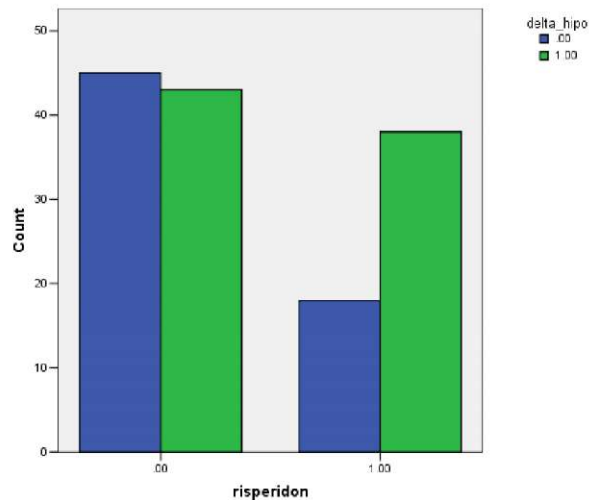
У групи болесника лечених рисперидоном, дошло је у просеку до пада концентрације РТН у односу на вредности пре почетка лечења. Највеће снижење је износило 78.5% , а највеће повишење 172.2% . Просечно, у петој недељи долази до највећег пада концентрације РТН око 17% . Све вредности су, по недељама и свеукупно, биле дистрибуиране по нормалној расподели, а средња вредност свих промена је била негативна, $-5.2 \pm 50.6\%$ ($n=56$).

Табела 4.62 Вредности промене концентрације РТН код болесника лечених рисперидоном, у односу на почетне концентрације

	N	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
промена1	16	-71.50	140.70	-5.3438	52.50999
промена2	16	-71.40	92.60	-3.1875	45.53375
промена3	15	-74.50	172.20	.1933	64.97876
промена4	9	-73.50	29.30	-17.2222	29.91065

У групи болесника лечених рисперидоном поменути негативна средња вредности свих појединачних промена, $-5.2 \pm 50.6\%$ ($n=56$) није била статистички значајно нижа у односу на вредности код других болесника који су примали остале антипсихотике ($7.1 \pm 36.6\%$, $n=88$). Међутим, број промена са негативном вредношћу (пад концентрација) је, рачунајући све вредности укупно, био значајно, око 2 пута, чешћи код особа лечених рисперидоном (38 од 56 промена) него код осталих болесника (43 од 88 промена).

на; $\chi^2=50$, $df=1$, $p=0.025$; $OR=2.20$, $1.10-4.45$). У осталим параметрима промене концентрације РТН у односу на почетак лечења (збирна промена код појединачних болесника, АУС, број снижених одн. повишених вредности по пацијенту) није било статистички значајне разлике у групи лечених рисперидоном у односу на остале испитанике, иако је у скоро свим овим параметрима забележен тренд ка нижим вредностима одн. њиховом већом учесталости. Један од могућих разлога би могао да буде условљен великом варијабилношћу у односу на релативно мали број болесника који су лечени рисперидоном ($n=17$).



Слика 4.17 Број болесника са снижењем и повишењем концентрација РТН у крви, током студије, у групи лечених рисперидоном ($n=56$ вредности промене) у односу на лечене осталим антипсихотицима ($n=88$ вредности промене)

4.3.3. Анализа у подгрупама болесника са свеукупним снижењем и свеукупним повећањем концентрација РТН у крви

У последњем делу анализе, укупна студијска популација је подељена у две подгрупе, на болеснике код којих је дошло до свеукупног пада вредности РТН (нето негативан збир свих појединачних промена у односу на почетне концентрације) и болеснике код којих је дошло до свеукупног пораста вредности РТН (нето позитиван збир свих појединачних промена у односу на почетне концентрације).

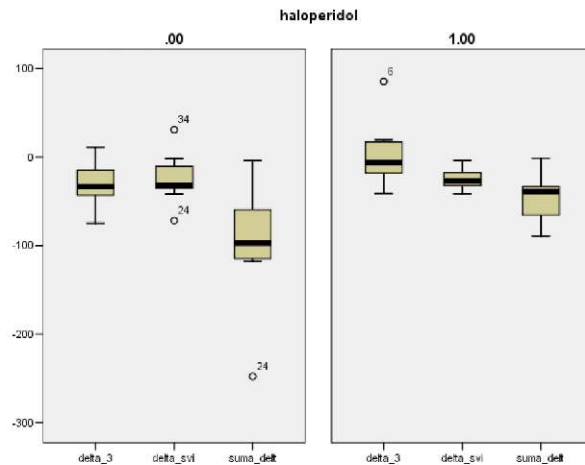
У првој подгрупи је било 25 болесника, а апсолутне вредности РТН, њихове промене у односу на почетак и АУС су приказани у табели. Уопште узев, сви параметри су били дистрибуирани према нормалном типу расподеле појединачних података. Укупно је 11 болесника узимало халоперидол, 3 клозапин, 3 оланзапин, 11 рисперидон а 5 је узимало комбинацију два антипсихотика (разлике у учесталости нису биле статистички значајне).

Табела 4.63 Дескриптивни подаци у подгрупи болесника са падом вредности РТН

	N	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
РТН1	25	7.00	56.10	30.5120	13.63465
РТН2	24	4.70	44.80	21.9417	9.55338
РТН3	23	2.00	99.70	26.2609	19.70438
РТН4	21	6.30	77.30	26.2571	18.30586
РТН5	15	6.40	49.50	26.1400	13.70400
РТН сви	108	2.00	130.00	27.1237	18.31729
промена1	24	-71.50	30.90	-25.8125	20.29496
промена2	23	-71.40	28.80	-22.0304	22.92163
промена3	21	-74.50	85.40	-13.8714	33.66151
промена4	15	-78.50	23.50	-19.7200	26.56653
промена сви	83	-78.50	35.40	-20.6422	25.95409
AUC	23	137.60	1660.05	697.5843	412.93927

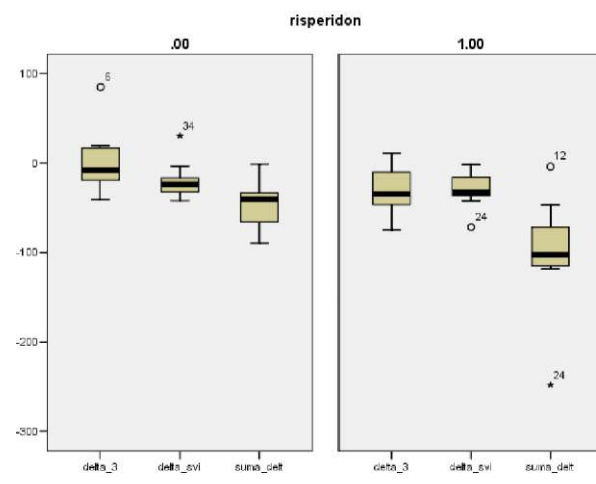
Код болесника у овој подгрупи који су били лечени халоперидолом (n=12), у односу на остале испитанике (n=13), забележене су статистички значајне разлике средње вредности промена концентрација РТН у крви у четвртој недељи (3.6 +/- 37.4% vs -27.0 +/- 24.6%; t=-2.27, df=19, p=0.035), као и код средње вредности свих појединачних промена (-13.4 +/- 25.8 vs -26.5 +/- 24.9%; t=-2.34, df=81, p=0.022) и код средње вредности свеукупне промене код појединачних болесника (-41.3 +/- 25.3% vs -93.7 +/- 57.9%; t=-2.89, df=23, p=0.008). У осталим параметрима није било статистички значајне разлике иако је забележен исти тренд мање магнитуде промена концентрације РТН код већине од њих. Уопште узев, склоност халоперидола да снижава концентрације РТН је знатно мања.

У подгрупама лечених клозапином (n=3) и оланзапином (n=3), у односу на остале испитанике (n=22) није било статистички значајне разлике ни у једном поменутом параметру.



Слика 4.18 Вредности варијабли са значајним разликама у подгрупама категорисаним према халоперидолу

Код болесника у овој подгрупи који су били лечени рисперидоном ($n=11$), у односу на остале испитанике ($n=14$), забележене су статистички значајне разлике средње вредности промена концентрација РТН у крви у четвртој недељи ($-30.8 \pm 24.8\%$ vs $1.5 \pm 34.2\%$; $t=-2.46$, $df=19$, $p=0.024$), као и код средње вредности свих појединачних промена ($-28.4 \pm 24.6\%$ vs $13.8 \pm 25.5\%$; $t=-2.6$, $df=81$, $p=0.010$) и код средње вредности свеукупне промене код појединачних болесника ($-100.6 \pm 60.3\%$ vs $-43.4 \pm 24.5\%$; $t=-3.24$, $df=23$, $p=0.004$). У осталим параметрима није било статистички значајне разлике иако је забележен тренд нижих вредности код већине од њих.



Слика 4.19 Вредности варијабли са значајним разликама у подгрупама категорисаним према рисперидону

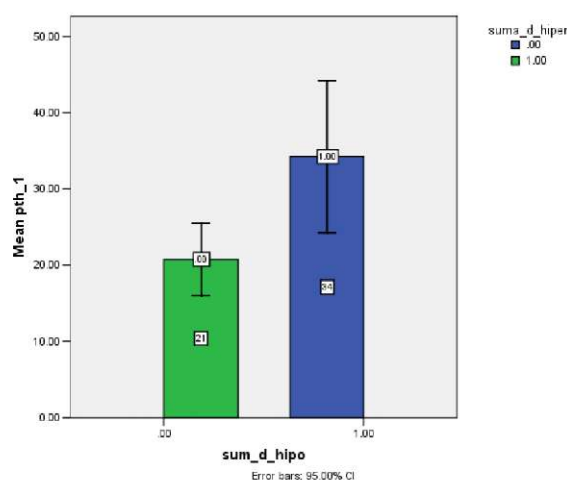
У другој подгрупи је било 17 болесника, а апсолутне вредности РТН, њихове промене у односу на почетак и АУС су приказани у табели. Уопште узев, сви параметри су били дистрибуирани према нормалном типу расподеле појединачних података. Укупно је 3 болесника узимало халоперидол, 5 клозапин, 5 оланзапин, 5 рисперидон, а 1 је узимао комбинацију два антипсихотика (разлике у учесталости нису биле статистички зна-

чајне). У овој подгрупи болесника није забележена статистички значајна разлика ни у једном параметру, без обзира на даљу категоризацију према датом антипсихотику. Другим речима, између појединих лекова није било значајне разлике.

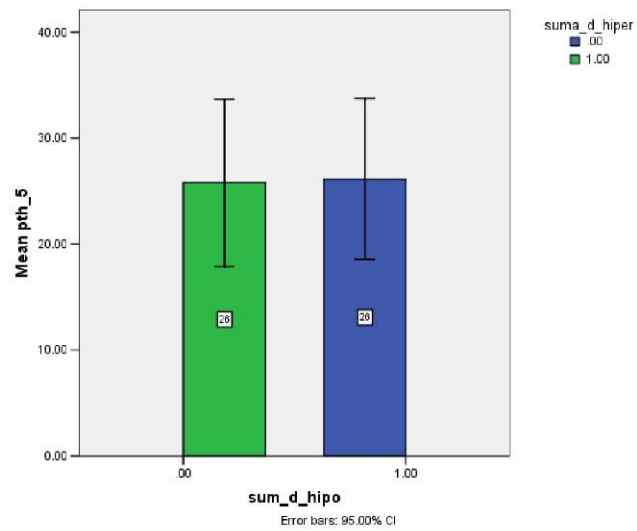
Табела 4.64 Дескриптивни подаци

	N	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
РТН1	17	5.40	40.90	20.7471	9.21223
РТН2	17	11.60	55.70	25.7941	12.61732
РТН3	17	9.50	41.70	26.9412	11.36039
РТН4	16	3.70	50.40	28.2375	11.70526
РТН5	11	16.60	51.60	25.7909	11.77314
РТН сви	78	5.40	55.70	25.4551	11.47729
промена1	17	-25.20	140.70	23.3412	38.43592
промена2	17	-31.70	92.60	34.9412	39.27235
промена3	16	-20.20	172.20	50.6563	49.71736
промена4	11	-33.10	71.00	15.2132	30.35974
промена сви	61	-33.10	172.20	33.6672	41.52935
AUC	17	322.00	1493.30	713.6059	338.45732

Почетне (базалне) концентрације РТН у крви у групи болесника код којих је током студије дошло до свеукупног тренда њиховог снижавања су биле статистички значајно веће него код болесника код којих је током студије дошло до свеукупног тренда њиховог повећавања ($t=2.19$, $df=40$, $p=0.034$). Међутим на крају студије та разлика се губи ($t=0.07$, $df=24$, $p=0.946$). Дакле, током лечења антипсихотикама у нашој студији код око 2/3 болесника је дошло до снижавања концентрација РТН, а код око 1/3 до повећања тако да се концентрације овог хормона између ове две подгрупе, после 4 недеље терапије, уравнотежују.



Слика 4.20 Почетна концентрација РТН у две подгрупе болесника у односу на свеукупни тренд промене



Слика 4.21 Завршна концентрација PTH у две подгрупе болесника у односу на свеукупни тренд промене

4.4. Утицај антипсихотика на концентрацију витамина D у крви

Подаци о концентрацији витамина D током студије су анализирани као апсолутне вредности и као промена у односу на почетну (базалну) вредности. Као нормални референтни ранг узете су вредности од најмање 20.0 ng/mL.

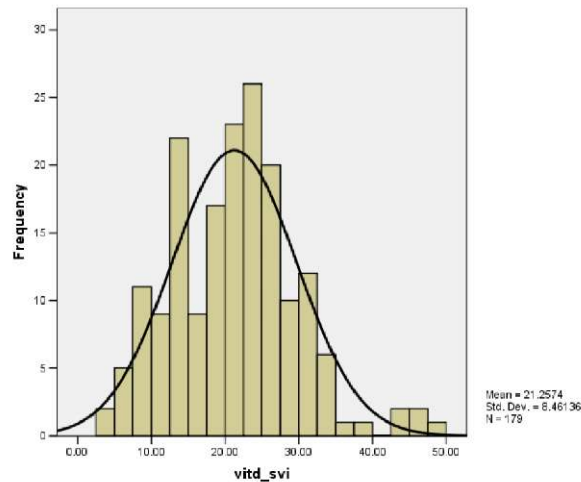
4.4.1. Анализа апсолутних вредности витамина D у крви

У студији је испитан утицај антипсихотика на вредности витамина D у крви, током укупно 5 мерења, од чега је први узорак крви прикупљен пре узимања лека. Уопште узев, средње вредности витамина су биле у референтним границама и није било статистички значајне разлике у вредностима у пет различита времена ($F=0.337$, $df=4$, $p=0.853$). Међутим, код 15 болесника на почетку лечења су детектоване вредности испод 20 ng/mL за које се сматра да представљају индикатор дефицита витамина D који може да има последице по здравље. Од њих, 4 су касније лечени халоперидолом, 4 клозапином, 3 оланзапином и 5 рисперидоном.

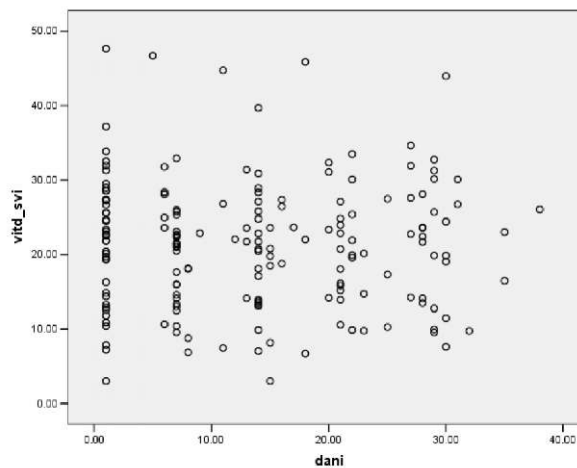
Табела 4.65 Дескриптивни резултати концентрације витамина D током студије

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
витамин D 1	41	3,0	47.63	22.1590	8.97170
витамин D 2	40	6.87	46.67	20.7608	8.73209
витамин D 3	38	3.00	45.84	20.5547	8.80134
витамин D 4	35	9.76	43.93	22.0363	7.59962
витамин D 5	25	7.62	34.63	20.4808	8.21476
витамин D сви	179	3.00	47.63	21.2574	8.46136

Анализа дистрибуције свих расположивих вредности витамина D у крви током студије указује да је њихова расподела била нормална (Колмогоров-Смирнов $Z=0.432$, $p=0.992$). Средња вредност РТН из укупно 179 узорака је била 21.4 +/- 8.46. Између вредности РТН у крви и времена узимања узорка током студије (од почетка лечења), није било статистички значајне корелације, мада је забележен тренд свеукупног опадања концентрације (Pearson $r^2=-0.015$, $p=0.837$).



Слика 4.22 Расподела вредности витамина D у крви у свим узорцима



Слика 4.23 Вредности витамина D у крви у односу на време узорковања (у данима, од почетка лечења)

Имајући у виду одсуство ширег конзензуса око нормалних вредности витамина D, учињена је ближа анализа расподеле података као и анализа података за подгрупу болесника са вредностима испод 20 ng/mL. Уопште узев, 10% свих регистрованих вредности витамина D је испод 9.96 ng/mL (10-и перцентил) а 90% не прелази 31.4 ng/mL. Ова расподела је, генерално, у границама расподеле у привидно здравој популацији наведеној у упутству произвођача дијагностичког теста (Cobas, Roche Diagnostics, Немачка). Међутим, током лечења је дошло до релативног повећања броја мерених концентрација витамина D испод ове границе са 36.6% (15 од 41) на почетку до 41.2% (75 од 179), свеукупно. На почетку лечења особе са ниским вредностима витамина D и остали болесници, према овом параметру, припадају истом основном скупу ($\chi^2=2.95$, $df=1$, $p=0.086$), док се у расподели свих вредности детектује статистички значајна разлика ($\chi^2=4.70$, $df=1$, $p=0.030$).

Табела 4.66 Дистрибуција свих вредности витамина D, према перцентилима

N		179
Аритм. сред.		21.2574
Медијана		21.7200
Ст. девијација		8.46136
Ранг		44.63
Минимум		3.00
Максимум		47.63
Перцентили	2.5	6.9600
	5	7.8500
	7.5	9.6350
	10	9.9500
	90	31.3800
	92.5	32.4250
	95	33.8300
	97.5	44.3250

У подгрупи болесника са вредностима испод 20 ng/mL уочава се да су средње вредности од 12.0 до 15.8 ng/mL. Није било статистички значајне разлике у њиховој вредности током времена спровођења студије ($F=1.47$, $df=4$, $p=0.222$).

Табела 4.67 Вредности централне тенденције и варијабилитета у подгрупи болесника са вредностима витамина D мањим од 20 ng/mL

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
витамин D 1	15	3.00	19.69	12.9130	4.73884
витамин D 2	14	6.87	18.30	12.6436	3.91399
витамин D 3	13	3.00	19.79	12.0538	4.36263
витамин D 4	13	9.76	24.41	15.8192	5.00892
витамин D 5	11	7.62	19.87	13.2264	4.01349
витамин D сви	66	3.00	24.41	13.3124	4.59231

4.4.1.1. Вредности витамина D код болесника лечених халоперидолом

Код укупно 14 болесника лечених халоперидолом су добијене почетне вредности витамина D. Током времена, није било статистички значајне разлике у концентрацијама у крви код ове групе болесника ($F=0.126$, $df=4$, $p=0.972$). Вредности витамина D су биле дистрибуиране по типу нормалне расподеле, како у појединачним временским периодима, тако и свеукупно (Колмогоров-Смирнов $Z=1.092$, $p=0.184$). Код укупно 4 болесника лечених халоперидолом на почетку лечења су регистроване концентрације витамина D испод 20 ng/mL. Током студије, није дошло до значајно веће учесталости јављања ових, ниских вредности витамина D.

Табела 4.68 Дескриптивне вредности витамина D код особа лечених халоперидолом

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
витамин D 1	14	3.00	37.18	22.3079	8.73620
витамин D 2	13	6.87	46.67	22.0433	10.44064
витамин D 3	12	3.00	30.86	20.0175	3.83799
витамин D 4	11	9.76	33.46	22.2000	3.50393
витамин D 5	7	7.62	32.73	21.2429	10.79060
витамин D сви	57	3.00	46.67	21.6139	9.03853

4.4.1.2. Вредности витамина D код болесника лечених клозапином

Код укупно 8 болесника лечених клозапином су добијене почетне вредности витамина D. Током времена, није било статистички значајне разлике у концентрацијама витамина D у крви код ове групе болесника ($F=0.428$, $df=4$, $p=0.788$). Вредности витамина D су биле дистрибуиране по типу нормалне расподеле, како у појединачним временским периодима, тако и свеукупно (Колмогоров-Смирнов $Z=0.631$, $p=0.820$). Код укупно 4 болесника лечених клозапином на почетку лечења су регистроване концентрације витамина D испод 20 ng/mL. Током студије, није дошло до значајно веће учесталости јављања ових, ниских вредности витамина D.

Табела 4.69 Дескриптивне вредности витамина D код особа лечених клозапином

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
витамин D 1	8	12.89	29.46	20.7650	5.73353
витамин D 2	8	13.00	22.86	13.3913	3.31911
витамин D 3	8	9.86	27.35	19.5363	5.79007
витамин D 4	8	10.56	30.05	21.3263	5.96343
витамин D 5	5	13.48	31.25	22.0760	6.95946
витамин D сви	37	9.86	31.25	20.2846	5.45000

4.4.1.3. Вредности витамина D код болесника лечених оланзапином

Код укупно 8 болесника лечених оланзапином су добијене почетне вредности витамина D. Током времена, није било статистички значајне разлике у концентрацијама витамина D у крви код ове групе болесника ($F=0.310$, $df=4$, $p=0.869$). Вредности витамина D су биле дистрибуиране по типу нормалне расподеле, како у појединачним временским периодима, тако и свеукупно (Колмогоров-Смирнов $Z=0.764$, $p=0.604$). Код укупно 3 болесника лечених клозапином на почетку лечења су регистроване концентрације витамина D испод 20 ng/mL. Током студије, није дошло до значајно веће учесталости јављања ових, ниских вредности витамина D.

Табела 4.70 Дескриптивне вредности витамина D код особа лечених оланзатином

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
витамин D 1	8	14.38	28.97	21.2313	5.65708
витамин D 2	8	10.40	25.93	19.3033	5.53596
витамин D 3	7	13.09	28.36	19.1571	6.23521
витамин D 4	6	16.13	25.38	21.8483	3.42382
витамин D 5	6	9.95	26.05	20.2717	6.24744
витамин D сви	35	9.95	23.97	20.3133	5.32446

4.4.1.4. Вредности витамина D код болесника лечених рисперидоном

Код укупно 16 болесника лечених рисперидоном су добијене почетне вредности витамина D. Током времена, није било статистички значајне разлике у концентрацијама витамина у крви код ове групе болесника ($F=0.156$, $df=4$, $p=0.960$). Вредности витамина D су биле дистрибуиране по типу нормалне расподеле, како у појединачним временским периодима, тако и свеукупно (Колмогоров-Смирнов $Z=0.832$, $p=0.493$). Код укупно 5 болесника лечених клозапином на почетку лечења су регистроване концентрације витамина D испод 20 ng/mL. Током студије, није дошло до значајно веће учесталости јављања ових, ниских вредности витамина D.

Табела 4.71 Дескриптивне вредности витамина D код особа лечених рисперидоном

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
витамин D 1	16	7.22	47.63	23.2050	11.11409
витамин D 2	16	8.76	44.72	21.6950	9.58153
витамин D 3	16	7.05	45.84	22.3994	10.61800
витамин D 4	15	9.86	43.93	22.2300	8.77316
витамин D 5	9	9.53	34.63	20.0689	8.29485
витамин D сви	72	7.05	47.63	22.0953	9.64873

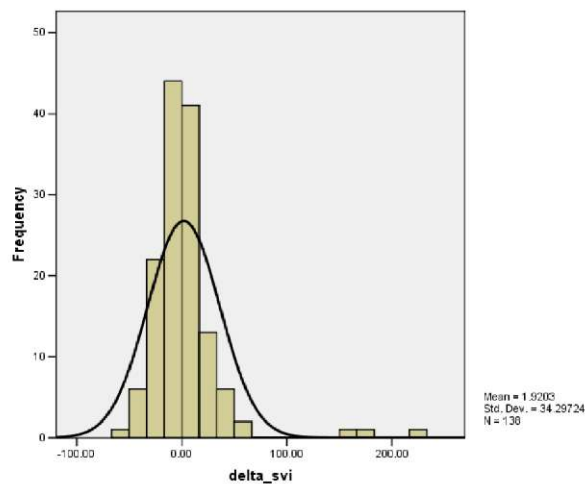
4.4.2. Анализа вредности промене концентрације витамина D у односу на почетак лечења

Током лечења уочене су значајне варијације у промени концентрације витамина D у крви у односу на базалну (почетну) вредност. Код појединих болесника је дошло до смањења вредности, максимално до 64.4%, док је код других дошло до повећања, максимално до 225.3% у односу на почетну концентрацију. Према средњих вредностима, у првој недељи долази до највећег снижења, да би касније дошло до пораста вредности и изнад базалних вредности до око 9-15%. Свеукупно, промена је позитивна за око 2%. Уопште узев, вредности промене концентрација показују тенденцију непараметарске расподеле која је у трећој недељи лечења (Колмогоров-Смирнов $Z=1.557$, $p=0.016$) и гледајући све појединачне податке (Колмогоров-Смирнов $Z=2.270$, $p=0.000$) достиже статистичку значајност. Вероватно је постојање

непараметријске дистрибуције условило да ова разлика у промени концентрација витамина D током студије, иако приметна, ипак не достигне статистичку значајност ($\chi^2=7.534$, $df=3$, $p=0.057$).

