



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
Факултет медицинских наука

Александра П. Корићанац

Процена утицаја антипсихотика на коштани  
метаболизам и карактеристике телесног  
састава болесника са схизофренијом

докторска дисертација

Крагујевац, 2023



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU  
Fakultet medicinskih nauka

Aleksandra P. Korićanac

**Procena uticaja antipsihotika na koštani  
metabolizam i karakteristike telesnog sastava  
bolesnika sa shizofrenijom**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2023



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
Faculty of medical sciences

Aleksandra P.  
Korićanac

**Evaluation of the influence of antipsychotics  
on bone metabolism and characteristics of the  
body composition in patients with  
schizophrenia**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2023

## ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I. Аутор</i>
<b>Име и презиме:</b> Александра Корићанац
<b>Датум и место рођења:</b> 06.01.1986. Краљево, Република Србија
<b>Садашње запослење:</b> Општа Болница "Студеница" Краљево
<i>II. Докторска дисертација</i>
<b>Наслов:</b> Процена утицаја антипсихотика на коштани метаболизам и карактеристике телесног састава болесника сасхизофренијом
<b>Број страница:</b>
<b>Број слика:</b> 3 слике, 29 табела, 10 графика
<b>Број библиографских података:</b> 286
<b>Установа и место где је рад израђен:</b> Универзитетски клинички центар Крагујевац, Клиника за реуматологију, алергологију и кл.имунологију
<b>Научна област(УДК):</b> Неуронауке
<b>Ментор:</b> проф. др Александра Томић Лучић
<i>III. Оцена и одбрана</i>
<b>Датум пријаве теме:</b> 11.10.2018. године
<b>Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:</b> IV-03-274/8 од 09.04.2019.
<b>Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата:</b> 1. 2. 3.
<b>Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације:</b> 1. Проф. др Мирјана Веселиновић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област <i>Интерна медицина, председник</i> ; 2. Доц. др Бранимир Радмановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област <i>Психијатрија, члан</i> ; 3. Доц. др Бојана Стаменковић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област <i>Интерна медицина, члан</i>
<b>Датум одбране дисертације:</b>

<i><b>I. Autor</b></i>
<b>Ime i prezime: Aleksandra Korićanac</b>
<b>Datum i mesto rođenja: 06.01.1986. Kraljevo, Republika Srbija</b>
<b>Sadašnje zaposlenje: Opšta Bolnica "Studenica" Kraljevo</b>
<i><b>II. Doktorska disertacija</b></i>
<b>Naslov: Procena uticaja antipsihotika na koštani metabolizam i karakteristike telesnog sastava bolesnika sa shizorenijom</b>
<b>Broj stranica:</b>
<b>Broj slika: 3 slike, 29 tabela, 10 grafika</b>
<b>Broj bibliografskih podataka: 286</b>
<b>Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Klinika za reumatologiju, alergologiju i kl.imunologiju</b>
<b>Naučna oblast(UDK): Нeуронауке</b>
<b>Mentor: prof. dr Aleksandra Tomić Lučić</b>
<i><b>III. Ocena i odbrana</b></i>
<b>Datum prijave teme: 11.10.2018. godine</b>
<b>Broj odluke i datum prihvatanja doktorske disertacije: IV-03-274/8 od 09.04.2019.</b>
<b>Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenosti uslova kandidata:</b>
1.
2.
3.
<b>Komisija za ocenu i odbranu doktorske/umetničke disertacije:</b>
1. Prof. dr Mirjana Veselinović, vanredni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Interna medicina, predsednik;
2. Doc. dr Branimir Radmanović, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Psihijatrija, član;
3. Doc. dr Bojana Stamenković, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu za užu naučnu oblast Interna medicina, član
<b>Datum odbrane disertacije:</b>

<i>I. Autor</i>
<b>Name and surname: Aleksandra Korićanac</b>
<b>Date and place of birth: 06.01.1986. Kraljevo, Republic of Serbia</b>
<b>Current employment: General hospital "Studenica" Kraljevo</b>
<i>II. Doctoral Dissertation</i>
<b>Title: Evaluation of the influence of antipsychotics on bone metabolism and characteristics of the body composition in patients with schizophrenia</b>
<b>No. of pages:</b>
<b>No. of images: 3 pictures, 29 tables, 10 figures</b>
<b>No. of bibliographic data: 286</b>
<b>Institution and place of work: University Clinical Center Kragujevac, Center for Rheumatology, allergology and cl.immunology</b>
<b>Scientific area (UDK): Neuro science</b>
<b>Mentor: prof. drAleksandra Tomić Lučić</b>
<i>III. Grade and Dissertation Defense</i>
<b>Topic Application Date: 11.10.2018.</b>
<b>Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic: IV-03-274/8 од 09.04.2019.</b>
<b>Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate:</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1.</li> <li>2.</li> <li>3.</li> </ol>
<b>Commission for evaluation and defense of doctoral/artistic dissertation:</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1.Prof. Dr. Mirjana Veselinović, associate professor of the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, department of Internal Medicine, president;</li> <li>2.Asst. Dr. Branimir Radmanović, assistant professor of the Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac, department of Psychiatry, member;</li> <li>3.Asst. Dr. Bojana Stamenković, assistant professor of the Faculty of Medicine of the University of Niš, department of Internal Medicine, member</li> </ol>
<b>Date of dissertation Defense:</b>

## **Сажетак**

**Увод:** Подаци из литературе показују да терапија антипсихотика може да утиче на коштани метаболизам код пацијената са шизофренијом.

**Циљ:** Наш циљ је био да утврдимо утицај различитих антипсихотика на метаболизам костију, минералну коштану густину и телесни састав код пацијената са шизофренијом.

**Метод:** Испитивана популација су пацијенти који су више од 6 месеци на стабилној терапији једним антипсихотиком, по 20 у свакој групи (рисперидон, клозапин и арипипразол ) и 20 здравих испитаника без постављене дијагнозе менталног поремећаја. Обављено је мерење минералне коштане густине и телесног састава, одређивање маркера коштаног метаболизма и биохемијских анализа метаболичких параметара, маркера инфламације, хормоналног статуса и цитокинског профила.

**Резултати:** Статистички значајна разлика у вредностима витамина D и пролактина је између пацијента лечених рисперидоном према арипипразол групи пацијента и према испитаницима у контролној групи. У групи пацијената лечених рисперидоном постоји статистички значајно негативна корелација између концентрације IL-17 и остеокалцина.

У групи пацијената на терапији клозапином постоје статистички значајно позитивне корелације између цитокина TNF- $\alpha$  и вредности BMD Neck; TGF- $\beta$  са BMD Total; IL-10 са BMD Neck и IL-17 са BMD Neck, BMD Total и Z score Neck Total.

У групи пацијената лечених арипипразолом постоје статистички значајно ниже вредности BMD L1-L4, Z score L1-L4 у поређењу са контролном групом.

**Закључак:** Пацијенти на терапији антипсихотика су у већем ризику за настанак промена у минералној коштаног густини. Могући узроци су хиперпролактинемија, дефицит витамина D, промене у метаболичком и хормоналном статусу, као и због измена у цитокинском профилу.

**Кључне речи:** остеопороза, шизофренија, рисперидон, клозапин, арипипразол, цитокини

## **Abstract**

**Introduction:** Data from the literature show that antipsychotic therapy can affect bone metabolism in patients with schizophrenia.

**Aim:** Our aim was to determine the effect of different antipsychotics on bone metabolism, bone mineral density and body composition in patients with schizophrenia.

**Methods:** The studied population consists of patients who are on stable therapy with one antipsychotic for more than 6 months, 20 in each group (risperidone, clozapine and aripiprazole group) and healthy composition variants. Measurement of bone mineral density and body composition, determination of markers of bone metabolism and biochemical analysis of metabolic parameters, markers of inflammation, hormonal status and cytokine profile were performed.

**Results:** There is a statistically significant difference in vitamin D and prolactin values between the patients treated with risperidone and the aripiprazole group of patients and the subjects in the control group. In the group of patients treated with risperidone, there is a statistically significantly negative correlation between the concentration of IL-17 and osteocalcin.

In the group of patients on clozapine therapy, there are statistically significant positive correlations between the cytokine TNF- $\alpha$  and BMD Neck; TGF- $\beta$  with BMD Total; IL-10 with BMD Neck and IL-17 with BMD Neck, BMD Total and Z score Neck Total.

In the group of patients treated with aripiprazole, there are statistically significantly lower values of BMD L1-L4, Z score L1-L4.

**Conclusion:** Patients with antipsychotics are at greater risk at greater risk for changes in bone mineral density. Possible causes are hyperprolactinemia, vitamin D deficiency, changes in metabolic and hormonal status, as well as changes in the cytokine profile.

**Key words:** osteoporosis, schizophrenia, risperidone, clozapine, aripiprazole, cytokines



### *Захвалност*

*Велику захвалност дугујем свом ментору проф. др Александри Томић Лучић, уз чију сам свесрдну подршку, помоћ и знање савладала све препреке на мом путу усавршавања.*

*Изузетну захвалност дугујем доценту др Бранимиру Радмановићу који ми је помогао у остварењу овог рада.*

*Захваљујем се проф др Гордани Радосављевић, проф. др Јелени Пантић и виши научни сарадник др Бојани Симовић Марковић, на агилности, саветима и сугестијама како да на адекватан начин дођем до својих резултата.*

*Захваљујем се комисији за оцену и одбрану ове докторске дисертације проф. др Мирјана Веселиновић, доц. др Бранимир Радмановић и доц. др Бојана Стаменковић.*

*Посебну захвалност дугујем својој породици, Корићанац и Јанчић, на разумевању, охрабривању и подстицању током испуњења овог циља.*

*Ваша Александра*

## САДРЖАЈ

<b>1.УВОД.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1.Остеопороза.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1.1. Дефиниција</b> <b>    остеопорозе.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1.2. Патогенеза</b> <b>    остеопорозе.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1.3. Епидемиологија</b> <b>    остеопорозе.....</b>	<b>6</b>
<b>1.1.4. Подела остеопорозе и фактори ризика за настанак</b> <b>    остеопорозе.....</b>	<b>7</b>
<b>1.1.5. Клиничка слика</b> <b>    остеопорозе.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1.6. Дијагноза</b> <b>    остеопорозе.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1.7. Лечење и превенција</b> <b>    остеопорозе.....</b>	<b>13</b>
<b>1.2.Схизофренија.....</b>	<b>17</b>
<b>1.2.1. Дефиниција, етиопатогенеза и клиничка слика</b> <b>схизофреније.....</b>	<b>17</b>
<b>1.2.2. Дијагноза</b> <b>схизофреније.....</b>	<b>19</b>
<b>1.2.3. Лечење</b> <b>схизофреније.....</b>	<b>21</b>
<b>1.3.Антипсихотици.....</b>	<b>23</b>
<b>2. ЦИЉЕВИ</b> <b>ИСТРАЖИВАЊА.....</b>	<b>28</b>
<b>3. ХИПОТЕЗЕ</b> <b>ИСПИТИВАЊА.....</b>	<b>28</b>
<b>4. МАТЕРИЈАЛ И</b> <b>МЕТОДЕ.....</b>	<b>29</b>

<b>5. ВРСТА</b>	
<b>СТУДИЈЕ.....</b>	<b>31</b>
<b>6. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ</b>	
<b>ИСТРАЖУЈЕ.....</b>	<b>31</b>
<b>7. УЗОРКОВАЊЕ.....</b>	<b>32</b>
<b>8. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У</b>	
<b>СТУДИЈИ.....</b>	<b>32</b>
<b>9. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА</b>	
<b>УЗОРКА.....</b>	<b>33</b>
<b>10. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА</b>	
<b>ПОДАТАКА.....</b>	<b>33</b>
<b>11. РЕЗУЛТАТИ.....</b>	<b>34</b>
<b>11.1. Демографске карактеристике испитаника укључених у</b>	
<b>студију.....</b>	<b>35</b>
<b>11.2. Поређење скала клиничке процене PANSS, EQ-5D-5L, МоСА, SAS, AIMS,</b>	
<b>BARNS између испитаника у наведеним групама</b>	
<b>лекова.....</b>	<b>36</b>
<b>11.3. Корелација скала клиничке процене PANSS, EQ5D5L, МоСА, SAS, AIMS,</b>	
<b>BARNS и мерених цитокина у свакој групи лечених</b>	
<b>пацијената.....</b>	<b>38</b>
<b>11.4. Поређење добијених вредности биохемијских анализа и маркера коштаног</b>	
<b>метаболизма између група пацијената лечених антипсихотицима и према</b>	
<b>испитаницима у здравој контролној групи.....</b>	<b>43</b>
<b>11.5. Корелација вредности биохемијских анализа и маркера коштаног метаболизма и</b>	
<b>мерених цитокина у све три групе лечених</b>	
<b>пацијената.....</b>	<b>46</b>
<b>11.6. Поређење добијених вредности хормона између група пацијената лечених</b>	
<b>антипсихотицима и према испитаницима у здравој контролној</b>	
<b>групи.....</b>	<b>51</b>
<b>11.7. Корелација добијених вредности хормона и мерених цитокина у све три групе</b>	
<b>лечених пацијената.....</b>	<b>54</b>
<b>11.8. Поређење добијених вредности мерених остеодензитометријом и вредности</b>	
<b>након урађених индекса и мерења између група пацијената лечених</b>	
<b>антипсихотицима и према испитаницима у здравој контролној групи.....</b>	<b>59</b>

<b>11.9. Корелација добијених вредности мерених остеодензитометријом и вредности након урађених индекса и мерења и мерених цитокина у све три групе лечених пацијената.....</b>	<b>63</b>
<b>11.10. Поређење концентрације мерених вредности цитокина између група пацијената лечених антипсихотицима и према испитаницима у здравој контролној групи.....</b>	<b>71</b>
<b>11.11. Поређење односа цитокина TGF-<math>\beta</math>/IL-33, TGF-<math>\beta</math>/TNF-<math>\alpha</math> и IL-33/TNF-<math>\alpha</math> између група пацијената лечених антипсихотицима и према испитаницима у здравој контролној групи.....</b>	<b>73</b>
<b>12. ДИСКУСИЈА.....</b>	<b>74</b>
<b>13. ЗАКЉУЧЦИ.....</b>	<b>91</b>
<b>14. ЛИТЕРАТУРА.....</b>	<b>92</b>

## 1. УВОД

Остеопороза је хронична, прогресивна, метаболичка болест коштаног система, која се карактерише губитком коштане масе. Смањење коштане масе и оштећење микроархитектуре коштаног ткива повећава ризик од настанка фрактура и њихових последица, што значајно умањује квалитет живота пацијената (1). Истражени су многи фактори који могу утицати на настанак остеопорозе, међу њима и утицај терапије антипсихотицима, који се користе као прва линија у третману шизофреније, на коштани метаболизам. У клиничкој пракси се користе класични или антипсихотици прве генерације (хлорпромазин, левомепромазин, промазин, флуфеназин, халоперидол и други) и атипични или антипсихотици друге генерације (клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин, зипрасидон, сертиндол, кветиапин, арипипразол, палиперидон и други). Групу класичних антипсихотика карактерише врло велики афинитет и блокада примарно допаминергичких, али и норадренергичких и холинергичких рецептора. Атипични антипсихотици делују поливалентно, неуротрансмитерска активност је избалансирана деловањем на више неуротрансмитерских система, али при томе централно је дејство на допаминергички D2 рецепторски систем и на серотонергички 5HT2 рецепторски систем (2).

Схизофренија је група психотичних менталних поремећаја, специфичне констелације психопатолошких феномена, који у хроничном току води у дезорганизацију болесникове личности (3). Досадашња истраживања говоре у прилог томе да пацијенти са шизофренијом имају већу инциденцу остеопорозе услед лечења антипсихотицима. Један од могућих разлога може бити хиперпролактинемија, која се догађа услед блокаде тубероинфундибуларног система под дејством антипсихотика (3). Друга истраживања указују на могућа дејства атипичних антипсихотика на коштани метаболизам услед њиховог утицаја на гликемију, липидни статус и инсулинску резистенцију. Указано је на различите ефекте које остварују типични и атипични антипсихотици, па је показано да би примена атипичног антипсихотика арипипразола била мање штетна по коштани метаболизам, могуће услед дејства на различите рецепторске системе (4). Такође, неоспоран је и утицај антипсихотика на телесни састав код пацијената оболелих од шизофреније. Појачано уношење хране и повећање телесне масе настаје услед блокаде дејства допамина у медуларно-перивентрикуларном путу (4). Додатно, физичка активност није адекватна код ових пацијената, а могуће је да специфичне метаболичке измене постоје и пре примене антипсихотика код ових пацијената, што чини оправданим разматрање и других могућих механизма, уз сам утицај антипсихотика на коштани метаболизам. Опсервиране имунске измене указују на утицај Т-лимфоцита, Б-лимфоцита и цитокина, како на остеокласте, тако и на остеобласте, што значи да коштани метаболизам моделира и интеракција са имунским системом, а антипсихотици могу и да мењају цитокински профил пацијената са шизофренијом (5).

Скорије студије су истражиле и указивале на директну везу између употребе антипсихотика, модулације имунског одговора и последичног поремећаја у метаболизму коштаног ткива. Улога имунског система у генези и развоју остеопорозе је раније дефинисана, као што је и ефекат антипсихотика на имуномодулацију (6, 7).

До данас, у нама доступној литератури мали број истраживања је на ову тему, могуће везе измењеног имунског одговора и остеопорозе код болесника са шизофренијом. Претходна

истраживања указују на улогу регулаторних лимфоцита у ремоделовању костију. Цитокини, трансформишући фактор раста-бета (TGF- $\beta$ ), интерлеукин (IL)-10, као и IL-4, учествују у пруређивању костију и могу индуковати губитак кости или остеопорозу (6). Друга истраживања показала су улогу Th1 цитокина (IL-12 и интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )) и фактор некрозе тумора- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )) у ресорпцији костију изазваној запаљењем. Литература истиче да су веће системске вредности проресорптивних цитокина (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12 и IL-17) и мање вредности антиресорптивних цитокина (IL-4, IL-10 и IL-23) код жена са сниженим BMD-ом (7).

На основу добијених резултата у овом истраживању очекује се да изведемо закључке о утицају антипсихотика на минералну густину, метаболизам костију и телесни састав пацијената који болују од шизофреније и да размотримо могуће механизме који доводе до настанка овог соматског поремећаја у специфичној популацији пацијената, а у циљу корекције дијагностичко-терапијског приступа и побољшања квалитета живота пацијената са шизофренијом.

## 1.1. ОСТЕОПОРОЗА

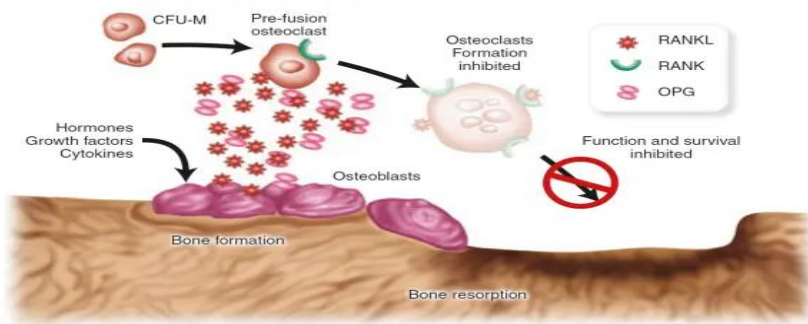
### 1.1.1. Дефиниција остеопорозе

Остеопороза је хронични, системски, метаболички и скелетни поремећај који се дефинише смањеном коштаном густином са губитком коштане масе и оштећењем микроархитектуре кости (8, 9). Смањена чврстина (снага) и повећана фрагилност кости доводи до већег ризика од настанка фрактура што значајно умањује квалитет живота пацијената (10). Минерална густина костију (engl. BMD, Bone Mineral Density) и квалитет кости су две основне карактеристике које детерминишу коштану снагу. Квалитет кости подразумева величину кости, микро и макроархитектуру кости, метаболизам у костима, састав кости (минерализација, микрофрактуре, колагене везе), а квантитет представља масу (минералну густину) кости која представља степен минерализације по јединици површине или запремине кости (9,10). Пошто се погоршање микроархитектуре кости није могло клинички измерити, Светска здравствена организација оперативно дефинише остеопорозу засновану на Т-скорју минералне густине костију (BMD) од  $\leq -2,5$  (10).

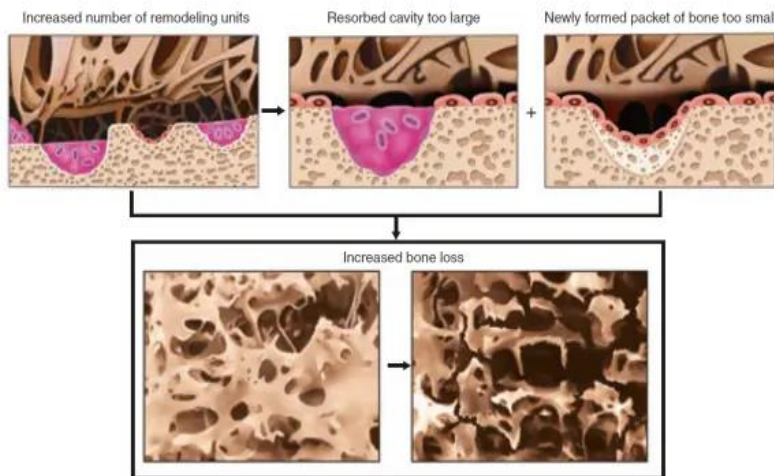
### 1.1.2. Патогенеза остеопорозе

Кост је динамично везивно ткиво у чији састав улазе минерали (калцијум-хидроксиапатит), матрикс (колеген, остеонектин, остеопонтин, остеокалцин), ћелије (остеобласти, остеокласти, остеоцити) и вода (11). Грађу кости чини: чврсто коштано ткиво, кортикална или компактна кост, које је прожето каналићима којим пролазе крвни судови и нерви, а око којих су кружно поређане коштане ћелије, које у међућелијски простор излучују калцијум и фосфор што костима даје чврстину; хрскавица која је глатка и чврста савитљива допуна костима и смањује трење у зглобу; сунђерасто коштано ткиво грађено од трабекула, испуњено шупљинама и ишарано малим ослонцима које чине кости јакима, али не и претешкима, трабекуларни део кости; покоснице која обавија кост и чврсто прираста уз њу и коштану срж која производи већину крвних ћелија (11). Током живота кост се континуирано уклања изамањује новом у циљу адаптације скелета на тежину коју носи, поправке микрооштећења (пукотина) која настају услед механичких напрезања и како би омогућила мобилизацију калцијума из скелета и одржала хомеостазу калцијума у серуму (11). Све се то дешава процесом моделовања који управо омогућава линеарни раст дугих костију и адаптирање обликом на оптерећење. Максимална коштану маса постиже се са 30 година. За овај процес неопходни су повећање нивоа репродуктивних хормона у пубертету, правилна исхрана, апстиненција од никотина, наркотика и алкохола, као и адекватна физичка активност. У повећању коштане масе улогу игра и генетика (12). Касније, у одраслом добу настаје процес ремоделовања кости у чијој се основи налазе процес формирања и процес ресорпције кости. Ремоделовање је заправо процес репарације кости на микротрауму и адаптација кости на промене настале дејством механичких сила. Зато је важно да током овог процеса разградња и стварање буду усклађени како би се очувала здрава коштану грађа (12). Процес ремоделовања кости регулисан је хормонима (естрогени, андрогени, витамин D, кортизол, тироксин и паратиреодни хормон) и локалним факторима раста (фактор раста сличан инсулину-IGF I и II, трансформишући фактор раста- TGF- $\beta$ , интерлеукини IL-1, IL-6, простагландини и фактор некрозе тумора алфа- TNF- $\alpha$ ) (12, 13). Цитокин који је кључан за комуникацију између остеобласта, других ћелија костне сржи и остеокласта је RANK лиганд (RANKL). RANKL, члан фамилије TNF, секретују остеобласти и одређене ћелије имуног система.

RANK је остеокластни рецептор за RANKL. У тренутку када се формира веза RANKL-RANK стимулише се диференцијација и активација остеокласта, односно коштана ресорпција. Међутим, у остеобластима се лучи и остеопротегерин, мамац рецептор који везује RANKL, спречавајући његово сопствено везивање за RANK. Остеопротегерин на тај начин негативно регулише остеокластогенезу, промовише апоптозу зрелих остеокласта и на крају инхибира ресорпцију кости. RANKL/RANK/OPG систем, тачније не апсолутни ниво истих, већ њихов уравнотежен однос, игра суштинску улогу у процесу формирања и ресорпције костију (14, 15). Уколико на пример дође до драматичног пада нивоа естрогена код жена у постменопаузи или код мушкараца, старење и пад нивоа тестостерона и естрогена такође, активира се процес ремоделовања, појављује се неусклађеност између активности остеокласта и остеобласта, што резултира смањењем минералне масе кости заједно са променама микроструктуре костију, посебно смањењем броја и/или стањивањем трабекула са губитком трабекуларних мостова, стањивањем коре и повећаном порозношћу коре и на крају остеопорозом (14,15).



**Слика 1.** Остеопротегерин (ОПГ), природни антагонист RANK лиганд, инхибира остеокластогенезу.

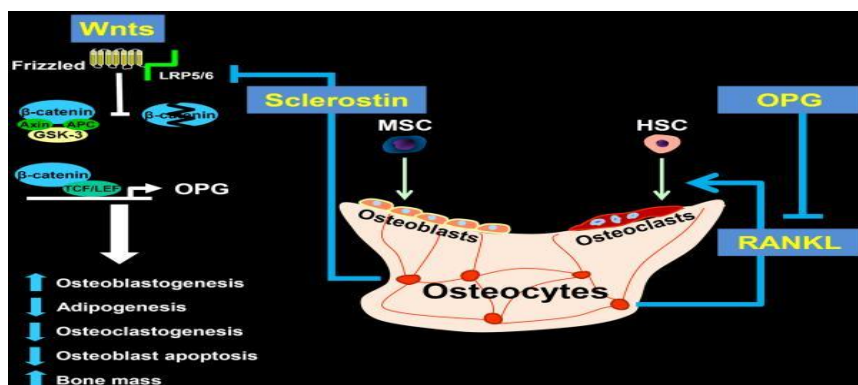


**Слика 2.** Повећано ремоделирање кости узрокује губитак костију (преузето *ca.* S. Ferrari, Roux, C. Pocket Reference to Osteoporosis. Editor 2019, Springer International Publishing. ISBN 978-3-319-26755-5 ISBN 978-3-319-26757-9 (eBook))



Остеокластогенезу могу да активирају бројни проинфламаторни цитокини, укључујући интерлеукин-1(IL-1), интерлеукин-6 (IL-6) и TNF- $\alpha$ . Ово објашњава зашто системски инфламаторни поремећаји, као што је реуматоидни артритис, изазивају убрзани губитак костију (14,15). Са друге стране неколико сигналних молекула игра главну улогу у контроли диференцијације према остеобластној линији. Они укључују инсулину сличан фактор раста 1 (IGF-1) и други фактори раста као и цитокини који стимулишу формирање костију (16). Отуда смањен ниво IGF-1, који је такође повезан са лошим уносом протеина, може допринети смањењу коштане масе са старењем.

Поред овог система још један сигнални пут који има улогу у коштаном метаболизму је и WNT/ $\beta$ -катенин (канонски WNT) сигнални пут. WNT гликопротеини су укључени у контролу многих развојних процеса, укључујући формирање мезодерма и органогенезу (17). Диференцијација остеобласта је претежно регулисана сигнализацијом WNT / $\beta$ -катенина, који заједно са коштаном морфогенетским протеинима делује као главни регулатор остеогенезе. Протеини WNT могу активирати најмање три независна сигнална пута која су кључна за ремоделирање костију. Најважнији од њих је такозвани канонски WNT пут, који укључује цитоплазматски протеин,  $\beta$ -катенин. Други пут, такозвани неканонски WNT пут, укључује механизме од значаја током ембриогенезе и регулацију концентрације јона калцијума у ћелијама костију (18). Како постоји WNT протеин тако постоје и неколико WNT рецептора. Листа истих укључује 10 чланова Frizzled породице и протеина који су повезани са рецептором липопротеина ниске густине LRP5, као и LRP6, Ror2 и Rik. Различити WNT-ови препознају различите скупове рецептора и на тај начин селективно активирају различите интрацелуларне путеве (19). Активација комплекс рецептора Frizzled/LRP5/6 од стране WNT протеина спречава деградацију  $\beta$ -катенина, који затим заједно са другим медијаторима стимулише транскрипцију неколико гена који промовишу остеобластогенезу, чиме се повећава коштана маса. Поред тога, стимулишу транскрипцију остеопротегерин гена и тако долазимо до закључка да су ова два система уско повезана. Канонски WNT пут може бити прекинут и ова блокада повезана је са активношћу склеростина (СОСТ) што доводи до деградације  $\beta$ -катенина. Експресија СОСТ генског производа, склеростина, је ограничена на остеоците код одраслих и откривен је као негативни регулатор формирања костију специфичан за остеоците (19).



**Слика 3.** Канонска WNT/ $\beta$ -катенин сигнализација, склеростин и RANKL изведен из остеоцита, стварање остеобласта и остеокласта (преузето *ca Stavros C. Manolagas. Wnt signaling and osteoporosis. Maturitas. 2014; 78(3):233–237.doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.013*)

У процес динамике коштаног ткива укључени су генетски механизми који представљају важну компоненту за одржавање скелетне хомеостазе (20). На коштану масу и густину генетски фактори утичу 60%~80% , а други фактори 20%~40%, укључујући вежбање, сунчеву светлост, исхрану, пушење, алкохол, лекове и старење (21). До сада знамо да: генетски фактор рецептор витамина D (VDR), који као један од транс-активних транскрипционих регулаторних фактора регулише протеине укључене у хомеостазу минерала костију; колаген типа1 је саставни протеин кости, а верује се да су гени (COL1A1 и COL1A2) кандидати за генетску контролу коштане густине; ген рецептора за естроген кодира рецептор естрогена (ESR), члан суперфамилије нуклеарних рецептори који су укључени у везивање ДНК и хормона и активацију транскрипције; потом гени за TGF- $\beta$ , IL-6; ген за LRP5, указано је на крхкост костију и ризик од прелома са мутацијом LRP5 у породицама оболелих пацијената (21). Метилација ДНК (DNA), микроРНА (miRNA) и модификација структуре хроматина, регулишу остеогенезу, тачније могу утицати и на линију остеобласта/формирање костију и на лозу остеокласта/ресорпцију костију (22, 23). Студија асоцијације на нивоу генома (GWAS) има за циљ да идентификује локусе повезане са болестима који се називају појединачни нуклеотидни полиморфизми (SNPs), који доприносе малим варијацијама БМД у геному. До сада добијени генетски подаци из ове студије пружају нов начин за идентификацију нових лекова, прецизнијих опција лечења, као и за превенцију остеопорозе (24).

### 1.1.3. Епидемиологија остеопорозе

Остеопороза се налази међу пет најчешћих хроничних болести. Од остеопорозе болује 75 милиона људи у Европи, САД-у и Јапану (25, 26). Стални пораст броја оболелих је примећен. Свака друга жена и сваки пети мушкарац током живота има ризик од настанка прелома на терену остеопорозе. Ризик од настанка прелома током животног века жене је 30-40%, што одговара ризику од настанка срчаних болести, а значајно је већи у односу на ризик од настанка тумора дојке (9-12%). Пошто се број старијих особа у свету повећава, претпоставља се да ће остеопороза бити још већи здравствени проблем, јер ће се и број прелома значајно увећати. Предвиђа се да ће број прелома кука у свету порастати са 1, 7 милиона у 1990, на чак 6,3 милиона 2050. године (25, 26). На кичменим пршљеновима је најчешћи прелом због остеопорозе, потом кук и подлактица. Код више од две трећине болесника остане непрепознат, само 30% вертебралних фрактура се прикаже клинички. Оно што брине је што су пацијенти у даљем ризику да добију нову фрактуру пршљена у току прве године после претходне фрактуре (око 20 % жена). Тачније сваки прелом кости повећава ризик за нови, за вертебрални 4.4, а за прелом кука 2.4 пута. Са најтежим последицама су они који имају прелом кука, 24 % ових пацијената умире у првој години после прелома због компликација, највећи број њих постају инвалиди, а мање од 20% се опорави. Упркос овим тешким последицама и током болести, 19 % жена са остеопорозом се лече, код 15 % је постављена дијагноза и не лече се, а код 66% жена дијагноза није постављена. Разлог је у томе што су симптоми и знакови болести у фази пре појаве фрактура дуго одсутни (27).

#### 1.1.4. Подела остеопорозе и фактори ризика за настанак остеопорозе

У раду примењујемо најчешће поделу остеопорозе према етиологији на два облика: примарна и секундарна.

Примарна остеопороза је губитак коштане масе узрокован генетиком, старењем и смањеном до губитком функције гонада, а не због било које друге хроничне болести (28, 29).

- Остеопороза тип I (инволутивна): Јавља се након менопаузе због наглог пада производње естрогена. Одликује се убрзаним и несразмерним губитком трабекуларне кости и повезан је са преломима кичме, кука и ручног зглоба.

- Остеопороза тип II (сенилна): Јавља се и код мушкараца и код жена старијих од 70 година, због прогресивно негативног баланса између формирања и ресорпције кости. Карактерише га и трабекуларни и кортикални губитак костију и повезан је са преломима кичме, дугих костију и кука (28, 29). Настаје због дефицита витамина D и смањене ресорпције калцијума, што даље доводи до секундарног хиперпаратиреоидизма са губитком калцијума из кости.

- Остеопороза тип III (идиопатска): непозната патогенеза; може се јавити код деце и младих одраслих.

Секундарну остеопорозу карактерише јасно дефинисан етиолошки механизам. Секундарна остеопороза је последица специфичних клиничких поремећаја и након употребе одређених лекова, укључујући разне ендокринолошке, гастроинтестиналне, реуматолошке и генетске болести које могу да узрокују ниску минералну густину костију (enl. Bone Mineral Density, BMD), било ометањем достизања максималне коштане масе или повећањем стопе инволутивног губитка кости (29, 30, 31, 32).

Фактори ризика за настанак остеопорозе су старост, телесна ухрањеност (BMI мањи од 20 кг/м<sup>2</sup>), позитивна породична анамнеза за фрактуре, генетска предиспозиција, дуготрајна примена кортикостероидне терапије, а фактори који доприносе су пушење, конзумирање алкохола, аменореја у генеративном периоду (дуже од 6 месеци), дуготрајна лактација и мултипле трудноће, недовољан унос калцијума и витамина D (33).