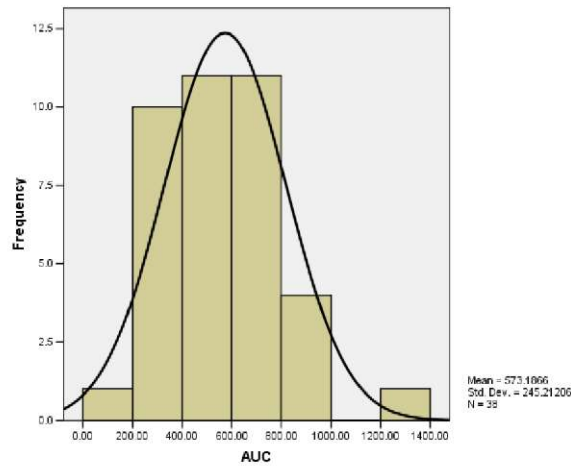
Табела 4.72 Дескриптивне вредности промене концентрације витамина D у односу на почетак лечења

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
промена1	40	-64.40	25.50	-7.1500	17.77683
промена2	38	-41.00	35.50	-5.1974	17.64514
промена3	35	-40.30	225.30	14.6857	52.16542
промена4	25	-47.90	154.00	9.3800	36.73548
промена сви	138	-64.40	225.30	1.9203	34.29724

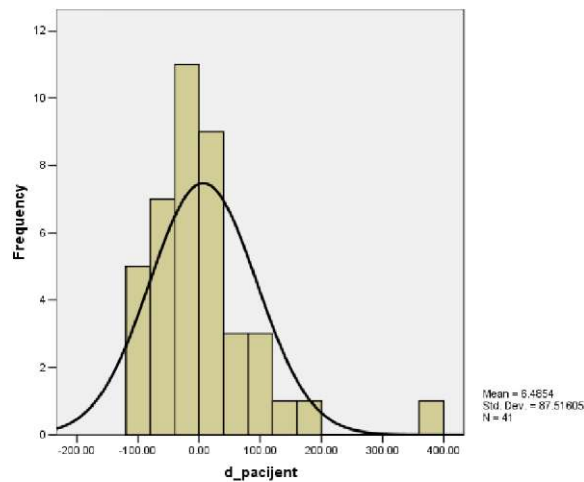


Слика 4.24 Учесталост расподеле свих појединачних вредности промене концентрације витамина D

Од укупно 138 вредности промене витамина D, у 73 случају је забележено снижење концентрације а у 75 повећање (код 2 узорка промена је била 0%), при чему оваква разлика у расподели није била статистички значајна ($\chi^2=0.464$, $df=1$, $p=0.496$). Средња вредност површине испод криве концентрација витамина D (AUC) је била 573.19 +/- 245.21 (минимум, максимум 1660.0) а стандардизовано за период од 28 дана (AUC28) 585.62 +/- 215.53. Средња вредност промене концентрације витамина D по пацијенту је била 6.5% +/- 87.5%. Расподела појединачних вредности сва три параметра (сума промене по пацијенту, AUC, AUC28) је била, свеукупно анализирано, нормална.



Слика 4.25 Расподела појединачних вредности AUC концентрације витамина D код појединачних болесника



Слика 4.26 Расподела појединачних вредности укупне промене концентрације витамина D код појединачних болесника

4.4.2.1. Вредности промене витамина D код болесника лечених халоперидолом

Код болесника који су лечени халоперидолом, у просеку, је с почетком дошло до пада вредности, а касније до повећања концентрације витамина D у односу на базални ниво у крви. Највеће снижење је било 64.4% а највећи пораст концентрација 225.3%. Расподела појединачних вредности промена, како по недељама, тако и свеукупно је била нормална. Од укупно 43 вредности промене витамина D, 24 је било снижења (негативна промена) а 17 повећања (позитивна промена), али разлика није била значајна ($\chi^2=0.581$, $df=1$, $p=0.446$). Средња вредност магнитуде свеукупне промене код појединачних болесника је била позитивна, 5.1 +/- 47.4%.

Табела 4.73 Вредности промене концентрације витамина D код болесника лечених халоперидолом, у односу на почетне концентрације

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
промена1	13	-64.40	25.50	-10.4923	21.58253
промена2	12	-38.40	24.10	-7.3333	17.66848
промена3	11	-18.10	225.30	23.8455	69.49983
промена4	7	-47.90	154.00	26.0857	64.39670
промена сви	43	-64.40	225.30	5.1279	47.35156

У односу на болеснике који су лечени другим антипсихотицима (клозапин, оланзапин или рисперидон), није било статистички значајне разлике у појединачним вредностима промене концентрације витамина D, како свих вредности, тако и збирних вредности према појединачним болесницима, а ни према AUC. Није било статистички значајне разлике у учесталости свеукупног броја снижених вредности промене витамина D као ни узимајући збирну промену код појединачних болесника.

4.4.2.2. Вредности промене концентрације витамина D код болесника лечених клозапином

У групи болесника лечених клозапином, дошло је с почетка до пада, а касније до пораста вредности пре почетка лечења. Највеће снижење је износило 24.5% а највећи пораст 22.2%. Све вредности су, по недељама и свеукупно, биле дистрибуиране по нормалној расподели, а средња вредност свих промена је била негативна, $-2.9 \pm 13.1\%$ ($n=29$).

Табела 4.74 Вредности промене концентрације витамина D код болесника лечених клозапином, у односу на почетне концентрације

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
промена1	8	-24.50	.90	-9.4375	10.33661
промена2	8	-23.50	10.00	-5.8500	13.52785
промена3	8	-18.10	19.50	3.0375	13.95963
промена4	5	-9.30	22.20	2.7600	11.84411
промена сви	29	-24.50	22.20	-2.9034	13.10386

У групи болесника лечених клозапином поменути средња вредности свих појединачних промена, $-2.9 \pm 13.1\%$ ($n=29$) није била статистички значајно различита у односу на вредности код других болесника који су примали остале антипсихотике ($3.2 \pm 37.9\%$, $n=109$). Број промена са негативном вредношћу (снижење концентрације) и са позитивном вредношћу (пораст концентрација) није био значајно различит код особа лечених клозапином (13 од 29 vs 60 од 109 негативних промена и 15 од 29 vs 48 од 109 позитивних промена) него код осталих болесника. У осталим

параметрима промене концентрације витамина D у односу на почетак лечења (збирна промена код појединачних болесника, AUC, број снижених одн. повишених вредности по пацијенту) није било статистички значајне разлике у групи лечених клозапином у односу на остале испитанике.

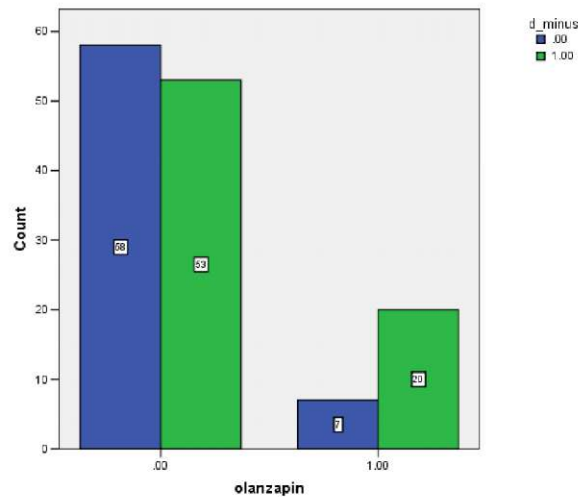
4.4.2.3. Вредности промене витамина D код болесника лечених оланзапином

У групи болесника лечених оланзапином, дошло је, у просеку, до благог пораста концентрације витамина D у односу на вредности пре почетка лечења. Највеће снижење је износило 41% а највећи пораст 64.6%. Просечно, у четвртој недељи долази до највећег пораста концентрације витамина D (за око 4.3%) да би на крају дошло до пада за близу око 6.5%. Све вредности су, по недељама и свеукупно, биле дистрибуиране по нормалној расподели, а средња вредност свих промена је била негативна, $-6.5 \pm 21.0\%$ ($n=30$).

Табела 4.75 Вредности промене концентрације витамина D код болесника лечених оланзапином, у односу на почетне концентрације

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
промена1	8	-28.50	22.30	-3.1375	18.13676
промена2	7	-41.00	10.80	-11.6714	19.39327
промена3	6	-21.50	64.60	4.3000	31.63669
промена4	6	-30.30	11.00	-8.9333	13.55367
промена сви	27	-41.00	64.60	-6.4926	20.97330

У групи болесника лечених оланзапином поменута средња вредности свих појединачних промена, $3.8 \pm 34.9\%$ ($n=30$) није била статистички значајно различита у односу на вредности код других болесника који су примали остале антипсихотике ($4.0 \pm 36.6\%$, $n=111$). Број промена са негативном вредношћу (пад концентрација) је, рачунајући све вредности укупно, значајно чешћи код болесника који су лечени оланзапином (23 од 27) него код болесника лечених осталим антипсихотицима (53 од 111) ($\chi^2=6.04$, $df=1$, $p=0.014$; $OR=3.13$, $1.22-7.99$). Ипак, разлике у броју промена са сниженим или повишеним вредностима, по пацијенту, у групи која је примала оланзапин, као ни у вредностима AUC у односу на друге болеснике лечене осталим антипсихотицима није достигла статистичку значајност, вероватно због малог броја болесника лечених овим леком ($n=8$).



Слика 4.27 Учесталост броја снижења концентрација витамина D у односу на вредности пре лечења оланзапином и другим антипсихотицима

4.4.2.4. Вредности промене витамина D код болесника лечених рисперидоном

У групи болесника лечених рисперидоном, дошло је у просеку до пораста нивоа витамина D у односу на вредности пре почетка лечења. Највеће снижење је износило 40.3% а највећи пораст 175.9%. Просечно, у четвртој недељи долази до највећег пораста, око 12%. Све вредности су, по недељама и свеукупно, биле дистрибуиране по нормалној расподели, а средња вредност свих промена је била позитивна, 3.8 +/- 30.24% (n=56).

Табела 4.76 Вредности промене концентрације витамина D код болесника лечених рисперидоном, у односу на почетне концентрације

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
промена1	16	-35.20	21.50	-2.1375	15.44707
промена2	16	-30.40	35.50	-.3438	18.08661
промена3	15	-40.30	175.90	11.6800	51.70245
промена4	9	-15.10	36.70	8.9556	17.24609
промена сви	56	-40.30	175.90	3.8589	30.24107

У групи болесника лечених рисперидоном поменута средња вредности свих појединачних промена, 3.8 +/- 30.24% (n=56) није била статистички значајно нижа у односу на вредности код других болесника који су примали остале антипсихотике (0.6 +/- 36.9%, n=88). Број промена са негативном вредношћу (пад концентрација), рачунајући све вредности укупно, није био значајно, чешћи код особа лечених рисперидоном (26 од 56 промене) него код осталих болесника (47 од 82 промене). У осталим параметрима промене концентрације витамина D у односу на почетак лечења (збирна промена код појединачних болесника, AUC, број снижених одн. повишених

вредности по пацијенту) није било статистички значајне разлике у групи лечених респеридоном у односу на остале испитанике.

4.4.3. Анализа у подгрупама болесника са свеукупним снижењем и свеукупним повећањем концентрација витамина D у крви.

У последњем делу анализе, укупна студијска популација је подељена у две подгрупе, на болеснике код којих је дошло до свеукупног пада вредности витамина D (нето негативан збир свих појединачних промена у односу на почетне концентрације) и болеснике код којих је дошло до свеукупног пораста вредности витамина D (нето позитиван збир свих појединачних промена у односу на почетне концентрације).

У првој подгрупи је било 23 болесника, а апсолутне вредности РТН, њихове промене у односу на почетак и АУС су приказани у табели. Уопште узев, сви параметри су били дистрибуирани према нормалном типу расподеле појединачних података. Укупно је 8 болесника узимало халоперидол, 4 клозапин, 7 оланзапин, 8 респеридон а 5 је узимало комбинацију два антипсихотика (разлике у учесталости нису биле статистички значајне).

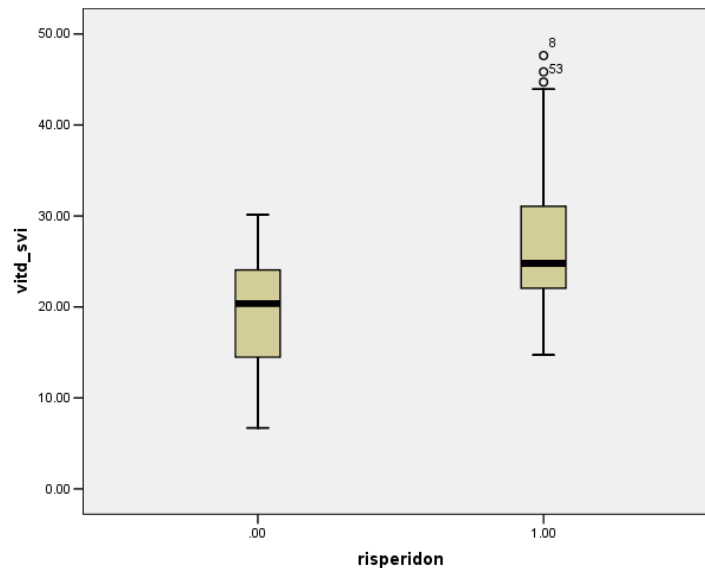
Табела 4.77 Дескриптивни подаци у подгрупи болесника са падом вредности витамина D

	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
витамин D 1	23	10.87	47.63	24.6517	7.85356
витамин D 2	23	6.87	44.72	20.9791	8.21055
витамин D 3	21	6.70	45.84	21.4410	8.09233
витамин D 4	18	10.26	43.93	22.0628	7.67569
витамин D 5	12	9.73	30.13	21.2000	6.97702
витамин D сви	23	10.87	47.63	24.6517	7.85356
промена1	23	-64.40	2.20	-15.6565	16.38780
промена2	21	-41.00	10.80	-16.0667	13.48649
промена3	18	40.30	12.20	-11.8333	12.75631
промена4	12	-47.90	10.70	-10.9917	15.60679
промена сви	23	-64.40	2.20	-15.6565	16.38780
Промена пац.	23	-100.20	-2.00	-45.3000	31.34175
AUG	21	226.45	1363.50	580.8019	260.68012
AUC_28	21	246.16	1272.60	626.9905	211.72521

Код болесника у овој подгрупи који су били лечени респеридоном (n=8), у односу на остале испитанике (n=15), забележене су статистички значајне разлике средње вредности концентрација витамина D крви у првој недељи (t=2.9, df=21, p=0.009), другој недељи (t=2.9, df=21, p=0.009), трећој недељи (t=2.8, df=19, p=0.011) и свих вредности концентрације витамина D (t=5.1, df=95, p<0.001).

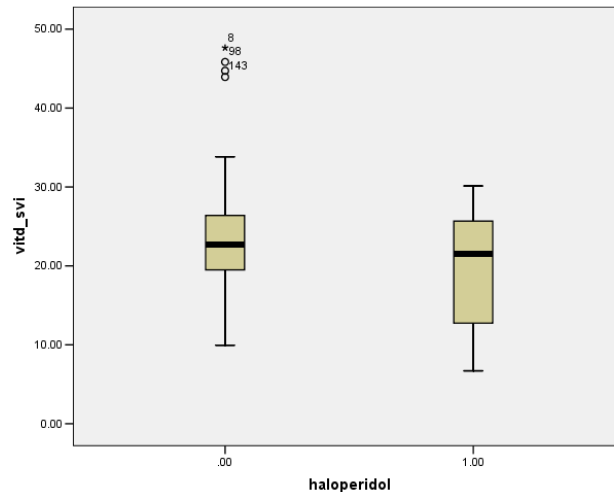
Табела 4.78 Групна статистика. Вредности витамина D у групи лечених рисперидоном код подгрупе са свеукупним снижењем

рисперидон		N	Аритм. средина	Станд. девијација	Станд. грешка
витамин D 1	1.00	8	30.2500	8.06071	2.84989
	.00	15	21.6660	6.08075	1.57004
витамин D 2	1.00	8	26.8300	8.44478	2.98568
	.00	15	17.8587	6.34692	1.63877
витамин D 3	1.00	8	26.8863	8.54153	3.01989
	.00	13	18.0900	5.88662	1.63266
витамин D сви	1.00	34	27.0976	8.11257	1.39129
	.00	63	19.5235	6.27980	.79118



Слика.4.28 Вредности свих концентрација витамина D у подгрупи лечених рисперидоном, код болесника са свеукупним снижењем.

Од осталих лекова, једина значајнија разлика је забележена код подгрупе лечених халоперидолом, и то за збирно за све концентрације свих вредности концентрације витамина D ($t=-2.5$, $df=95$, $p<0.012$), што је приказано на следећој слици.



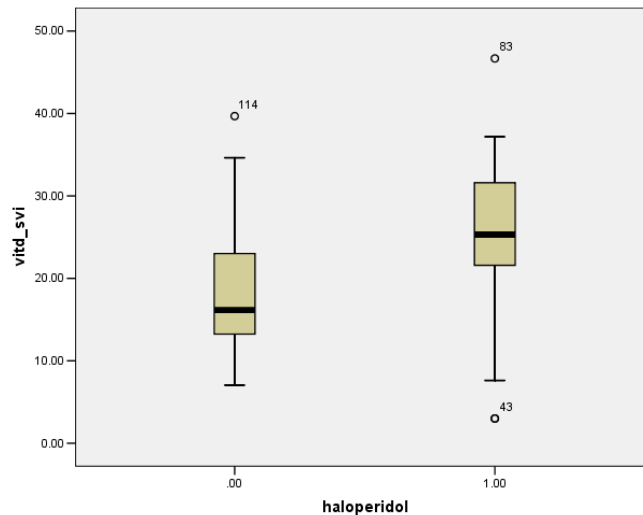
Слика.4.29 Вредности свих концентрација витамина D у подгрупи лечених халоперидолом, код болесника са свеукупним снижењем.

У другој подгрупи је било 18 болесника, а апсолутне вредности витамина D, њихове промене у односу на почетак и AUC су приказани у табели. Уопште узев, сви параметри су били дистрибуирани према нормалном типу расподеле појединачних података. Укупно је 6 болесника узимало халоперидол, 4 клозапин, 1 оланзапин, 8 рисперидон а 1 је узимао комбинацију два антипсихотика (разлике у учесталости нису биле статистички значајне). У овој подгрупи болесника није забележена статистички значајна разлика ни у једном параметру, без обзира на даљу категоризацију према датом антипсихотику. Другим речима, између појединих лекова није било значајне разлике.

Табела. 4.79 Дескриптивни подаци у подгрупи болесника са порастом вредности витамина D.

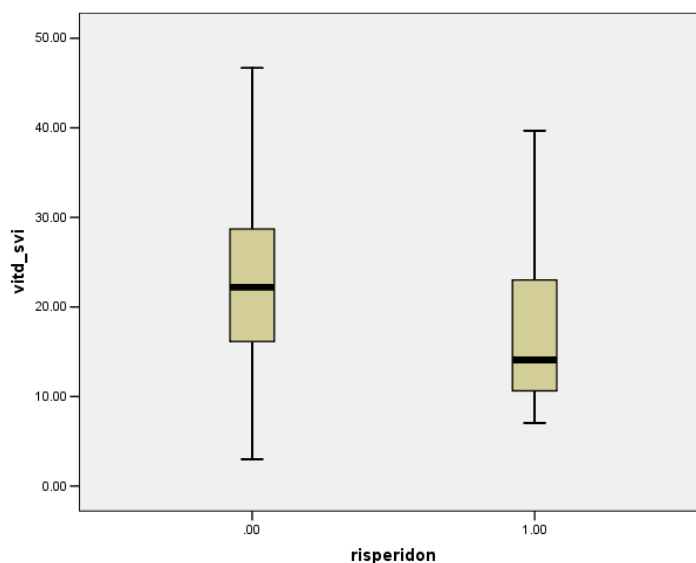
	N	Минимум	Максимум	Аритмет. средина	Станд. девијација
витамин D 1	18	3.00	37.18	18.9739	9.50915
витамин D 2	17	8.76	46.67	20.4653	9.64384
витамин D 3	17	3.00	39.68	19.4600	9.74540
витамин D 4	17	9.76	33.46	22.1112	7.75423
витамин D 5	13	7.62	34.63	19.8169	9.45240
витамин D сви	82	3.00	46.67	20.1679	9.08162
промена1	17	-16.00	25.50	4.3588	12.50090
промена2	17	-10.20	35.50	8.2294	12.08453
промена3	17	0.20	225.30	42.7647	63.09396
промена4	13	-3.30	154.00	28.1846	41.04855
промена сви	64	-16.00	225.30	20.4281	40.81192
Промена пац.	18	0.20	379.30	72.6556	92.11856
AUC	17	142.37	903.69	563.7794	232.24000
AUC_28	17	132.88	937.16	534.5100	215.33277

Код болесника у овој подгрупи који су били лечени халоперидолом ($n=6$), у односу на остале испитанике ($n=12$), забележене су статистички значајне разлике средње вредности концентрација витамина D крви у другој недељи ($t=2.8$, $df=15$, $p=0.014$) и свих вредности концентрације витамина D ($t=3.0$, $df=80$, $p=0.003$).



Слика.4.30 Вредности свих концентрација витамина D у подгрупи лечених халоперидолом, код болесника са свеукупним повећањем.

Код болесника у овој подгрупи који су били лечени рисперидоном ($n=8$), у односу на остале испитанике ($n=10$), забележене су статистички значајне разлике средње вредности свих концентрација витамина D, збирно ($t=-2.4$, $df=80$, $p=0.017$).



Слика.4.31 Вредности свих концентрација витамина D у подгрупи лечених рисперидоном, код болесника са свеукупним повећањем.

Анализа у подгрупама са другим лековима (клозапин, оланзапин и комбинација) није учињена због малог броја лечених болесника.

4.5. Утицај антипсихотика на концентрацију калцитонина у крви

Подаци о концентрацији калцитонина током студије су анализирани као апсолутне вредности и као промена у односу на почетну (базалну) вредности. Као нормални референтни ранг узете су вредности од 0-10.0 pg/mL.

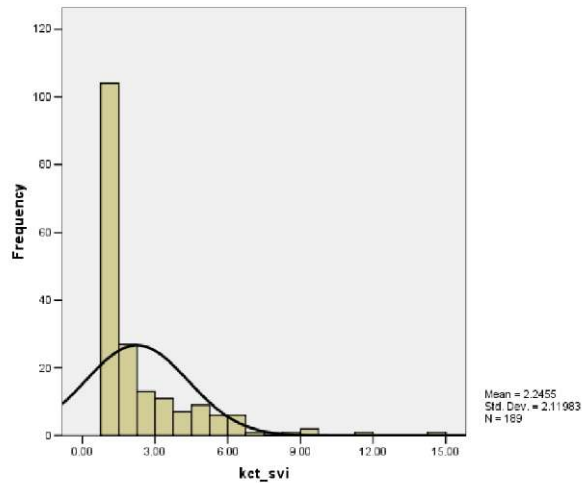
4.5.1. Анализа апсолутних вредности калцитонина у крви

У студији је испитан утицај антипсихотика на вредности калцитонина у крви, током укупно 5 мерења, од чега је први узорак крви прикупљен пре узимања лека. Уопште узев, средње вредности калцитонина су биле у референтним границама и није било статистички значајне разлике у вредностима у пет различитих времена ($\chi^2=0.91$, $df=4$, $p=0.923$). Само код једног болесника је регистрована виша концентрација калцитонина од горњег лимита референтности (11.9). Тај болесник је касније примао халоперидол. Једнаке минималне концентрације су последица заокруживања вредности аналитичке методе за мерење концентрације калцитонина. Наиме, све вредности испод 1 pg/mL су исказане као 0.9, због немогућности методе да детектује тачне концентрације у опсегу од 0-1 pg/mL.

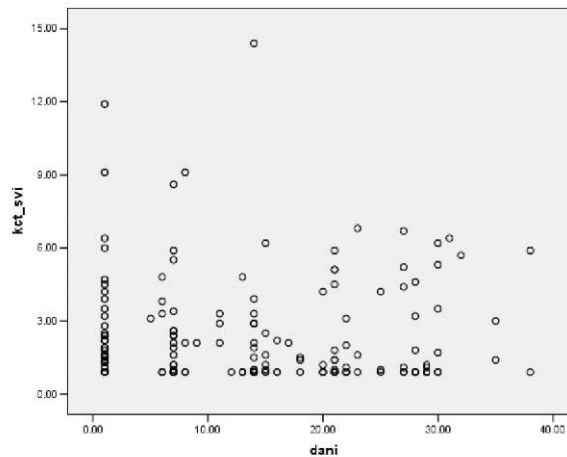
Табела 4.80 Дескриптивни резултати концентрације калцитонина током студије

	N	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
калцитонин1	45	.90	1190	2.3489	2.28569
калцитонин2	41	.90	9.10	2.3000	2.00175
калцитонин3	40	.90	14.40	2.0750	2.37376
калцитонин4	37	.90	6.80	2.1622	1.92633
калцитонин5	26	.90	6.40	2.3615	1.98939

Анализа дистрибуције свих расположивих вредности калцитонина у крви током студије указује да је њихова расподела била непараметарска (Kolmogorov-Smirnov $Z=3.613$, $p<0.001$), нагињући ка нижим концентрацијама; слично, расподеле вредности за сваку од појединачних временских периода (1-5) јесу биле такође непараметарске. Свеукупно, само су у два узорка (од 189) вредности калцитонина биле изнад 10 pg/mL (11.9, 14.4). Средња вредност калцитонина из укупно 189 узорака је била 2.25, 95% границе поверења 1.94-2.55, медијана 1.2, ранг 0.9-14.4. Између вредности калцитонина у крви и времена узимања узорка током студије (од почетка лечења), није било статистички значајне корелације (Pearson $r^2=0.009$, $p=0.899$).



Слика 4.32 Расподела вредности калцитонина у крви у свим узорцима



Слика 4.33 Вредности калцитонина у крви у односу на време узорковања (у данима, од почетка лечења)

4.5.1.1. Вредности калцитонина код болесника лечених халоперидолом

Код укупно 17 болесника лечених халоперидолом су добијене почетне вредности калцитонина. Током времена, није било статистички значајне разлике у концентрацијама калцитонина у крви код ове групе болесника ($F=0.294$, $df=4$, $p=0.881$). Вредности калцитонина су биле дистрибуиране по типу нормалне расподеле у појединачним временским периодима, али не и свеукупно где се региструје непараметарска расподела (Kolmogorov-Smirnov $Z=2.502$, $p=0.000$).

Табела 4.81 *Дескриптивне вредности калцитонина код особа лечених халоперидолом*

	N	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
калцитонин1	17	.90	11.90	2.4000	2.89050
калцитонин2	15	.90	8.60	2.2000	2.23415
калцитонин3	13	.90	6.20	1.7385	1.53326
калцитонин4	12	.90	6.80	2.3917	2.22239
калцитонин5	8	.90	6.40	2.8000	2.50428
калцитонин сви	65	.90	11.90	2.2692	2.29285

4.5.1.2. Вредности калцитонина код болесника лечених клозапином

Код укупно 9 болесника лечених клозапином су добијене почетне вредности калцитонина. Током времена, није било статистички значајне разлике у концентрацијама калцитонина у крви код ове групе болесника ($F=0.859$, $df=4$, $p=0.499$). Вредности калцитонина су биле дистрибуиране по типу нормалне расподеле у појединачним временским периодима, али не и свеукупно где се такође региструје непараметарска расподела (Колмогоров-Смирнов $Z=2.097$, $p=0.000$).

Табела 4.82 *Дескриптивне вредности калцитонина код особа лечених клозапином*

	N	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
калцитонин1	9	.90	3.20	1.3222	.78546
калцитонин2	7	.90	2.10	1.2857	.56695
калцитонин3	8	.90	1.20	.9625	.10607
калцитонин4	8	.90	5.10	1.6375	1.45203
калцитонин5	4	.90	.90	.9000	.00000
калцитонин сви	36	.90	5.10	1.2583	.82993

4.5.1.3. Вредности калцитонина код болесника лечених оланзапином

Код укупно 8 болесника лечених оланзапином су добијене почетне вредности калцитонина. Током времена, није било статистички значајне разлике у концентрацијама калцитонина у крви код ове групе болесника ($F=0.188$, $df=4$, $p=0.943$). Вредности калцитонина су биле дистрибуиране по типу нормалне расподеле, како у појединачним временским периодима, тако и свеукупно (Колмогоров-Смирнов $Z=1.105$, $p=0.174$).

Табела 4.83 *Дескриптивне вредности калцитонина код особа лечених оланзатином*

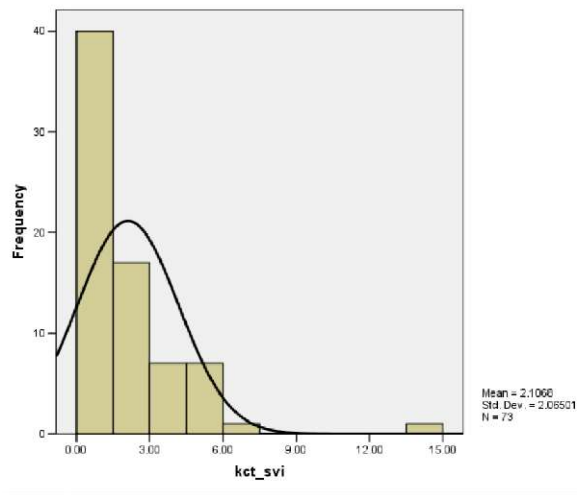
	N	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
калцитонин1	8	1.30	9.10	3.7375	2.66616
калцитонин2	8	.90	9.10	3.3000	2.80815
калцитонин3	8	1.60	4.50	2.8250	.96325
калцитонин4	7	.90	6.70	3.6143	2.59129
калцитонин5	7	.90	5.90	3.3571	1.82287
калцитонин сви	38	.90	9.10	3.3605	2.17846

4.5.1.4. Вредности калцитонина код болесника лечених рисперидоном

Код укупно 17 болесника лечених рисперидоном су добијене почетне вредности калцитонина. Током времена, није било статистички значајне разлике у концентрацијама калцитонина у крви код ове групе болесника ($F=0.21$, $df=4$, $p=0.932$). Међутим, иако су вредности калцитонина у појединачним временским периодима биле дистрибуиране по типу нормалне расподеле, свеукупно су статистички значајно одступале од ње, нагињући према нижим вредностима (Колмогоров-Смирнов $Z=2.388$, $p=0.000$). Код једног болесника код кога су на почетку детектоване нормалне концентрације калцитонина, а који је лечен рисперидоном, дошло је до пораста изнад референтног ранга у другој недељи лечења.

Табела 4.84 *Дескриптивне вредности калцитонина код особа лечених рисперидоном*

	N	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
калцитонин1	17	.90	6.00	2.0294	1.51730
калцитонин2	16	.90	5.90	2.2313	1.58943
калцитонин3	16	.90	14.40	2.4375	3.40340
калцитонин4	15	.90	5.90	1.7933	1.49402
калцитонин5	9	.90	5.20	1.9667	1.69706
калцитонин сви	73	.90	14.40	2.1068	2.06501



Слика 4.34 Расподела вредности калцитонина у крви у свим узорцима болесника лечених рист-периодом

4.5.2. Анализа вредности промене концентрације калцитонина у односу на почетак лечења

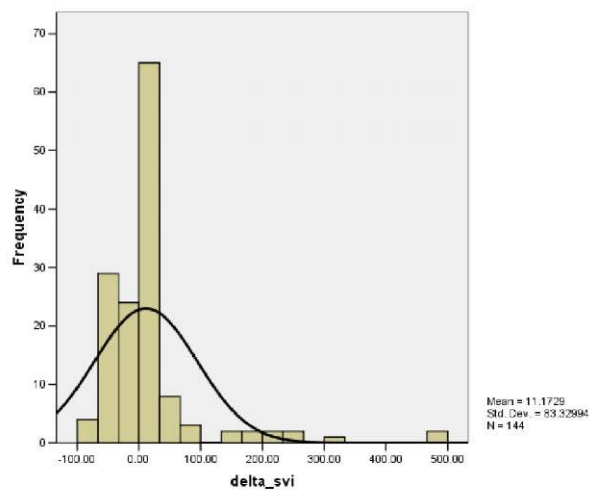
Током лечења уочене су значајне варијације у промени концентрације у крви у односу на базалну (почетну) вредност. Код појединих болесника је дошло до смањења вредности, максимално до 68.8%, док је код других дошло до повећања, максимално до 476.0% у односу на почетну концентрацију. Уопште узев, уочена је непараметарска расподела вредности промена, како по времену узимања узорака (недеље лечења), тако и свеукупних података. Није било статистички значајне разлике у вредности промене концентрације калцитонина имајући у виду појединачне недеље од почетка лечења ($\chi^2=1.469$, $df=3$, $p=0.689$).

Табела 4.85 Дескриптивне вредности промене концентрације калцитонина у односу на почетак лечења

	N	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
промена1	41	-64.00	322.20	14.8293	72.03303
промена2	40	-68.80	476.00	5.5075	90.32679
промена3	37	-67.90	466.70	15.7919	98.06809
промена4	26	-67.90	233.50	7.5500	68.70523
промена сви	144	-68.80	476.00	11.1729	83.32994

Табела 4.86 Непараметарска дистрибуција података о промени концентрације калцитонина током времена, у односу на почетну вредност (пре увођења лека)

		промена1	промена2	промена3	промена4	променсви
N		41	40	37	26	144
Нормални параметри	Аритм. средина	14.8293	5.5075	15.7919	7.5500	11.1729
	Ст. девијација	72.03803	90.32679	98.06809	68.70523	83.32994
Колмогоров-Смирнов Z		1.777	2.041	2.171	1.400	3.437

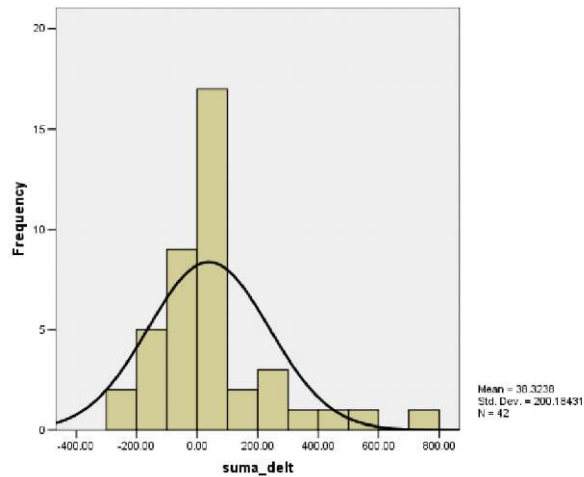


Слика 4.35 Учесталост расподеле свих појединачних вредности промене концентрације калцитонина

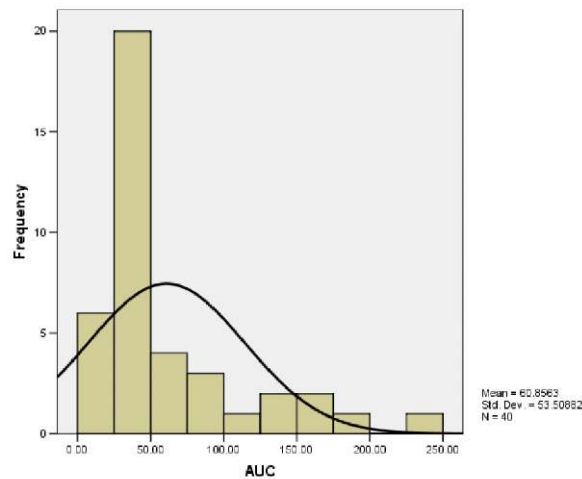
Од укупно 144 вредности промене калцитонина, у 87 случаја је забележено снижење концентрације, а у 57 повећање, при чему је оваква разлика у расподели била статистички значајна ($\chi^2=6.25$, $df=1$, $p=0.012$). Расподела појединачних вредности оба параметра (сума промене, AUC) све укупно анализирано, је била непараметријска.

Табела 4.87 Непараметријска расподела AUC и укупне промене вредности код појединачних болесника

		Збир промена	AUC
N		42	40
Нормални параметри	Аритм. средина	38.3238	60.8563
	Ст. девијација	200.18431	53.50882
Колмогоров-Смирнов Z		1.633	1.615



Слика 4.36 Расподела појединачних вредности укупне промене концентрације калцитонина код појединачних болесника



Слика 4.37 Расподела појединачних вредности AUC калцитонина код појединачних болесника

4.5.2.1. Вредности промене калцитонина код болесника лечених халоперидолом

Код болесника који су лечени халоперидолом, у просеку, је дошло до повећања вредности калцитонина у односу на базални ниво у крви, али су забележене велике варијације. Највеће снижење је било 64.30%, а највећи пораст концентрација 466.7%. Расподела појединачних вредности промена по недељама је била нормална, али не и свих вредности, збирно (Колмогоров-Смирнов $Z=1.918$, $p=0.001$). Од укупно 48 вредности промене калцитонина, 11 је било снижења (негативна промена), а 35 повећања (позитивна промена), а разлика је била значајна ($\chi^2=10.08$, $df=1$, $p=0.001$). Средња вредност магнитуде свеукупне промене код појединачних болесника је била $16.1 \pm 79.1\%$.

Табела 4.88 Вредности промене концентрације калцитонина код болесника лечених халоперидолом, у односу на почетне концентрације

	N	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
промена1	15	-50.00	163.60	19.1667	60.62109
промена2	13	-64.30	90.90	.5615	35.31972
промена3	12	43.80	466.70	37.2500	137.12633
промена4	8	43.80	82.90	5.8125	40.37023
промена сви	48	-64.30	466.70	16.4229	79.14931

У односу на болеснике који су лечени другим антипсихотицима (клозапин, оланзапин или рисперидон), није било статистички значајне разлике у појединачним вредностима промене концентрације, како свих вредности, тако и збирних вредности према појединачним болесницима, а ни према AUC. С друге стране, било је статистички значајне разлике у учесталости свеукупног броја повишених вредности промене. Од 48 анализираних узорака у 35 је забележена позитивна промена (повећање), а у контроли (болесници лечени другим антипсихотицима) у 59 од 96 (4.7, $df=1$, $p=0.030$, $OR=2.28$, 1.07-4.8). Ипак, код збирне промене појединачних болесника није било статистички значајне разлике код болесника лечених халоперидолом у односу на оне лечене другим антипсихотицима (7 од 15 вс 9 од 27).

4.5.2.2. Вредности промене калцитонина код болесника лечених клозапином

У групи болесника лечених клозапином, дошло је већином до варијабилних промена калцитонина у односу на вредности пре почетка лечења. Највеће снижење је износило 68.8% а највећи пораст 466.7%. Просечно, у другој недељи долази до највећег пада концентрације калцитонина, потом пораста и најзад опадања до за 22%. Све вредности по недељама биле су дистрибуиране по нормалној расподели, али не и збирно (Колмогоров-Смирнов $Z= 1.74$, $p=0.095$), а средња вредност свих промена је била позитивна, 7.22 +/- 96.8% ($n=27$).

Табела 4.89 Вредности промене концентрације код болесника лечених клозапином, у односу на почетне концентрације

	N	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
промена1	7	-52.60	50.00	-.5236	35.48956
промена2	8	-68.80	11.10	-15.5750	29.00063
промена3	8	-56.30	466.70	51.4750	170.92670
промена4	4	-52.60	.00	-22.0750	26.40724
промена сви	27	-68.80	466.70	7.2296	96.81980

У групи болесника лечених клозапином поменута средња вредности свих појединачних промена ($n=27$) није била статистички значајно виша у односу на вредности код других болесника који су примали остале антипсихотике. Код броја промена са позитивном вредношћу (порастан концентрација), збирна промена код појединачних болесника, АУС, број снижених одн. повишених вредности по пацијенту није било статистички значајне разлике у групи лечених клозапином у односу на остале испитанике, иако је и у тим параметрима забележене тренд виших вредности одн. њихове веће учесталости.

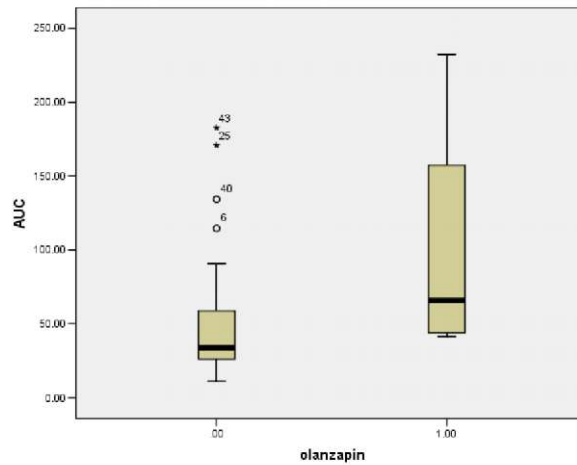
4.5.2.3. Вредности промене калцитонина код болесника лечених оланзапином

У групи болесника лечених оланзапином, дошло је, такође, до варијабилних промена у односу на вредности пре почетка лечења. Највеће снижење је износило 67.9%, а највећи пораст 238.5%. Просечно, у почетку долази до пада, а на крају до пораста вредности калцитонина до око 40% у односу на базалне вредности. Све вредности су, по недељама и свеукупно, биле дистрибуиране по нормалној расподели, а средња вредност свих промена је била позитивна, $7.14 \pm 75.05\%$ ($n=30$).

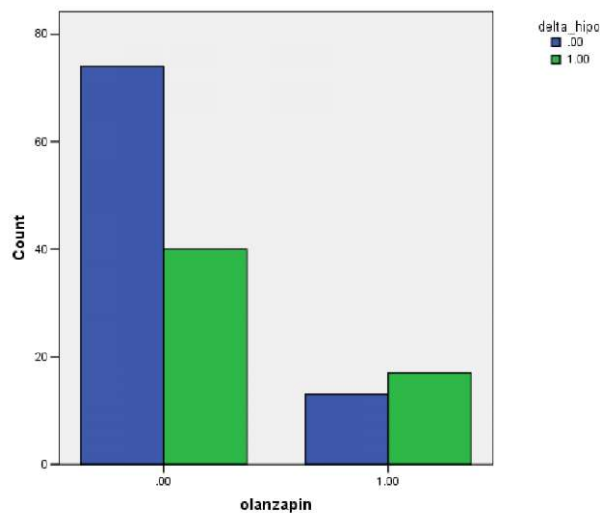
Табела 4.90 Вредности промене концентрације калцитонина код болесника лечених оланзапином, у односу на почетне концентрације.

	N	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
промена1	8	-50.00	13.20	-14.6500	27.23784
промена2	8	-50.50	31.80	-6.9250	32.74712
промена3	7	-67.90	204.50	16.1000	90.26073
промена4	7	-67.90	238.50	39.1857	121.56533
промена сви	30	-67.90	238.50	7.1467	75.05912

У групи болесника лечених оланзапином поменута средња вредности свих појединачних промена, $7.14 \pm 75.05\%$ ($n=30$) није била статистички значајно виша у односу на вредности код других болесника који су примали остале антипсихотике ($12.23 \pm 85.65\%$, $n=114$). Ипак, АУС је била статистички значајно већа код болесника који су узимали оланзапин (100.92 ± 72.25 vs 50.84 ± 43.47 , $t=2.53$, $df=38$, $p=0.016$). С друге стране, број промена са негативном вредношћу (снижење концентрација) је, рачунајући све вредности укупно био већи у односу на контролну подгрупу (особе лечене другим антипсихотицима). Од 30 узорка у 17 је регистровано снижење, а у контроли од 114 тек 40 ($\chi^2=4.62$, $df=1$, $p=0.032$; $OR=2.42$, $1.07-5.48$). У осталим параметрима промене концентрације калцитонина у односу на почетак лечења (збирна промена код појединачних болесника, број снижених одн. повишених вредности по пацијенту) нису били статистички значајно различити у групи лечених клозапином у односу на остале испитанике.



Слика 4.38 Вредности AUC у групи лечених оланзапином



Слика 4.39 Број промена са снижењем калцитонина у односу на базалне вредности, у групи лечених оланзапином

4.5.2.4. Вредности промене калцитонина код болесника лечених респеридоном

У групи болесника лечених респеридоном, дошло је најпре до благог пораста а на крају до опадања концентрације калцитонина у односу на вредности пре почетка лечења. Највеће снижење је износило 64.0% а највећи пораст 476.0%. Просечно, у петој недељи долази до највећег пада концентрације калцитонина око 10%. Осим једне, све вредности су, по недељама и свеукупно, биле дистрибуиране непараметарски, 13.77 +/- 96.24% (n=56).

Табела 4.91 Вредности промене концентрације калцитонина код болесника лечених ризперидоном, у односу на почетне концентрације

	N	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
промена1	16	-64.00	322.20	26.4375	95.77595
промена2	16	-62.50	476.00	24.4563	136.86753
промена3	15	-64.00	255.60	3.3333	73.11303
промена4	9	-54.20	33.30	-10.3111	24.40673
промена сви	56	-64.00	476.00	13.7763	96.24179

Табела 4.92 Непараметарска расподела података о промени концентрације калцитонина код особа лечених ризперидоном

		Промена1	Промена2	Промена3	Промена4	Променсви
N		16	16	15	9	56
Нормални параметри	Аритм. средина	26.4375	24.4563	3.3333	-10.3111	13.7763
	Ст. девијација	95.77595	136.86753	73.11303	24.40673	96.24179
Колмогоров-Смирнов Z		1.401	1.760	1.586	.676	2.900

У групи болесника лечених ризперидоном поменута негативна средња вредности свих појединачних промена, 13.77 +/- 96.24% (n=56) није била статистички значајно виша у односу на вредности код других болесника који су примали остале антипсихотике (9.52 +/- 74.50%, n=88). Ни у једном другом праћеном параметру промена концентрације калцитонина током студије није било значајних разлика када се пореде групе болесника које су лечене ризперидоном и другим антипсихотичима. Један од могућих разлога би могао да буде условљен великом варијабилношћу у односу на релативно мали број болесника који су лечени ризперидоном (n=17).

4.5.3. Анализа у подгрупама болесника са свеукупним снижењем и свеукупним повећањем концентрација калцитонина у крви

У последњем делу анализе, укупна студијска популација је подељена у две подгрупе, на болеснике код којих је дошло до свеукупног пада вредности калцитонина (нето негативан збир свих појединачних промена у односу на почетне концентрације) и болеснике код којих је дошло до свеукупног пораста вредности калцитонина (нето позитиван збир свих појединачних промена у односу на почетне концентрације). У првој подгрупи је било 16 болесника, а у другој такође 16, док су се код 10 болесника вредности калцитонина одржавале мањим од 1 ng/mL током читаве студије, те код њих није могао да буде анализиран тренд промене.

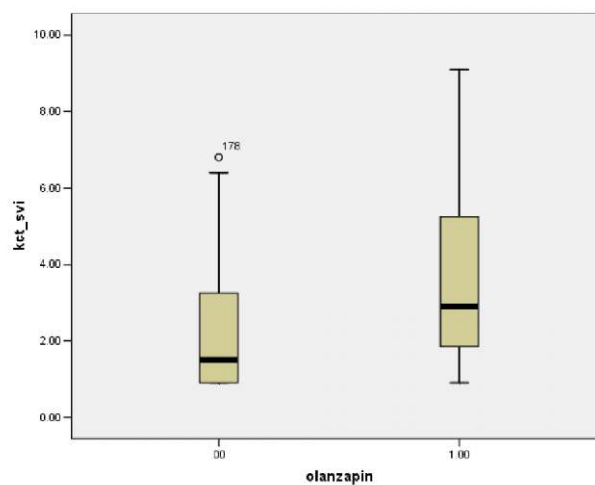
У првој подгрупи је било 16 болесника, а апсолутне вредности калцитонина, њихове промене у односу на почетак и AUC су приказани у табели. Уопште узев, сви пара-

метри су били дистрибуирани према нормалном типу расподеле појединачних података. Укупно је 4 болесника узимало халоперидол, 4 клозапин, 5 оланзапин, 7 рисперидон, а 3 је узимало комбинацију два антипсихотика (разлике у учесталости нису биле статистички значајне).

Табела 4.93 Дескриптивни подаци у подгрупи болесника са падом вредности калцитонина

	N	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
калцитонин1	16	1.30	9.10	3.4125	2.19176
калцитонин2	16	.90	9.10	2.7375	2.29430
калцитонин3	16	.90	6.20	2.0433	1.57563
калцитонин4	15	.90	6.30	2.5933	2.20696
калцитонин5	12	.90	5.70	2.5917	2.02325
калцитонин сви	75	.90	9.10	2.6313	2.06906
промена1	16	-62.50	40.00	-23.6250	26.02252
промена2	16	-68.80	22.20	-39.4063	23.46605
промена3	15	-67.90	7.70	-28.1000	24.93405
промена4	12	-67.90	35.70	-27.3000	34.22394
промена сви	59	-63.30	40.00	-29.3915	26.97947
AUC	16	23.55	232.35	746313	62.53417

С обзиром на мали број болесника лечених појединачним антипсихотицима у овој подгрупи, даља анализа је учињена само за оланзапин и рисперидон. Осим код једног, није било значајне разлике у вредностима праћених параметара, код оба лека. Једино је код болесника лечених оланзапином просечна вредност свих измерених концентрација калцитонина (3.64 ± 2.46 , $n=23$) била значајно виша у односу на друге болеснике (2.26 ± 1.73 , $n=52$) ($t=2.80$, $df=73$, $p=0.007$).



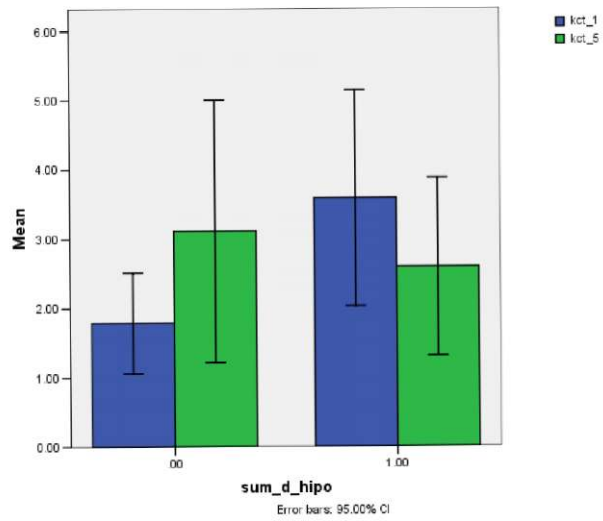
Слика 4.40 Вредности концентрације калцитонина у подгрупама категорисаним према оланзапину

У другој подгрупи је било 16 болесника, а апсолутне вредности калцитонина, њихове промене у односу на почетак и АУС су приказани у табели. Уопште узев, већина параметара су били дистрибуирани према нормалном типу расподеле појединачних података. Укупно је 7 болесника узимало халоперидол, 3 клозапин, 3 оланзапин, 5 рисперидон, а 2 је узимао комбинацију два антипсихотика (разлике у учесталости нису биле статистички значајне). У овој подгрупи болесника није забележена статистички значајна разлика ни у једном параметру, без обзира на даљу категоризацију према датом антипсихотику (анализа урађена само за халоперидол и рисперидон). Другим речима, између појединих лекова није било значајне разлике.

Табела 4.94 Дескриптивна статистика

	N	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
калцитонин1	16	.90	4.70	1.7750	1.09636
калцитонин2	16	.90	8.60	2.6500	1.97754
калцитонин3	14	.90	14.40	2.9500	3.43596
калцитонин4	12	.90	6.70	2.6750	1.93912
калцитонин5	8	.90	6.40	3.1125	2.26617
калцитонин сви	66	.90	14.40	2.5621	2.24929
промена1	16	-64.00	322.20	61.6250	95.47957
промена2	14	-1430	476.00	60.7714	134.33647
промена3	12	-64.00	466.70	83.8167	150.92623
промена4	8	-35.70	238.50	66.2375	94.29049
промена сви	50	-64.00	476.00	67.4500	113.54056
AUC	14	19.95	170.90	72.1964	50.64309

Почетне (базалне) концентрације калцитонина у крви код болесника код којих је током студије дошло до свеукупног тренда њиховог снижавања су биле статистички значајно веће (3.41 ± 2.19 , $n=16$) него код осталих болесника (1.78 ± 1.10 , $n=16$) ($t=2.67$, $df=30$, $p=0.012$). Међутим, на крају студије та разлика се губи јер између просечних вредности у првој (2.60 ± 3.11 , $n=12$) и другој (3.11 ± 2.27 , $n=8$) подгрупи није било статистички значајне разлике ($t=-0.538$, $df=18$, $p=0.597$). Дакле, током лечења антипсихотикама у нашој студији код око 1/2 болесника је дошло до снижавања концентрација калцитонина, а код око 1/2 до повећања тако да се концентрације овог хормона између ове две подгрупе, после 4 недеље терапије, уравнотежују.



Слика 4.41 Почетна и крајња концентрација калцитонина у две подгрупе испитаника разврстаних у односу на смер збирне промене, по болеснику

4.6. Утицај антипсихотика на концентрацију остеокалцина у крви

Подаци о концентрацији остеокалцина током студије су анализирани као апсолутне вредности и као промена у односу на почетну (базалну) вредности. Као нормални референтни ранг узете су вредности од 11.0 до 43.0 ng/mL.

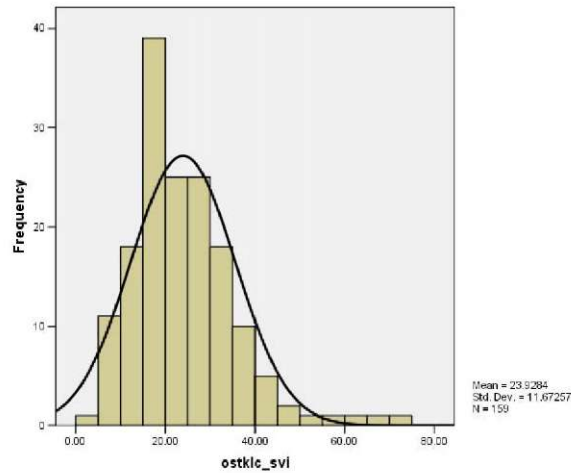
4.6.1. Анализа апсолутних вредности остеокалцина у крви

У студији је испитан утицај антипсихотика на вредности остеокалцина у крви, током укупно 5 мерења, од чега је први узорак крви прикупљен пре узимања лека. Уопште узев, средње вредности остеокалцина су лагано опадале али су ипак биле у референтним границама и није било статистички значајне разлике у вредностима у пет различитих времена ($F=1.007$, $df=4$, $p=0.370$). Међутим, на почетку лечења код 3 болесника су регистроване вредности ниже, а код 3 више од референтног ранга. Код 2 болесника са нижим и једног са вишим вредностима, вредности током студије су остајале испод одн. изнад референтних концентрација, док је код осталих дошло до нормализације овог параметра. Код два болесника који су на почетку имали референтне вредности остеокалцина дошло је до њиховог повећања изнад горње границе, а код три, до снижења испод доње границе референтности. Свеукупно, регистровано је 17 вредности испод (7.6%) а 7 вредности (3.1%) изнад референтног ранга.