**Табела1. Стања, болести и лекови који доприносе настанку остеопорозе (табела преузета и модификована 2014 National Osteoporosis Clinician's Guide to the Prevention and Treatment of Osteoporosis)**

	Стања, болести и лекови који доприносе настанку остеопорозе
Фактори начина живота	Злоупотреба алкохола, Смањен унос калцијума, Дефицит вит. D, Вишак вит. А, Велики унос соли, Неадекватна физичка активност, Имобилизација, Пушење, Падови, Прекомерна мршавост, Претходне фрактуре
Генетички фактори	Цистична фиброза, Гошеова болест, Ехлерс-Данлосов синдром, Болест депоновања гликогена, Хемохроматоза, Хомоцистинурија, Хипофосфатазија, Идиопатска хиперкалциурија, Марфанов синдром, Менкесов синдром, Остеогенезис имперфекта, Породична анамнеза фрактуре кука, Порфирија, Рајли-Дејов синдром
Хипогонадна стања	Андрогена резистенција, Анорексија и булимија, Хиперпролактинемија, Преурањена менопауза, Превремена инсуфицијенција јајника, Атлетска аменореја, Панхипопитуризам, Клинефелтеров и Тарнеров синдром
Ендокрини поремећаји	Адренална инсуфицијенција, Дијабетес мелитус (типа 1 и 2), Кушингов синдром, Хиперпаратиреоидизам, Тиреотоксикоza, Централна гојазност
Гастро-интестинални поремећаји	Целијакија, Гастрични бајпас, Гастроинтестиналне операције, Инфламаторне болести црева, Малапсорпција, Болести панкреаса, Примарна билијарна цироза
Хематолошки поремећаји	Мултипли мијелом, Хемофилија, Таласемија, Моноклонске гамопатије, Леукемија и лиомфоми, Болест српастих ћелија, Системска мастоцитоза
Реуматолошке и аутоимуне болести	Анкилозирајући спондилитис, Лупус, Реуматоидни артритис, Поремећај ЦНС, Епилепсија, Мултипла склероза, Паркинсонова болест, Повреда кичмене мождине, Мождани удар
Друга стања и болести	АИДС/ХИВ, Губитак тежине, Алкохолизам, Депресија, Амилоидоза, ХОБП, Саркоидоза, Хронична метаболичка ацидоза, Конгестивна срчана инсуфицијенција, Терминална бубрежна инсуфицијенција, Хиперкалциурија, Идиопатска сколиоза, Мишићна дистрофија
Лекови	Антациди, Антикоагуланси, Гликокортикоиди, Антиконвулзиви, Барбитурати, Хемиотерапијски антикарциномски лекови, Циклоспорин А и такролимус, Депо медроксипрогестерон, Антагонисти и агонисти ослобађања гонадотропина, Литијум, Метотрексат, ССРИ, Тамоксифен

Важно је да све особе женског пола у постменопаузи и особе мушког пола старости 50 и више година треба да буду процењене на ризик од остеопорозе како би се утврдила потреба за ВМД тестирањем и/или снимањем пршљенова. Остеопороза се може спречити и лечити, али пошто нема знакова упозорења пре прелома, многим људима се не дијагностикује на време како би добили ефикасну терапију у раној фази обољења (34).

Факторе ризика можемо поделити и на променљиве и непроменљиве (35).

1. Главни променљиви фактори ризика:

- а) Неадекватна апсорпција хране
- б) Недостатак физичке активности или ризик од пада
- в) Губитак тежине
- г) Пушење цигарета
- д) Конзумирање алкохола
- ђ) Загађење ваздуха
- е) Стрес

2. Главни непроменљиви фактори ризика:

- а) Историја падова, претходна фрактура
- б) Старије године
- в) Пол
- г) Репродуктивни фактори (породична историја остеопорозе).

### 1.1.5. Клиничка слика остеопорозе

У почетном стадијуму обољења остеопорозе нема симптома који би нам омогућили њено рано препознавање. За њу се може рећи да је асимптоматска болест и из тог разлога названа је „тиха епидемија” (36). Главне клиничке манифестације су њене компликације, преломи. Ремоделовање је 4 пута активније у трабекуларној него у кортикалној кости, зато су типична места за остеопоротичну фрактуру тела пршљенова, кук и подлактица. То је фрактура која настане на малу трауму, падом са висине која је нижа од висине човека. Тада најчешће настаје фрактура подлактице или кука као прва манифестација постојања остеопорозе (36). Фрактуре тела пршљена настају приликом послова који изискују коришћење кичменог стуба или оптерећење истог, при обављању послова у кући, устајања из лежећег положаја са наглим савијањем тела, подизања терета. Болони у кичми могу да настану код фрактуре трабекула које граде тело пршљена, али чешће, скоро две трећине вертебралних фрактура се не препознају. Понављане фрактуре тела пршљена доводе до смањења телесне висине, до деформитета, кифоза торакалне кичме и гибуса (36). При физикалном налазу пацијент тада није у стању да приљуби окципитални део главе зиду при стајању уз њега, а дистанца пелвис-ребра мања је од два прста. Најозбиљнији прелом је прелом кука. Највећа стопа морталитета у пацијената оболелих од остеопорозе повезана је са преломом кука. Узроци смрти су различити и у многим случајевима нису директно повезани са самим преломом. Морталитет је у 20-30% у првој години, што значи да се ризик од смрти повећава за 2 до 10 пута од очекиваног у популацији сличних карактеристика. Већина случајева захтева хируршку интервенцију, болничко лечење и рехабилитацију, али на жалост упркос примењеним мерама погоршан је квалитета живота. Већина пацијената има резидуални инвалидитет, а готово 50 процената случајева губи способност да живи самосталан живот (36, 37).

### 1.1.6. Дијагноза остеопорозе

У постављању дијагнозе остеопорозе служимо се анамнезом, детаљним физикалним и клиничким прегледом, мерењем минералне коштане густине и одређених биомаркера, лабораторијским тестовима, радиолошком дијагностиком. У току прегледа идентификују се сви фактори ризика за остеопорозу (38).

Неинванзивна дијагностичка процедура и уједно златни стандард у постављању дијагнозе остеопорозе је двоенергетска X зрачна апсорпциометрија/ остеодензитометрија (eng. Dual X-ray absorptiometry-DXA) (38). Представља брз, сигуран и безболан начин мерења коштане густине.

BMD тестирање треба размотрити код следећих особа (39, 40):

-жене од 65 и више година и мушкарци старости 70 и више година, без обзира на клиничке факторе ризика

-млађе жене у постменопаузи, жене у менопаузалној транзицији и мушкарци у добу од 50 до 69 година, са клиничким факторима ризика за настанак фрактура

-одрасле особе које имају фрактуру након 50.године

-одрасле особе са обољењем (које може бити фактор ризика за остеопорозу) или на терапији повезаној са смањеном коштаном масом или губитком исте.

Светска здравствена организација дала је дефиницију остеопорозе кроз Т-скор (40, 41). Т-скор представља однос између просечне BMD за младу женску популацију беле расе и тренутно измерене BMD DXA методом. Остеопороза се дефинише као пад коштане минералне густине за више од 2,5 стандардне девијације: Т скор -2,5. Остеопенија је пад у густини кости који је од -1 до -2,5 SD. Нормална коштана густина је Т скор -1 до +1,0. Постоји још један скор који се може израчунати, а то је Z- скор. Он представља разлику између индивидуалне BMD и минералне коштане густине популације истих година и расе. Z-скор се користи за тумачење BMD у мушкараца млађих од 50 година, пременопаузалних жена и деце. Може се користити и код жена старијих од 70 година. Вредност Z-скора мања од -2,0 дефинише се као ниска минерална коштана густина за хронолошку старост (40, 41). Минерална густина костију стандардно се мери на нивоу тела слабинских пршљенова и на нивоу кука где преовладава трабекуларна кост.

Коштани биомаркери као производ коштаног ремоделовања могу се детектовати тестовима у крви или урину. Деле се у две групе, маркери формирања кости и маркери ресорпције кости (42). Најчешће коришћени биомаркери коштаног формирања су укупна алкална фосфатаза и остеокалцин. Њихов ниво је у корелацији са нивоом активности остеобласта и нивоом коштаног формирања. Биомаркери коштане ресорпције су beta-crosslaps, пиридинолин, деоксипиридинолин и N- или C-телопептид тип 1 колагена. Њихов ниво корелира санивоом активности остеокласта (42, 43). Мерење ових биомаркера је корисно за клиничко испитивање пацијената са остеопорозом. Развијени су нови маркери као што су периостин, склеростин и сфингозин 1-фосфат, потом могућа су и мерења циркулишућих микроРНК, као нове класе маркера. Сви они могу представљати ране биолошке маркере у остеопорози и бити од великог значаја у постављању дијагнозе и започињања лечења (42, 43, 44).

Биохемијски маркери могу (45):

-да предвиде ризик од настанка фрактуре, независно од дензитета кости

-да предвиде степен смањења ризика за настанак фрактуре када се понове за 3-6 месеци од почетка лечења

-да предвиде величину пораста дензитета услед примене терапије

-да предвиде брзину губитка коштане масе

-да буду од помоћи у одређивању адекватне комплијансе пацијента и истрајности у терапији остеопорозе

-да буду од помоћи у одређивању трајања прекида између употребе лекова у терапији (45, 46)

Такође, лабораторијске претраге код пацијената са остеопорозом врше се да би се искључили или открили могући или уобичајени узроци остеопорозе у циљу њиховог адекватног лечења. Допунске претраге могу се спровести ако је то потребно у складу са клиничком сликом или ако су испитивања у првој линији нормална, али је тежина остеопорозе неуобичајена за узраст и пол (47). Лабораторија у остеопорози као таква представља општу процену и обухвата комплетну крвну слику, калцијум у серуму и 24-часовном урину, тестове функције јетре, тестове функције бубрега, гликемија. Одређивање нивоа 25-хидрокси витамина Д. Анализе хормона инсулин, хормон параштитасте и штитасте жлезде, хормон надбубрега, мерење нивоа естрогена и тестостерона (47, 48). На тај начин можемо открити стања повезана са хиперкалцемијом као што је примарни хиперпаратироидизам или хипокалцемија и последични секундарни хиперпаратироидизам који узрокује губитак костију. Креатинин у серуму и процењена брзина гломеруларне филтрације (ГФР) су корисни за откривање инсуфицијенције бубрега које може утицати на болест костију. Мерење алкалне фосфатазе (ALP) у серуму је корисно за откривање више стања, Пагетову болест, метастатску болест костију и остеомаластију, итд. (49). Потпуно испитивање брзине седиментације крви и еритроцита је корисно за опште здравље и за инфламаторне болести које често повећавају губитак коштане масе. Електрофореза серумских протеина и слободни лаки ланци код старијих пацијената су корисни да се искључи мултипли мијелом који узрокује велики губитак коштане масе. Други секундарни узроци, као што је тиротоксикоза, могу се искључити тестовима функције штитасте жлезде. Код мушкараца хипогонадизам се тестира одређивањем нивоа серумског тестостерона. Код жена дијагноза менопаузе се поставља клинички и не гарантује се мерењем естрадиола. Ако клинички сумњамо на Кушингов синдром, онда се изводе скрининг тестови за исти. Ређа стања се могу посебно тестирати, на пример целијакија са антителима на трансглутаминазу ткива (заједно са IgA) или системска мастоцитоза са серумском триптазом и/или метил хистамином у урину (47, 48, 49).

Биопсија кости спада у инвазивну дијагностичку процедуру и представља значајан метод истраживања у области остеопорозе (50). Неколико података се може добити из хистологије костију, као што су одређивање брзине ремоделовања костију, степен минерализације костију и структура костију (50). Од значаја је у диференцијалној дијагнози, како би разликовали остеопороза од сумње на остеомаластију и необјашњиву остеосклерозу. Такође, служи нам за процену дијагнозе и лечења у атипичним, нејасним и компликованим случајевима код примарне остеопорозе, када пацијент не реагује на дату терапију. У ситуацијама када имамо остеопорозу код мушкараца или остеопорозу у пременопаузи код жена без ендокриних абнормалности. Код сумње на системску или малигну болест (нпр. остеогенеза, несавршена остеопороза, мастоцитоза, плазмоцитом и метастатска инфилтрација) (50, 51).

Допунске дијагностичке методе су радиографија, квантитативна компјутеризована томографија (СТ), магнетна резонанца (MRI) и ултразвук (UZ) (52, 53). Радиографија кичме индикована је код свих жена старости 70 и више година и код свих мушкараца старости 80 и више година, ако је BMD Т скор -1.0 или мањи, код жена у доба од 65 до 69 година и мушкараца у доба од 75 до 79 година, ако је BMD Т скор -1.5 или мање. Потом код жена у постменопаузи старости 50-64 године и мушкараца у доба од 50 до 69 година са специфичним факторима ризика као што су: фрактура при минималној трауми,



анамнестички податак о губитку висине од 4 cm и више, проспективни губитак висине од 2 cm или више, недавна или актуелна дуготрајна терапија глукокортикоидима (53). Компјутеризована томографија такође се може користити за мерење кичме и кука, али се ретко користи у клиничкој пракси, делом због веће дозе зрачења за пацијента и већих трошкова саме процедуре, као и због мање података који говоре у прилог способности ове методе да процени ризик од фрактуре, у поређењу са BMD добијеном DXA методом (53, 54). MR може да се користи у истраживањима за добијање информација о архитектоници подлактице и кука (55). Ултразвук се користи за мерење коштане масе израчунавањем атенуације сигнала приликом проласка кроз кости или брзине којом ултразвучни талас пролази кроз кост. Због своје ниске цене и мобилности, UZ је погодна скрининг метода за коришћење приликом јавноздравствених скупова (55).

### 1.1.7. Лечење и превенција остеопорозе

Приступ у лечењу пацијената оболелих од остеопорозе је комплексан. Након процене фактора ризика о којима смо већ говорили, препознају се кандидати за скрининг на остеопорозу и отпочињу се нефармаколошких мере лечења, као што су добра исхрана (нарочито адекватан унос протеина, калцијума и витамина D), редовна физичка активност, прекид пушења и конзумације алкохола (56). За жене са високим ризиком од остеопорозе, посебно за жене у пременопаузи са ниском густином костију и другим факторима ризика, започиње се фармаколошка терапија према смерницама које су доступне за лечење и даље спречавање губитка костију (56, 57). За жене са остеопорозом и/или другим факторима ризика за преломе, укључујући старије године и претходне преломе, примарни циљ терапије је превенција нових прелома (56, 57, 58). Ово се постиже комбиновањем нефармаколошких мера, лекова за повећање густине костију и за побољшање чврстоће костију и планом за смањење ризика од пада. Терапија се уводи код свих пацијената који имају T- скор мањи од -2,5 SD или T скор између -1,0 и -2,5 SD уколико имају неке од фактора ризика (59).

Фармаколошка терапија за лечење остеопорозе обухвата две групе лекова (59). У прву групу су лекови који делују антиресорптивно и ту убрајамо СЕРМ (селективне модулаторе естрогенских рецептора), бисфосфонате, хормонску терапију и калцитонин. Другу групу чине остеоанаболички лекови као што је интактни паратхормон, терипаратид. Моноклонално антитело Ромосозумаб, везује склеростин и на тај начин повећава стварање костију и смањује ресорпцију. Деносумаб је хумано моноклонско антитело које се везује са РАНКЛ и на тај начин инхибише остеокласте на више нивоа. Стронцијев ранелат има обележја обе групе, делује антиресорптивно и остеоанаболички на кост (59).

Код већине жена у постменопаузи за лечење остеопорозе уводе се као прва линија лекови са антиресорптивним својством, бисфосфонати и деносумаб. Код пацијената са видоким ризиком за настанак прелома који не могу користити оралну терапију избор у лечењу остеопорозе су абалопаратид, деносумаб, ромосозумаб, золендронат и терипаратид. Код групе пацијената са високим ризиком за прелом као и код оних које су већ имале фрактуру разматра се увођење анаболичких лекова терипаратид или абалопаратид и чак лекова са двоструким механозмом деловања као што је ромосозумаб. Треба напоменути да је ординирање абалопаратида и терипаратида ограничено на период од 2 године, а ромосозумаба на 1 годину. Када се примена лекова са анаболичким ефектом заврши, пацијент наставља лечење са бисфосфонатима или деноцумабом. Како би превенирали

ризик од настанка карцинома дојке, венских тромбоза и емболије и других могућих нежељених ефеката хормонске терапије (естрогени), иста се не препоручује као прва линија у лечењу остеопорозе код жена у постменопаузи и пременопаузи (59, 60).

**Селективни модулатори естрогенских рецептора (SERM)** се везују за естрогенске рецепторе са високим афинитетом и посредују у транскрипционим догађајима као агониста или антагониста у зависности од циљног ткива. Ралоксифен је селективни естроген рецепторни модулатор. Има активност естрогенског агонисте на костима и липидима и естрогенског антагонисте у дојци и утерусу. Ефикасан је у редукацији вертебралних фрактура али не показује ефикасност на куку. Смањује ризик од настанка естроген зависног карцинома дојке. Због својих карактеристика постао је користан агенс за лечење млађих асимптоматских постменопаузалних жена. Током примене ралоксифена често се јављају вазомоторни симптоми. Не препоручује се код жена које су имале мождани удар, транзиторни исхемијски атак и атријалну фибрилацију. Базедоксифен у комплексу са коњугованим естрогеном, ствара ткивно селективни естрогенски комплекс (TSEC) који редукује ризик од вертебралних фрактура за 35- 40%. Доводи до пораста BMD, редукује ниво коштаних биомаркера и има позитивне ефекте на липидне параметре. Сматра се безбедним за дојке. Одобрен је за превенцију остеопорозе. Употреба базедоксифена повезана је са вазомоторним симптомима, грчевима у ногама и тромбоемболијом. Тамоксифен смањује промет у костима и губитак коштане масе код жена у постменопаузи. Могуће је и смањење инциденције фрактура кичмених пршљенова, кука и Колесових фрактура. Ипак, нежељена дејства су повећан ризик од карцинома утеруса, настанак венске тромбозе, катаракта, мождани удар, чиме је његова примена у терапији ограничена (60, 61, 65).