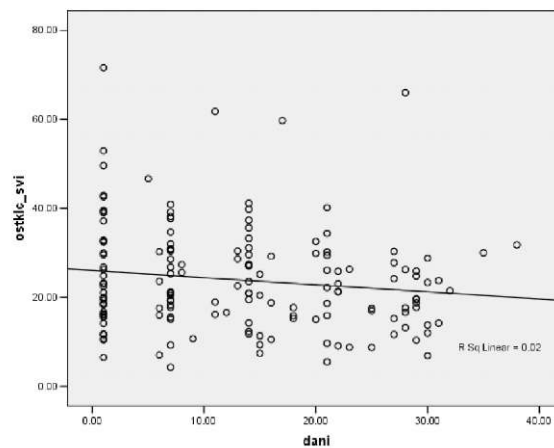
Табела 4.95 *Дескриптивни резултати концентрације остеокалцина током студије*

	N	Минимум	Максимум	Аритм сред.	Ст. девијација
остеокалцин1	40	6.49	71.64	25.8635	13.58333
остеокалцин2	36	4.25	61.80	24.9722	11.69099
остеокалцин3	33	7.42	59.75	24.2418	11.06371
остеокалцин4	30	5.47	66.01	22.4527	11.94424
остеокалцин5	20	6.85	31.78	19.8760	6.37530
остеокалцин сви	159	4.25	71.64	23.9234	11.67257

Анализа дистрибуције свих расположивих вредности остеокалцина у крви током студије указује да је њихова расподела била нормална (Колмогоров-Смирнов $Z=0.415$, $p=0.995$). Средња вредност серумске концентрације из укупно 159 узорака је била 23.92 ± 11.67 . Између вредности остеокалцина у крви и времена узимања узорка током студије (од почетка лечења), није било статистички значајне корелације, мада је забележен тренд свеукупног опадања вредности (Pearson $r^2=-0.140$, $p=0.078$).



Слика 4.42 Расподела вредности остеокалцина у крви у свим узорцима



Слика 4.43 Вредности остеокалцина у крви у односу на време узорковања (у данима, од почетка лечења)

4.6.1.1. Вредности остеокалцина код болесника лечених халоперидолом

Код укупно 17 болесника лечених халоперидолом су добијене почетне вредности остеокалцина. Током времена, вредности су лагано опадале али није било статистички значајне разлике у концентрацијама у крви код ове групе болесника ($F=0.955$, $df=4$, $p=0.440$). Вредности остеокалцина су биле дистрибуиране по типу нормалне расподеле, како у појединачним временским периодима, тако и свеукупно (Колмогоров-Смирнов $Z=0.701$, $p=0.709$).

Табела 4.96 Дескриптивне вредности остеокалцина код особа лечених халоперидолом

	N	Минимум	Максимум	Аритм сред.	Ст. девијација
остеокалцин1	17	6.49	71.64	27.4953	15.33996
остеокалцин2	15	4.25	61.80	27.3173	13.73357
остеокалцин3	12	7.42	59.75	25.9483	12.64221
остеокалцин4	11	8.75	34.36	21.6809	6.92779
остеокалцин5	7	6.85	24.73	19.1043	5.94239
остеокалцин сви	62	4.25	71.64	25.2943	12.46297

4.6.1.2. Вредности остеокалцина код болесника лечених клозапином

Код укупно 7 болесника лечених клозапином су добијене почетне вредности остеокалцина. Током времена, није било статистички значајне разлике у концентрацијама остеокалцина у крви код ове групе болесника ($F=0.356$, $df=4$, $p=0.837$). Вредности остеокалцина су биле дистрибуиране по типу нормалне расподеле, како у појединачним временским периодима, тако и свеукупно (Колмогоров-Смирнов $Z=0.330$, $p=1.000$).

Табела 4.97 Дескриптивне вредности остеокалцина код особа лечених клозапином

	N	Минимум	Максимум	Аритм сред.	Ст. девијација
остеокалцин1	7	10.41	32.66	20.5700	9.13019
остеокалцин2	6	9.25	32.00	20.3033	9.63930
остеокалцин3	6	9.33	29.59	19.3017	8.32350
остеокалцин4	6	9.08	29.46	17.6150	7.63309
остеокалцин5	3	10.36	18.77	14.4400	4.21057
остеокалцин сви	23	9.08	32.66	18.9511	8.03979

Вредности остеокалцина у групи лечених клозапином су биле значајно ниже него код особа лечених осталим антипсихотикима 18.95 ± 8.04 vs 24.99 ± 12.07 , $t=-2.528$, $df=157$, $p=0.012$). Додатно, у узорцима крви особа лечених овим антипсихотиком постојала је око 5 пута већа шанса да се детектују ниже вредности остеокалцина од доње границе референтног опсега него код свих осталих испитаника (8 од 28 vs 9 од 131; $\chi^2=11.378$, $df=1$, $p=0.001$, $OR=5.422$, 1.872-15.702).

4.6.1.3. Вредности остеокалцина код болесника лечених оланзапином

Код укупно 8 болесника лечених оланзапином су добијене почетне вредности остеокалцина. Током времена, није било статистички значајне разлике у концентрацијама остеокалцина у крви код ове групе болесника ($F=0.427$, $df=4$, $p=0.788$). Вредности остеокалцина су биле дистрибуиране по типу нормалне расподеле, како у појединачним временским периодима, тако и свеукупно (Колмогоров-Смирнов $Z=0.647$, $p=0.796$).

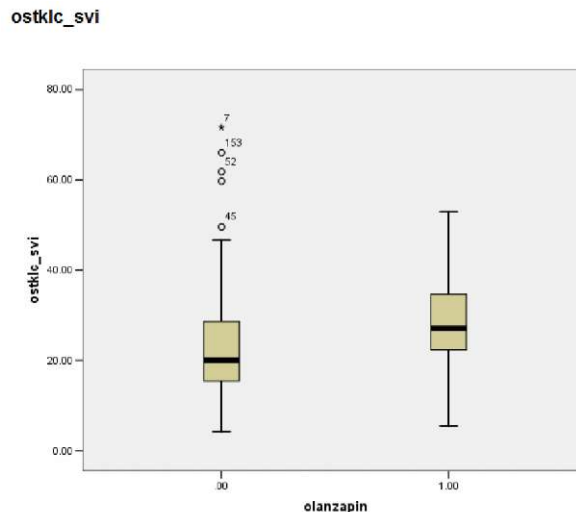
Табела 4.98 Дескриптивне вредности остеокалцина код особа лечених оланзапином

	N	Минимум	Максимум	Аритм сред.	Ст. девијација
остеокалцин1	8	15.87	52.94	29.5225	12.94711
остеокалцин2	7	15.49	40.92	30.5386	8.73556
остеокалцин3	7	11.34	41.15	28.8357	9.52792
остеокалцин4	6	5.47	40.16	25.2950	11.56230
остеокалцин5	6	11.64	31.73	24.5750	7.10237
остеокалцин сви	34	5.47	52.94	27.9712	9.97636

Средња вредност концентрација је била значајно виша у овој подгрупи него код болесника лечених осталим антипсихотицима (22.83 +/- 11.89, $t=2.309$, $df=157$, $p=0.022$). Наиме, вредности серумског остеокалцина у овој подгрупи су у свим визитама веће него код осталих, а разлика постиже статистичку значајност у последњој недељи ($t=2.192$, $df=18$, $p=0.42$) и кумулативно.

Табела 4.99 Вредности серумског остеокалцина код особа лечених оланзапином у односу на остале болеснике

	оланзапин	N	Аритм. средина	Станд. девијација	Станд. грешка
остеокалцин1	1.00	8	29.5225	12.94711	4.57749
	.00	32	24.9438	13.73910	2.43759
остеокалцин2	1.00	7	30.5386	8.73556	3.32063
	.00	29	23.6236	12.02885	2.23370
остеокалцин3	1.00	7	28.3357	9.52792	3.60122
	.00	26	23.0050	11.29307	2.21475
остеокалцин4	1.00	6	25.2950	11.56280	4.72049
	.00	24	21.7421	12.17302	2.43481
остеокалцин5	1.00	6	24.5750	7.10287	2.39973
	.00	14	17.8621	5.92653	1.53393
остеокалцин сви	1.00	34	27.9712	9.97686	1.71102
	.00	125	22.3233	11.39190	1.06364



Слика 4.44 Средње вредности серумског остеокалцина у подгрупама лечених оланзапином и осталим антипсихотицима

4.6.1.4. Вредности остеокалцина код болесника лечених рisperидоном

Код укупно 16 болесника лечених рisperидоном су добијене почетне вредности остеокалцина. Током времена, није било статистички значајне разлике у концентрацијама остеокалцина у крви код ове групе болесника ($F=0.222$, $df=4$, $p=0.925$). Вредности остеокалцина су биле дистрибуиране по типу нормалне расподеле, како у појединачним временским периодима, тако и свеукупно (Колмогоров-Смирнов $Z=0.588$, $p=0.880$).

Табела 4.100 Дескриптивне вредности остеокалцина код особа лечених рisperидоном

	N	Минимум	Максимум	Аритм сред.	Ст. девијација
остеокалцин1	14	10.56	42.91	23.7979	11.19815
остеокалцин2	12	7.01	38.16	21.7208	8.23069
остеокалцин3	12	11.73	39.77	23.1167	9.55266
остеокалцин4	11	8.71	66.01	24.4673	15.98852
остеокалцин5	5	11.97	27.76	19.5600	7.01406
остеокалцин сви	54	7.01	66.01	22.9289	10.36160

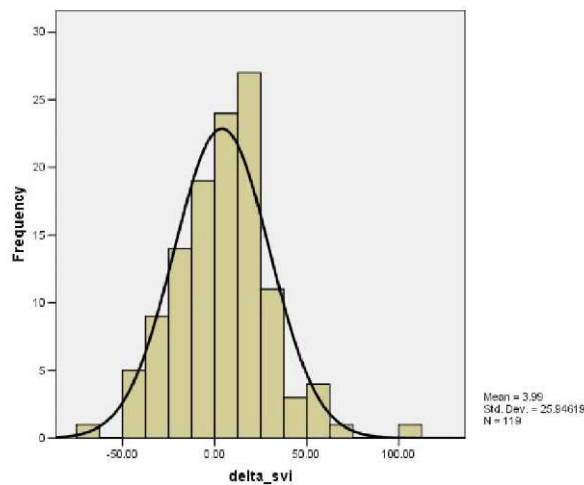
4.6.2. Анализа вредности промене концентрације остеокалцина у односу на почетак лечења

Током лечења уочене су значајне варијације у промени концентрације остеокалцина у крви у односу на базалну (почетну) вредност. Код појединих болесника је дошло до смањења вредности, максимално до 70.64%, док је код других дошло до повећања, максимално до 105.75% у односу на почетну концентрацију. Према средњим вредностима, дошло је до пораста вредности остеокалцина а свеукупно, промена је позитивна за око 4%. Уопште узев, вредности промене концентрација су у појединим недељама лечења и свеукупно биле дистрибуиране по нормалној расподели. Ипак, између поје-

диних недеља, није било статистички значајне разлике у вредностима серумског остеокалцина ($F=0.116$, $df=3$, $p=0.951$)

Табела 4.101 Дескриптивне вредности промене концентрације остеокалцина у односу на почетак лечења

	N	Минимум	Максимум	Аритм сред.	Ст. девијација
промене1	36	-48.40	61.00	2.0722	24.73181
промене2	33	-39.10	64.10	5.0364	22.06996
промене3	30	-70.60	105.70	5+633	32.72559
промене4	20	-37.50	51.60	3.5050	24.19757
промене сви	119	-70.64	105.75	3.9900	25.94619



Слика 4.45 Учесталост расподеле свих појединачних вредности промене концентрације остеокалцина

Од укупно 119 вредности промене остеокалцина, у 48 случају је забележено снижење концентрације а у 71 повећање. Разлика у дистрибуцији позитивних и негативних промена је била високо статистички значајна ($\chi^2=4.445$, $df=1$, $p=0.035$). Средња вредност промене концентрације остеокалцина по пацијенту, површине испод криве концентрација остеокалцина (AUC) и стандардизовано за период од 28 дана (AUC28) су приказани у табели. Расподела појединачних вредности сва три параметра (сума промене по пацијенту, AUC, AUC28) је била, свеукупно анализирано, нормална.

Табела 4.102 Промена по пацијенту, AUC и AUC28 за остеокалцин

	N	Минимум	Максимум	Аритм сред.	Ст. девијација
промене пацијент	35	-164.10	202.60	13.1436	72.30243
AUC	33	203.55	1305.70	623.6700	236.13163
AUC_23	33	189.93	1809.41	672.4724	327.07022

4.6.2.1. Вредности промене остеокалцина код болесника лечених халоперидолом

Код болесника који су лечени халоперидолом, у просеку, је с почетком дошло до пораста вредности. Највеће снижење је било 48.45% а највећи пораст концентрација 105.75%. Од укупно 45 вредности промене остеокалцина, 12 је било снижења (негативна промена) а чак 33 повећања (позитивна промена), тако да је разлика била статистички значајна ($\chi^2=9.8$, $df=1$, $p=0.002$). Средња вредност магнитуде свеукупне промене код појединачних болесника је била позитивна, 11.65 +/- 25.17%.

Табела 4.103 Вредности промене концентрације остеокалцина код болесника лечених халоперидолом, у односу на почетне концентрације

	N	Минимум	Максимум	Аритм сред.	Ст. девијација
промене1	15	-48.40	34.70	6.0667	23.92496
промене2	12	-16.60	64.10	14.4250	21.12070
промене3	11	-19.30	105.70	14.7364	34.57132
промене4	7	-7.50	51.60	14.0143	19.57672
промене сви	45	-43.45	105.75	11.6510	25.17242

У односу на болеснике који су лечени другим антипсихотицима (клозапин, оланзапин или рисперидон), није било статистички значајне разлике збирних вредности промене према појединачним болесницима, а ни према АУС. Међутим, у погледу свих појединачних промена, детектована је значајна разлика тако да је код особа лечених халоперидолом она била позитивна (11.65 +/- 25.17) а код других негативна (-0.69 +/- 25.46) ($t=2.57$, $df=117$, $p=0.011$). Додатно, постојала је и значајна разлика у дистрибуцији позитивних и негативних промена. Болесници који су лечени халоперидолом имали су значајно мању вероватноћу да се у њиховим узорцима крви детектује снижење концентрација остеокалцина (12 од 45 vs 36 од 74, $\%2=6.619$, $df=1$, $p=0.18$, $OR=0.384$, $0.172-0.857$) одн. значајно већу да се открије повећање тих концентрација (2.61, 1.17-5.81).

4.6.2.2. Вредности промене концентрације остеокалцина код болесника лечених клозапином

У групи болесника лечених клозапином, дошло је до флукуација промена серумског остеокалцина. Највеће снижење је износило -19.98% а највећи пораст 44.67%. Све вредности су, по недељама и свеукупно, биле дистрибуиране по нормалној расподели, а средња вредност свих промена је била позитивна, 3.17 +/- 17.28% ($n=21$).

Табела 4.104 Вредности промене концентрације остеокалцина код болесника лечених клозапином, у односу на почетне концентрације

	N	Минимум	Максимум	Аритм. сред.	Ст. девијација
промене1	6	-11.10	34.70	7.3333	20.74334
промене2	6	-20.00	32.00	4.1167	18.62341
промене3	6	-19.10	16.10	-4.7667	15.61149
промене4	3	-.50	21.70	7.3333	12.09022
промене сви	21	-19.93	34.67	3.1735	17.23633

У групи болесника лечених клозапином поменута средња вредности свих појединачних промена, није била статистички значајно различита у односу на вредности код других болесника који су примали остале антипсихотике (4.16 +/- 27.52%, n=98). У осталим параметрима промене концентрације остеокалцина у односу на почетак лечења (збирна промена код појединачних болесника, AUC, број снижених одн. повишених вредности по пацијенту) није било статистички значајне разлике у групи лечених клозапином у односу на остале испитанике. Број промена са негативном вредношћу (снижење концентрације) и са позитивном вредношћу (порастан концентрација) није био значајно различит код особа лечених клозапином (11 од 21 vs 37 од 98 негативних промена и 10 од 21 vs 61 од 98 позитивних промена) него код осталих болесника.

4.6.2.3. Вредности промене остеокалцина код болесника лечених оланзапином

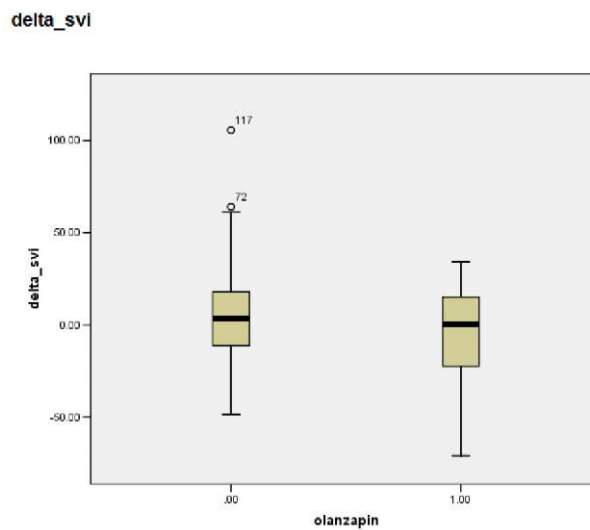
У групи 7 болесника лечених оланзапином, дошло је, у просеку, до пада концентрације остеокалцина у односу на вредности пре почетка лечења. Највеће снижење је износило 70.64% а највећи пораст 34.1%. Просечно, у другој недељи долази до највећег снижења концентрације остеокалцина (за око 11%) да би на крају дошло до пада за око 9%. Све вредности су, по недељама и свеукупно, биле дистрибуиране по нормалној расподели, а средња вредност свих промена је била негативна, -5.5 +/- 25.4% (n=26).

Табела 4.105 Вредности промене концентрације остеокалцина код болесника лечених оланзапином, у односу на почетне концентрације

	N	Минимум	Максимум	Аритм сред.	Ст. девијација
промене1	7	-34.50	22.10	1.4571	20.34473
промене2	7	-39.10	19.60	-5.0857	24.35337
промене3	6	-70.60	28.40	-10.9167	33.41906
промене4	6	-37.50	34.10	-8.3333	27.59874
промене сви	26	-70.64	34.06	-5.5363	25.42273

У групи болесника лечених оланзапином поменута средња вредности свих појединачних промена је била статистички значајно различита у односу на вредности код других болесника који су примали остале антипсихотике (6.65 +/- 25.59%, n=93) (t=-2.15, df=117, p=0.34). Ипак, разлике у броју промена са сниженим или повишеним вреднос-

тима у групи која је примала оланзапин, као ни у вредностима AUC28 у односу на друге болеснике лечене осталим антипсихотицима није достигла статистичку значајност, вероватно због малог броја болесника лечених овим леком (n=7).



Слика 4.46 Вредности промене серумског остеокалцина у подгрупи лечених оланзапином

4.6.2.4. Вредности промене остеокалцина код болесника лечених рисперидоном

У групи болесника лечених рисперидоном, дошло је у просеку до пораста концентрације остеокалцина у односу на вредности пре почетка лечења. Највеће снижење је износило 46.3% а највећи пораст 61.0%. Просечно, у трећој недељи долази до највећег пораста, око 7% а средња вредност свих промена је била позитивна, 3.38 +/- 27.04% (n=56).

Табела 4.106 Вредности промене концентрације остеокалцина код болесника лечених рисперидоном, у односу на почетне концентрације

	N	Минимум	Максимум	Аритм. сред.	Ст. девијација
промене1	12	-39.50	61.00	.7033	30.77146
промене2	12	-31.30	34.60	4.5583	20.63836
промене3	11	-46.60	53.30	7.0727	31.70644
промене4	5	-26.60	42.90	-12000	27.35114
промене сви	40	-46.56	61.02	3.3306	27.04433

У групи болесника лечених рисперидоном поменута средња вредности свих појединачних промена није била статистички значајно нижа у односу на вредности код других болесника који су примали остале антипсихотике (4.30 +/- 25.54%, n=90). Број промена са негативном вредношћу (пад концентрација), рачунајући све вредности укупно, није био значајно различит код особа лечених рисперидоном него код осталих болесника. У осталим параметрима промене концентрације остеокалцина у односу на почетак

лечења (збирна промена код појединачних болесника, AUC, број снижених одн. повишених вредности по пацијенту) није било статистички значајне разлике у групи лечених респеридоном у односу на остале испитанике.

4.6.3. **Анализа у подгрупама болесника са свеукупним снижењем и свеукупним повећањем концентрација остеокалцина у крви**

У последњем делу анализе, укупна студијска популација је подељена у две подгрупе, на болеснике код којих је дошло до свеукупног пада вредности остеокалцина (нето негативан збир свих појединачних промена у односу на почетне концентрације) и болеснике код којих је дошло до свеукупног пораста вредности остеокалцина (нето позитиван збир свих појединачних промена у односу на почетне концентрације). Због техничких разлога приликом обраде узорака, подаци су били доступни за укупно 35 болесника.

4.6.4. **Анализа у подгрупи са свеукупним снижењем**

У првој подгрупи је било 15 болесника, а апсолутне вредности остеокалцина, њихове промене у односу на почетак и AUC су приказани у табели. Укупно је 4 болесника узимало халоперидол, 3 клозапин, 4 оланзапин, 5 респеридон а само један је узимао комбинацију два антипсихотика.

Табела 4.107 *Дескриптивни подаци у подгрупи болесника са падом вредности остеокалцина*

	N	Минимум	Максимум	Аритм. сред.	Ст. девијација
остеокалцин1	15	10.41	71.64	31.1837	17.70398
остеокалцин2	15	7.01	61.30	25.6037	14.76337
остеокалцин3	14	9.33	59.75	25.5350	14.31222
остеокалцин4	11	5.47	40.16	19.3032	11.32850
остеокалцин5	7	10.36	31.70	17.4900	8.18322
остеокалцин сви	62	5.47	71.64	24.9139	14.66373
промене1	15	-48.40	3.50	-16.5467	16.31356
промене2	14	-39.10	4.50	-12.0143	15.17979
промене3	11	-70.60	13.70	-21.4313	22.30626
промене4	7	-37.50	21.70	-16.1143	20.75300
промене сви	47	-70.64	21.70	-16.2375	18.10577
промене пацијент	15	-164.10	-13.80	-51.0133	40.54044
AUC	14	266.64	1305.70	601.2236	341.46193
AUC_28	14	272.56	1809.41	703.3536	431.42633

Због малог броја болесника, анализа према лековима је извршена само за респеридон. Уопште узев, вредности бројчаних параметара (концентрација остеокалцина, промене концентрација, AUC, AUC28) нису показивале статистички значајне разлике у односу на остале болеснике, осим у једном. Наиме, средња вредност свих концентраци-

ја серумског остеокалцина је била значајно нижа у овој подгрупи у односу на своју контролу ($t=-2,645$, $df=60$, $p=0.010$). Ближи увид у податке по недељама указује да је та концентрација али да, највероватније због малог броја опсервација, достиже статистичку значајност тек у кумулативној заступљености.

Табела 4.108 Серумске концентрације остеокалцина код особа са његовим снижењем, лечених рисперидоном у односу на све друге антипсихотике

рисперидон		N	Аритм. сре- дина	Станд. девијаци- ја	Станд. греш- ка
остеокалцин1	1.00	5	22.4080	10.63460	4.75594
	.00	10	35.5790	19.32149	6.10999
остеокалцин2	1.00	5	16.3260	7.06277	3.15357
	.00	10	30.0000	15.39323	5.02533
остеокалцин3	1.00	5	19.3020	6.22752	2.73503
	.00	9	29.0756	16.58595	5.52865
остеокалцин4	1.00	4	16.0125	7.46215	3.73107
	.00	7	21.1914	13.21632	4.99530
остеокалцин5	1.00	2	14.2900	3.28093	2.32000
	.00	5	18.7700	9.51779	4.25649
остеокалцин сви	1.00	21	18.3431	7.54373	1.64613
	.00	41	28.2344	16.29136	2.54423

4.6.5. Анализа у подгрупи са свеукупним повећањем

У другој подгрупи је било 20 болесника, а апсолутне вредности остеокалцина, њихове промене у односу на почетак и AUC су приказани у табели. Укупно је 10 болесника узимало халоперидол, 3 клозапин, 3 оланзапин, 7 рисперидон а 4 је узимало комбинацију два антипсихотика (разлике у учесталости нису биле статистички значајне). У овој подгрупи болесника није забележена статистички значајна разлика ни у једном параметру, без обзира на даљу категоризацију према датом антипсихотику. Другим речима, између појединих лекова није било значајне разлике.

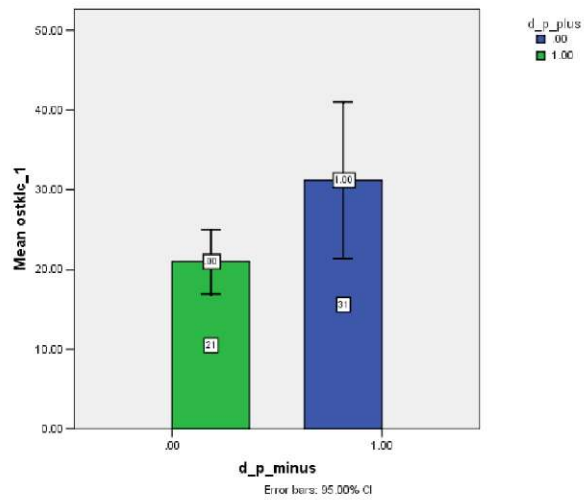
Табела 4.109 Дескриптивни подаци промене апсолутне вредности остеокалцина, у односу на почетак и АУС

	N	Минимум	Максимум	Аритм сред.	Ст. девијација
остеокалцин1	20	6.49	42.91	20.9300	8.66713
остеокалцин2	20	425	46.67	23.3575	8.99932
остеокалцин3	19	7.42	39.77	23.2521	3.21153
остеокалцин4	19	3.75	66.01	24.2732	12.20699
остеокалцин5	13	6.35	30.03	21.1603	6.02097
остеокалцин сви	91	4.25	66.01	22.3002	9.10739
промене1	20	-34.50	61.00	15.3950	21.47903
промене2	19	-13.00	64.10	17.6000	17.51495
промене3	19	-19.10	105.70	21.0632	27.12731
промене4	13	-11.40	51.60	14.0692	19.13615
промене сви	71	-34.51	105.75	17.2590	21.51337
промене пацијент	20	.20	202.60	61.2700	50.35197
AUC	19	203.55	1271.45	640.2095	246.29255
AUC2B	19	189.93	1271.45	645.6653	232.29946

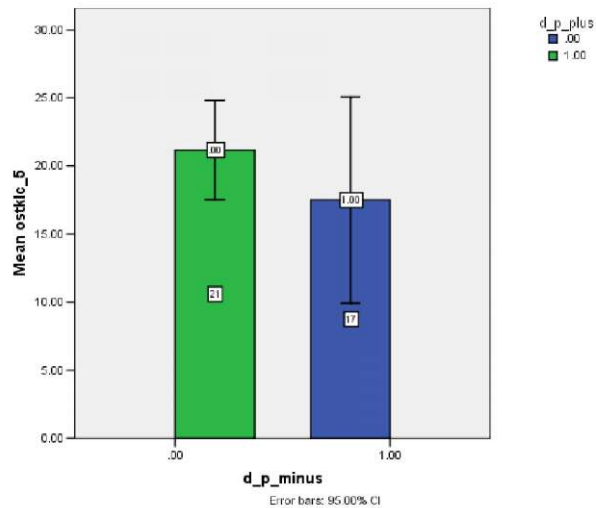
У подгрупи болесника лечених халоперидолом средња вредности концентрација остеокалцина је била статистички значајно нижа него код осталих (20.76 +/- 7.99 vs 24.79 +/- 9.76, $t=-2,153$, $df=89$, $p=0.034$) док је у подгрупи лечених рисперидоном она била значајно виша (25.63 +/- 11.56 vs 21.34 +/- 7.22, $t=2,17$, $df=89$, $p=0.330$). Због малог броја испитаника, анализа за остале лекове и њихову комбинацију није извршена.

4.6.6. Поређење између болесника са свеукупним снижењем и свеукупним повећањем

На почетку лечења средње вредности серумских концентрација остеокалцина су статистички значајно више у подгрупи са свеукупним снижењем ($t=2.251$, $df=33$, $p=0.031$) а та разлика износи 31.2% целокупног референтног опсега. У трећој недељи лечења, концентрације у тој подгрупи постају ниже и одржавају се на нижем нивоу од друге подгрупе, мада та разлика није статистички значајна. Укупна магнитуда промена је око 1/8 у оба смера (снижење и повећање) а кумулативно нешто више од половине.



Слика 4.47 Почетна концентрација остеокалцина у две подгрупе болесника у односу на свеукупни тренд промене



Слика 4.48 Завршна концентрација остеокалцина у две подгрупе болесника у односу на свеукупни тренд промене

4.7. Анализа маркера коштаног метаболизма

Поред остеокалцина, у студији су праћене и концентрације додатна два биохемијска маркера остеобластне активности, проколагена и алкалне фосфатазе и једног маркера активности остеокласта, С-телопептида (енгл. „beta-crosslinks“).

4.7.1. Утицај антипсихотика на серумске концентрације проколагена

Концентрације проколагена у серуму се нису значајно мењале током студије и, просечно, биле су у границама референтних вредности (20-100 ng/mL) ($F=0.289$, $df=4$, $p=0.885$). Промене концентрације у односу на почетну вредност су биле, у просеку, позитивне за око 20%.

Табела 4.110 Дескриптивни подаци о вредности концентрације проколагена у серуму

	N	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девојација
проколаген 1	37	18.90	153.10	51.1146	26.08845
проколаген 2	37	17.03	128.50	55.5538	24.73870
проколаген 3	35	21.19	133.90	57.5280	27.46262
проколаген 4	33	17.23	162.10	54.1494	28.62619
проколаген 5	23	18.90	103.30	55.3474	24.00852
проколаген сви	165	17.08	162.10	54.6675	26.11913

Међутим, просечна вредности свих измерених концентрација код болесника лечених халоперидолом су биле значајно више него код других испитаника ($t=1.987$, $df=35$, $p=0.049$) иако почетне концентрације, на почетку, као ни промена концентрација у односу на базалну вредност (енгл. „change from baseline“) нису биле значајно различите.

Табела 4.111 Серумске концентрације проколагена код болесника лечених халоперидолом у односу на остале испитанике

халоперидол	N	Аритм. средина	Станд. девојација	Станд. грешка
проколаген 1	12	53.1533	33.52567	9.67303
0.00	25	47.7336	21.65739	4.33143
проколаген	51	60.6541	27.89774	3.90647
сви	114	51.9892	24.94641	2.33644
0.00				

Супротно, у групи лечених клозапином, средња вредност свих концентрација је била статистички значајно нижа него код осталих испитаника ($t=-2.647$, $df=163$,

$p=0.009$). Почетне концентрације и промене у односу на почетак студије јесу биле ниже у овој подгрупи, али та разлика није била статистички значајна.

Табела 4.112 Серумске концентрације проколагена код болесника лечених клозапином у односу на остале испитанике

клозапин		N	Аритм. средина	Станд. девојација	Станд. грешка
проколаген 1	1.00	7	33.3614	10.63333	4.03792
	0.00	30	54.0903	27.30033	5.07562
проколаген сви	1.00	32	43.3906	14.54579	2.57136
	0.00	133	57.2604	27.62199	2.39513

У подгрупама лечених оланзапином и рисперидоном нису уочене значајне разлике у поменутиим параметрима.

4.7.2. Утицај антипсихотика на серумске концентрације алкалне фосфатазе

Серумске концентрације алкалне фосфатазе се нису значајно мењале током студије и биле су у границама референтних вредности ($F=0.453$, $df=4$, $p=0.770$). Промене концентрација су биле, у просеку позитивне за око 4%.

Табела 4.113 Серумске концентрације алкалне фосфатазе

	N	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девојација
алкална 1	44	14.00	113.00	67.0909	21.45067
алкална 2	41	36.00	131.00	71.1220	21.09407
алкална 3	33	35.00	119.00	72.4211	19.75065
алкална 4	35	40.00	120.00	72.2000	20.41165
алкална 5	25	37.00	116.00	70.1200	20.08175
алкална сви	183	14.00	131.00	70.4918	20.51936

Средња вредност свих концентрација у групи лечених халоперидолом је била значајно нижа ($t=-2.632$, $df=181$, $p=0.009$), а промена значајно већа ($t=2.354$, $df=39$, $p=0.024$), иако почетне концентрације нису различите.

Табела 4.114 Серумске концентрације алкалне фосфатазе код болесника лечених халоперидолом у односу на остале испитанике

халоперидол		N	Аритм. средина	Станд. девијација	Станд. грешка
алкална 1	1.00	9	61.4444	31.73370	10.57790
	0.00	35	63.5429	13.23537	3.09033
алкална сви	1.00	33	72.7895	26.40757	4.23337
	0.00	145	69.3397	13.74134	1.55638

У групи лечених клозапином, региструје се значајно већа промена ($t=2.482$, $df=39$, $p=0.017$), док у друга два параметра нема значајне разлике.

Табела 4.115 Серумске концентрације алкалне фосфатазе код болесника лечених клозапином у односу на остале испитанике

клозапин		N	Аритм. средина	Станд. девијација	Станд. грешка
алкална 1	1.00	9	61.4444	31.73370	10.57790
	0.00	35	68.5429	18.28587	3.09083
алкална сви	1.00	33	72.7395	26.40757	4.23337
	0.00	145	69.3397	18.74134	1.55633

Поново, у подгрупама лечених оланзапином и рисперидоном, није уочена разлика ни у једном посматраном параметру серумске концентрације алкалне фосфатазе.

4.7.3. Утицај антипсихотика на серумске концентрације С-телопептида

Концентрације Ц-телопептида (синоними: „Beta-CrossLaps (Beta-CTx), В-СТх, Beta CrossLaps, Beta-CTx, C-terminal collagen crosslinks, Carboxy terminal collagen crosslinks, СТх“) су праћене као маркер ресорпције костију и активности остеокласта. Концентрације овог маркера показују тренд опадања, мада је промена у односу на базалну вредност позитивна и нема статистичке разлике између недеља лечења ($F=1.265$, $df=4$, $p=0.286$).

Табела 4.116 Серумске концентрације С-терминалног пептида.

	N	Минимум	Максимум	Аритм. средина	Станд. девијација
пептид 1	43	0.09	1.31	0.4456	0.34283
пептид 2	42	0.01	1.33	0.4215	0.28265
пептид 3	39	0.06	1.25	0.4276	0.27526
пептид 4	35	0.10	0.91	0.3083	0.18648
пептид 5	26	0.07	1.70	0.3965	0.34992
пептид сви	185	0.01	1.70	0.4035	0.29271

У подгрупи болесника лечених клозапином, концентрације овог пептида су значајно ниже ($t=-2.507$, $df=183$, $p=0.013$) у односу на остале испитанике, мада на почетку лечења и код промена концентрација не постоји статистички значајна разлика код ових подгрупа.

Табела 4.117 Концентрација С-телопептида („beta-crosslinks“) у подгрупи болесника лечених клозапином

	клозапин	N	Аритм. средина	Станд. девијација	Станд. грешка
телопептид 1	1.00	3	0.2718	0.13918	0.04921
	0.00	35	0.4854	0.36395	0.06152
телопептид сви	1.00	37	0.2971	0.20991	0.03451
	0.00	148	0.4301	0.30479	0.02505

У подгрупама болесника лечених осталим антипсихотицима, није било значајне разлике у посматраним параметрима серумске концентрације С-телопептида.

4.8. Анализа концентрација серумских јона и албумина

У овом делу студије, извршена је анализа серумских концентрација магнезијума, фосфора и албумина. Магнезијум и фосфор су тесно повезани са метаболизмом калцијума и минерализацијом костију тако да они деле многе заједничке регулаторне механизме. С друге стране, концентрација албумина је од значаја јер утиче на укупну концентрацију калцијума у крви.

4.8.1. Утицај антипсихотика на серумску концентрацију магнезијума

Током студије, региструје се значајно опадање концентрација магнезијума у крви ($F=3.051$, $df=4$, $p=0.018$), иако те концентрације остају у границама референтног опсега. У целини, региструје се опадање серумског нивоа магнезијума за око 5% у односу на почетне вредности. Почетна и крајња концентрација магнезијума (0.85 ± 0.09 mM vs 0.81 ± 0.06 mM) се разликују за око 5%, што је статистички значајно ($t=2.162$, $df=67$, $p=0.34$)

Табела 4.118 Серумске концентрације магнезијума.

	N	Минимум	Максимум	Арит. средина	Станд. девијација
магнезијум 1	44	0.70	1.22	0.3502	0.09144
магнезијум 2	41	0.53	0.94	0.7968	0.07306
магнезијум 3	33	0.50	0.93	0.3100	0.08121
магнезијум 4	35	0.71	0.95	0.8223	0.05996
магнезијум 5	25	0.67	0.92	0.8056	0.06312
магнезијум сви	183	0.50	1.22	0.3185	0.07795

Просечна вредности свих концентрација магнезијума је значајно нижа код болесника лечених халоперидолом у односу на болеснике лечене другим антипсихотикама ($t=-2.539$, $df=181$, $p=0.012$), док почетне вредности и вредности промене нису значајно различите.

Табела 4.119 Серумске концентрације магнезијума и промена у односу на почетак, код особа лечених халоперидолом

халоперидол		N	Арит. средина	Станд. девијација	Станд. грешка
магнезијум 1	1.00	16	0.8194	0.05686	0.01421
	0.00	28	0.8679	0.10311	0.01949
магнезијум сви	1.00	60	0.797-8	0.08128	0.01049
	0.00	123	0.8285	0.07454	0.00672

У групи болесника лечених рисперидоном, такође се региструје статистичка значајност у посматраним параметрима али у супротном смеру, средња вредност свих концентрација је значајно виша ($t=2.580$, $df=181$, $p=0.011$).

Табела 4.120 Серумске концентрације магнезијума и промена у односу на почетак, код особа лечених халоперидолом

рисперидон		N	Арит. средина	Станд. девијација	Станд. грешка
магнезијум 1	1.00	17	0.3641	0.08581	0.02:081
	0.00	27	0.8415	0.09534	0.01835
магнезијум сви	1.00	73	0.8364	0.06615	0.00774
	0.00	110	0.3065	0.08303	0.00792

У подгрупама болесника лечених клозапином и оланзапином, није било статистички значајне разлике у испитиваним параметрима.

4.8.2. Утицај антипсихотика на серумску концентрацију фосфора

Током студије, није било статистички значајних промена у серумским концентрацијама магнезијума ($F=1.228$, $df=4$, $p=0.301$), а свеукупна промена у односу на почетне вредности је била благо позитивна.

Табела 4.121 Серумске концентрације фосфора

	N	Минимум	Максимум	Арит. средина	Станд. девијација
фосфор 1	44	0.57	1.70	1.1523	0.27383
фосфор 2	41	0.75	1.74	1.1368	0.22555
фосфор 3	38	0.47	1.74	1.1947	0.26340
фосфор 4	34	0.63	1.72	1.1876	0.26583
фосфор 5	24	0.64	1.68	1.0600	0.25470
фосфор сви	181	0.47	1.74	1.1521	0.25793

Међутим, у групи болесника лечених оланзапином, уочена је значајна разлика у средњој вредности свих концентрација фосфора ($t=-3.142$, $df=179$, $p=0.002$) и промени тих концентрација у односу на почетак студије ($t=-2.591$, $df=39$, $p=0.013$). У подгрупама осталих болесника класификованих према датом антипсихотику, није било статистички значајних разлика у посматраним параметрима.

Табела 4.122 Серумске концентрације фосфора и њихова промена у односу на почетне вредности код болесника лечених оланзапином

оланзапин	N	Арит. средина	Станд. девијација	Станд. грешка
фосфор 1	3	1.1275	0.31874	0.11269
0.00	36	1.1573	0.26764	0.04461
фосфор сви	35	1.0320	0.24547	0.04149
0.00	146	1.1809	0.25326	0.02096

4.8.3. Утицај антипсихотика на концентрације албумина

Током студије, није било значајних разлика у концентрацијама албумина у крви код болесника лечених антипсихотикама ($F=1.509$, $df=4$, $p=0.201$). Концентрације су биле унутар референтног ранга и нису се значајно разликовале у односу на почетак студије.

Табела 4.123 Серумске концентрације албумина у крви болесника лечених антипсихотицима.

	N	Минимум	Максимум	Арит. средина	Станд. девијација
албумин 1	44	37.00	70.00	47.6313	5.99912
албумин 2	41	26.00	64.00	44.6585	6.04405
албумин 3	33	26.00	71.00	45.6316	6.35534
албумин 4	35	39.00	68.00	46.6236	5.06479
албумин 5	25	34.00	64.00	45.4300	6.29394
албумин сви	133	26.00	71.00	46.0765	6.11022

Концентрације албумина у серуму болесника лечених оланзапином су биле на почетку и свеукупно, значајно ниже, њихова крајња промена мања, али су разлике достигнуте само за средњу вредност свих измерених концентрација ($t=-2.357$, $df=181$, $p=0.019$).

Табела 4.124 Серумске концентрације албумина у подгрупи болесника лечених оланзапином

оланзапин		N	Арит. средина	Станд. девијација	Станд. грешка
албумин 1	1.00	3	47.3750	4.92624	1.74169
	0.00	36	47.7500	6.27132	1.04530
албумин сви	1.00	35	43.9143	4.39520	0.32744
	0.00	148	46.5373	6.26933	0.51534

Супротан тренд је забележен у подгрупи лечених рисперидоном. Средње вредности свих измерених концентрација су значајно више ($t=4.305$, $df=181$, $p<0.001$), али та значајност није постигнута код друга два параметра.

Табела 4.125 Серумске концентрације албумина у подгрупи болесника лечених рисперидоном

рисперидон		N	Арит. средина	Станд. девијација	Станд. грешка
албумин 1	1.00	17	49.0583	7.39485	1.79351
	0.00	27	46.8148	4.88354	0.93984
албумин сви	1.00	73	43.3562	6.69654	0.73377
	0.00	110	44.5636	5.18913	0.49476

У подгрупама болесника лечених халоперидолом и клозапином, није било значајне разлике у посматраним параметрима серумске концентрације албумина.

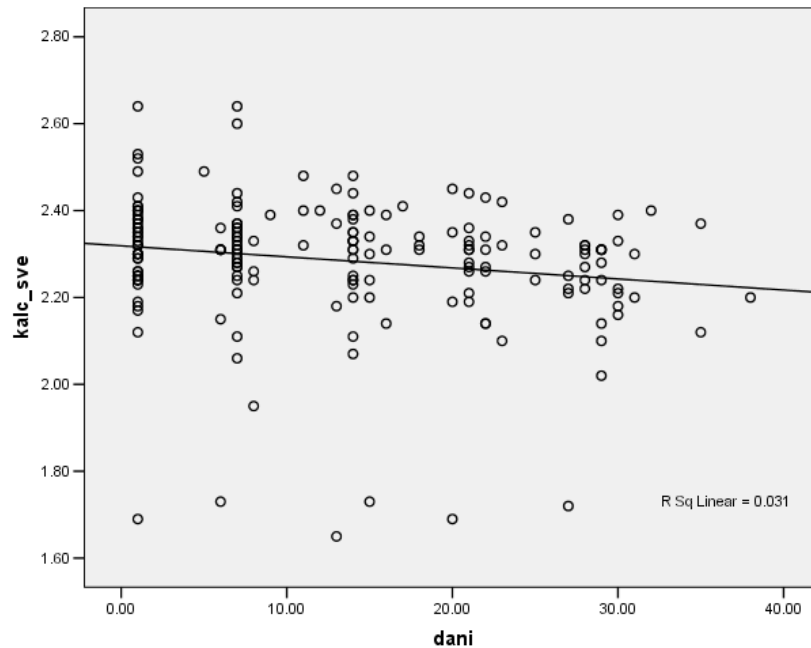
4.8.4. Утицај концентрације калцијума у серуму коригованих за концентрацију албумина

Пошто је познато да на укупну концентрацију калцијума у крви утиче концентрација албумина, за које се калцијумови јони везују, извршена је анализа коригованих вредности, према одговарајућој формули по којој се концентрација увећава или умањује за 0.1 mM за сваких 10 грама изнад или испод 40 g/L албумина.

Током студије, вредности ових концентрација показују тренд опадања, који у целини, није статистички значајан ($F=1.963$, $df=4$, $p=0.102$). Међутим, средња вредност концентрација калцијума на почетку и на крају су статистички значајно различите, са сличном магнитудом, од око 0.1 mM као и у анализи некоригованих вредности ($t=2.728$, $df=68$, $p=0.008$). Додатно, свеукупна промена је негативна за око 2%, а између времена узорковања крви током студије и измерене калцијемije постоји негативна и статистички значајна корелација ($R=-0.175$, $r^2=0.031$, $p=0.017$) и негативна линеарна регресија ($F=5.778$, $df=1$, $p=0.017$)

Табела 4.126 Дескриптивни подаци серумске концентрације калцијума кориговане за концентрацију албумина

	N	Минимум	Максимум	Арит. средина	Станд. девијација
калцијум 1	45	1.69	2.64	2.3171	0.13777
калцијум 2	42	1.73	2.64	2.3062	0.15236
калцијум 3	33	1.65	2.43	2.2729	0.16365
калцијум 4	35	1.69	2.45	2.2769	0.13114
калцијум 5	25	1.72	2.40	2.2223	0.14005
калцијум сви	185	1.65	2.64	2.2352	0.14363



Слика 4.48 Концентрације калцијума, кориговане за концентрацију албумина у серуму, током студије код свих испитаника

На основу овог дела анализе, може да се закључи да концентрација албумина није фактор који је утицао на уочено опадање серумске калцемије већ да је то други фактор, највероватније, антипсихотички лек.

Средња вредност кориговане калцијемije код болесника лечених халоперидолом је значајно већа него код осталих болесника ($t=2.962$, $df=183$, $p=0.003$), док почетне вредности и просечна промена у односу на почетак нису различите.

Табела 4.127 Серумски калцијум, коригован за вредности албумина, код болесника лечених халоперидолом

халоперидол	N	Арит. средина	Станд. девијација	Станд. грешка
калцијум 1	17	2.3606	0.11654	0.02826
0.00	28	2.2907	0.14431	0.02737
калцијум сви	62	2.3298	0.13875	0.01762
0.00	123	2.2627	0.14889	0.01342

С друге стране, средње вредности кориговане калцемије су значајно ниже код болесника лечених ризперидолом ($t=-2.281$, $df=183$, $p=0.024$), а почетне концентрације и њихова крајња промена нису биле статистички значајне у поређењу са осталим испитаницима.

Табела 4.128 Серумски калцијум, коригован за вредности албумина, код болесника лечених рисперидоном

рисперидон		N	Арит. средина	Станд. девијација	Станд. грешка
калцијум 1	1.00	17	2.2729	0.16536	0.04023
	0.00	23	2.3439	0.11249	0.02126
калцијум сви	1.00	73	2.2547	0.17172	0.02010
	0.00	112	2.3051	0.12337	0.01213

У подгрупама болесника лечених клозапином и оланзапином, није било статистички значајне разлике у параметрима анализираних коригованих калцијемиије.

5. ДИСКУСИЈА

У овом истраживању је испитано дејство антипсихотика на концентрацију калцијума у крви и других биолошки активних супстанци повезаних са његовом хомеостазом, током акутне фазе лечења оболелих од психозе, у трајању од четири недеље у условима реалне клиничке праксе. Резултати су потврдили да антипсихотици утичу на промену ових параметара у смислу смањења калцемије у крви за око 0.1 mM, са последичном променом других параметара који су укључени у хомеостазу овог минерала. Механизам овог дејства антипсихотика није још увек познат, а резултати студије сугеришу да је повезан са смањењем концентрација активних облика витамина D. Даље, циљане и детаљније студије би требало да дефинитивно одгонетну тачан механизам овог ефекта и да сагледају краткотрајне и посебно дуготрајне његове последице које би могао да има на свеукупно здравље оболелих од психоза који се лече антипсихотичном медијацијом.

5.1. Демографске особине испитиване групе

Студијска група је укључила болеснике са акутном психотичном реакцијом, било новонасталом било у фази егзацербације одн. релапса болести. Укључени су болесници оба пола, али старији од 35 година, због етичких разлога у погледу потребе за спровођењем радиолошког прегледа, остеодензитометрије. Због тога је просечни испитаник био на крају пете деценије живота, а најстарији је био у осмој деценији. Због укључујућих критеријума, старост пацијената није потпуно репрезентативна за општу популацију болесника са психозама, с обзиром да младе особе чине значајан удео оболелих (Gogtay et al., 2011). У студијској групи је био скоро подједнак број мушкараца и жена, што је очекивана расподела с обзиром да особе са схизофренијом и другим психозама, уопште узев за најширу популацију, не показују типичну полну предиспозицију (Segarra et al., 2012).

Већина, око три четвртине, испитаника је била из урбане средине, имала је добре или солидне услове становања и већином средњешколско образовање са сталним или повременим запослењем. Уопште узев, расподела ових варијабли следи добро позната сазнања код особа са схизофренијом и другим психотичним поремећајима (Вејерхолм et al., 2010) тако да је у том погледу, популација наших испитаника репрезентативна.

С друге стране, на основу просечне телесне висине и тежине, највећи део болесника је био са прекомерном телесном тежином, мада не и гојазан. Познато је да је дуготрајно лечење антипсихотика код многих особа праћено повећањем апетита, телесне тежине а у неким случајевима и настанком метаболичког синдрома, посебно код лекова из групе новијих медијација са атипичним фармаколошким профилем

(Hasnain et al., 2010). Студија је била краткотрајна, али су многи пацијенти имали хроничну психозу и већ раније лечени антипсихотицима, тако да је овај налаз очекиван.

У групи осталих демографских, клиничких и социоепидемиолошких параметара посебан интерес у овом истраживању је, сходно циљу, био за оним факторима који се сматрају факторима ризика за настанак остеопорозе, одн. стања деплеције минерализације костију одн. самог коштаног матрикса. Један од познатих фактора ризика је пушење дувана (Sagud et al., 2009), а у нашој студији је нешто преко половине испитаника било у групи пушача. Највећи број је конзумирао око једне паклице цигарета, дневно, али како је било пушача са већим степеном конзумирања, просечни број паклица је био око два и по. При томе, пушачи су имали, у просеку, деценијски пушачки стаж, тако да је, свеукупно, овај фактор ризика је био значајно заступљен у нашој популацији. Ови подаци су у сагласју са добро познатом чињеницом да је пушење дувана код особа са менталним болестима значајно заступљено. У нашој земљи, због специфичности социо-економских и других друштвених прилика тај број је још и већи него у развијеним земљама, у тој мери, да такве специфичности, као изузетке, су препознате и у одредбама актуелног Закона о заштити од дуванског дима (Anonymous, 2010).

Такође, велика већина наших испитаника редовно конзумира кафу, близу девет десетина, просечно две до три шољице дневно. Ипак, миноран број испитаника редовно узима алкохол, што смањује вероватноћу не само оштећења органа већ и нежељених интеракција са антипсихотичком терапијом.

На настанак остеопоротичног процеса, одн. стања деплеције коштаног матрикса а и тиме коштаног минерала, чији је калцијум саставни део, знатно утичу и други фактори а посебно исхрана, физика активност и ендокрини статус. Анализом навика у погледу исхране није уочено значајније одступање од опште популације (Pavlica et al., 2010). Редовну (задовољавајућу) исхрану има око три четвртине болесника, која је са умереним садржајем соли, богата протеинима и млечним производима а са мало одн. недовољно рибе и прерађевина. Иако је код већине болесника идентификована уобичајена исхрана, интерпретацији ових резултата треба приступити са опрезом из најмање два разлога. Прво, подаци о исхрани болесника су добијени посредно, на основу анамнестичких или хетероанамнестичких података а не директним праћењем обрасца исхране, што би био свакако поузданији метод. Друго, један део испитаника у нашој студији, оријентационо до једне четвртине, је ипак имао недовољну или недовољну правилну исхрану тако да се изванредан степен малнутриције не може са апсолутном сигурношћу ни искључити. Иако је већина испитаника вероватно добро ухрањена, што сугерише и претходно анализирани индекс телесне масе, код неких врло вероватно постоји манифестни или, вероватније, латентни степен малнутриције који може да се одрази и на хомеостазу калцијума. Управо је добро познато да малнутриција, одн. недостатак хране богате минералима, олигоелементима и витаминима, представља значајан фактор ризика за остеопорозу.

Овај фактор може да буде потенциран присуством других релевантних коморбидитета. Нпр. већина испитика је дала податак о постојању одређене физичке активности, али је недостатак вежбања и покретљивости евидентан код чак трећине. Један од фактора који томе доприноси је свакако антипсихотична медикација, посебно лекови из групе неуролептичких фармацеутика, чија су екстрапирамидна нежељена дејства (ригидитет, брадикинезија и др.) врло изражена (Pešić, 2011). Код жена, такви доприносећи фактори се посебно односе на репродуктивни статус, одн. претходни и актуелни ниво естрогена у организму. Менопауза је код наших испитаница била присутна са врло значајном учесталашћу, а управо је присуство овог типа животне доби код жена један од најзначајнијих фактора за настанак остеопорозе (Abrahamsen et al., 2006). Даље, присуство касног пубертета је такође идентификовано као фактор ризика за остеопорозу у зрелој животној доби (Sioka et al., 2010). Најзад, код жена у нашој студијској групи и присуство трудноћа је идентификовано као учесталија појава код особа са смањеним коштаном матриксом. Иако је трудноћа стање са обилном секрецијом естрогена, оно је праћено и са извесним степеном деплеције нутритивних састојака, што са своје стране, а како је поменуто, може да предиспонира малнутрицију и недостатак калцијума у организму (Kovacs et al., 2011).