**Бисфосфонати** нарушавају функцију остеокласта, инхибирају активност остеокласта, смањују њихов број, делимично индукујући апоптозу. Одобрени бисфосфонати у терапији постменопаузалне остеопорозе су алендронат, риседронат, ибандронат и золедронска киселина. Алендронат и рисендронат се користе и у терапији остеопорозе код мушкараца и остеопорозе индуковане глукокортикоидима и узимају се са пуном чашом воде 30-60 минута пре првог оброка. Пацијенти морају остати у усправном положају још око 30 минута. Ибандронат се може примењивати орално, истог дана сваког месеца или венски свака три месеца. Смањује инциденцу вертебралних фрактура за 50% за 3 године. Золедронска киселина превенира нове фрактуре код пацијената који су недавно имали фрактуру кука на минималну трауму. Даје се у виду инфузије једном годишње и значајно смањује ризик од вертебралних фрактура за чак 70%. Могућа нежељена дејства бисфосфоната су најчешће бол у костима, зглобовима и мишићима. Орални облици могу изазвати гастроинтестиналне тегобе по типу отежаног гутања, горушице, мучнине, иритацију једњака, улкус желуца. Након венске примене могу изазвати симптоме сличне грипу, грозницу, главобољу и болове у мишићима и зглобовима који престају након 2-3 дана. Ретка нежељена дејства су увеитис и остонекрозавилице (62, 63, 64, 65, 66).

**Хормонска супституциона терапија** обухвата примену естрогена и прогестагена или прогестерона. Естрогениу различитим облицима доступни су за лечење остеопорозе и делују тако што смањују промет у костима, спречавајући губитак коштане масе, а индукујући повећање коштане масе у кичми, куку, али и читавом скелету. Жене које узимају естроген у терапији у просеку имају 50 % мању инциденцу за настанак

остеопоротичних фрактура, укључујући прелом кука. Применљив је код жена са природном или хируршком менопаузом и код жена у касној постменопаузи са утврђеном остеопорозом. Контраиндикована примена је код сумње на постојање тумора дојке, венске тромбозе и код слабије функције јетре (62, 64, 65).

**Калцитонин** је синтетски хормон који супримира осеокластну активност директним деловањем на калцитонинске рецепторе у остеокластима. Користи се у терапији остеопорозе у постменопаузалних жена. Индукује незнатно стварање коштане масе, а у мањој мери редукује настанак нових вертебралних фрактура. Није доказана његова ефикасност против појаве невертебралних фрактура. Користи се најчешће у виду назалног спреја. Могуће нежељене реакције су мучнина и црвенило лица (62, 65).

**Терипаратид** је рекомбинантни хумани паратиреоидни хормон који обнавља кост и значајно повећава коштану густину посебно у кичми, испољавајући анаболички ефекат на костима. Примењује се код пацијената са остеопоротичним фрактурама као и код оних који имају веома ниску минералну коштану густину, мању од  $-3,0$ . Такође је добра опција и за оне пацијенте који користе друге лекове у терапији остеопорозе, а упркос томе настављају да губе на густину костију или долази до прелома. Најчешћа нежељена дејства су грчеви и вртоглавица (62, 64, 65).

**Ромосозумаб** је моноклонско антитело које инхибира склеростин и на тај начин промовише формирање костију и сузбија ресорпцију кости кроз такозвани „двоструки ефекат“, побољшавајући формирање костију. Индикувана је примена код пацијената са тешком остеопорозом, код жена у постменопаузалном периоду са изразитим ризиком за фрактуру. Контраиндикуван код кардиоваскуларних болести, особа са претходним инфарктом миокарда или можданим ударом (62, 64, 65, 66, 67).

**Деносумаб** је хуманомоноклонско антитело које се везује са РАНКЛ, инхибише његову способност да индукује формирање зрелих остеокласта, потом везивање зрелих на површину кости и покретање њене ресорпције. Такође има важну улогу у преживљавању остеокласта. Ординира се у терапији остеопорозе код постменопаузалних жена са високим ризиком од настанка фрактура, са вишеструким факторима ризика за преломе, као и код оних код којих није било одговора на претходну терапију или се појавила интолеранција на друге лекове за остеопорозу. Такође, за лечење остеопорозе код мушкараца са великим ризиком, код оних са карциномом простате, који су на терапији GnRH агонистима и код жена са карциномом дојке, које су на терапији инхибиторима ароматазе. Смањује учесталост вертебралних фрактура за 70 %, фрактура кука за 40 % и невертебралних фрактура за 20 % у периоду праћења од 3 године. Нежељена дејства су што може да смањи ниво калцијума у крви те може изазвати спазме, трзаје и грчевеу мишићима. Пацијенти који имају слаб имуни систем имају већу шансу да оболе од озбиљних инфекција (62, 64, 65, 66, 67).

**Стронцијум ранелат** делује двојако, повећава формирање кости, коштану масу у читавом скелету и смањује њену ресорпцију. За 37 % смањује ризик за настанак вертебралних фрактура, а за 14 % невертебралних. Најчешћи нежељени ефекти сумучнина, пролив и благ, пролазни пораст креатин киназе. Контраиндикуван је код особа са тромбоемболијским догађајима, а примећен је повећан ризик од настанка кардиоваскуларних болести (62, 65).

**Витамин D и калцијум** неопходни су у терапији остеопорозе како би се постигао адекватан терапијски одговор, повећала коштана маса и смањено ризик од прелома. Њихова улога у метаболизму костију је уско повезана. Калцијум као једна од главних компоненти костију одговоран је за снагу и отпорности скелета, а управо витамин D је одговоран за одржавање хомеостазе калцијума и фосфора. Адекватан унос калцијума, заједно са довољним нивоима витамина D доприноси одржавање здравог стања костију. Оптималан унос калцијума путем суплемената и уз одговарајућу исхрану, заједно са витамином D, потврдило је клиничко смањење фрактура, укључујући и фрактуру кука, а смањење ризика од приближно 20-30 %. Укупан унос калцијума треба ограничити између 1.000-1.200 mg/д. Надокнада витамина D је 200 IU за одрасле особе <50 година, 400 IU за оне између 50 и 70 година, а 600 IU за особе >70 година. Веће дозе, >1000 IU, потребне су старијим особама и пацијентима са хроничним обољењима. Безбедно је уносити до 40000IU/д код пацијената са остеопорозом или или код особа које су под ризиком од настанка остеопорозе дневни унос од 1000-2000 IU је обично довољан да одржи жељену концентрацију 25 хидрокси витамина D у серуму ( изнад 30 ng/ml) (62, 65, 68, 69).

У склопу лечења остеопорозе коригује се исхрана пацијента уз предложену адекватну физичку активност. Масна риба, посебно скуша, лосос. Млечни производи, млеко, јогурт, сир. Цереалије, соја. Купус, кел, броколи, зеље. Неопходна је и добра хомеостаза витамина K и магнезијума (68, 69, 70). Физичка активност према препорукама лекара, неизоставни је део лечења. Континуирано вежбање, без прекида има значајан учинак на коштану масу. Благотворно делује на неуромишићну функцију, побољшава координацију, равнотежу и снагу и помаже тиме да ризик од пада буде мањи. Када је отежано ходање, постоји могућност вежбања у води, што ће позитивно утицати и на атрофирану мишићну масу (71).

Неопходно је вршити процену терапије, мерењем BMD први пут након 24 месеца. Чешће тестирање се препоручује када долази до убрзаног губитка кости као што је то случај са хроничном применом глукокортикоида. Успех лечења најбоље се утврђује недостатком фрактура. Позитивне промене биохемијских маркера могу бити корисне у праћењу и помажу пацијентима да се придржавају режима лечења (63).

**Превенција пада** подразумева да се окружење у ком борави пацијент промени и прилагоди његовом безбеднијем кретању, нпр. уклоните опасности од клизања и саплитања. Потом избегавање лекове који повећавају ризик од пада. Редовне лекарске прегледе и тестове вида и слуха. Коришћење одговарајућих помагала за кретање, штап или ходалица могу пружити подршку и побољшати равнотежу. Пажљиво газите и користите рукохвате кад год се пењете или спуштате степеницама, без обзира на мали број степеница. Ручка за хватање у купатилу може помоћи у спречавању падова. Ношење одговарајуће обуће са добрим газећим слојем и чврстом подршком (73).

**Превенција остеопорозе** када све сумирамо заснива се на редукцији фактора ризика, благовременој дијагностици, адекватном одабиру терапије, уз примену суплемената витамина D и калцијума, са одговарајућом физичком активношћу (74, 75).

## 1.2. СХИЗОФРЕНИЈА

### 1.2.1. Дефиниција, етиопатогенеза и клиничка слика шизофреније

Шизофренија је тежак психијатријски поремећај, хроничног карактера. Карактеришу је емоционални, бихејвиорални и когнитивни поремећаји (76, 77, 78). Досадашња сазнања говоре да већ код прве психотичне епизоде код шизофреније долази до оштећења виших когнитивних функција (памћење, радна меморија, пажња и концентрација, егзекутивне функције, способност резонувања, брзина обраде информација, богатство и флуентност говора). Четири петине оболелих има значајан пад когнитивних способности који се потврди неуропсихолошким тестирањем. Клиничка слика се најчешће испољава кроз два ентитета: акутни синдром и хронични синдром. Клинички облици шизофреније су: параноидна, хебефрена, кататона, недиференцирана, постшизофрена депресија, резидуална, једноставна (76, 77, 78).

Новија сазнања о етиологији шизофреније дају предност неуроимунолошким, неуродегенеративним и запаљенским теоријама. Установљено је анализом у крви и цереброспиналне течности да су нивои појединих проинфламаторних маркера, цитокини, повећани код пацијената са шизофренијом. Бројне студије су указале да су различити инфективни агенси фактори ризика за шизофренију и друге психозе. Највише примењен модел који говори о етиологији шизофреније је модел рањивост-стрес-инфламација који управо објашњава улогу инфламације у шизофренији, јер стрес може повећати проинфламаторне цитокине и допринети хроничном проинфламаторном стању (79, 80). Поред тога шизофренију карактерише и присуство такзваних гена ризика који такође промовишу упалу, улога наследности процењена је на 80% (81). Већ познате промене допаминергичке, серотонергичке, норадренергичке и глутаматергичне неуротрансмисије које се дешавају у шизофренији такође су пронађене код неуроинфламације и сматрају се кључним факторима у развијању симптома шизофреније (81, 82, 83). Такође, у оквиру неуроинфламаторног процеса долази до губитка запремине централног нервног система и микроглијалне активације што се одређеним дијагностичким методама доказује (81, 82, 83). Поред наведеног и аутоимуни механизми могу бити у основи психозе, што нам може у терапијском смислу омогућити другачији приступ лечењу (81).

Шизофренију карактерише повећана експресија проинфламаторних цитокина, као што су IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , у серуму (81, 82, 83). Профилисање експресије гена мононуклеарних ћелија периферне крви (engl. PBMCs, peripheral blood mononuclear cells) у циркулацији такође показује повећану експресију информационе РНК (engl. mRNA, Messenger RNA) ових цитокина. Поред тога, постоје докази да су ћелијски сигнални путеви критични за инфламацију, NF-K $\beta$  (Nuclear factor- $\kappa$ B) и JAK-STAT1 (Janus kinases (JAKs), signal transducer and activator of transcription proteins (STAT)), активирани у већем степену у PBMCs код неких особа са шизофренијом у поређењу са контролама (81, 82, 83). Прекомерно запаљење може бити праћено оксидативним и нитрозативним стресом, а код шизофреније постоје докази о повећању маркера као што су iNOS (Inducible nitric oxide synthase), COX-2 (Cyclooxygenase-2), као и смањеном антиоксидативном статусу. Код пацијената са првом епизодом шизофреније у односу на здраву контролу установљени су поред виших нива проинфламаторних цитокина у периферној крви и повишен ниво појединих антиинфламаторних цитокина, IL-2 и IL-10, а и IL-17. Такође испитана је и корелација између мерених цитокина и симптома у шизофренији. Периферни нивои IL-

IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 и IFN- $\gamma$  показују позитивну корелацију, а периферни нивои IL-2 и TNF- $\alpha$  имају негативну корелацију, са интензитетом позитивних симптома. Периферни нивои IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и TGF- $\beta$  корелирају позитивно, а IL-17 негативно, са интензитетом негативних симптома (76). Неколико имунолошких локуса међу којима је и главни комплекс хистокомпатибилности и В-ћелијски маркери CD19 и CD20, имају значај за читав геном код схизофреније. Даља истраживања указују на повећан периферни CD19+ и смањен број CD3+ лимфоцита, са измењеним односом CD4:CD8 код акутне психозе. Такође, пост-мортем студије су откриле инфилтрацију CD3+ и CD20+ лимфоцита у регионима мозга који су од функционалног значаја за психозу (81, 82, 83).

Када је у питању синтеза допамина, она се повећава током акутне фазе болести. Стрес и други фактори ризика утичу на допаминске системе, што резултује њиховом дисрегулацијом и последично долази до развоја психотичног поремећаја, схизофреније. Поред тога догађа се ексцитаторна неуротрансмисија глутамата преко јонотропних и метаботропних глутаматних рецептора. Глутаматна хипотеза схизофреније заснива се на дисфункцији НМДА (Н-метил-Д-аспартатног) рецептора. Дисфункција оба НМДА рецептора и пресинаптичка синтеза допамина је укључена у клиничке симптоме схизофреније. Тако да, односи између пресинаптичке допаминске дисфункције и позитивних симптома и између дисфункције глутамата и негативних и когнитивних симптома су очекивани. Такође, у развоју схизофреније говори се и о серотонинској хипотези која претпоставља хиперфункцију 5-ХТ2А рецептора на глутаматним неуронима у можданој кори. Ова прекомерна активација 5-ХТ2А рецептора може бити последица вишка серотонина, повећане регулације 5-ХТ2А рецептора или ефеката агониста 5-ХТ2А рецептора, што може индиректно активирати мезолимбички пут и довести до вишка допамина у вентралном стријатуму. Доказано је да генетска рањивост и инфекција током трудноће могу изазвати проинфламаторни одговор код мајке, а изазвати штетне ефекте на неуролошки развој фетуса и тиме повећати ризик од развоја схизофреније. У том процесу развој глутаматног система може бити поремећен. Када дође до поновно излагања стресу у каснијој доби те особе, то може бити праћено повећаним ослобађањем цитокина, активацијом или губитком астроцита, допаминергичком хиперактивношћу и антагонизмом НМДА, што доводи до настанка обољења и испољавања позитивних, негативних и когнитивних симптома схизофреније (83, 84, 85, 86, 87).

Можемо рећи да је схизофренија повезана са абнормалностима у свим компонентама имуног система: од урођеног до адаптивног и од хуморалног до ћелијског имунитета. Увиђа се терапијска корист од антиинфламаторних лекова (88). Метаанализе показују повољан ефекат инхибитора циклооксигеназе-2 у раним стадијумима схизофреније. Такође, интринзична антиинфламаторна и имуномодулаторна дејства антипсихотичних су нам већ знана. Уз то, генетски, биохемијски и имунолошки налази подржавају улогу инфламације у схизофренији (89).

### 1.2.2. Дијагноза схизофреније

Постављање дијагнозе схизофреније је јако комплексно. Потребан је првобитно циљани и структурирани психијатријски разговор са болесником и његовом породицом (90). Следећи корак је искључивање могућих других менталних поремећаја, као и да се установи да симптоми нису последица злоупотребе неких супстанци, лекова или здравственог стања (91, 92). Овај процес дијагностиковања схизофреније укључује (91):

Физикални преглед: Обавља се у циљу да се искључе други узроци који би могли изазвати симптоме као у схизофренији. Проверити има ли повезаних компликација.

Тестови и скрининг пацијента: Подразумева да се ураде одређени тестови који помажу да се искључе стања са сличним симптомима, скрининг на алкохол и дроге. Могу се тада урадити и дијагностичке процедуре, као што су MR или СТ скенирање.

Психијатријска евалуација: Испитивање менталног статуса посматрајући изглед и понашање, сазнати и испитати пацијента о његовим мислима, расположењу, делузијама, халуцинацијама, употреби супстанци и потенцијалу за насиље или самоубиство. Утврдити породичну и личну историју. Процена се врши путем психијатријских тестова.

Дијагностички критеријуми за шизофренију који су доступни у раду и могу се користити су критеријуми из Дијагностичког и статистичког приручника за менталне поремећаје (ДСМ-5), који је објавило Америчко удружење психијатара (93, 94, 95).

Два (или више) од следећих наведених симптома, где је сваки присутан значајан део времена током периода од једног месеца (или мање ако се успешно лечи) су потребни за постављање дијагнозе схизофреније. Такође, бар један од њих мора да буде делузија, халуцинација или дезорганизован говор. То су:

\*Делузије (сумануте идеје које претстављају често чудне или у суштини идеје гоњења)

\*Халуцинације (најчешће до сада су забележене слушне халуцинације и то у виду једног гласа који непрекидно учествује у коментарисању пацијентових поступака или пацијент чује два или више гласова који међусобно разговарају)

\*Дезорганизован говор (нпр. често испадање из колосека или некохерентност)

\*Грубо неорганизовано или кататонично понашање (изразита укоченост тела, неприродни положај који одржава, изразита узбуђеност)

\*Негативни симптоми (смањена емоционална експресија или аволиција тј. отупљеност афекта, алогија или аволиција) (93, 94, 95)

-Континуирани знаци поремећаја трају најмање 6 месеци. Овај период од 6 месеци мора укључити најмање 1 месец симптома (или мање ако се успешно лечи) који се јављају према горе наведеним критеријумима (тј. симптоми активне фазе) и могу укључивати периоде продромалних или резидуалних симптома. Током ових продромалних или резидуалних периода, знаци поремећаја се могу манифестовати само негативним симптомима или са два или више горе наведених симптоми присутних у ослабљеном облику.

- За значајан део времена од почетка поремећаја, ниво функционисања у једној или више главних области, као што су посао, међуљудски односи или брига о себи је значајно испод нивоа постигнутог пре почетка болести (или када је почетак у детињству или адолесценцији, постоји неуспех да се постигне очекивани ниво међуљудских односа, академско или професионално функционисање).

- Шизоафективни поремећај и депресивни или биполарни поремећај са психотичним карактеристикама су искључени.

- Поремећај се не може приписати физиолошким ефектима супстанце (нпр дрога, лек) или друго здравствено стање.

- Ако у анамнези постоји поремећај аутистичног спектра или поремећај комуникације од почетка детињства, додатна дијагноза схизофреније се поставља само ако постоје и изражене заблуде или халуцинације, поред осталих потребних симптома схизофреније, такође су присутни најмање 1 месец (или мање ако се успешно лече) (93, 94, 95).

Схизофренија није повезана специфично ни са једним биохемијским маркером, ни са било каквим карактеристичним лабораторијским резултатима било у крви, урину, ликвору. У дијагностици схизофреније користимо се одређивањем више биомаркера који могу бити предиктори у дијагнози схизофреније. Биомаркери из крви сматрају се добрим одабиром јер се утврдило да дисрегулација експресије гена, епигенетских образаца, количине протеина, метаболичких и инфламаторних молекула у периферној крви има различите обрасце код људи са схизофренијом. Управо зато мерења биомаркера укључују неколико категорија које чине: неуротрофни фактор из мозга; запаљење и имунолошка функција; неурохемија; одговор на оксидативни стрес и метаболизам; епигенетика и mRNA и студије транскриптома и протеома. Сви наведени не само да су од помоћи у постављању дијагнозе, већ су корисни за праћење терапијског одговора (96, 97, 98, 99, 100, 101).



### **1.2.3. Лечење схизофреније**

Схизофренија је обољење које захтева примену терапије без прекида, чак и када се симптоми повуку, дакле доживотно (90). Терапијски приступ подразумева примену лекова, психосоцијалну терапију и утицај и промена фактора ризика који утичу на обољење. У одређеним случајевима потребна је хоспитализација како би се пацијенту помогло и контролисало стање и ток болести на најбољи могући начин. У лечењу пацијента са схизофренијом учествује психијатар који води лечење, али у читавом процесу од помоћи су и психолог, социјални радник, психијатријска медицинска сестра и наравно најближе окружење самог пацијента (90, 102).

#### **Лекови**

Лекови представљају основу лечења схизофреније, а антипсихотици су избор у лечењу. Циљ лечења је да се уз најмању могућу дозу постигне ефекат, да се знаци и симптоми купирају адекватно. Током лечења дешава се да се промене различите групе антипсихотика како би се постигао жељени резултат. Уз антипсихотике у терапији схизофреније од помоћи су и друге групе лекова, антидепресиви и анксиолитици. У току лечења прати се појава нежељених ефеката, сталном контролом изгледа и тежине симптома пацијента, лабораторијских анализа и допунске дијагностике. Облици лека који су нам на располагању су у оралном облику и облику ињекција (102).

#### **Психосоцијални облици лечења**

Када се симптоми схизофреније повуку, поред наставка узимања лекова, важно је спровести психолошке и социјалне (психосоцијалне) мере лечења које укључују (103, 104):

-Индивидуална терапија

Психотерапија може помоћи у нормализацији мисаоних образаца. Помоћ и учење пацијента како да препозна стрес и идентификује ране знакове упозорења о рецидиву и како да се тада понаша. Уче се да управљају са својим обољењем на најбољи могући начин.

-Обука социјалних вештина

Има за циљ да се побољша комуникација и интеракција у свакодневним активностима, способност учешћа пацијента у друштву.

-Породична терапија

Од значаја је да омогући образовање породицама које се баве оболелим од схизофреније, да се пружи подршка и њима и пацијенту уједно.

#### **Фактори који могу помоћи у лечењу**

Физичка активност, коригована исхрана и промена свих других фактора који могу утицати на ток болести је од значаја у даљем току болести. Јако је важно пацијента са схизофренијом интегрисати у друштво. Рехабилитација у његовом професионалном

остварењу и запошљавање уз подршку која подразумева да се припреме, пронађу и задрже посао. Уз одговарајућу и свеобухватну терапију у сваком њеном сегменту, већина људи са шизофренијом може управљати својом болешћу (104, 105, 106, 107, 108).

### **Хоспитализација**

Ко што је било речи, како би се осигурала сигурност, адекватна исхрана, сан, хигијена и подршка у лечењу, током кризних периода, рецидива тешких симптома или реevaluација терапијског приступа, потребна је хоспитализација (90, 109, 110, 111, 112).

### 1.3. АНТИПСИХОТИЦИ

Антипсихотици су лекови који се користе у терапији шизофреније првенствено, али и у другим стањима (схизоафективни поремећај, маничне епизоде биполарних афективних поремећаја, Турет-ов синдром итд.) (113,114). У основи механизам деловања антипсихотика полази од тога да блокирањем допаминских рецептора (примарно D<sub>2</sub>) у мозгу проузрокују побољшање стања и патолошких облика понашања у шизофренији. Током многобројних студија као главни неурохемијски поремећај код шизофреније наводи се прекомерна активност допаминергичког система у великом мозгу (113, 114).

Постоје три главна пута допамина у мозгу: нигростријатални пут, мезолимбичко-мезокортикални путитубероинфундибуларни (хипоталамусни) систем. Ефекти антипсихотика се управо разликују према томе у ком систему ће се одиграти блокада дејства допамина (113, 114, 115, 116).

1) Нигростријатални пут се састоји од неурона који полазе од црне супстанце ка стријатуму (каудатном језгру и путамену). Овај пут је одговоран за координацију и вољне покрете. Блокада D<sub>2</sub> рецептори на овом путу су одговорни за ЕПС.

2) Мезолимбичко-мезокортикални пут је са пројекцијама из ћелијских тела у близини црне супстанце ка лимбичком систему и неокортексу. Овај пут је јако повезан са понашањем и психозом.

3) Тубероинфундибуларни систем повезује аркуатнојезгро и перивентрикуларне неуроне са хипоталамусом и задњим режњем хипофизе. На нервним завршецима ових неурона ослобађа се допамин чија је улога да инхибише секрецију пролактина. Блокада овог инхибиторног ефекта допамина је одговорна за хиперпролактинемију, која је чест ендокринолошки нежељени ефекат антипсихотика.

Антипсихотике можемо поделити на (117):

•**Типичне антипсихотици прве генерације.** Представници ове групе су хлорпромазин, флуфеназин, тиоридазин, халоперидол и др.

•**Атипичне антипсихотици друге генерације.** Међу њих убрајамо оланзапин, рисперидон, амисулприд, zipрасидон, арипипразол, асенапин и др.

Антипсихотици прве генерације делују тако што инхибирају допаминергичку неуротрансмисију искључиво у нигростријаталном систему. На тај начин делују искључиво на позитивне симптоме шизофреније, а од нежељених ефеката одговорни су за екстрапирамидне нуспојаве (акутна дистонија, акатизија, тардивна дискинезија и паркинсонизам) (117, 118, 119)

Антипсихотици друге генерације делују тако што осим што блокирају D<sub>2</sub> допаминске рецепторе и то са већим афинитетом за мезолимбичке допаминергичке рецепторе имају дејство и као антагонисти рецептора серотонина, 5-ХТ<sub>2А</sub> подтип серотонинског рецептора је најчешће укључен, те тако утичу и на серотонергичку трансмисију у централном нервном систему. На тај начин остварују своје дејство и на позитивне и на

негативне симптоме схизофреније и готово без поремећаја на нивоу екстрапирамидног система (117, 118, 119, 120).

Даље, атипичне антипсихотике према фармакодинамским особинама, афинитету за одређене врсте рецептора можемо поделити у више група (121, 122, 123):

а. Високо селективни за серотонинске 5-ХТ<sub>2А</sub> и допаминске Д<sub>2</sub> рецепторе (као и за алфа<sub>1</sub> адренергичке): рисперидон, палиперидон, зипрасидон.

б. Показују афинитет за серотонинске 5-ХТ<sub>2А</sub> и допаминске Д<sub>2</sub> рецепторе као и за рецепторе других система (холинергичке, хистаминске): клозапин, оланзапин, кветиапин, асенапин.

в. Превасходно блокирају Д<sub>2</sub> и Д<sub>3</sub> рецепторе: амисулприд.

г. Парцијални агонисти допаминских рецептора: арипипразол.

Издваја се и нови назив у подели антипсихотика, антипсихотик треће генерације. То је управо на основу већ поменуте делимичне активности агониста на рецептору допамина Д<sub>2</sub> уз њихово дејство и као антагонисти или слаби делимични агонисти на серотонински (5-хидрокситриптамин; 5-ХТ) 2А рецептор (5-ХТ<sub>2АР</sub>) (124, 125, 126).

Још једна од разлика међу антипсихотикама је и у начину деловања на Д<sub>2</sub> рецептор, тачније афинитету везивања за Д<sub>2</sub> (константа инхибиције) и у чврстоћи везивања (брзини дисоцијације са Д<sub>2</sub> рецептора). Типични антипсихотици као што су трифлуоперазин, пимозид, хлорпромазин, флуфеназин, халоперидол и флупентиксол се чвршћеод самог допамина везују за допамински Д<sub>2</sub> рецептор, са брзином дисоцијације које су ниже од оних за допамин. Новији, атипични антипсихотици као што су кветиапин, ремоксиприд, клозапин, оланзапин, сертиндол, зипрасидон и амисулприд, се слабије од допамина везују за допамински Д<sub>2</sub> рецептор и имају константе дисоцијације веће од оних за допамин. Због наведених особина постигаће различити ефекат на позитивне симптоме схизофреније и интензитет нуспојава. Потом, у зависности од афинитета за остале неуротранмитерске путеве, серотонински, холинергички, адренергички и хистамински, зависиће њихов пожељни и непожељни ефекат који остварују током терапије. Јер као што је претходно описано на негативне симптоме схизофреније, али и когнитивну дисфункцију позитиван ефекат се најпре постиже дејством антипсихотика на серотонергички систем (127, 128, 129, 130, 131).

Постоји још једна подела антипсихотика на оне који “штеде” пролактин и они који подижу ниво пролактина у крви (132). У оне који штеде наводе се оланзапин, кветиапин, зипрасидон, клозапин. Они који подижу ниво пролактина су антипсихотици прве генерација антипсихотика и рисперидон (132).

У групи типичних антипсихотика са повишеним нивоима пролактина у серуму највише се доводи у везухалоперидол. Амисулприд је још један антипсихотик који може изазвати значајно повећање нивоа пролактина у серуму. Разлог настанка хиперпролактинемije код пацијената лечених антипсихотикама је у различитим рецепторским карактеристикама свакога од њих при блокади допаминских Д<sub>2</sub> рецептора у хипофизи, која се налази изван крвно-мождане баријере. Способност преласка крвно-можданe баријере је променљива за

антипсихотике. На пример, оланзапин показује већу заузетост можданих рецептора у поређењу са рецепторима хипофизе. Значајна хиперпролактинемија изазвана рисперидоном у поређењу са другим атипичним антипсихотицима може се објаснити његовим нижим капацитетом проласка кроз крвно-мождану баријеру и високим афинитетом за Д<sub>2</sub> рецепторе који су присутни у хипофизи. Халоперидол и амисулприд такође имају мању пенетрацију кроз крвно-мождану баријеру. Управо због ових поменутих механизма и међу атипичним антипсихотицима имапроменљивих, другачијих ефеката на пролактинемију. Већина атипичних антипсихотика, укључујући кветиапин, оланзапин, клозапин или зипрасидон, обично не изазивају хиперпролактинемију или је она блажег карактера, због њиховог афинитета за допамин Д<sub>2</sub> и серотонин 5-ХТ<sub>2</sub> рецепторе. Оланзапин и кветиапин такође могу бити повезани са хиперпролактинемијом у 10-40% случајева, док клозапин обично изазива хиперпролактинемију код мање од 5% пацијената. Ипак, повећање пролактина код ових атипичних антипсихотика је нормално благо. Литература показује да је учесталост хиперпролактинемије највећа код пацијената лечених рисперидоном (70%–100%). Када је у питању трећа генерација антипсихотика, арипипразол, не долази до повећања нивоа пролактина, што се може објаснити делимичним агонизмом Д<sub>2</sub> рецептора арипипразолом и потпуним антагонизмом 5-ХТ<sub>2</sub> рецептора (132, 133, 134).

Антипсихотици могу да мењају цитокински профил пацијената са схизофренијом. Ефекти антипсихотика на функцију имуних ћелија и експресију имуних молекула варирају у зависности од својстава самог лека за себе.

Терапија антипсихотика може да утиче и модулира имунолошки систем на више нивоа, од саме диференцијација моноцита, преко Т и Б ћелија, као и експресијом гена за цитокине и рецепторе цитокина (135, 136, 137).

Постоје докази да у популацији оболелих од схизофреније ниво концентрације интерлеукин-1(IL-1), IL-6 и трансформишућег фактора раста-β (TGF-β) се повећавају током акутне психозе, током терапије антипсихотицима исти се смањују, док ниво концентрације IL-12, интерферон-γ (IFN-γ), фактор некрозе тумора-α (TNF-α) и растворљиви IL-2 рецептор остају повишени упркос клиничком статусу (135, 136, 137, 138, 139).

Такође, дисфункција у активацији имуног одговора типа 1 може да буде повезана са неравнотежом у метаболизму триптофан/кинуренин; деградирајући ензими укључени у овај метаболизам су регулисани цитокинима. Утврђено је да је кинуренска киселина (КИНА), антагонист Н-метил-д-аспартата, повећана у критичним регионима централног нервног система (ЦНС) код схизофреније, што доводи до смањене глутаматергичне неуротрансмисије. Диференцијална активација микроглијалних ћелија и астроцита као функционалних носилаца имуног система у ЦНС-у такође може допринети овој неравнотежи. Имунолошки ефекти многих постојећих антипсихотика, међутим, делимично ребалансирају имунолошку неравнотежу и утичу на овај систем (140). Потребно је још рада на овом пољу деловања антипсихотика као и испитивања ефекта на свим нивоима, антиинфламаторном и имуномодулаторном како у ЦНС-у, тако и на периферији (141, 142, 143).

## Нежељена дејства терапије антипсихотицима

Екстрапирамидна нежељена дејстава антипсихотика по правилу настају као последица примене типичних, а јако ретко атипичних антипсихотика. Могу бити ране, које укључују појаву дистоничке реакције, акатизију и паркинсонизам, а као касна је тардивна дискинезија (144, 145, 146).

Метаболички поремећаји, метаболички синдром доводе се у везу са применом атипичних антипсихотика. Прекомерна телесна тежина, поремећај на нивоу масти, инсулинска резистенција, повишен крвни притисак. Последично развија се ризик од кардиоваскуларних болести, дијабетеса и остеопорозе (147, 148, 149, 150, 151, 152, 153).

### Хиперпролактинемија

Скоро сви антипсихотици могу повећати ниво пролактина у различитом степену, у зависности од међудејства различитих фактора, њиховог антагонистичког/парцијалног агонистичког дејства на D<sub>2</sub> рецептор, брзине дисоцијације од D<sub>2</sub> рецептора и концентрације у мозгу (што зависи од релативне пермеабилности крв-мозгана баријера) (154, 155). Остеопороза може бити последица хиперпролактинемије услед примене антипсихотика. Познато је да су схизофренија и друге хроничне менталне болести повезане са ниском минералном густином костију. Могући механизам је инхибиција ГнРХ (хормон-ослобађајући-гонадотропин) пролактином која потискује производњу гонадних хормона естрогена и тестостерона, а који играју важну улогу у очувању коштане масе. Повишење пролактина је штетније за мушкарце и жене који нису достигли врхунац коштане масе (тј. млађи су од 25 година). Постоје неке сугестије да би пролактин такође могао директно да утиче на промет костију стимулишући ресорпцију кости у односу на формирање кости (155). Степен губитка коштане масе је повезан са степеном и трајањем хипогонадизма, штавише, враћање нивоа пролактина може делимично да преокрене губитак коштане масе (155, 156). Показало се да обнављање нивоа пролактина променом антипсихотика или лечењем гонадним стероидним хормоном побољшава густину костију, али последични ризик од тромбоемболије, рака дојке и простате се мора проценити. Алтернативе лечења су суплементација витамином D, суплементација калцијума и бисфосфонати. У утврђеним случајевима остеопорозе, такође је препоручљиво избегавати употребу било ког антипсихотика који је вероватно повезан са хиперпролактинемијом (156, 157, 158).

Малигни неуролептични синдром који се испољава као кататонија, ступор, грозница, праћени тахикардијом и хипертензијом, а лабораторијски повишен ЦПК и ЛДХ уз миоглобинурију. Захтева прекид терапије и примену дантролена као и других терапијских мера према протоколу лечења (159).

Хематолошки поремећаји могу бити у виду развоја леукопеније, еозинофилије и агранулоцитозе (160, 161).

Када говоримо о нежељеним ефектима које смо навели треба да узмемо у обзир да се они такође могу одиграти због дисбаланса на нивоу имунолошког система. У току терапије антипсихотици могу да доведу до периферних ефеката који покрећу фенотипске, функционалне и системске промене ван централног нервног система (ЦНС). У низу тих

ефеката промене могу бити у виду метаболичких поремећаја, кардиоваскуларних, гастроинтестиналних, других имунолошких и ендокринолошких, као и настанка остеопорозе (162, 163, 164, 165, 166, 167, 168).

### **Одабир терапије**

Данас је прихваћена препорука да се лечење психозе започне атипичним антипсихотиком уколико је то могуће (169). И тада због нуспојава које и атипични антипсихотици могу изазвати, повећање телесне тежине (клозапин, оланзапин) и повећање пролактина (рисперидон), није лако започети терапију. Ипак, неке и од тих дејстава можемо избећи применом атипичноантипсихотика са мањим нежељеним ефектима у овом погледу (нпр. арипипразол, карипразин, лурасидон и зипрасидон) (169).