Уопште узев, присуство или почетак остеопоротичног процеса је у нашој студији испитивано објективним параметром, налазом остеодензитометрије. Због расположивих техничких услова, код особа са нормалном коштаном густином је идентификован само з-скор, а код свих осталих и т-скор, који се сматра стандардним и поузданим показатељем постојања деплеције коштаног матрикса (Chang et al., 2010). С тим у вези, читава студијска популација је категорисана на особе са нормалним коштаном матриксом и оне са остеопенијом или остеопорозом, а потом је, методом логистичке регресије, анализирана значајност разлика у учесталости појединих фактора ризика за тај процес. На овај начин су установљена четири независна фактора ризика и то: присуство менопаузе, касни настанак пубертета (мерено годинама настанка), број трудноћа (порођаји и абортуси) и године старости, од којих је први имао изразито већу заступљеност од осталих. Додатно, у групи жена са менопаузом идентификован је и један нутритивни фактор као значајан, и то недовољан унос рибе и сродних намирница, што је такође препознат ризик за остеопорозу (Farina et al., 2011).

Најзад, познато је да многи лекови могу да буду или сам узрок, или потпомажући фактор за деплецију коштаног матрикса у телу (Mazziotti et al., 2010). У нашој студијској групи идентификовано је коришћење више десетина различитих лекова, претежно из групе психо- и неурофармака али и из других терапијских група и подгрупа. Ипак, није било статистички значајне асоцијације са било којим леком за који се зна да је повезан са остеопорозом. У групи жена са менопаузом је идентификована већа учесталост примене еналаприла, али се овај налаз, имајући у виду друге податке, може сматрати ирелевантним за присуство остеопорозе. Додатно, анализа дистрибуције и вредности параметара који се сматрају факторима ризика за деплецију коштаног матрикса у подгрупама испитаника лечених одређеним

антипсихотиком, није (сем за два фактора код особа лечених клозапином) установила значајну разлику у њиховој дистрибуцији. Дакле, на основу овог дела анализе, могло би да се закључи да је присуство лекова, као фактора ризика за поремећаје хомеостазе калцијума, у нашој студијској популацији мало вероватна.

Сагледавајући све варијабле симултано и према преовладавајућој учесталости односно вредностима, може се идентификовати типични социодемографски профил испитаника у студији.

Заступљеност мушкараца и жена је била подједнака, животне доби су у подмаклој петој деценији, живе у урбаној средини, имају средњешколско образовање, незапослени су, пуше једну паклицу дувана дневно, скоро 10 година, конзумирају две шољице кафе на дан, живе у комфорним стамбеним условима и добро се хране, изузимајући ретку конзумацију рибљих намирница.

Већином не болују од обољења која су удружена са остеопорозом и не узимају лекове који предиспонирају тај поремећај. Већина је физички активна, око 3-4 сата дневно. Пубертет је наступио на време, у периоду од 13-14 година, а жене су, пре менопаузе, имале просечно 1-2 трудноће. Ипак, око трећине има смањену минералну коштану густину, претежно у делу остеопеничних вредности остеодензитометријских скорова.

Од свих социодемографских параметара, присуство менопаузе, која је у просеку наступила у другој половини пете деценије, има доминантан утицај на присуство смањене коштане густине. Поред дувана, други предиспонирајући фактори су старија животна доб и каснији настанак пубертета а код жена учестале трудноће. Поменути фактори ризика пре делују удружено, него сваки засебно у процесу постепене деплеције коштаног матрикса.

Испитаник је био 2-3 пута хоспитализован од основне менталне болести и узима, у просеку, 5 лекова, од чега су 3 из групе психоневрофармака. На почетку студије, ни један од тих лекова није био значајно удружен са поремећајима минерализације костију или факторима ризика за настанак остеопеније или остеопорозе.

На основу свеукупне анализе социодемографских и других сродних фактора студијске популације могло би да се претпостави да су новонастале промене у калцемији и другим параметрима повезаним са хомеостазом калцијума пре последица увођења антипсихотичке медијације него других фактора. Ипак, њихов потпомажући утицај не би могао да се искључи као ни утицај других фактора који нису анализирани у овој студији, као што је нпр. актуелни статус полних хормона и пролактина. Наиме, познато је да је дуготрајна хиперпролактинемија чешће присутна код особа са остеопорозом али његове вредности у крви нису одређиване због техничких разлога (O'Keane, 2008). С друге стране, у нашој студији јесу одређивани параметри функционалног статуса штитасте жлезде (тиреостимулирајући хормон и тироксин), али су они (сем раритетно) били у границама референтних вредности. Недостатак тироксина је такође један од препознатих фактора ризика за остеопорозу (Tárraga López

et al., 2011), али се код наше студијске популације скоро потпуно може искључити као значајнији чинилац ниских вредности остеодензитометријских скорова код многих наших испитаника.

Од значаја за интерпретацију резултата студије је и сагледавање постављених циљева и начина објективизације дисфункције хомеостатских механизма метаболизма калцијума. Наиме, у нашој студији основни фокус анализе је био усмерен на процес остеопорозе одн. смањење коштаног матрикса, која је сматрана показатељем дисбаланса калцијума у организму. Овај приступ је свакако делом симплификација стварних процеса и треба да се сматра као тзв. сурогат маркер клиничког исхода (Bouxsein et al., 2008). Он свакако не укључује све путеве метаболизма калцијума који су бројни и вишеструко испреплетани а условљени сложеном улогом овог катјона у бројним физиолошким процесима (Friedman, 2006). Оваква сложеност хомеостатских механизма калцијума у телу је са друге стране ограничила техничке и друге логистичке могућности њиховог праћења и анализе. Зато је је претпостављено да је деплеција коштаног матрикса и са њом повезани фактори, вредан и у крајњем ултимативан показатељ стања латентне хипокалцемије. Управо је присуство нижих вредности калцијума у крви од уобичајених код особа са антипсихотичном медикацијом и била примарна хипотеза нашег истраживања, која је, након исцрпне анализе бројних праћених параметара и доказана.

5.2. Утицај антипсихотика на калцемију

Анализа резултата наше студије је пружила недвосмислене доказе да је, свеукупно посматрано, период после увођења антипсихотика праћен веома благим, али статистички значајним и прогресивним падом концентрације калцијума у крви. На то јасно упућује не само основна статистичка анализа већ и присуство негативне линеарне корелације и регресије као и свеукупни тренд одступања расподеле вредности калцемије од нормалне дистрибуције. Други јасни показатељ да се у раној фази антипсихотичне медикације ремете нормални хомеостатски механизми овог калцијума односи се на флукуације ове промене. Наиме, опадање вредности калцемије није правилно, већ између студијских визита калцемија флукуира. Нпр. у другој недељи лечења (узорци крви са треће визите) калцемија је најнижа, а већ у следећој знатно виша да би на крају праћења калцемија била између максималних и минималних вредности. Додатно, код неких болесника је калцемија била испод, а код других изнад граница референтног опсега које се за већину особа сматрају нормалним вредностима. Ове промене су уочене код трећине студијске популације, али чак и код тих особа није дошло до перманентне хипокалцемије одн. хиперкалцемије.

У нашим ранијим истраживањима управо је показано да је примена рisperидона била значајно удружена са статистички значајно нижим вредностима калцемије у крви него код контрола одн. особа које нису узимале овај лек или нису уопште узимале антипсихотичну медикацију (Zornic et al., 2009). Ова истраживања су прво на врло

малом, а потом и на великом узорку, коришћењем опсервационог дизајна анализом ретроспективно прикупљених података установила две чињенице: примена респеридона је удружена са нижом концентрацијом калцијума за око 0.1 mM и образац опадања калцемије није линеаран, већ пре следи образац типа неправилног синусоида (Milovanovic et al., 2010). У овој студији такав, сличан образац је установљен проспективним, интервентним приступом, на потпуно новој групи испитаника, чинећи нов, од укупно три међусобно независна сета података, на великом броју испитаника.

У доступној литератури подаци о повезаности калцемије и антипсихотичне медијације су раритетни. У већини студија није утврђена значајна повезаност између њих али се такви резултати морају анализирати са значајним опрезом (Nechifor et al., 2004). Наиме, у њима, веза калцемије и антипсихотика је анализирана у склопу праћења и других исхода онд. концентрације других јона у крви. Такође, као значајне су већином разматране вредности калцемије изван референтног опсега. У оба случаја, коришћена методологија, па самим тим и резултати су значајно различити од услова наше студије.

Даље, образац настанка хипокалцемије није правилан, што значајно отежава његову идентификацију уобичајеним методама статистичке анализе код вишеструких података. Наиме, анализа промене клиничког исхода у односу на почетну вредност је заправо стандардни и један од првих метода за праћење примарног исхода истраживања (Abrams et al., 2005). Такав метод, код уочене појаве хипокалцемије удружене са применом антипсихотика, очигледно не би могао да буде коришћен са оптималним перформансама јер се веће промене калцемије остварују не на крају периода праћења већ раније. Уз малу магнитуду хипокалцемије то би могао да буде један од основних разлога за отежано њено откривање и доказивање.

Овакав закључак је поткрепљен подацима из нашег истраживања који се односе на промену калцемије током студије, из недеље у недељу и свеукупно, одн. збирно. Наиме, поново су уочене битне флукуације такве промене од смањења за више од трећине, до повећања за близу једне десетине. Додатно, расподела појединачних података тежи расипању од нормалне дистрибуције а постоји и статистички значајно већа учесталост укупних појава снижења калцемије него повећања у појединачним мерењима. Најзад, податак да је збир свих промена негативан, а да је максимално снижење било и до половине од почетне калцемије додатно поткрепљује закључак о значајној удружености хипокалцемије и антипсихотичке медијације. Само постојање али и могући механизам настанка уоченог обрасца промене калцемије у нашој студији, у одсуству додатних доказа, морају да се разматрају хипотетички.

Два типа резултата наше студије, ипак нису у сагласности са претходним закључцима одн. доказима. Прва је одсуство специфичности дејства појединачног антипсихотика а друга је одсуство значајности разлика у допунском параметру промене калцемије, површини испод криве (ПИК). У опсежној анализи разлика саме калцемије и њених промена током студије између подгрупа болесника које су примале један од четири антипсихотика (халоперидол, клозапин, оланзапин и респеридон) у односу на

све остале, скоро да није било статистички значајних разлика. Тиме и претходне опсервације о значајном утицају респеридона на калцемију у односу на калцемију код особа у контролним групама нису потврђене. Антипсихотици заиста деле многе заједничке особине али због различитог афинитета за бројне типове и подтипове рецептора (пре свих D, 5-HT, M, H, α) међу њима постоје и не мале фармаколошке разлике (Pešić, 2011). Зато се очекивало да међу појединачним антипсихотичима буде откривена значајна разлика у неком од показатеља њиховог дејства на калцемију. У подгрупи болесника лечених оланзапином је откривена значајно нижа калцемија него код свих осталих испитаника. Број болесника је у овој подгрупи био јако мали, али је у истој подгрупи забележен и чешћи пад концентрација витамина D у односу на почетне (базалне) вредности него код других леченим осталим студијским антипсихотичима (в. касније). Због малог броја испитаника и одсуства значајне разлике у апсолутним концентрацијама витамина D током студије, није јасно да ли овакав налаз указује на каузалитет или случајност те он мора да буде интерпретиран са великом резервом.

Објашњење за ову појаву би могло да буде у методолошким условима. Наиме, у нашу студију је укључен релативно мали број болесника тако да је снага студијског узорка у подгрупама лечених датим антипсихотиком вероватно била недовољна за достизање статистичке разлике. Снага студијског узорка је можда додатно компромитована разликама у дистрибуцији фактора ризика за остеопорозу, који су, као што је претходно анализирано били присутни али због малих подгрупа нису могли да буду додатно идентификовани и анализирани у овом сегменту обраде резултата. Друго, сензитивност детекције промене хипокалцемије би вероватно била значајно повећана у компарацији са подгрупама код којих није примењен други антипсихотични медикамент (нпр. здраве особе или особе које се лече од непсихотичних или соматских обољења). Детаљнији истраживачки дизајн, усмераван ка конкретном антипсихотичном леку и конкретним факторима ризика за остеопорозу би можда могао да омогући постизање довољне статистичке снаге студије и специфичније закључке.

Параметар који такође не поткрепљује напред наведене закључке је површина испод криве (ПИК). Овај параметар је један од најпоузданијих у анализи промене код вишеструких мерења током одређеног временског периода. Од великог је значаја у фармакокинетичкој анализи, јер показује свеукупну биоискористљивост лека (Holgford, 2007). Поред тога, он се користи и у другим студијама са понављањем мерења код истих испитаника, посебно када се жели симплификација статистичког приступа уз обезбеђивање пуне поузданости тако добијених резултата (Faraggi and Reiser, 2002). Ипак, да би се резултату анализе ПИК обезбедила пуна валидност потребно је да се претходно обезбеде и одређени предуслови, а посебно довољан број података током спорије фазе елиминације (Birkett, 2002). У нашој студији, многи подаци нису били доступни (тзв. недостајуће вредности) или су узорци узимани у различито време од почетка увођења антипсихотика. Стандардизација вредности ПИК за све болеснике на исти, период од 28 дана је свакако веома груб приступ који најверовантије није могао да обезбеди довољну сензитивност овог дела анализе.

5.3. Утицај антипсихотика на концентрацију витамина D у крви

Витамин D је, уз паратхормон, један од кључних регулатора концентрације калцијума у крви и, уопште, количине овог катјона у организму. Витамин D своју улогу остварује након конверзије у активне метаболите, хидроксилиране облике свог молекула, и то путем више механизма од којих је поспешивање апсорпције калцијума из црева свакако најважнији (Friedman, 2006). Зато је праћење овог витамина било неопходно. У нашој студији, током лечења антипсихотицима, генерално, није дошло до значајног ремећења апсолутних вредности почетних концентрација витамина D у крви. Око трећине испитаника је имало почетне концентрације витамина D за које се сматра да су ниже од препоручених и да могу да представљају здравствени ризик. Иако је дистрибуција тих ниских вредности углавном била према очекиваној расподели у општој популацији, током студије је дошло до релативног повећања броја ниских концентрација витамина D испод наведеног лимита, за око 5%.

С друге стране, анализа промене концентрације витамина D у крви у односу на почетну (базалну) вредност је показала изразиту хетерогеност, одн. флукуације уз одсуство јасног обрасца правилност те промене у студијској популацији. Код неких болесника долази до пораста а код других до опадања концентрација, тако да је свеукупно посматрано, промена врло блага у позитивном смеру. Непараметарска дистрибуција свих појединачних параметара је била статистички значајна и управо сугерише флукуирајући образац промене концентрације витамина D током времена и између појединачних болесника.

У основи, појединачни антипсихотици нису имали специфично дејство у односу на друге лекове у групи, на концентрације витамина D у крви и њихову промену током студије, са изузетком оланзапина. У групи болесника који су лечени оланзапином уочен је статистички значајно већи број снижења концентрација него код болесника лечених халоперидолом, клозапином или рисперидоном и то са ОР око 3 пута. Претходно је поменуто да је доказана статистичка значајност у погледу нижих концентрација калцијума и подгрупе болесника лечених оланзапином.

Однос између концентрација витамина D и калцемије је сложен, упливисан дејством паратхормона и другим битним чиниоцима попут динамике и магнитуде промене. Без обзира на то, манифестни или субклинички дефицит овог витамина може да буде удружен са одсуством значајнијег одговора паратхормона и трендом снижења калцемије, која постаје манифестна код међусобно јако ниских концентрација (Haarburger, 2009). У којој мери је оланзапин истински чинилац ових процеса остаје недовољно јасно.

У закључку, концентрације витамина D током студије, узимајући целокупну студијску популацију, се не мењају значајно. Међутим, код индивидуалних болесника уочава се велика хетерогеност у динамици и магнитуди промене почетних

концентрација, са значајном варијабилношћу и одсуством јасног обрасца правилности. У већини, промене нагињу ка повећању концентрација витамина D. Такве флукуације, варијабилност и хетерогеност су сличне као и у случају калцемије, али смер промена има тенденцију супротних кретања него код саме калцемије. Код врло малог броја болесника лечених оланзапином уочава се јасан тренд истовремено нижих вредности калцијума и витамина D, који у неким параметрима достиже и статистичку значајност али прави значај ове појаве није довољно познат.

5.4. Утицај антипсихотика на концентрацију паратиреоидног хормона у крви

У укупној студијској популацији током периода праћења није дошло до статистички значајних промена апсолутних вредности концентрације паратхормона у крви. Осим три болесника (два са вредностима у области хипопаратиреоидизма и један хиперпаратиреоидизма), сви испитаници су имали нормалне серумске концентрације паратхормона. Међутим, расподела свих расположивих вредности паратхормона је била непараметријска, показујући значајан тренд ка нижим вредностима. У подгрупама болесника леченим индивидуалним антипсихотицима није откривена значајност разлика у односу на контролу (сви болесници лечени другим антипсихотиком), мада је код оних који су узимали рисперидон уочен значајни тренд непараметарске дистрибуције података.

Свеукупно, није такође дошло ни до значајне разлике у промени серумског нивоа паратхормона током студије у односу на почетну (базалну) вредност. Међутим, слично као и код калцемије и концентрације витамина D, промене паратхормона такође показују значајне индивидуалне варијације, хетерогеност и одсуство јасног, правилног обрасца тренда. Док је код неких болесника дошло до пада код других се појавио пораст концентрација овог хормона у крви. Код погрупа болесника лечених индивидуалним антипсихотицима уочен је значајно чешћи број снижења у односу на почетак студије код особа које су узимале рисперидон а већи број повећања код оних лечених клозапином. Имајући у виду број испитаника лечених појединим антипсихотицима и напред наведено, чини се да је тренд нижих концентрација паратхормона пре свега последица утицаја рисперидона, а да је јасније испољавање овог дејства у целој студијског групи можда компензовано дејством других антипсихотика, као што је то клозапин.

На могућност оваквог закључка упућује анализа у подгрупама болесника са свеукупним снижењем и повећањем серумских концентрација паратхормона у односу на базални ниво. У таквој анализи, особе лечене рисперидоном показују јасну и на неким визитама, статистички значајну склоност ка смањењу концентрација паратхормона, у односу на друге антипсихотике. Врло је интересантан налаз да је код ових болесника почетна концентрација паратхормона заправо била значајно већа него код других особа у студији а да се та разлика на крају губи. Дакле, иако се код већине

болесника региструје снижење а код осталих повећање концентрација паратхормона, на крају периода праћења серумски нивои се уравнотежују.

Свеукупно анализирајући, у студијској популацији се детектује тренд ка хипокалцемији, тренд ка повећаним вредностима концентрација витамина D и хипопаратиреоидизму. Овакав однос три кључна параметра хомеостазе калцијума указује на настанак стања деплеције калцијума и појаву компензаторног одговора од стране витамина D (Weisinger et al., 1989). Међутим, индивидуалне особине појединачног болесника, актуелни баланс регулаторних механизма, присуство других фактора ризика и утицај конкретног антипсихотика су изгледа од кључног значаја на смер и магнитуду промене калцемије и концентрације витамина D и паратхормона у крви.

5.5. Утицај антипсихотика на концентрацију калцитонина у крви

Калцитонин је један од хуморалних регулатора нивоа калцијума у организму. Повећање калцемије у крви стимулише секрецију калцитонина због чега настаје смањење остеокластичне активности и смањење ресорције калцијума из црева и тубула. Уопште узев, калцитонин је по својим дејствима антипод паратхормону.

У нашој студији, само код једног болесника је детектована калцитонинемија мало изнад горње границе референтног ранга. Уз то, примена антипсихотичне медијације није била асоцирана са било каквим значајнијим изменама апсолутних вредности калцитонинемије. У подгрупама болесника лечених појединачним антипсихотичима није било значајне разлике калцитонинемије током студије, у поређењу са осталим болесницима који су лечени другом антипсихотичном медијацијом (контрола). С друге стране, током студије је забележена флукуација концентрације калцитонина у крви на начин да је број негативних промена (снижење концентрације) статистички значајно већи у односу на број узорака у односу на вредности на почетку лечења. Халоперидол је статистички значајно увећао број позитивних промена вредности калцитонина током студије у односу на базалне концентрације. Додатно, средња вредност свих ових промена је такође била позитивна (повећање од око 16%). Шанса да се у узорцима крви особа које су лечене халоперидолом пронађе већа концентрација калцитонина у односу на почетну је значајно већа, више од 2 пута, него у случају узорака крви осталих испитаника (лечених клозапином, оланзапином или респеридоном).

Изгледа вероватним да је свеукупни тренд повећања броја снижења концентрација последица дејства оланзапина, те је дејство овог лека супротно претходно описаном код халоперидола. Између подгрупе болесника лечених овим леком постоји статистички значајна разлика у овом параметру у поређењу са осталим болесницима (контрола). Шанса за налажење ниже концентрације у односу на почетак студије је, код ове подгрупе, такође око 2 пута и то значајно већа него код осталих. Како је ПИК у овој подгрупи статистички значајно већи него код осталих, то сугерише да је магнитуда повећања ипак била већа од магнитуде снижења почетних концентрација калцитонина.

Код оних болесника код којих је примена антипсихотика била удружена са снижењем нивоа калцитонина, минимално снижење је било близу 30% а максимално више од три пута, тако да је концентрација просечно снижена за око два пута. С друге стране, код особа са повећањем концентрација, то повећање је било изразитије, од око 5% до чак 9 пута, просечно око три пута од почетних вредности. Поређење апсолутних вредности између ове две подгрупе групе јасно указује да временом долази до уравнотежавања концентрације калцитонина, јер на почетку, за разлику од краја студије, постоји статистички значајна разлика између њих.

Анализа дејстава антипсихотика на концентрацију калцитонина је указала на следеће чињенице: а) антипсихотици, у целини, доводе до тренда снижавања почетних нивоа калцитонинемije, првенствено код оних код којих је концентрација виша него код осталих болесника б) постоји мањи број болесника код којих антипсихотици изазивају изразитије повећање концентрације калцитонина, в) између антипсихотика постоје разлике у дејству на концентрацију серумског калцитонина, те разлике су најизразитије код халоперидола и оланзапина, чији су ефекти дијаметрално супротни, г) промена концентрације калцитонина у серуму је варијабилне природе, а свеукупно долази до уравнотежења у целокупној студијској популацији и њ) промена концентрације калцитонина у крви је врло мала, у огромном броју унутар референтног ранга за овај хормон.

У закључку, дејство антипсихотика на калцитонинемiju је у сагласју са ефектима на калцијум, витамин D и паратхормон. Наиме, како је хиперкалцемија најважнији сигнал за секрецију калцитонина у крви, јасно је зашто је тренд нижих вредности калцијума у серуму у сагласју са трендом ка нижим вредностима калцитонина. Како се код неких болесника региструје тренд повећања калцемије током студије а да је ефекат антипсихотика варијабилан, то је у сагласју да се јављају и повећања калцитонинемije код неких испитаника. Разлике у дејству антипсихотика су такође поново демонстриране и разумно је претпоставити да би оне биле и бројније и изразитије на већем студијском узорку.

Добијени резултати и закључак су у складу са добро познатим сазнањима о међусобним утицијима главних регулатора калцемије. Наиме, активација рецептора осетљивих на калцијум на Ц ћелијама тиреоидне жлезде доводи до инхибиције секреције паратхормона, стимулације секреције калцитонина и смањења серумског калцијума (Henley C 3rd, 2011). С друге стране, витамин D смањује експресију гена за калцитонин тако да је разумљиво зашто су повишене концентрације витамина D заправо удружене са ниским концентрацијама калцитонина код болесника у нашој студији (Naveh-Manu, 1992).

5.6. Дејства антипсихотика на параметре коштаног метаболизма

У нашој студији су анализирани серумске концентрације три биохемијска маркера коштаног метаболизма и то: остеокалцина, N-терминалног пропептида тип 1

проколагена (енгл. „*procollagen* type 1 N-terminal propeptide“, P1NP) и алкалне фосфатазе (у даљем тексту „проколаген“) и Ц-терминално унакрсно повезаног телопептида типа 1 колагена (енгл. „C-terminal *cross-linking* telopeptide of type I collagen“) (у даљем тексту „Ц-телопептид“). Ови маркери указују на депозицију кости због повећања остеобластне активности (остеокалцин и проколаген) и на ресорпцију кости због повећања активности остеокласта (Ц-телопептид) (Camozzi et al., 2007).

Увођење антипсихотика у нашој студији корелира са трендом снижења серумског остеокалцина, мада је тај тренд унутар референтних вредности и није достигао статистичку значајност. Ипак, број вредности испод референтног ранга је значајно већи него супротно, што указује да тај тренд, на већем узорку, може достићи значајност. Међу антипсихотицима, халоперидол показује тренд повећања вредности остеокалцина, јер је неколико параметара достигло статистичку значајност (вредности позитивних промена и више вредности код особа са свеукупним повећањем). С друге стране, атипични антипсихотици имају тренд супротног дејства на шта указују дејства оланзапина код параметара промене концентрација и рисперидона код особа са свеукупним снижењем. Слично као и код претходно анализираних параметара, и вредности остеокалцина су на почетку значајно више код особа код којих долази до свеукупног снижења и временом се у две подгрупе изједначавају.

Други маркер коштане апозиције, проколаген, је показао супротан, тренд повећања, који није достигао статистичку значајност. Међутим, образац дејства антипсихотика је сличан јер је примена халоперидола удружена са значајним трендом повишених концентрација а клозапина са сниженим. Концентрација трећег маркер остеобластне активности, алкалне фосфатазе, није значајно мењана током студије у серуму испитаника. У подгрупи испитаника који су лечени халоперидолом концентрације су, збирно, значајно ниже него код осталих испитаника, а магнитуда повећања у односу на почетну вредност је статистички значајно већа код болесника лечених клозапином. Најзад, концентрације биохемијског маркера ресорпције костију, Ц-телопептида, нису значајно мењане током студије, мада се уочава тренд снижења. Једино се у подгрупи болесника лечених клозапином региструју значајно ниже измерене вредности, збирно, током студије у односу на концентрације код осталих испитаника.