Јако је важно због даљег пропадања можданог супстрата и когнитивних функција да се на време препозна и започне лечење схизофреније савременим лековима (нпр. арипипразол, оланзапин, кветиапин, рисперидон). Атипични антипсихотици због другачијег рецепторског профила показали су се као ефикаснији и у сузбијању негативних симптома схизофреније у односу на типичне. Такође, примена типичних антипсихотика често захтева истовремену терапију нежељених дејстава из групе дискинезија, па се у уводе илекови из групе бензодиазепина и антихолинергика, који и сами могу да имају неповољан утицај на когнитивну функцију. Уколико се ради о пацијентима који су дугогодишњи пацијенти или из економских разлога лечени типичним антипсихотикима са изразитом когнитивном дисфункцијом, могуће је уз корекцију терапије, применом атипичних антипсихотика, уз психотерапију, социотерапију, радну или окупациону терапију, постићи боље резултате у даљем лечењу (170).

Упркос ординираној терапији долази до појаве резистентности на терапију. Пацијент треба да буде упућен у то, као и да ће се терапија мењати више пута и да без ње не може бити лечење (170, 171, 172). У досадашњем раду и клиничкој пракси јасно је да нервни систем човека има способност „неуропластичности“, тј. способност регенерације путем новостворених синапси, а која може бити потпомогнута адекватном терапијом. У току су значајна испитивања и могући напредак на пољу нових лекова и приступа у терапији схизофреније (173, 174, 175).

## 2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Циљ студије је испитати утицај различитих антипсихотика на коштани метаболизам пацијената са схизофренијом

У складу са општим циљем утврдили смо и следеће задатке:

утврдити разлике минералне коштане густине, маркера коштаног метаболизма, цитокинског профила и телесног састава оболелих од схизофреније лечених различитим антипсихотицима у зависности од:

- социодемографских карактеристика пацијената
- липидног статуса, гликорегулације, артеријске тензије, маркера инфламације и хормонског статуса.
- клиничких карактеристика поремећаја.
- дозе ординираних терапија и нежељене ефикасности третмана.

## 3. ХИПОТЕЗЕ ИСПИТИВАЊА

1. статистички значајна разлика у нивоу минералне коштане густине и маркера коштаног метаболизма између пацијената на терапији антипсихотицима и контролне групе, са очекиваним најмањим ризиком при примени арипипразола.

2. да старији испитаници, који су нижег образовног нивоа и непримерених свакодневних активности и неуредног стила живота имати и лошији профил коштаног метаболизма.

3. да атипични антипсихотици имају већи потенцијал да услове метаболички дисбаланс, са последичним негативним импликацијама на коштани метаболизам (остеопороза, хиповитаминоза D и хипокалцијемична). Очекује се да ће бити измерене повишене вредности маркера запаљења код пацијената са непожељним профилем коштаног метаболизма.

4. да ће пацијенти лечени антипсихотицима имати лошији статус коштаног метаболизма уколико је болест пролонгирана, а примена антипсихотика дужа. Очекује се да статус коштаног метаболизма пацијената са схизофренијом корелира са здравственим стањем и квалитетом живота, са субјективном бољом проценом квалитета живота пацијената лечених атипичним антипсихотицима.

5. да су при дужој примени и примени већих доза, а уколико је нежељена екстарпирамидна симптоматологија израженија, значајније и измене у коштаном метаболизму.



#### 4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Телесна тежина и висина мерене су помоћу ваге SECASE-709 са висинометром CE-220.

**Индекс телесне масе (engl. BMI, Body Mass Index)** се рачуна када се телесна тежина (kg) подели са квадратом телесне висине ( $m^2$ ). Према систему који користи Светска здравствена организација ВМИје класификован на:

1.  $<18.5 \text{ kg/m}^2$  недовољна телесна тежина (неухраћеност)
2.  $18.5 - 24.9 \text{ kg/m}^2$  нормална телесна тежина
3.  $25 - 29.9 \text{ kg/m}^2$  пре гојазност
4.  $30.0 - 34.9 \text{ kg/m}^2$  гојазност класа I
5.  $35.0 - 39.9 \text{ kg/m}^2$  гојазност класа II
6.  $\geq 40.0 \text{ kg/m}^2$  гојазност класа III

**Однос обима кука и струка (WHR)** мерен је помоћу Медицинске траке SECA. Обим струка се мери тако што се пронађе горња ивица кука (горњи илијачни гребен) и доња ивица лука последњег ребра. Метар се онда стави на средину између ових тачака, провери да ли јестављен хоризонтално са земљом, прилепљен на кожу али да не притиска пупак. Очита се добијена вредност. За мерење кука пронађе се велики трохантер, измери се на најширем бочном проширењу кукова. Пазите да метар стоји хоризонтално. Очита се добијена вредност. Потом се израчуна као мерење струка подељено са мерењем кука.

Вредности до 1 за мушкарце и до 0.8 за жене су доње граничне вредности. Вредности преко поменутих носе ризик за оболевање, независно, али и удружено са гојазношћу.

**Крвни притисак** се мери уз припрему где пре мерења, пацијент 15 минута седи, а 30 минута је без физичке активности, без пушења, јела, конзумирања кофеинских напитака пре мерења. Не треба разговарати током мерења притиска. Испружи се рука, положи на сто, постави се манжетна на надлактицу у нивоу срца. Конвенционалним манометром са манжетном на надлактици мерен је крвни притисак. Одређују се две вредности: горњи (сistolни) и доњи (дијастолни) крвни притисак. Крвни притисак се класификује према добијеним вредностима ове две вредности на:

-Оптimalан  $<120$  горњи (сistolни) и  $<80$  доњи (дијастолни) крвни притисак

-Нормалан 120-129 горњи (сistolни) и/или 80-84 доњи (дијастолни) крвни притисак

-Високо нормалан 130-139 горњи (сistolни) и/или 85-89 доњи (дијастолни) крвни притисак

-Хипертензија I степена 140-159 горњи (сistolни) и/или 90-99 доњи (дијастолни) крвни притисак

-Хипертензија II степена 160-179 горњи (сistolни) и/или 100-109 доњи (дијастолни) крвни притисак

-Хипертензија III степена  $\geq 180$  горњи (сistolни) и/или  $\geq 110$  доњи (дијастолни) крвни притисак

-Изолована систолна хипертензија  $\geq 140$  горњи (систолни) и  $< 90$  доњи (дијастолни) крвни притисак.

**Лабораторијске анализе** обухватиле су одређивање РТН у посебној епрувети, у 7 часова ујутру, а у другој епрувети 25 (ОНД) витамин, калцијум, фосфати, остеокалцин,  $\beta$ -crosslaps, алкална фосфатаза (ALP), С-реактивног протеина (CRP), пролактин, кортизол, естроген, тестостерон, инсулин, FT4, TSH и анти-ТРО, глукоза, холестерол, триглицериди, HDL, LDL, све у 7 часова ујутру, као и концентрација цитокина у серуму (TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-17, IL-33, TGF- $\beta$ ).

**Тест инсулинске резистенције-НОМА-IR** (engl.Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)- Хомеостатски модел процене инсулинске резистенције- је индекс који се користи за одређивање да ли је инсулинска резистенција присутна код пацијента. НОМА формула је једна од следећих у зависности од јединице која се одабере.

НОМА-IR= (инсулин \* глукоза) / 22.5, за концентрацију глукозе  $\mu\text{mol/L}$ , или:

НОМА-IR= (инсулин \* глукоза) / 405, за гликемију  $\mu\text{mg/dL}$ . У оба случаја, инсулин је у  $\text{mU/L}$ .

Уопштено, гранична вредност је 2. Сваки резултат изнад овога указује на инсулинску резистенцију.

**Минерална коштана густина (BMD)** мерена је на лумбалном делу кичменог стуба (L1-L4) и на куку (врат бутне кости и тотал) помоћу DXA (qdr 4500, Hologic Model Discoveri Inc., Valtham, MA). Налази су тумачени на основу вредности BMD Neck, BMD Total, BMD L1-L4, T score L1-L4, Z score Neck, Z score Neck total, Z score L1 -L4. На основу добијених вредности резултати се тумаче:

Tscore  $\geq -1.0$  SD - нормална коштана густина;

T score -1.0 до - 2.5 SD -остеопенија;

$\leq - 2.5$  SD - остеопороза.

Вредност Z-скора мања од -2.0 дефинише се као ниска минерална коштана густина за хронолошку старост.

**Индекс скелетне мишићне масе (skeletal muscle mass index - SMI)** се израчунава из количника апендикуларне скелетне масе (apendicular sceletal musle mass - ASMM) изражене у килограмима (kg) и квадрата телесне висине ( $\text{m}^2$ ). Смањена мишићна маса износи  $< 7.23$   $\text{kg}/\text{m}^2$  за мушкарце, а  $5.67$   $\text{kg}/\text{m}^2$  за жене.

**Процент масног ткива** мерен је приликом остеодензитометрије код пацијената. Процент телесне масноће или масти (eng. body fat percentage, BF или FAT) је показатељ количине масног ткива одређене особе и изражава се у процентима. Тај проценат је код већи код жена (минимално 10-13%) него код мушкараца (минимално 2-5%), како због потреба рађања, хормоналних и других функција. У зависности од тога каква је особа, постоји неколико категорија у којима очекујемо разлику у вредностима % масног ткива. Па такоо код атлетичара 14-20 % /6-13 %, код рекреативаца 21–24%/14–

17%, за физички неактивне прихватљиво је 25–31%/18–25%, код ухрањених 32-41%/26-37% и код гојазних особа 42% и преко/38% и преко.

### **За пацијенте са шизофренијом примењене су скале клиничке процене:**

1. Скала позитивних и негативних симптома шизофреније (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS)
2. Упитник здравственог стања и квалитета живота (EQ-5D-5L)
3. Скала за брзу процену когниције пацијената са шизофренијом Монреалска процена когниције (Montreal Cognitive Assessment – MoCA)
4. Скала за процену нежељених екстрапирамидних симптома Симпсон-Ангусова скала (Simpson-Angus Scale – SAS)
5. Скала за процену и праћење јатрогених екстрапирамидалних поремећаја Скала абнормалних невољних покрета (Abnormal involuntary movement scale – AIMS) и
6. Скала за потврду симптома акатизије Барнсова скала (Barnes Akathisia Scale – BARNS)

## **5. ВРСТА СТУДИЈЕ**

Истраживање представља академску, неспонзорисану, неинтервенцијску, дескриптивну студију пресека.

Студија је одобрена од стране Етичког одбора Клиничког центра Крагујевац (број 01/17/1780) и Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу (IV-03-274/8 од 09.04.2019.)

## **6. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ**

У студију ће бити укључени пацијенти оба пола којима је постављена дијагноза шизофреније и који су најмање шест месеци на стабилној терапији једним антипсихотиком. У студију ће бити укључено 60 оболелих од шизофреније на терапији антипсихотика који су најдоступнији у нашим условима (по 20 лечених рисперидоном, клозапином и арипипразолом) и 20 здравих испитаника.

**Укључујући критеријуми** су: болесници којима је постављена дијагноза шизофреније према Међународној статистичкој класификацији болести и сродних здравствених проблема, десета ревизија – МКБ-10 (F20), а који су након увида у документацију најмање шест месеци на стабилној терапији једним антипсихотиком, стари више од 18 година и способни да схвате информације у вези студије које су наведене у обрасцу пристанка за информисаног пацијента.

**Искључујући критеријуми** су: пацијенти млађи од 18 година, труднице, жене у постпарталном периоду и у периоду лактације, пацијенти који имају органско обољење које може изазвати

промене у коштаном метаболизму и остеопорозу (инфламаторна реуматска обољења, инфламаторне болести црева, ресекције црева и желуца, синдроми малапсорпције, мијелопролиферативне и лимфопрлиферативне болести, хронична опструктивна болест плућа, хронична реналана инсуфицијенција (клиренс ендогеног креатинина мањи од 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (процењена ЛФ на основу одговарајуће формуле)), ендокринолошка обољења и неуролошка обољења) и примена терапије која може утицати на коштани метаболизам или на вредности пролактина у крви (гликокортикоиди, метотрексат и други имуносупресиви, антиепилептици, хепарин, алуминијумски антациди, антихипертензивни, антиеметици, трициклични антидепресиви, инхибитори протеазе, опијати, естрогени).

**Контролну групу** чиниће здрави испитаници, особе старости више од 18 година које немају постављену дијагнозу ниједног психијатријског или органског обољења које би могло изазвати промене у коштаном метаболизму и остеопорозу и које не узимају терапију која може утицати на коштани метаболизам или на вредности пролактина у крви. У контролну групу неће бити укључене жене у трудноћи и лактацији. Контролна група ће бити усклађена према полу и старости са испитиваном групом пацијената.

## 7. УЗОРКОВАЊЕ

Селекција пацијената и предвиђене студијске процедуре ће се вршити на Клиници за психијатрију и Клиници за интерну медицину, Клиничког центра Крагујевац. Сваки испитаник ће учешће отпочети након потписивања сагласности информисаног пацијента за учешће. Само испитаници који задовољавају све укључујуће критеријуме ће бити укључени у студију, док ће испуњење макар једног од искључујућих критеријума бити услов за њихово искључивање из студије.

## 8. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ

**Зависне варијабле:** минерална коштана густина, телесни састав и маркери коштаног метаболизма (25 (ОНД) витамин, калцијум, остеокалцин,  $\beta$ -cross laps) (примарне зависне варијабле), ALP (алкална фосфатаза), вредности метаболичких параметара (липидограм, гликемија, артеријски притисак, обим кук/струк), маркера инфламације (Ц реактивни протеин-CRP) и хормоналног статуса (парат хормон- РТН, пролактин, инсулин, тест инсулинске резистенције-НОМАIR, кортизол, естроген, тестостерон, слободни тиреоидини хормон- FT4, тиреостимулишући хормон- TSH, анти ТРО), концентрација цитокина у серуму (TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-17, IL-33, TGF- $\beta$ ), вредности скорова на PANSS, МоСА, EQ-5D-5L, SAS, AIMS и BARS скали (секундарне зависне варијабле).

**Независне варијабле:** примена одређеног антипсихотика (примарна независна варијабла) и доза антипсихотика (секундарна независна варијабла).

**Придружене варијабле:** животна доб, пол, место становања, породично окружење, степен образовања, радни статус, дужина трајања болести, животна доб при постављању дијагнозе, дужина коришћења лекова, време проведено у физичким активностима током дана.

## 9. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

Величина узорка је одређена употребом компјутерског програма G\*power 3.1.2, при чему су дефинисани почетни параметри за снагу студије 80%, и вероватноћу грешке првог типа ( $\alpha$ ) од 0,05 за двосмерно тестирање хипотезе. Средња вредност густине костију, на основу доступних литературних података, износила је 1,05 g/cm<sup>2</sup> са стандардном девијацијом (SD) од  $\pm 0,07$  g/cm<sup>2</sup>. На основу наведених параметара применом Т-теста израчуната је величина узорка од 20 пацијената по групи, односно 60 укупно, а заједно са контролном групом 80 пацијената који ће бити укључени у истраживање (176,179)

## 10. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Статистичка обрада података вршиће се употребом SPSS програма, верзија 21. Подаци су прво приказани дескриптивно и сређени у табелама. Категоријске променљиве ће бити приказане коришћењем апсолутне и релативне учесталости. Непрекидне променљиве ће бити приказане коришћењем најмање и највеће вредности, као и просечне вредности и стандардног одступања. За проверу нормалности расподеле података, с обзиром на број података по групама, користиће се Схапиро-Вилков тест. Уколико се утврди да подаци прате нормалну расподелу за анализу ће се користити параметарски тестови, док ће се у супротном уколико подаци не буду пратили нормалну расподелу користити непараметарски тестови значајности. За анализу разлике непрекидних променљивих у односу на категоријске променљиве са два одговора, уколико подаци прате нормалну расподелу користиће се Студентов Т тест за независне узорке, а уколико подаци не прате нормалну расподелу користиће се Ман-Витнијев тест. За анализу разлике непрекидних променљивих у односу на категоријске променљиве са више од два одговора, уколико подаци прате нормалну расподелу користиће се једнофакторска АНОВА за различите групе са накнадним тестовима, а уколико подаци не прате нормалну расподелу користиће се Крускал-Волисов тест. За накнадне тестове користиће се Ман-Витнијев тест уз Бонферони корекцију. За анализу повезаности између две непрекидне променљиве користиће се метод линеарне корелације и регресије. За анализу повезаности између две категоријске променљиве користиће се хи-квадрат тест за независност. Резултати анализа биће сматрани значајним уколико је р-вредност мања од 0,05, односно уколико је ниво вероватноће нулте хипотезе мањи од 5%. Резултати ће бити приказани табеларно и графички.

## 11. РЕЗУЛТАТИ

Истраживање је обухватило 60 пацијената оболелих од шизофреније, подељених у три једнаке групе, по 20 пацијената на монотерапији рисперидоном, клозапином и арипипразолом. Контролну групу чинило је 20 здравих испитаника.

По укључењу у студију обављен је интервју (ауто и хетероanamнеза), како би се добили следећи подаци: генералије, главне тегобе, садашња болест, лична и породична анамнеза и психички статус.

За пацијенте са шизофренијом је потом уследила примена скала клиничке процене:

- за процену и клиничко праћење тока шизофреније и фармакотерапијског одговора: Скале позитивних и негативних симптома шизофреније (Positive and Negative Syndrom Scale – **PANSS**),
- за брзу процену когниције пацијената са шизофренијом Монреалске процене когниције (Montreal Cognitive Assessment – **MoCA**),
- упитник здравственог стања и квалитета живота (**EQ-5D-5L**),
- за процену и праћење јатрогених екстрапирамидалних поремећаја биће коришћена Скала абнормалних невољних покрета (Abnormal involuntary movement scale – **AIMS**),
- за процену нежељених екстрапирамидних симптома примена Симпсон-Ангусове скале (Simpson-Angus Scale – **SAS**) и
- за потврду симптома акатизије Барнсова скала (Barnes Akathisia Scale – **BARNS**).

Потом је за све испитанике обављен физикални преглед, мерење виталних параметара (пулс, артеријска тензија, број респирација у минути, телесна температура), мерење телесне тежине и висине. Израчунат је индекс телесне масе (BMI) и однос обима струка и кука (WHR). Свим испитаницима је урађена остеодензитометрија (DXA), мерење минералне коштане густине (T scog и Zscog на лумбалном делу кичменог стуба и куку), а за пацијенте са шизофренијом и одређивање телесног састава методом двострукоенергетске X зрачне апсорпциометрије и израчунавање индекса скелетне мишићне масе (skeletal muscle mass index - SMI) и процента масног ткива. За све испитанике извршено је одређивање маркера коштаног метаболизма, хормона, биохемијске анализе, као и концентрација цитокина у серуму (TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-17, IL-33, TGF- $\beta$ ).

У нашем истраживању пацијенти су узимали антипсихотике у дозама одржавања. Ова табела нам показује да није било значајних разлика у распону доза између група у поређењу са еквивалентима заснованим на хлорпромазину. Ово је био главни разлог што није било статистички значајне разлике у утицају на варијабле (симптоматологију, метаболичке параметре и цитокине), између доза антипсихотика, у поређењу са еквивалентима на бази хлорпромазина. Такође, упоредили смо утицај различитих доза у истој групи антипсихотика и такође није било статистички значајне разлике (Табела 2).

**Табела 2. Утицај различитих доза антипсихотика, еквивалената на бази хлорпромазина**

Антипсихотик	Еквивалент (на бази хлорпромазина)	Дозе коришћене у студији (еквивалент заснован на хлорпромазину)
Хлорпромазин	100mg	
Рисперидон	1mg	3-5mg (300-500mg)
Арипипразол	7.5mg	15-20mg (200-266mg)
Клозпин	100mg	200-450mg (200-450mg)

### 11.1. Демографске карактеристике испитаника укључених у студију

Посматране су демографске карактеристике, пол и старост испитаника укључених у студију према датим групама (Табела 3). У групи пацијената лечених рисперидоном учествовало је 15 испитаника мушког и 5 испитаника женског пола (75,0 % мушког пола/25,0% испитаника женског пола). У групи са клозапином на лечењу је било 9 испитаника мушког и 11 испитаника женског пола (45,0% мушког пола/55,0% испитаника женског пола). У трећој групи пацијената лечених арипипразолом било је 6 испитаника мушког и 14 испитаника женског пола (30,0% мушког пола/70% испитаника женског пола). Када је у питању контролна група, њу је чинило 8 испитаника мушког и 12 испитаника женског пола (35,0% мушког пола/65% испитаника женског пола). Применом хи-квадрат теста за независност утврдили смо да су пол испитаника и група којој припада (лек који користи) зависна обележја ( $p < 0,05$ ). Да би оценили „јачину“ овог резултата, израчунали смо величину утицаја коришћењем Cramer's V коефицијента који износи 0,350 и указује на јак утицај.

У групи пацијената лечених рисперидоном средња вредност (SD) старости била је  $43,70 \pm 7,61$ , у групи са клозапином средња вредност (SD) старости је била  $45,65 \pm 12,24$ , код пацијената лечених арипипразолом средња вредност (SD) старости била је  $40,60 \pm 12,77$ , а у контролној групи средња вредност (SD) старости била је  $44,50 \pm 9,83$ . Није било статистички значајне разлике између поменутих група у средњој вредности.

**Табела 3. Демографске карактеристике испитаника укључених у студију**

Пол	Р (%)	К (%)	А (%)	ЗКГ (%)	Chi-Square						
Мушки	75,0	45,0	30,0	35,0	<b>0.020</b> <b>(Cramer'sV=0.350)</b>						
Женски	25,0	55,0	70,0	65,0							
Године	Р (Mean ±SD)	К (Mean ±SD)	А (Mean ±SD)	ЗКГ (Mean ±SD)	ANOVA	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>	p <sup>e</sup>	p <sup>f</sup>
Старост	43,70 ±7,61	45,65 ±12,24	40,60 ±12,77	44,50 ±9,83	0,489	0,941	0,801	0,995	0,456	0,987	0,665

Р, рисперидон; К, клозапин, А, арипипразол; ЗКГ, здрава контролна група; p<sup>a</sup>: рисперидон према клозапин групи пацијената; p<sup>b</sup>: рисперидон према арипипразол групи пацијената; p<sup>c</sup>: рисперидон према здравој контролној групи пацијената; p<sup>d</sup>: клозапин према арипипразол групи пацијената; p<sup>e</sup>: клозапин према здравој контролној групи пацијената; p<sup>f</sup>: арипипразол према здравој контролној групи.

### **11.2. Поређење скала клиничке процене PANSS, EQ-5D-5L, MoCA, SAS, AIMS, BARNS између испитаника у наведеним групама лекова**

Статистички значајна разлика у скали клиничке процене AIMS је између пацијената лечених рисперидоном и пацијената лечених клозапином (p=0,011).

Између наведених група, лечених пацијената рисперидоном, клозапином и арипипразолом ни у једној скали клиничке процене више није било статистички значајне разлике (Табела 4).



**Табела 4. Поређење скала клиничке процене PANSS, EQ5D5L, МоСА, SAS, AIMS, BARNs између испитаника у наведеним групама лекова**

	Р (Median или Mean±SD)	К (Median или Mean±SD)	А (Median или Mean±SD)	ANOVA или Kruskal- Wallis	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
PANSS укупно	68,5	67,0	68,0	0,630	0,363	0,516	0,714
PANSS позитивна	16,5	15,0	15,0	0,333	0,174	0,233	0,933
PANSS негативна	15,0	14,0	15,0	0,353	0,166	0,304	0,705
PANSS општа	39,10 ±7,43	37,5 0±5,87	38,55 ±7,32	0,759	0,745	0,966	0,881
EQ-5D-5L	82,5	90,0	90,0	0,143	0,260	0,063	0,295
МоСА	25,5	27,0	26,5	0,566	0,244	0,584	0,774
SAS	1,00	1,00	1,00	0,302	0,281	0,599	0,142
AIMS	<b>16,0</b>	<b>15,0</b>	15,0	0,057	<b>0,011*</b>	0,223	0,405
BARNs	3,00	3,00	3,00	0,830	0,667	0,554	0,845

Скала позитивних и негативних симптома шизофреније (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS); упитник здравственог стања и квалитета живота (European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version, EQ-5D-5L); скала за брзу процену когниције пацијената са шизофренијом Монреалска процена когниције (Montreal Cognitive Assessment – MoCA); скала за процену нежељених екстрапирамидних симптома Симпсон-Ангусова скала (Simpson-Angus Scale – SAS); скала за процену и праћење јатрогених екстрапирамидалних поремећаја Скала абнормалних невољних покрета (Abnormal involuntary movement scale – AIMS) и скала за потврду симптома акатизије Барнсова скала (Barnes Akathisia Scale – BARNs). Р, рисперидон; К, клозапин; А, арипипразол; р<sup>a</sup>: рисперидон према клозапин групи пацијената; р<sup>b</sup>: рисперидон према арипипразол групи пацијената; р<sup>c</sup>: клозапин према арипипразол групи пацијената. \*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001

### 11.3. Корелација скала клиничке процене PANSS, EQ5D5L, MoCA, SAS, AIMS, BARNS и мерених цитокина у свакој групи лечених пацијената (Табела 5, 6, 7, 8, 9)

У групи пацијената лечених арипипразолом постоји статистички значајна позитивна корелација TNF- $\alpha$  са PANSS укупним скором ( $p=0,005$ ), PANSS позитивном ( $p=0,006$ ), PANSS негативном ( $p=0,011$ ) и PANSS општом ( $p=0,004$ ) субскалом.

Није пронађена статистички значајна разлика између других скала и TNF- $\alpha$  у све три наведене групе пацијената (Табела 5).

**Табела 5. Корелација скала клиничке процене PANSS, EQ-5D-5L, MoCA, SAS, AIMS, BARNS и TNF- $\alpha$  у све три групе пацијената (лечених рисперидоном, клозапином и арипипразолом)**

<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	Рисперидон	Клозапин	Арипипразол
<b>PANSS укупно</b>	Rho=-0,063 P=0,793	Rho=-0,090 P=0,707	<b>Rho=0,603 P=0,005**</b>
<b>PANSS позитивна</b>	Rho=0,145 P=0,543	Rho=0,051 P=0,830	<b>Rho=0,593 P=0,006**</b>
<b>PANSS негативна</b>	Rho=-0,055 P=0,818	Rho=0,023 P=0,923	<b>Rho=0,555 P=0,011*</b>
<b>PANSS општа</b>	Rho=-0,083 P=0,729	Rho=0,019 P=0,937	<b>Rho=0,608 P=0,004**</b>
<b>EQ-5D-5L</b>	Rho=0,020 p=0,934	Rho=0,023 p=0,925	Rho=-0,300 p=0,199
<b>MoCA</b>	Rho=-0,068 p=0,777	Rho=-0,064 p=0,789	Rho=-0,268 p=0,253
<b>SAS</b>	Rho=0,092 p=0,698	Rho=-0,115 p=0,638	Rho=0,386 p=0,092
<b>AIMS</b>	Rho=-0,077 p=0,745	Rho=0,035 p=0,887	Rho=0,125 p=0,601
<b>BARNS</b>	Rho=0,006 p=0,980	Rho=-0,043 p=0,860	Rho=0,102 p=0,669

PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version, EQ-5D-5L; Montreal Cognitive Assessment – MoCA; Simpson-Angus Scale – SAS; Abnormal involuntary movement scale – AIMS; Barnes Akathisia Scale – BARNS; Фактор некрозе тумора-алфа, TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor alpha).

У групи пацијената лечених рisperидоном постоји статистички значајна позитивна корелација IL-33 са PANSS укупним скором ( $p=0,042$ ) и PANSS негативном ( $p=0,058$ ) субскалом.

У групи пацијената лечених арипипразолом постоји статистички значајна негативна корелација IL-33 са AIMS скалом ( $p=0,028$ ).

Није пронађена више ни једна статистички значајна разлика између других скала и IL-33 у све три наведене групе пацијената (Табела 6).

**Табела 6. Корелација скала клиничке процене PANSS, EQ-5D-5L, MoCA, SAS, AIMS, BARNS и IL-33 у све три групе пацијената (лечених рisperидоном, клозапином и арипипразолом)**

<i>IL-33</i>	Рisperидон	Клозапин	Арипипразол
<b>PANSS укупно</b>	<b>Rho=0,459 P=0,042</b>	R=0,148 P=0,533	R=-0,292 P=0,212
<b>PANSS позитивна</b>	Rho=0,374 P=0,104	Rho=0,160 P=0,500	Rho=-0,306 P=0,189
<b>PANSS негативна</b>	<b>Rho=0,431 P=0,058</b>	Rho=0,258 P=0,271	R=-0,283 P=0,227
<b>PANSS општа</b>	Rho=0,344 P=0,138	R=0,171 P=0,471	R=-0,208 P=0,379
<b>EQ-5D-5L</b>	Rho=-0,303 p=0,193	Rho=-0,225 p=0,340	Rho=0,346 p=0,135
<b>MoCA</b>	Rho=-0,203 p=0,391	Rho=-0,086 p=0,717	Rho=0,106 p=0,655
<b>SAS</b>	Rho=0,282 p=0,228	Rho=-0,073 p=0,766	Rho=-0,230 p=0,330
<b>AIMS</b>	Rho=-0,189 p=0,426	Rho=-0,075 p=0,759	<b>Rho=-0,491p=0,028</b>
<b>BARNS</b>	Rho=0,116 p=0,625	Rho=0,243 p=0,315	Rho=-0,306 p=0,189

PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version, EQ-5D-5L; Montreal Cognitive Assessment – MoCA ; Simpson-Angus Scale – SAS; Abnormal involuntary movement scale – AIMS; Barnes Akathisia Scale – BARNS; интерлеукин, IL (Interleukin).

У групи пацијената лечених клозапином постоји статистички значајна позитивна корелација TGF- $\beta$  са PANSS негативном ( $p=0,030$ ) субскалом.

У групи пацијената лечених арипипразолом постоји статистички значајна позитивна корелација TGF- $\beta$  са EQ-5D-5L скалом ( $p=0,008$ ).

Није било других статистички значајних корелација између наведених скала и TGF- $\beta$  у све три наведене групе пацијената (Табела 7).

**Табела 7. Корелација скала клиничке процене PANSS, EQ-5D-5L, МоСА, SAS, AIMS, BARNS и TGF- $\beta$  у све три групе пацијената (лечених рисперидоном, клозапином и арипипразолом)**

<i>TGF-<math>\beta</math></i>	Рисперидон	Клозапин	Арипипразол
<b>PANSS укупно</b>	Rho=-0,187 P=0,430	R=0,243 P=0,301	R=-0,255 P=0,277
<b>PANSS позитивна</b>	Rho=-0,107 P=0,655	Rho=0,302 P=0,196	Rho=-0,223 P=0,344
<b>PANSS негативна</b>	Rho=-0,231 P=0,327	<b>Rho=0,486 P=0,030*</b>	R=-0,188 P=0,428
<b>PANSS општа</b>	R=-0,233 P=0,257	R=0,185 P=0,435	R=-0,215 P=0,362
<b>EQ-5D-5L</b>	Rho=0,157 p=0,507	Rho=-0,235 p=0,318	<b>Rho=0,574 p=0,008**</b>
<b>МоСА</b>	Rho=0,121 p=0,611	Rho=-0,128 p=0,591	Rho=0,296 p=0,206
<b>SAS</b>	Rho=-0,088 p=0,713	Rho=-0,143 p=0,560	Rho=-0,252 p=0,283
<b>AIMS</b>	Rho=-0,214 p=0,366	Rho=0,007 p=0,976	Rho=-0,315 p=0,176
<b>BARNS</b>	Rho=-0,149 p=0,531	Rho=0,002 p=0,994	Rho=-0,399 p=0,382

PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version, EQ-5D-5L; Montreal Cognitive Assessment – MoCA ; Simpson-Angus Scale – SAS; Abnormal involuntary movement scale – AIMS; Barnes Akathisia Scale – BARNS; трансформишући фактора раста бета, TGF- $\beta$  (Tumor growth Factor beta ).

Није било статистички значајне разлике између IL-10 и испитиваних скала у све три наведене групе лечених пацијената (Табела 8).

**Табела 8. Корелација скала клиничке процене PANSS, EQ-5D-5L, МоСА, SAS, AIMS, BARNS и IL-10 у све три групе пацијената (лечених рисперидоном, клозапином и арипипразолом)**

<i>IL-10</i>	<b>Рисперидон</b>	<b>Клозапин</b>	<b>Арипипразол</b>
<b>PANSS укупно</b>	Rho=-0,360 p=0,119	Rho=-0,128 p=0,590	Rho=0,271 p=0,248
<b>PANSS позитивна</b>	Rho=-0,354 p=0,125	Rho=-0,067 p=0,779	Rho=0,237 p=0,315
<b>PANSS негативна</b>	Rho=-0,382 p=0,097	Rho=-0,096 p=0,689	Rho=0,364 p=0,115
<b>PANSS општа</b>	Rho=-0,317 p=0,173	Rho=-0,058 p=0,810	Rho=0,154 p=0,516
<b>EQ-5D-5L</b>	Rho=0,271 p=0,248	Rho=0,069 p=0,773	Rho=0,363 p=0,116
<b>МоСА</b>	Rho=0,229 p=0,332	Rho=0,170 p=0,474	Rho=0,084 p=0,725
<b>SAS</b>	Rho=-0,175 p=0,459	Rho=-0,353 p=0,139	Rho=0,039 p=0,869
<b>AIMS</b>	Rho=-0,107 p=0,652	Rho=0,071 p=0,772	Rho=-0,121 p=0,610
<b>BARNS</b>	Rho=-0,171 p=0,472	Rho=0,020 p=0,934	Rho=-0,254 p=0,280

PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version, EQ-5D-5L; Montreal Cognitive Assessment – MoCA ; Simpson-Angus Scale – SAS; Abnormal involuntary movement scale – AIMS; Barnes Akathisia Scale – BARNS; интерлеукин, IL (Interleukin).

У групи пацијената лечених арипипразолом постоји статистички значајна позитивна корелација IL-17 са PANSS укупним скором ( $p=0,009$ ), PANSS позитивном ( $p=0,017$ ), PANSS негативном ( $p=0,003$ ) и PANSS општом ( $p=0,019$ ) субскалом (Табела 9).

Других статистички значајних разлика између IL-17 и испитиваних скала у све три наведене групе лечених пацијената није било (Табела 9).

**Табела 9. Корелација скала клиничке процене PANSS, EQ-5D-5L, МоСА, SAS, AIMS, BARNS и IL-17 у све три групе пацијената (лечених рисперидоном, клозапином и арипипразолом)**

<i>IL-17</i>	Рисперидон	Клозапин	Арипипразол
<b>PANSS укупно</b>	Rho=0,145 $p=0,543$	Rho=0,118 $p=0,621$	<b>Rho=0,565 <math>p=0,009^{**}</math></b>
<b>PANSS позитивна</b>	Rho=0,040 $p=0,866$	Rho=0,137 $p=0,564$	<b>Rho=0,526 <math>p=0,017^*</math></b>
<b>PANSS негативна</b>	Rho=0,107 $p=0,653$	Rho=0,156 $p=0,512$	<b>Rho=0,636 <math>p=0,003</math></b>
<b>PANSS општа</b>	Rho=0,151 $p=0,526$	Rho=0,165 $p=0,488$	<b>Rho=0,518 <math>p=0,019^*</math></b>
<b>EQ-5D-5L</b>	Rho=0,208 $p=0,379$	Rho=0,076 $p=0,749$	Rho=-0,137 $p=0,564$
<b>МоСА</b>	Rho=-0,060 $p=0,802$	Rho=0,210 $p=0,375$	Rho=-0,119 $p=0,618$
<b>SAS</b>	Rho=0,303 $p=0,195$	Rho=-0,167 $p=0,494$	Rho=0,201 $p=0,396$
<b>AIMS</b>	Rho=-0,007 $p=0,975$	Rho=0,184 $p=0,450$	Rho=0,267 $p=0,255$
<b>BARNS</b>	Rho=0,125 $p=0,599$	Rho=0,020 $p=0,934$	Rho=-0,037 $p=0,877$

PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version, EQ-5D-5L; Montreal Cognitive Assessment – MoCA ; Simpson-Angus Scale – SAS; Abnormal involuntary movement scale – AIMS; Barnes Akathisia Scale – BARNS; интерлеукин, IL (Interleukin).

#### **11.4. Поређење добијених вредности биохемијских анализа и маркера коштаног метаболизма између група пацијената лечених антипсихотицима и према испитаницима у здравој контролној групи (Табела 10)**

У групи пацијената лечених рисперидоном према здравој контролној групи ( $p=0,001$ ) и према групи пацијената лечених арипипразолом ( $p=0,001$ ), постоји статистички значајно нижа вредност у концентрацији 25(OHD) витамина.

Такође, у групи пацијената лечених клозапином према групи пацијената лечених арипипразолом пронађена је статистички значајно нижа вредност 25(OHD) витамина ( $p=0,006$ ).

Измерене вредности ALP су статистички значајно виших вредности у групи пацијената лечених рисперидоном према здравој контролној групи ( $p=0,009$ ), али су у опсегу референтних вредности.

Код пацијената на терапији клозапином у односу на контролну групу вредности HDL холестерола су статистички значајно нижих вредности ( $p=0,006$ ), а ниво глукозе иако у опсегу референтних вредности, статистички значајно виших вредности ( $p=0,006$ ).

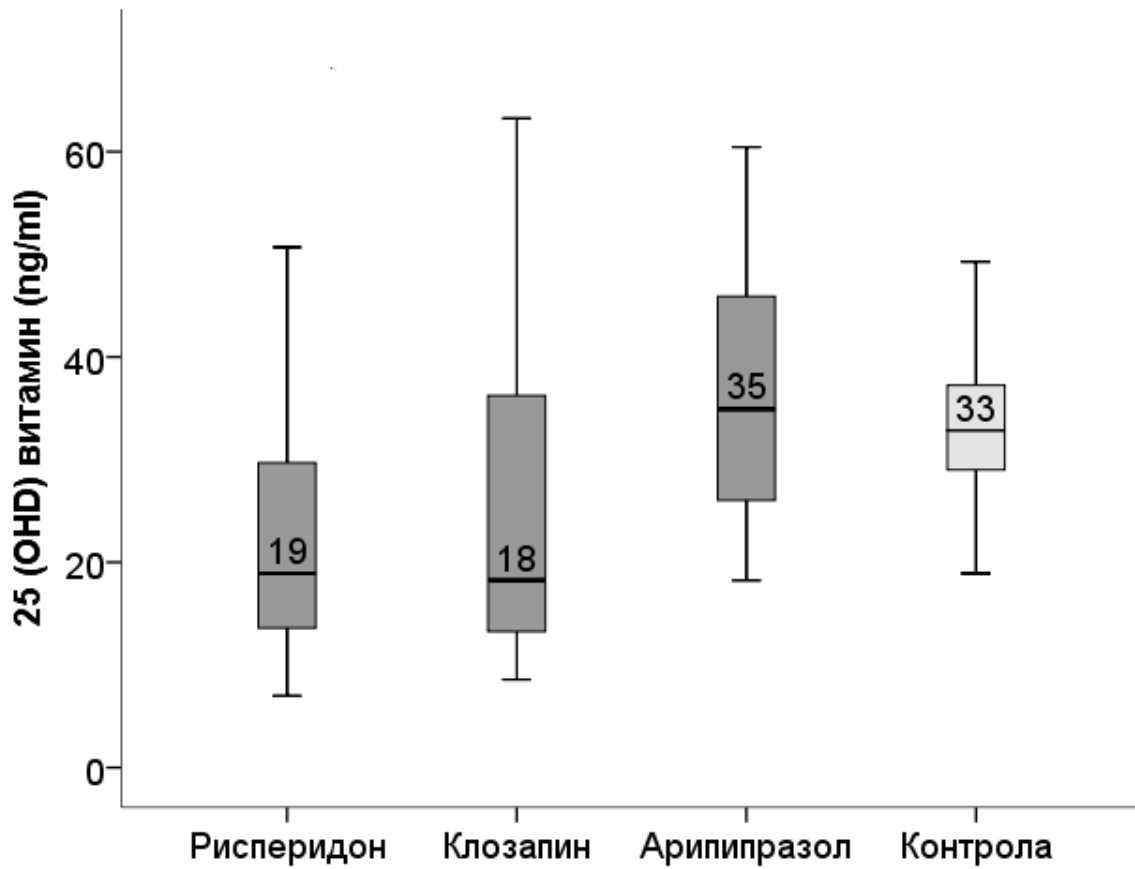
Није било статистички значајне разлике између датих група испитаника у свим осталим наведеним варијаблима (Табела 10).

**Табела 10. Поређење резултата биохемијских анализа и маркера коштаног метаболизма између група пацијената лечених антипсихотицима и према испитаницима у здравој контролној групи**

	P (Median или Mean ±SD)	K (Median или Mean ±SD)	A (Median или Mean ±SD)	ЗКГ (Median или Mean ±SD)	ANOVA или Kruskal- Wallis	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>	p <sup>e</sup>	p <sup>f</sup>
<b>25 (OHD) вит. (ng/ml)</b>	<b>18,91</b>	<b>18,26</b>	<b>34,92</b>	<b>32,84</b>	0,001	0,850	<b>0,001***</b>	<b>0,001***</b>	<b>0,006*</b>	0,015	0,665
<b>Ca (mmol/l)</b>	2,42	2,41	2,42	2,45	0,684	0,994	0,999	0,802	0,979	0,654	0,970
<b>P (mmol/l)</b>	1,12	1,02	1,03	1,04	0,696	0,371	0,364	0,267	0,989	0,903	0,978
<b>ALP (U/L)</b>	<b>64,5</b>	62,0	60,5	<b>55,5</b>	0,067	0,695	0,694	<b>0,009**</b>	1,000	0,058	0,062
<b>B cross Laps (ng/mL)</b>	0,41	0,32	0,31	0,48	0,100	0,056	0,034	0,561	0,745	0,180	0,159
<b>Остео- калцин (ng/mL)</b>	25,17	21,07	19,60	24,95	0,055	0,337	0,109	1,000	0,930	0,386	0,132
<b>Chol (mmol/l)</b>	5,90± 1,16	5,68± 1,36	5,49 ± 1,37	5,90± 1,03	0,686	0,947	0,730	1,000	0,962	0,947	0,730
<b>TG (mmol/l)</b>	1,53	1,80	1,26	1,24	0,117	0,449	0,337	0,223	0,130	0,012	0,655
<b>HDL (mmol/l)</b>	1,32	<b>1,14</b>	1,38	<b>1,60</b>	<b>0,012*</b>	0,064	0,989	0,030	0,239	<b>0,006*</b>	0,021
<b>LDL (mmol/l)</b>	3,64± 1,17	3,54± 1,14	3,28 ± 0,96	3,60± 1,02	0,705	0,990	0,704	0,999	0,865	0,998	0,776
<b>Глукоза (mmol/l)</b>	5,10	<b>5,20</b>	5,00	<b>4,75</b>	0,051	0,447	0,472	0,119	0,086	<b>0,006*</b>	0,212

Алкална фосфатаза, ALP; Холестерол, Chol; Триглицериди, TG; Липопротеини велике густине (High density lipoprotein), HDL; Липопротеин ниске густине (Low density lipoprotein), LDL; P, рисперидон; K, клозапин; A, арипипразол; ЗКГ, здрава контролна група. p<sup>a</sup>: рисперидон према клозапин групи пацијената; p<sup>b</sup>: рисперидон према арипипразол групи пацијената; p<sup>c</sup>: рисперидон према здравој контролној групи пацијената; p<sup>d</sup>: клозапин према арипипразол групи пацијената; p<sup>e</sup>: клозапин према здравој контролној групи пацијената; p<sup>f</sup>: арипипразол према здравој контролној групи. \*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001





**Графикон 1. Приказ вредности витамина D у испитиваним групама примењених лекова и у контролној групи**

**11.5. Корелација вредности биохемијских анализа имаркера коштаног метаболизма и мерених цитокина у све три групе лечених пацијената (Табела 11, 12, 13, 14, 15)**

У групи пацијената лечених рисперидоном постоји статистички значајна позитивна корелација TNF- $\alpha$  са мереним вредностима глукозе ( $p=0,020$ ).

Није пронађена статистички значајна разлика између других мерених вредности у наведеним варијаблама и TNF- $\alpha$  у све три наведене групе пацијената (Табела 11).

**Табела 11. Корелација резултата биохемијских анализа и маркера коштаног метаболизма и TNF- $\alpha$ у све три групе пацијената (лечених рисперидоном, клозапином и арипипразолом)**

<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	Рисперидон	Клозапин	Арипипразол
<b>25(OHD) витамин (ng/ml)</b>	Rho=-0,139 P=0,558	Rho=0,300 P=0,199	Rho=-0,062 P=0,796
<b>Ca (mmol/l)</b>	R=-0,045 P=0,851	R=0,203 P=0,390	Rho=-0,277 P=0,237
<b>P (mmol/l)</b>	R=0,083 P=0,726	R=-0,138 P=0,563	Rho=0,229 P=0,330
<b>ALP (U/L)</b>	R=0,083 P=0,727	R=-0,403 P=0,078	Rho=0,296 P=0,205
<b>B cross laps (ng/mL)</b>	R=0,275 P=0,241	R=-0,100 P=0,675	Rho=-0,162 P=0,494
<b>Остеокалцин (ng/mL)</b>	R=-0,099 P=0,679	R=-0,338 P=0,144	Rho=0,263 P=0,262
<b>Chol (mmol/l)</b>	Rho=-0,002 P=0,995	Rho=-0,096 P=0,686	Rho=-0,063 P=0,791
<b>TG (mmol/l)</b>	Rho=0,208 P=0,378	Rho=0,169 P=0,477	Rho=0,173 P=0,466
<b>HDL(mmol/l)</b>	Rho=-0,212 P=0,369	Rho=-0,208 P=0,379	Rho=-0,114 P=0,634
<b>LDL(mmol/l)</b>	Rho=-0,063 P=0,791	Rho=-0,086 P=0,719	Rho=-0,128 P=0,591
<b>Глукоза (mmol/l)</b>	<b>Rho=0,515 P=0,020*</b>	Rho=0,161 P=0,497	Rho=0,026 P=0,914

Алкална фосфатаза, ALP; Холестерол, Chol; Триглицериди, TG; Липопротеини велике густине (Highdensitylipoprotein), HDL; Липопротеин ниске густине (Lowdensitylipoprotein), LDL. Фактор некрозе тумора-алфа, TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor alpha);

У групи пацијената лечених рisperидоном постоји статистички значајна негативна корелација IL-33 са вредностима измереног 25(OHD) витамина ( $p=0,034$ ) и статистички значајна позитивна корелација са мереним вредностима глукозе ( $p=0,001$ ).

Није пронађена статистички значајна разлика између других мерених вредности у наведеним варијаблама и IL-33 у све три наведене групе пацијената (Табела 12).

**Табела 12. Корелација резултата биохемијских анализа и маркера коштаног метаболизма и IL-33 у све три групе пацијената (лечених рisperидоном, клозапином и арипипразолом)**

<i>IL-33</i>	Рisperидон	Клозапин	Арипипразол
<b>25(OHD) витамин (ng/ml)</b>	<b>R=-0,477 P=0,034</b>	R=0,220 P=0,351	R=-0,007 P=0,976
<b>Ca (mmol/l)</b>	R=0,137 P=0,564	R=-0,275 P=0,241	R=-0,180 P=0,448
<b>P (mmol/l)</b>	R=-0,120 P=0,614	R=-0,181 P=0,445	R=0,334 P=0,150
<b>ALP (U/L)</b>	R=0,257 P=0,275	R=-0,069 P=0,771	R=0,092 P=0,698
<b>В cross laps (ng/mL)</b>	Rho=0,059 P=0,806	Rho=0,238 P=0,312	Rho=0,060 P=0,801
<b>Остеокалцин (ng/mL)</b>	R=-0,271 P=0,247	R=-0,058 P=0,807	R=0,031 P=0,897
<b>Chol (mmol/l)</b>	Rho=0,034 P=0,920	R=-0,019 P=0,935	R=-0,239 P=0,311
<b>TG (mmol/l)</b>	Rho=0,240 P=0,308	R=-0,061 P=0,799	Rho=0,033 P=0,890
<b>HDL(mmol/l)</b>	Rho=-0,190 P=0,421	Rho=-0,050 P=0,833	R=0,190 P=0,424
<b>LDL(mmol/l)</b>	Rho=0,025 P=0,917	R=-0,170 P=0,474	R=-0,383 P=0,096
<b>Глукоза (mmol/l)</b>	<b>Rho=0,700 P=0,001***</b>	Rho=0,439 P=0,053	Rho=-0,084 P=0,724

Алкална фосфатаза, ALP; Холестерол, Chol; Триглицериди, TG; Липопротеини велике густине (High density lipoprotein), HDL; липопротеин ниске густине (Low density lipoprotein), LDL. интерлеукин, IL (Interleukin).

У групи пацијената лечених рисперидоном постоји статистички значајна позитивна корелација TGF- $\beta$  са мереним вредностима глукозе ( $p=0,028$ ).

У групи пацијената лечених арипипразолом постоји статистички значајна негативна корелација TGF- $\beta$  са мереним вредностима LDL холестерола ( $p=0,018$ ).

Није било других статистички значајних корелација између вредности наведених варијабли и TGF- $\beta$  у све три наведене групе пацијената (Табела 13).

**Табела 13. Корелација резултата биохемијских анализа и маркера коштаног метаболизма и TGF- $\beta$  у све три групе пацијената (лечених рисперидоном, клозапином и арипипразолом)**

TGF- $\beta$	Рисперидон	Клзопин	Арипипразол
25(OHD) витамин (ng/ml)	R=-0,211 P=0,372	R=0,323 P=0,165	R=0,102 P=0,670
Ca (mmol/l)	R=0,252 P=0,285	R=0,088 P=0,714	R=0,106 P=0,656
P (mmol/l)	R=0,027 P=0,911	R=-0,236 P=0,317	R=0,205 P=0,385
ALP (U/L)	R=-0,302 P=0,196	R=0,392 P=0,088	R=-0,079 P=0,741
В cross laps (ng/mL)	R=0,105 P=0,660	R=0,146 P=0,539	R=-0,109 P=0,649
Остеокалцин (ng/mL)	R=-0,012 P=0,960	R=0,056 P=0,815	R=0,270 P=0,250
Chol (mmol/l)	Rho=0,050 P=0,835	R=0,316 P=0,175	R=-0,351 P=0,129
TG (mmol/l)	Rho=0,389 P=0,090	R=0,376 P=0,102	Rho=-0,075 P=0,753
HDL(mmol/l)	Rho=-0,427 P=0,061	Rho=-0,029 P=0,905	R=0,323 P=0,165
LDL(mmol/l)	R=0,057 P=0,810	R=0,227 P=0,336	<b>R=-0,525 P=0,018*</b>
Глукоза (mmol/l)	<b>Rho=0,431 P=0,028*</b>	Rho=0,227 P=0,336	Rho=-0,333 P=0,152

Алкална фосфатаза, ALP; Холестерол, CHOL; Триглицериди, TG; Липопротеини велике густине (High density lipoprotein), HDL; липопротеин ниске густине (Low density lipoprotein), LDL. трансформишући фактора раста бета, TGF- $\beta$  (Tumor growth Factor beta).

У групи пацијената лечених рисперидоном постоји статистички значајна позитивна корелација IL-10 са мереним вредностима TG ( $p=0,048$ ) и негативна са мереним вредностима HDL ( $p=0,034$ ).

Није било других статистички значајних корелација између вредности наведених варијабли и IL-10 у све три наведене групе пацијената (Табела 14).

**Табела 14. Корелација резултата биохемијских анализа и маркера коштаног метаболизма и IL-10 у све три групе пацијената (лечених рисперидоном, клозацином и арипипразолом)**

<i>IL-10</i>	Рисперидон	Клозацин	Арипипраз
<b>25(OHD) витамин (ng/ml)</b>	Rho=0,079 p=0,742	Rho=0,280 p=0,232	Rho=0,156 p=0,510
<b>Ca (mmol/l)</b>	Rho=0,034 p=0,885	Rho=0,331 p=0,154	Rho=0,046 p=0,847
<b>P (mmol/l)</b>	Rho=0,061 p=0,797	Rho=0,088 p=0,713	Rho=-0,051 p=0,831
<b>ALP (U/L)</b>	Rho=0,297 p=0,203	Rho=-0,154 p=0,516	Rho=0,014 p=0,953
<b>B cross laps (ng/mL)</b>	Rho=0,082 p=0,731	Rho=-0,180 p=0,447	Rho=0,311 p=0,182
<b>Остеокалцин (ng/mL)</b>	Rho=0,074 p=0,757	Rho=-0,402 p=0,079	Rho=0,182 p=0,443
<b>Chol (mmol/l)</b>	Rho=0,123 p=0,605	Rho=0,118 p=0,619	Rho=-0,356 p=0,124
<b>TG (mmol/l)</b>	<b>Rho=0,447 p=0,048*</b>	Rho=0,431 p=0,058	Rho=0,030 p=0