Овај део анализе већином сугерише да је метаболизам коштаног ткива у раној фази лечења антипсихотицима у физиолошким границама. Иако суптилне промене флукутирају у свом смеру и сугеришу зачетак процеса интензивног метаболичког обрта у костима. Демонстриране су и разлике међу антипсихотицима, при чему је типични антипсихотик удружен са порастом нивоа маркера а атипични (оланзапин и клозапин) претежно са њиховим снижавањем. У доступној литератури, има мало података о утицају антипсихотичне медијације на серумске концентрације поменутих биомаркера ремоделовања костију. Познато је да је дуготрајна примене комбинације атипичних антипсихотика и валпроата удружена са значајним негативним трендом концентрације фосфора, остеокалцина и коштане густине врата фемура али да на ту асоцијацију утичу

и други фактори (Yang et al., 2011). У другој студији, међутим, није уочена повезаност остеокалцина и густине петне кости, мерене ултразвуком, код лечених болесника са схизофренијом (Renn et al., 2010). Дуготрајна терапија респеридоном може да доведе пре до ресорпције него до депозиције кости, али тај ефекат може да буде компензован повећањем телесне тежине због метаболичког синдрома (Doknic et al., 2011). С друге стране, показано је да је терапија клозапином праћена повећањем коштане густине (Lin et al., 2011). У нашој студији је одређивана укупна концентрација алкалне фосфатазе а не маркера који је специфичнији за ремоделовање костију, њене коштане изоформе. Познато је да антипсихотици, попут других лекова, због неспецифичног утицаја на јетру, могу да буду удружени за поремећајима алкалне фосфатазе и другим хепатичних ензима одн. биомаркера (Garcia-Unzueta et al., 2003).

5.7. Дејства антипсихотика на магнезијум и фосфате

Метаболизам магнезијума и фосфора је тесно повезан са хомеостазом калцијума па је учињена анализа серумских концентрација та два јона. Уочено је благо, али статистички значајно смањење концентрације магнезијума у серуму кроз све четири недеље лечења, при чему је уочена и значајна разлика између два антипсихотика халоперидола (значајан тренд снижења) и респеридона (значајан тренд повећања). Иако се концентрације фосфора, за целокупну студијску популацију, нису мењале значајно током студије ипак је у подгрупи болесника лечених оланзапином постојала значајно нижа концентрација и значајно веће снижење у односу на почетак студије.

У доступним студијама нема много података о вези ових јона и антипсихотичне медијације. У претходно поменутом истраживању, више вредности фосфора су корелирале са абнормалним налазом остеодензитометрије код особа лечених комбинацијом валпроата и атипичних антипсихотика (Yang, 2011). Смањење магнезијума у еритроцитима али не и у серуму је детектовано у другој студији код болесника са параноидном схизофренијом (Nechifor et al., 2004). У још једној студији је анализирана концентрација калцијума и фосфора у серуму код болесника са схизофренијом лечених респеридоном и оланзапином у поређењу са здравим особама. Нису пронађене значајне разлике у поређењу са здравим и субопулацијама болесника на одређеном антипсихотику (Wyszogrodzka-Kucharska et al., 2005). Међутим, та студијска популација селектована је тако да су избегнути додатни фактори ризика за поремећаје хомеостазе калцијума те тиме није потпуно упоредива са болесницима у нашем истраживању.

Уочене ниске вредности магнезијума су у сагласју са нижим вредностима калцијума али и трендом нижих концентрација паратхормона у нашој студијској популацији. Наиме, добро је познато да је повезаност паратхормона и магнезијума комплексна и да зависи од многих фактора (Vetter and Lohse, 2002). Паратхормон повећава тубуларну реасорпцију и интестиналну апсорпцију магнезијума а

хипопаратиреодизам је често удружен са хипомагнеземијом (Zofková and Kancheva, 1995).

5.8. Однос концентрације албумина и калцијума

Концентрације албумина у серуму утичу на нивое серумског калцијума па су њихове вредности кориговане према том параметру. Без обзира на такву додатну анализу, првобитни закључак, да је примена антипсихотика удружена са снижавањем концентрације калцијума у серуму, није промењен. На то јасно указују статистички значајне разлике између почетних и крајњих серумских калцијума и негативне корелација и линеарна регресија калцијума у временски сускесивним узорцима крви болесника у студији. Магнитуда ове промене је скоро идентична као код анализе некоригованих вредност калцијума и једина разлика је у одсуству значајности кроз читаву студију, што би могло да се објасни обрасцем флукутирања калцемије током прве четири недеље лечења.

5.9. Ограничења студије

Резултати наше студије треба да буду интерпретирани имајући у виду одређена ограничења. Пре свих, студија је укључила релативно мали број испитаника а за шта постоје два основна разлога. Прво, потврђена је јасна значајност промене калцемије у анализи прве половине предвиђеног сета података. Друго, позиција ове студије у оквиру ширег истраживачког циља, анализе утицаја лекова на електролитне поремећаје и, посебно, антипсихотика на калцемију (Zornić and Milovanović, 2008; Zornić et al., 2008; Рајовић et al., 2008; Milovanovic et al., 2009a; Milovanovic et al., 2009b; Zornic et al., 2009; Milovanovic et al., 2010) је планирана као потврђивање претходних налаза на трећем, независном сету болесника, проспективно. Укључивањем већег броја антипсихотика, студијске популације у реалној клиничкој пракси и широке палете параметара, студија је заправо дизајнирана као дефинитивна потврда поремећаја хомеостазе коштаног метаболизма и дисбаланса са њим повезане регулације серумског калцијума. На вишеструко већем узорку, смер и магнитуда калцемије су такоређи идентични као у овој студији (Milovanovic et al., 2010) па би укључивање додатних болесника представљало логистичко оптерећење верованто без значајно веће могућности добијања битно поузданијих резултата у погледу тачног механизма дејства антипсихотика. У ту сврху, потребан је селективни дизајн који би укључио циљану медикацију и циљни регулаторни пут. Комплексност хомеостазе калцијума је ограничила домене нашег истраживања са датим дизајном а детаљније анализе су предвиђене у будућим нашим истраживањима.

Даље, у нашој студији нису обухваћени још неки од важних чиниоца регулације ремоделовања костију попут полних хормона и пролактина. Ови хормони нису одређивани у узорцима крви због логистичко-техничких ограничења као и добро познате повезаности саме антипсихотичне медикације и хиперпролактинемije и њеног

утицаја на коштани метаболизам (Shibli-Rahhal and Schlechte, 2009; Nunes et al., 2012). Укључивање и ових параметара у анализу би додатно оптеретило извођење студије а вероватно не би допринело значајније новим сазнањима у односу на постојеће доказе. У клиничком погледу, наши испитаници нису имали манифестне знаке поремећаја полне функције (многе испитанице су имале нормалне трудноће) нити хиперпролактинемије, што смањује вероватноћу постојања њиховог изразитог дисбаланса.

У нашој студији је са друге стране анализиран велики број других познатих фактора ризика, од који је за неке показана значајна повезаност са смањеном коштаном густином. Студија је била кратког трајања, што умањује вероватноћу изразитих промена оних параметара од интереса који нису обухваћени студијом. Саме промене калцијемije и других регулатора метаболизма калцијума су саме по себи биле благе и највећим делом унутар референтних граница што је додатни чинилац претходном закључку. У целини, вероватноћа да би фактори који нису обухваћени студијом значајније променили свеукупне доказе одн. закључке истраживања чини се врло малом.

У закључку, резултати наше студије су доказали да је примена антипсихотичке медикације, у иницијалној фази лечења, током прве четири недеље, удружена са значајним променама у параметрима хомеостазе коштаног ткива и калцијума. Постоји свеукупни и значајан тренд снижења серумских концентрације калцијума и магнезијума који је мали, али у доготрајном лечењу би могао да буде узрок клинички манифестних поремећаја. У одређеним аспектима, доказан је дисбаланс главних и секундарних регулаторних хормона хомеостазе калцијума: паратиреоидног хормона, витамина D и калцитонина. У иницијалној фази антипсихотичне терапије, метаболички обрт у коштаном ткиву је у физиолошким границама али у одређеним сегментима постоје значајне флукуације, са варијабилним смером и магнитудом. Између појединих антипсихотика уочене су значајне разлике у дејству на параметре хомеостазе калцијума и костију, које су најверовантије последица разлика у рецепторском профилу.

6. ЗАКЉУЧАК

1. Антипсихотични лекови током иницијалне фазе терапије психотичних поремећаја у трајању од четири недеље изазивају прогресивно, врло благо и статистички значајно снижавање концентрације калцијума у серуму.
2. Концентрације калцијума у серуму се током прве фазе лечења антипсихотицима одржавају унутар граница референтног ранга али су код неких болесника у области концентрација клинички значајне хипокалцемије.
3. Иницијална фаза примене антипсихотика, у трајању од четири недеље, је удружена са врло благим али у неким сегментима јасно уочљивим и статистички значајним поремећајем концентрација основних регулатора хомеостазе калцијума: паратиреоидног хормона, витамина D и калцитонина. Свеукупно у студијској популацији детектује се тренд ка хипопаратиреоидизму, хипервитаминози D и снижењу почетних нивоа калцитонинемије.
4. У нашој студији концентрације паратхормона, витамина D и калцитонина изразито варирају и код одређених болесника мењају се током времена како према вишим тако и према нижим концентрацијама.
5. Концентрације биохемијских маркера хомеостазе коштаног ткива се током студије, највећим делом налазе унутар физиолошких граница, али неке од промена достижу статистичку значајност и показују јасно уочљив тренд.
6. Одсуство статистички значајних промена концентрације биохемијских маркера хомеостазе коштаног ткива указује да снижење концентрације калцијума у серуму под утицајем антипсихотика није последица директног утицаја антипсихотика на коштану ткиво.
7. Постоји значајан тренд снижавања концентрације многих праћених параметара у групи болесника код којих су њихове серумске концентрације на почетку лечења повишене и обрнуто.
8. Антипсихотични лекови током иницијалне фазе терапије у трајању од четири недеље изазивају прогресивно, врло благо и статистички значајно снижавање концентрације магнезијума у серуму.
9. Антипсихотични лекови током иницијалне фазе терапије у трајању од четири недеље не мењају значајно серумске концентрације фосфата.
10. Одређена субпопулација болесника у нашој студији има факторе ризика за присуство смањене коштане густине, пре свега старију животну доб, факторе везане

за репродуктивни циклус (пре свега код болесница женског пола) и поједине социо-епидемиолошке факторе

11. Присутни фактори ризика нису независни чиниоци за присуство остеопеније или остеопорозе која постоји код одређене субпопулације испитаника са клинички значајним налазом остеопеније или остеопорозе на остеодензитометријском прегледу, већ пре делују удружено.
12. Концентрације албумина у серуму не утичу на серумске концентрације калцијума на начин да значајно мењају дејство антипсихотика на његове серумске нивое као и на параметре праћених регулаторних механизма хомеостазе коштаног ткива.
13. Између поједних антипсихотика, халоперидола, клозапина, оланзапина и рисперидона постоје јасно уочљиве и статистички значајне разлике у дејству на поједине параметре хомеостазе калцијума и коштаног ткива.
14. Резултати студије треба да буду интерпретирани имајући у виду студијски узорак и утицај других фактора на испитиване параметре који нису обухваћени овим истраживањем.
15. Тачни механизми који током терапије антипсихотичним лековима снижавају концентрације калцијума и магнезијума и мењају концентрације регулаторних хормона њихове хомеостазе нису познати и треба да буду предмет даљих истраживања, циљаног дизајна.

ЛИТЕРАТУРА

- Abraham G, Hallbreich U, Friedman RH, Jossiasen RC. Bone mineral density and prolactin associations in patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2003a; 59(1): 17-8.;
- Abraham G, Paing WW, Kaminski J, Joseph A, Kohegyi E, Jossiasen RC. Effects of elevated serum prolactin on bone mineral density and bone metabolism in female patients with schizophrenia: a prospective study. *Am J Psychiatry* 2003b; 160: 1618-20.
- Abrahamsen B, Vestergaard P, Rud B, Bärenholdt O, Jensen JE, Nielsen SP, Mosekilde L, Brixen K. Ten-year absolute risk of osteoporotic fractures according to BMD T score at menopause: the Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Bone Miner Res* 2006;21(5):796-800.
- Abrams KR, Gillies CL, Lambert PC. Meta-analysis of heterogeneously reported trials assessing change from baseline. *Stat Med* 2005;24(24):3823-44.
- Ahlborg HG, Rosengren BE, Järvinen TL, Rogmark C, Nilsson JA, Sernbo I, Karlsson MK. Prevalence of osteoporosis and incidence of hip fracture in women--secular trends over 30 years. *BMC Musculoskelet Disord* 2010; 11: 48.
- Altman DG. *Practical statistics for medical research*. 1st ed. London: Chapman and Hall, 1991
- Anonymous. The law on the protection of the population from exposure to tobacco smoke (article 9th). Belgrade: Official Gazette of Republic Serbia, 2010: No 30, May 5th.
- Bejerholm U. Relationships between occupational engagement and status of and satisfaction with sociodemographic factors in a group of people with schizophrenia. *Scand J Occup Ther* 2010;17(3):244-54.
- Bergemann N, Parzer P, Mundt C, Auler B. High bone turnover but normal bone mineral density in women suffering from schizophrenia. *Psychological Medicine* 2008; 38: 1195-201.
- Berger C, Goltzman D, Langsetmo L, Joseph L, Jackson S, Kreiger N, Tenenhouse A, Davison KS, Josse RG, Prior JC, Hanley DA; CaMos Research Group. Peak bone mass from longitudinal data: implications for the prevalence, pathophysiology, and diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010; 25(9): 1948-57.
- Birkett DJ. *Pharmacokinetics made easy*. 2nd ed. Revised. Sidney: McGraw Hill Co. Inc., 2002

- Bolton JM, Targownik LE, Leung S, Sareen J, Leslie WD. Risk of low bone mineral density associated with psychotropic medications and mental disorders in postmenopausal women. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31(1): 56-60.
- Borer K: Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women. Interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. *Sports Med* 2005; 35(9):779-830
- Bouxsein ML, Delmas PD. Considerations for development of surrogate endpoints for antifracture efficacy of new treatments in osteoporosis: a perspective. *J Bone Miner Res* 2008;23(8):1155-67.
- Brown J, Albert C, Nassar B, Adachi J, Cole D, Davison S, Dooley K, Don-Wauchope A, Douville P, Hanley D, Jamal S: Bone turnover markers in management of postmenopausal osteoporosis. *Clinical Biochemistry* 2009; 42:929-942
- Camozzi V, Tossi A, Simoni E, Pagani F, Francucci CM, Moro L. Role of biochemical markers of bone remodeling in clinical practice. *J Endocrinol Invest.* 2007;30(6 Suppl):13-7.
- Chang SF, Yang RS, Chung UL, Chen CM, Cheng MH. Perception of risk factors and DXA T score among at-risk females of osteoporosis. *J Clin Nurs* 2010;19(13-14):1795-802.
- Chen JS, Seibel MJ, Zochling J : Calcaneal ultrasound but not bone turnover predict fractures in vitamin D deficient frail elderly at high risk of falls. *Calcif Tissue Int* 2006; 21: 549-555
- Chopin F, Biver E, Brentano T, Bouvard B, Coiffier G, Garnero P, Thomas T: Prognostic interest of bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis . *Joint bone spine* 2012;79:26-31
- Christgau S, Bitch Jensen O, Bjarbason H, Gamwell H, Henriksen G, Qvist P, Alexandersen P, Henriksen B: Serum crosslaps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy. *Bone* 2000; 26(5):505-511
- Christodoulou C, Cooper C: What is osteoporosis? *Postgrad Med* 2003; 79:133-138
- Claudon A, Vergnaud P, Valverde C, Mayr A, Klause U, Garnero P. New automated multiplex assay for bone turnover markers in osteoporosis. *Clin Chem* 2008; 54(9): 1554-63.
- Conde F, Aronso W: Risk factors for male osteoporosis. *Urological Obcology: Seminars and Original Investigations* 2003; 21:380-383
- Cristgou S, Bitsch-Jensen O, Bjanoson NH, Gamwell Hendriksen E, Quist P, Alexandersen P, Bang Hendriksen D: Serum cross laps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy. *Bone* 2000; 26:505-511

- Daly JA, Ertingshausen G: Direct method for determining inorganic phosphate in serum with the “CentrifChem”. *Clin Chem* 1972; 18(3): 263-5.
- Delmas PD, Eastelli R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J: The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 6:2-7
- Denison E, Medley J, Cooper C: Who is at risk of osteoporosis? *Women’s health medicine* 2006;3:4
- Dogan E, Posaci C: Monitoring hormone replacement therapy by biochemical markers of bone turnover in menopausal. *Postgrad Med* 2002;78: 727-731
- Doknic M, Maric NP, Britvic D, Pekic S, Damjanovic A, Miljic D, Stojanovic M, Radojicic Z, Jasovic Gasic M, Popovic V. Bone remodeling, bone mass and weight gain in patients with stabilized schizophrenia in real-life conditions treated with long-acting injectable risperidone. *Neuroendocrinology*. 2011;94(3):246-54.
- Dontas IA, Yiannakopoulos CK. Risk factors and prevention of osteoporosis-related fractures. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7(3): 268-72.
- Doumas BT, Watson WA, Biggs HG: Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromkresol green. *Clin Chim Acta* 1971; 31: 87-96.
- Eastell R, Calvo MS, Burritt MF, Offord KP, Russell RG, Riggs BL: Abnormalities in circadian patterns of bone resorption and renal calcium conservation in type I osteoporosis. *J Clin Endocrinology Metabolism* 1992; 74:487-494
- Faraggi D, Reiser B. Estimation of the area under the ROC curve. *Statist Med* 2002; 21:3093–106
- Farina EK, Kiel DP, Roubenoff R, Schaefer EJ, Cupples LA, Tucker KL. Protective effects of fish intake and interactive effects of long-chain polyunsaturated fatty acid intakes on hip bone mineral density in older adults: the Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr* 2011;93(5):1142-51.
- Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods* 2007; 39: 175-91.
- Francucci C.M., Romagni P, Camilletti A, Fiscaletti P, Amoroso L, Cenci G, Morbidelli C, Boscaro M: Effect of natural early menopause on bone mineral density 2008; 59:323-328
- Friedman PA. Agents affecting mineral ion homeostasis and bone turnover. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman’s The Pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 2006: 1647-78.
- Garcia-Unzueta MT, Herran A, Sierra-Biddle D, Amado JA, Vázquez-Barquero JL, Alvarez C. Alterations of liver function test in patients treated with antipsychotics. *J Clin Lab Anal*. 2003;17(6):216-8.

- Garnero P, Dargent-Molina P, Hans D: Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women. The EPIDOS prospective study. *Osteoporosis Int* 1998; 8: 563-569
- Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC: Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women. The EPIDOS Prospective Study. *J Bone Mineral Res* 1996; 11: 1531-1538
- Garnst O, Try K. Determination of serum phosphate without deproteinization by ultraviolet spectrophotometry of the phosphomolybdic acid complex. *Scand J Clin Lab Invest* 1980; 40(5): 483-6.
- Gogtay N, Vyas NS, Testa R, Wood SJ, Pantelis C. Age of onset of schizophrenia: perspectives from structural neuroimaging studies. *Schizophr Bull* 2011;37(3):504-13.
- Goodman SB, Jiranek W, Petrow E, Yasko AW. The effect of medications on bone. *J Am Acad Orthop Surg* 2007; 15(8): 450-60.
- Guyton A: *Medicinska fiziologija. Savremena administracija medicinska knjiga* Beograd, 1996; 883-884
- Haarburger D, Hoffman M, Erasmus RT, Pillay TS. Relationship between vitamin D, calcium and parathyroid hormone in Cape Town. *J Clin Pathol.* 2009 Jun;62(6):567-9.
- Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: mechanism, clinical features and management. *Drugs* 2004; 64(20): 2291-314.
- Halbreich U, Palter S. Accelerated osteoporosis in psychiatric patient: possible pathophysiological processes. *Schizophrenia Bulletin* 1996; 22(3): 447-54.
- Hasnain M, Fredrickson SK, Vieweg WV, Pandurangi AK. Metabolic syndrome associated with schizophrenia and atypical antipsychotics. *Curr Diab Rep* 2010;10(3):209-16.
- Heiss C, Hoesel LM, Wehr U, Wenisch S, Drosse I, Alt V, Meyer C, Horas U, Schieker M, Schnettler R. Diagnosis of osteoporosis with vitamin K as a new biochemical marker. *Vitam Horm* 2008; 78: 417-34.
- Henderson DC, Borba CP, Daley TB, Boxill R, Nguyen DD, Culhane MA, Louie P, Cather C, Eden Evins A, Freudenreich O, Taber SM, Goff DC. Dietary intake profile of patients with schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry* 2006; 18(2): 99-105.
- Henley C 3rd, Yang Y, Davis J, Lu JY, Morony S, Fan W, Florio M, Sun B, Shatzen E, Pretorius JK, Richards WG, St Jean DJ Jr, Fotsch C, Reagan JD. Discovery of a calcimimetic with differential effects on parathyroid hormone and calcitonin secretion. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011 Jun;337(3):681-91.
- Holmgren NHG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: rational dosing and the time course of drug action. In: Katzung BG, ed. *Basic & Clinical pharmacology*. 10th International ed. Boston: McGraw-Hill, 2007:34-63.

- Howes OD, Wheeler MJ, Meaney AM, O' Keane V, Folegman I, Blake G, Murray RM, Smith S. Bone mineral density and its relationship to prolactin levels in patients taking antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(3): 259-61.
- Iki M, Morita A, Ikeda Y: Biochemical markers of bone turnover predict bone loss in perimenopausal women but not in postmenopausal women –the Japanese Population Based Osteoporosis Cohort Study. *Osteoporosis Int* 2006;17: 1086-1095
- Janković S, Prostran M, Todorović Z. Farmakologija i toksikologija. Medicinski fakultet Kragujevac 2007; 114-115
- Joel I. Usansky JI, Desai A, Tang-Liu D. PK Functions for Microsoft Excel, 2009. (<http://www.boomer.org/pkin/soft.html>).
- Kamboj MK. Metabolic bone disease in adolescents: recognition, evaluation, treatment, and prevention. *Adolesc Med State Art Rev* 2007; 18(1): 24-46.
- Kanis JA 2002: Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359:1929-1936
- Karunanayake AL, Pinidiyapathirage MJ, Wickremasinghe AR. Prevalence and predictors of osteoporosis in an urban Sri Lankan population. *Int J Rheum Dis* 2010; 13(4): 385-90.
- Kawana K, Takahashi M, Hoshino H, Kushida K: Comparison of serum and urinary C-terminal telopeptide of type I collagen in aging, menopause and osteoporosis. *Clin Chem Acta* 2002; 316: 109-115
- Kearns A, Khosla S, Kostenuik P: Receptor activator of nuclear factor κ ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocrine Reviews* 2008;29(2):155-192
- Khan M, Desborough J: Basic science of disorders of calcium metabolism and metabolic diseases of bone. *Surgery* 2006; 24(6):215-219
- Kirby A, GebSKI V, Keech AC. Determining the sample size in a clinical trial *MJA* 2002; 177(5): 256-57.
- Konopka A, Jerusel N, König HH. The health and economic consequences of osteopenia- and osteoporosis-attributable hip fractures in Germany: estimation for 2002 and projection until 2050. *Osteoporosis Int* 2009; 20(7): 1117-29.
- Kovacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(4):795-826.
- Kunimatsu T, Kimura J, Funabashi H, Inoue T, Seki T: The antipsychotics haloperidol and chlorpromazine increase bone metabolism and induce osteopenia in female rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2010; 58:360-368
- Lean M, De Smedt G. Schizophrenia and osteoporosis. *International Clinical Psychopharmacology* 2004; 19(1): 31-5.

- Lee TY, Chung MY, Chung HK, Choi JH, Kim TY, So HS. Bone density in chronic schizophrenia with long-term antipsychotic treatment: preliminary study. *Psychiatry Investig* 2010; 7(4): 278-84.
- Lin CH, Huang KH, Chang YC, Huang YC, Hsu WC, Lin CY, Huang-Chih Chou F, Tsai GE, Lane HY. Clozapine protects bone mineral density in female patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 10:1-10.
- Liperoti R, Onder G, Lapane KL, Mor V, Friedman JH, Bernabei R, Gambassi G: Conventional or atypical antipsychotics and the risk of femur fracture among elderly patients: results of a case-control study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 929-34.
- Longmore M, Wilkinson IB, Turmezei T, Kay Cheung C. *Oxford handbook of clinical medicine*. 7th ed. Oxford: Oxford University Press, 2007.
- Lourenço R. Drug-induced fluid and electrolyte disorders. *EJHP Practice* 2008; 14(3): 43-6.
- Magnuson P, Arlestig L, Paus E: Monoclonal antibodies against tissue-nonspecific alkaline phosphatase. Report of the ISOBM TD9 workshop. *Tumour Biol* 2002;23:228-48
- Majkić-Singh N. *Medicinska biohemija*. Beograd: Društvo medicinskih biohemičara Srbije, 2006.
- Mankin HJ, Mankin CJ. Metabolic bone disease: a review and update. *Instr Course Lect* 2008; 57: 575-93.
- Mann CK, Yoe JH. Spectrophotometric determination of magnesium with sodium 1-azo-2-hydroxy-3-(2,4- dimethylcarboxanilido) naphthalene-1'-(2- hydroxybenzene-5- sulfonate) *Anal Chem* 1956; 28: 202-5.
- Mann CK, Yoe JH. Spectrophotometric determination of magnesium with 1-azo-2- hydroxy-3-(2,4- dimethylcarboxanilido) naphthalene-1'-(2- hydroxybenzene-5- sulfonate) *Anal Chim Acta* 1957; 16: 155-60.
- Manolagas S: Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanism and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2000; 21(2):115-137
- Marić J. *Klinička psihijatrija*. Osmo prerađeno i dopunjeno izdanje. Beograd 2000
- Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med* 2010;123(10):877-84.
- Meier C, Peter Y, Haldensant D, Seibel M: Endocrine regulation of bone turnover in men. *Clinical Endocrinology* 2005; 63: 603-616
- Melkersson K. Introduction: Clinical findings related to alterations of the intracellular calcium homeostasis in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34(8): 1365-6.
- Michaylova V, Ilkova P. Photometric determination of micro amounts of calcium with arsenazo III. *Anal Chim Acta* 1971; 53: 194-8.

- Milovanovic D, Zornic N, Arsic D, Jovanovic Radojevic D, Jevdjic J, Velickovic R, Dragojevic Simic V, Janjic V, Djukic Dejanovic S, Radonjic V, Jankovic S. Cost-effectiveness of clinical event monitoring of drug-associated electrolyte disturbances in hospital research setting. ISPOR Serbia Chapter The first international conference. Health economics in the context of health care system. Experience from Central, East and South Europe (Balkans). Belgrade, 2009 Mar 9-10. Abstract book: 283-4. N° 5.
- Milovanovic DR, Janjic V, Zornic N, Dejanovic SD, Jankovic SM. Risperidone-associated hypocalcemia. *Am J Psychiatry* 2010; 167(12): 1533-4.
- Milovanovic DR, Janjic V, Zornic N, Djukic Dejanovic S, Jankovic S. Patients receiving risperidone were predisposed to hypocalcemia. The second congress of physiological sciences of Serbia with international participation, "Current trends in physiological sciences". Abstract Book. Kragujevac, 2009 Sep 17-20: 68. abstract.
- Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effect of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *Clin Psychiatry* 2004; 65(12): 1607-18.
- Motyl K, Dick-de-Paula I, Maloney A, Lotinun S, Bornstein S, de Paula F, Baron R, Housseknecht K, Rosen C: Trabecular bone loss after administration of second-generation antipsychotic risperidone is independent of weight gain. *Bone* 2012; 50:490-498
- Naveh-Many T, Raue F, Grauer A, Silver J. Regulation of calcitonin gene expression by hypocalcemia, hypercalcemia, and vitamin D in the rat. *J Bone Miner Res.* 1992 Oct;7(10):1233-7.
- Nechifor M, Vaideanu C, Palamaru I, Borza C, Mindreci I. The influence of some antipsychotics on erythrocyte magnesium and plasma magnesium, calcium, copper and zinc in patients with paranoid schizophrenia. *Journal of the American College of Nutrition* 2004; 23(5): 549S-551S.
- Nechifor M, Vaideanu C, Palamaru I, Borza C, Mindreci I. The influence of some antipsychotics on erythrocyte magnesium and plasma magnesium, calcium, copper and zinc in patients with paranoid schizophrenia. *J Am Coll Nutr.* 2004 Oct;23(5):549S-551S.
- Nelson B. Watts: Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clinical Chemistry* 1999;45:1359-1368
- Nunes LV, Moreira HC, Razzouk D, Nunes SO, Mari Jde J. Strategies for the Treatment of Antipsychotic-Induced Sexual Dysfunction and/or Hyperprolactinemia Among Patients of the Schizophrenia Spectrum: A Review. *J Sex Marital Ther.* 2012 May;38(3):281-301.
- Okamoto T, Gerstein HC, Obara T. Psychiatric symptoms, bone density and non-specific symptoms in patients with mild hypercalcemia due to primary

- hyperparathyroidism: a systematic overview of the literature. *Endocr J* 1997; 44(3): 367-74.
- O'Keane V, Meaney AM. Antipsychotic drugs: a new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(1): 26-31.
- O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2008;22(2 Suppl):70-5.
- Pajović M, Zornić N, Djukić Dejanović S, Milovanović D. Psihotropni lekovi i poremećaji elektrolita. WPA kosponzorisan XIII Kongres Udruženja psihijatara Srbije. XI Centralnoevropski simpozijum iz neuropsihofarmakologije-CENP. Beograd, 2008 Okt 19-22. *Engrami* 2008; 30 (2 Suppl 1): 63.
- Palacios S, Borrego SR, Forteza A. The importance of preventive health care in post menopausal women. *Maturitas* 2005; 52(1) 53-60
- Passeri G, Vescovini R, Sansoni P, Galli C, Franceschi C, Passeri M: Calcium metabolism and vitamin D in the extreme longevity. *Experimental gerontology* 2008;43:79-87
- Pavlica T, Božić-Krstić V, Rakić R, Srdić B. Uhranjenost i distribucija masnog tkiva kod zdravih odraslih osoba u nekim mestima centralnog Banata. *Medicinski prehled* 2010; 63(1-2): 21-6.
- Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 Suppl 1: S23-30.
- Perez JB, Pazianos AG. Unusual presentation of primary hyperparathyroidism with osteoporosis, hypercalcemia, and normal parathyroid hormone level. *South Med J* 2001; 94(3): 339-41.
- Pešić G. Antipsihotici. U: Janković SM, ur. *Farmakologija i toksikologija*. Treće izdanje. Kragujevac: Medicinski fakultet 2011: 205-16.
- Quincozes-Santos A, Abib RT, Leite MC, Bobermin D, Bambini-Junior V, Gonçalves CA, Riesgo R, Gottfried C: Effect of the atypical neuroleptic risperidone on morphology and S100B secretion in C6 astroglial lineage cells. *Mol Cell Biochem* 2008; 314: 59-63.
- Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concept, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005;115:3318-25
- Renn JH, Yang NP, Chou P. Effects of plasma magnesium and prolactin on quantitative ultrasound measurements of heel bone among schizophrenic patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 Feb 17;11:35.
- Renn JH, Yang NP, Chueh CM, Lin CY, Lan TH, Chou P. Bone mass in schizophrenia and normal populations across different decades of life. *BMC Musculoskelet Disord* 2009; 10: 1.

- Rey-Sánchez P, Lavado-García JM, Canal-Macías ML, Gómez-Zubeldia MA, Roncero-Martín R, Pedrera-Zamorano JD. Ultrasound bone mass in schizophrenic patient on antipsychotic therapy. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2009; 24: 49-54.
- Riggs L: Are biochemical markers for bone turnover clinically useful for monitoring therapy in individual osteoporotic patient? *Bone* 2000; 26(6):551-552
- Risteli L, Risteli J. Biochemical markers of bone metabolism. *Annal of Med* 1993; 25:385-393
- Rothermundt M, Ponath G, Glaser T, Hetzell G, Arolt V: S100B serum levels and long-term improvement of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1004–11.
- Rushlow WJ, Seah C, Sutton LP, Bjelica A, Rajakumar N: Antipsychotics affect multiple calcium calmodulin dependent proteins. *Neuroscience* 2009; 161:877-886;
- Sagud M, Mihaljević-Peles A, Mück-Seler D, Pivac N, Vuksan-Cusa B, Brataljenović T, Jakovljević M. Smoking and schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2009;21(3):371-5.
- Schneider B, Weber B, Frensch A, Stein, Fritz J. Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism. *J Neural Transm* 2000; 107(7): 839-42.
- Schneyer CR, Lopez H, Concannon M, Hochberg MC. Assessing population risk for postmenopausal osteoporosis: a new strategy using data from the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS). *J Bone Miner Res* 2008; 23(1): 151-8.
- Seeman E, Delmas PD. Bone quality-The material and structural basis on bone strenghtand fragility. *N Engl J Med* 2006;354:2250-61
- Segarra R, Ojeda N, Zabala A, García J, Catalán A, Eguíluz JI, Gutiérrez M. Similarities in early course among men and women with a first episode of schizophrenia and schizophreniform disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012;262(2):95-105.
- Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover Part: Biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev* 2005, 26:97-122.
- Seibel MJ. Bone metabolism, mineral homeostasis and its pharmacological modulation. *Clin Lab* 2004; 50(5-6): 255-64.
- Shibli-Rahhal A, Schlechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary*. 2009;12(2):96-104.
- Sioka C, Fotopoulos A, Georgiou A, Xourgia X, Papadopoulos A, Kalef-Ezra JA. Age at menarche, age at menopause and duration of fertility as risk factors for osteoporosis. *Climacteric* 2010;13(1):63-71.
- Starčević S, Popović Z, Petronijević M. Mogućnost primene osteodenzitometrije u detekciji i prevenciji periprotetične resorpcije kosti posle totalne bescementne artroplastike kuka. *Vojnosanitetski pregled* 2008;65(1);51-55
- Sundaram M. Founders lecture 2007: Metabolic bone disease: what has changed in 30 years? *Skeletal Radiol* 2009; 38(9): 841-53.

- Swaminathan R: Biochemical markers of bone turnover. *Clinica Chimica Acta* 2001;313:95-105
- Takahashi M, Kushida K, Nagano A: Comparison of the analytical and clinical performance characteristics of an N-MID versus an intact osteocalcin immunoradiometric assay. *Clinica Chimica Acta* 2000;294:67-76
- Talmage DW, Talmage RV. Calcium homeostasis: how bone solubility relates to all aspects of bone physiology. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7(2): 108-12.
- Tárraga López PJ, López CF, de Mora FN, Montes JA, Albero JS, Mañez AN, Casas AG. Osteoporosis in patients with subclinical hypothyroidism treated with thyroid hormone. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2011;8(3):44-8
- Tietz NW, Rinker D, Shaw LM. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes Part IFCC method for alkaline phosphatase. *J Clin Chem Biochem* 1983; 21: 731-48.
- Vestergard P, Hermann AP, Gram J: Evaluation of methods for prediction of bone mineral density by clinical and biochemical variables in perimenopausal women. *Maturitas* 2001; 40:211-220
- Vetter T, Lohse MJ. Magnesium and the parathyroid. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002 Jul;11(4):403-10.
- Vujasinović-Stupar N, Radojčić Lj, Nenadić D: Prevencija osteoporoze. *Vojnosanitetski preglod* 2007; 64(3):205-210
- Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the Rule of Ten Events per Variable in Logistic and Cox Regression. *Am J Epidemiol* 2007; 165(6): 710-8.
- Weisinger JR, Favus MJ, Langman CB, Bushinsky DA. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 by calcium in the parathyroidectomized, parathyroid hormone-replete rat. *J Bone Miner Res* 1989;4(6):929-35.
- Wong CK, Pun KK, Tam SC, Tsui EY, Kung AW, Lam KS, Wang CC. Idiopathic hypercalciuria causing osteoporosis and hypocalcemia. *Nephron* 1992; 61(2): 224-6.
- Wyszogrodzka-Kucharska A, Rabe-Jabłońska J. [Calcium balance and regulation in schizophrenic patients treated with second generation antipsychotics]. *Psychiatr Pol*. 2005 Nov-Dec;39(6):1157-71. [Article in Polish]
- Xiong DH, Shen H, Xiao P, Guo YF, Long JR, Zhao LJ, Liu YZ, Deng HY, Li JL, Recker RR, Deng HW. Genome-wide scan identified QTLs underlying femoral neck cross-sectional geometry that are novel studied risk factors of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2006; 21(3): 424-37.
- Yang J, Joe SH, Lee MS, Ko YH, Jung IK, Kim SH. Effects of long-term combination treatment with valproate and atypical antipsychotics on bone mineral density and

- bone metabolism in premenopausal patients with bipolar disorder: a preliminary study. *Psychiatry Investig.* 2011 Sep;8(3):256-61.
- Zofková I, Kancheva RL. The relationship between magnesium and calciotropic hormones. *Magnes Res* 1995;8(1):77-84.
- Zornic N, Jovanovic Radojevic D, Jankovic S, Djuric D, Varjadic M, Simic VD, Milovanovic DR. Monitoring of drug-associated electrolyte disturbances in a hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18(11): 1026-33.
- Zornić N, Milovanović D. Elektolitni poremećaji kod starih osoba lečenih u bolnici. *Medicinski Časopis* 2008; 42 (1 Suppl 1): 22-3. N° 26.
- Zornić N, Nešović Bojanić G i Milovanović D. Lekovi koji deluju na nervni sistem i poremećaji elektroliti u krvi. VII/XIII Kongres neurologa Srbije sa međunarodnim učešćem. Zbornik sažetaka. Kragujevac, 2008: 298-9. ST.13.

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Кључна документацијска информатика

Редни број:	
Идентификациони број:	
Тип документације:	Монографска публикација
Тип записа:	Текстуални штампани материјал
Врста рада:	Докторска дисертација
Аутор:	др Маријана Станојевић-Пирковић
Ментор:	Проф. Др Драган Миловановић
Наслов рада:	Фактори ризика за поремећаје хомеостазе коштаног ткива код болесника са психотичним поремећајима
Језик публикације:	Српски (ћирилица)
Језик извода:	Српски/Енглески
Земља публиковања:	Србија
Уже географско подручје:	Шумадија
Година:	2012.
Издавач:	Ауторски репринт
Место и адреса:	34000 Крагујевац, др Илије Коловића 47
Физички опис рада:	страна 147, поглавља 7, табела 128, слика 48 и цитата 141
Научна област:	Медицина
Научна дисциплина:	Експериментална и клиничка фармакологија

Предметна одредница-
кључне речи

Психотични поремећаји, кост хомеостаза, биолошки
маркери, остеопороза

УДК

Чува се:

У библиотеци Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу

Важна напомена:

Извод:

Болесници са шизофренијом и другим психозама представљају популацију особа код које постоји повећани ризик за настанак поремећаја хомеостазе коштаног ткива и последично, остеопорозе и фрактура. Могући механизми нарушавања коштане хомеостазе код пацијената са шизофренијом су : хиперпролактинемија, хипогонадизам, повећана активност интерлеукина, полидипсија, дисбаланс калцијума, пушење дувана, дефицит витамина, неадекватна исхрана, смањена физичка активност и смањено излагање светлости. Употреба антипсихотичних лекова је вероватно независни фактор ризика за развој остеопорозе код болесника са психозама. Сваки од ових фактора појединачно, као и њихова комбинација могу бити разлог смањења минералне коштане густине. Мерење минералне коштане густине (*bone mineral density*-BMD) методом остеодензитометрије данас је најважнија процедура у дијагностици остеопорозе. А праћењем биохемијских маркера коштаног промета може се стећи ближи увид у метаболизам коштаног ткива и проценити ниво укупног формирања или разградње коштаног ткива у датом тренутку.

Циљ: Основни циљ овог истраживања је идентификација и квантификација фактора који су удружени са поремећајима испитиваних биохемијских маркера хомеостазе костију код лечених болесника са психотичним поремећајима.

Поступак: Истраживање је дизајнирано као проспективно, интервентно, нетерапијско истраживање у трајању од 4 недеље. У истраживању су учествовали болесници лечени од психотичних поремећаја на Клиници за психијатрију Клиничког центра Крагујевац. У узорцима крви ових болесника одређивани су: јони (калцијум, фосфор, магнезијум),

ензими(алкална фосфатаза), протеини серума(албумини), хормони (паратхормон, витамин Д3, калцитонин, троксин и тиреостимулишући хормон), као и биохемијски маркер коштаног промета (остеокалцин, PINP и β -cross laps). Свим испитаницима мерена је и минерална коштана густина методом остеодезитометрије у циљу процене нивоа остеопорозе односно остеопеније.

Резултати: Примена антипсихотика код пацијената оболелих од шизофреније довела је смањења концентрације калцијума, смањења концентрације паратхормона и пораста концентрације витамина Д. Вредности других биохемијских маркера метаболизма коштаног ткива нису се значајно мењале .

Закључак: Примена антипсихотика доводи до хипокалцијемije уз флукутирање вредности регулаторних хормона. Потребна су даља истраживања у циљу идентификације тачног патофизиолошког механизма дејства антипсихотика на коштану ткиво.

Датум прихватања теме од стране ННВ:

26.01.2012.

Датум одбране:

Чланови комисије:

Проф. др Славица Ђукић Дејановић - председник
Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Проф. др Снежана Живанчевић Симоновић - члан
Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Проф. др Милан Петронијевић - члан
Војномедицинска академија у Београду

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Key words documentation

Accession number:
Identification number:
Documentation type: Monographic publication
Type of record: Textual material, printed
Contents code: PhD Thesis
Author: dr Marijana Stanojevic-Pirkovic
Menthor Prof. dr Dragan Milovanovic
Title: Risk factors for disorders of bone marrow homestasis of patients with psychotic disorders
Language of text: Serbian
Language of abstract: Serbian/English
Country of publication: Serbia
Locality of publication: Sumadija district
Publication year: 2012.
Publisher: Own reproduction
Publication place: 34000 Kragujevac, dr Ilije Kolovića 47
Physical description: Thessis contains 147 pages, 7 chapters, 128 tables, 48 images and 149 literature references
Scientific field: Medicine
Scientific discipline: Experimental and clinical pharmacology
Subject/key words: Psychotic disorders, bone homeostasis, biological markers, osteoporosis

UDC

Holding data:

Library of Faculty of Medical Science University of Kragujevac

Note:

Abstract:

Patients with schizophrenia and other psychoses represent a population of individuals with an increased risk of bone homeostasis disorders and, consequently, osteoporosis and fractures. Possible mechanisms of disturbance of bone homeostasis in patients with schizophrenia are: hyperprolactinemia, hypogonadism, increased activity of interleukins, polydipsia, calcium imbalance, smoking, vitamin deficiency, inadequate nutrition, physical activity and reduced exposure to sunlight. The use of antipsychotic drugs is probably an independent risk factor for osteoporosis in patients with psychosis. Each of these factors individually, and their combination may be the reason for decrease in bone mineral density. Measurement of bone mineral density (bone mineral density-BMD) by densitometry is today the most important procedures in the diagnosis of osteoporosis. A monitoring of biochemical markers of bone turnover can gain a closer insight into the metabolism of bone tissue and to assess the overall level of formation or resorption of bone tissue at the time.

The Objective: The main objective of this research is to identify and quantify the factors that are associated with disorders studied biochemical markers of bone homeostasis in treated patients with psychotic disorders.

The procedure: The study was designed as a prospective, interventional, non-therapeutic research for a period of 4 weeks. The study involved patients treated for psychotic disorders at the Department of Psychiatry, Clinical Center Kragujevac. The blood samples of patients were determined: ions (calcium, phosphorus and magnesium), enzymes (alkaline phosphatase), serum proteins (albumin), hormones (PTH, vitamin D3, calcitonin, troksin and thyroid-stimulating hormone) and biochemical markers of bone turnover (osteocalcin, PINP and β -cross laps). All study subjects were measured and bone mineral density using densitometry to assess the level of osteoporosis or osteopenia.

Results: The application of antipsychotics of antipsychotics on patient suffering from schizophrenia led to reduced concentration of PTH and the increase in concentration of vitamin D. Values of other biochemical markers of bone tissue haven't changed significantly.

Summary: The application of antipsychotics lead to hypocalciemia followed by fluctuation of regulatory hormons. Further researches are necessary in order to identify a precise mechanism of the effect of antipsychotics on bone tissue.

Key words: psychotic disorder, bone, homeostasis, biological markers, osteoporosis.

Accepted by the Scientific Board on: 26.01.2012.

Defended on:

Thesis defended board members

Prof. dr Slavica Đukić Dejanović – Chairmen,
Faculty of Medical Science University of Kragujevac

Prof. dr Snežana Živančević Simonović – Member,
Faculty of Medical Science University of Kragujevac

Prof. dr Milan Petronijević – Member,
Military Medical Academy in Belgrade

Биографски подаци аутора

Др Маријана Станојевић Пирковић рођена је 20.01.1978. године у Крагујевцу, где је завршила основну школу и гимназију. Медицински факултет у Крагујевцу уписала је 1997. године и на истом дипломирала 2003. године са просечном оценом 9,49. По завршетку основних, школске 2003/2004 уписала је последипломске-магистарске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу, смер: Клиничка и експериментална фармакологија. Од 2004. до 2005. године била је стипендиста Министарства за науку Републике Србије. Одлуком ННВ Медицинског факултета у Крагујевцу, 2006. године, прелази на докторске студије и уписује трећу годину студија на смеру за Клиничку и експерименталну фармакологију. Усмени докторски испит положила је 20.11.2008. године са оценом 9 (девет).

Од 07.04.2005. године запослена је на Медицинском факултету у Крагујевцу, на радном месту асистента приправника на предмету Медицинска биохемија. Од 18.02.2010. запослена је у звању асистента на истом предмету. Од октобра 2006. године је у јединственом двојном радном односу и у Клиничком Центру Крагујевац у Служби за лабораторијску дијагностику.

Специјалистичке студије из области Клиничке биохемије уписала је 01.10.2007.године на Медицинском факултету у Београду, а завршила 03.02.2011. положивши специјалистички испит са одличном оценом. Говори, чита и пише енглески језик, користи рачунар у домену апликативних софтвера.

Списак објављених радова

Радови публиковани у међународним часописима:

1. Stanojević M, Savin S, Cvejić D, Đukić A, Živančević Simonović S: Correlation of thyroglobulin concentrations measured by radioimmunoassay and immunometric assay and the influence of thyroglobulin antibody. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, 2009; 30: 197–207. SCI листа.
2. Stanojevic Marijana, Savin Svetlana B, Cvejic Dubravka S, Djukic Aleksandar Lj, Jeremic Marija, Zivancevic-Simonovic Snezana T, Comparison of the Influence of Thyroglobulin Antibodies on Serum Thyroglobulin Values from Two Different Immunoassays in Post Surgical Differentiated Thyroid Carcinoma Patients (Article) *InfoJOURNAL OF CLINICAL LABORATORY ANALYSIS*, (2009), vol. 23 br. 5, str. 341-346. SCI листа.
3. Gajovic Olgica M, Todorovic Zoran, Mijailovic Zeljko, Canovic Predrag, Nestic Ljiljana, Djordjevic Zorana, Stanojevic Marijana, Lazic Zorica M: Incidence, Risk Factors and Outcome of Nosocomial Pneumonia in Patients with Central Nervous System Infections (Article), *SRPSKI ARHIV ZA CELOKUPNO LEKARSTVO*, (2011), vol. 139 br. 7-8, str. 476-480. SCI листа.

Радови публиковани у националним медицинским часописима:

4. Stanojević M, Petrović M, Djukić A., Savin S, Dimitrijević Lj, Živančević Simonović S. Uticaj antitireoglobulinskih antitela na koncentraciju tireoglobulina izmerenu imunoradiometrijskim testom. *Medicinski časopis* 2007. 41(suppl. 1).
5. Vrndić O, Živančević-Simonović S, Dimitrijević LJ, Stanojević M, Đukić A. I Arsenijević N. Korelacija koncentracija autoantitela specifičnih za tireoidnu peroksidazu određenih korišćenjem dva radioimunološka testa. *Medicinski časopis*, 2008; 42(1):28.
6. Vrndić Olgica, Jeftić Ilija, Kostić Irena, Stanojević Marijana, Živančević-Simonović Snežana, Hashimoto encefalopatija, *Medicinski časopis*, 2010, vol. 44, br. 1, str. 41-44.
7. Vrndić Olgica, Kostić Irena, Jeftić Ilija, Stanojević Marijana, Živančević-Simonović Snežana Patofiziološki mehanizmi procesa starenja *Medicinski časopis*, 2010, vol. 44, br. 3, str. 30-36

Радови приказани на међународним научним скуповима:

8. Živančević Simonović S, Savin S, Stanojevic M, Petrovic M, Mijatović LJ. Influence of antithyroglobulin antibodies on thyroglobulin concentration measured by immunoradiometric assay. Goa, India, 2008.

Author's curriculum vitae

Dr Marijana Stanojevic Pirkovic was born on 20.01.1978 in Kragujevac where she finished primary school and high school. She enrolled the Medical faculty in Kragujevac in 1997 where she graduated in 2003 with the average mark 9,49. Having finished her basic studies, she enrolled postgraduate-MA studies in the school-year 2003/2004 at the Medical faculty in Kragujevac, having as major Clinical and experimental pharmacology. She received the scholarship of the Ministry of Science of Republic of Serbia from 2004 to 2005. On the basis of decision of TSC of the Medical faculty in Kragujevac she started her doctorate studies and enrolled the third year of studies at the department for Clinical and experimental pharmacology. She gave her oral presentation of the exam on 20.11.2008 and passed it with the mark 9(nine).

She has been employed at the Medical faculty in Kragujevac since 07.04.2005, working as an assistant-beginner on the subject Medical Biochemistry. She has been working as an assistant on the same subject since 18.02.2010. Since October 2006 she has also had a unique dual full-time job in the Clinical centre of Kragujevac in the Department for laboratory diagnostics.

She enrolled the specialist studies in the field of Clinical biochemistry at the Medical faculty in Belgrade on 01.10.2007, which she finished on 03.02.2011 passing her specialist exam with excellent mark. She can speak, read and write English language, and uses computer in the domain of applicative software.

List of published works

Works published in international journals:

1. Stanojević M, Savin S, Cvejić D, Đukić A, Živančević Simonović S: Correlation of Thyroglobulin Concentrations Measured by Radioimmunoassay and Immunometric Assay and the Influence of Thyroglobulin Antibody. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, 2009; 30: 197–207. SCI list.
2. Stanojevic Marijana, Savin Svetlana B, Cvejic Dubravka S, Djukic Aleksandar Lj, Jeremic Marija, Zivancevic-Simonovic Snezana T: Comparison of the Influence of Thyroglobulin Antibodies on Serum Thyroglobulin Values from Two Different Immunoassays in Post Surgical Differentiated Thyroid Carcinoma Patients (Article) *Authors InfoJOURNAL OF CLINICAL LABORATORY ANALYSIS*, (2009), vol. 23 no. 5, p. 341-346. SCI list.
3. Gajovic Olgica M, Todorovic Zoran, Mijailovic Zeljko, Canovic Predrag, Nestic Ljiljana, Djordjevic Zorana, Stanojevic Marijana, Lazic Zorica M: Incidence, Risk Factors and Outcome Incidence, Risk Factors and Outcome of Nosocomial Pneumonia in Patients with Central Nervous System Infections (Article), *SRBIAN ARCHIVE FOR OVERALL MEDICINE*, (2011), vol. 139 no. 7-8, p. 476-480. SCI list.

Works published in national medical journals:

4. Stanojević M, Petrović M, Djukić A., Savin S, Dimitrijević Lj, Živančević Simonović S: The Influence of Antithyroglobulin Antibodies on Concentration of Thyroglobulin Measured by Immunoradiometrical Test. *Medical journal* 2007. 41(suppl. 1).
5. Vrndić O, Živančević-Simonović S, Dimitrijević LJ, Stanojević M, Đukić A. I Arsenijević N: Correlation of Concentrations of Antibodies Specific for Thyroid Peroxidase Established by Using Two Radioimmunologic Tests. *Medical journal*, 2008; 42(1):28.
6. Vrndić Olgica, Jeftić Ilija, Kostić Irena, Stanojević Marijana, Živančević-Simonović Snežana: Hashimoto encefalopathy, *Medical journal*, 2010, vol. 44, no. 1, p. 41-44.
7. Vrndić Olgica, Kostić Irena, Jeftić Ilija, Stanojević Marijana, Živančević-Simonović Snežana: Patophysiological Mechanisms of the Ageing Process. *Medical journal*, 2010, vol. 44, no. 3, p. 30-36

Works shown on international scientific gatherings:

8. Živančević Simonović S, Savin S, Stanojevic M, Petrovic M, Mijatović LJ. Influence of Antithyroglobulin Antibodies on Thyroglobulin Concentration Measured by Immunoradiometric Assay. Goa, India, 2008.

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I. Аутор</i>
Име и презиме: Маријана Станојевић Пирковић
Датум и место рођења: 20.01.1978. године, Крагујевац
Садашње запослење: Асистент
<i>II. Докторска дисертација</i>
Наслов: Фактори ризика за поремећај хомеостазе коштаног ткива код болесника са психотичним поремећајима
Број страница: 147
Број слика: 48
Број библиографских података: 141
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Научна област (УДК): Медицина (Експериментална и клиничка фармакологија)
Ментор: Проф.др Драган Миловановић
<i>III. Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 17.08.2011.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 26/28 , од 26.01.2012.
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: 1. Проф.др Снежана Живанчевић Симоновић, председник 2. Проф. др Славица Ђукић Дејановић, члан 3. Проф. др Милан Петронијевић, члан
Комисија за оцену докторске дисертације: 1. Проф.др Славица Ђукић Дејановић, председник 2. Проф.др Снежана Живанчевић Симоновић, члан 3. Проф. др Милан Петронијевић, члан
Комисија за одбрану докторске дисертације: Проф. др Славица Ђукић Дејановић, председник Проф. др Снежана Живанчевић Симоновић, члан Проф. Др Милан Петронијевић, члан
Датум одбране дисертације: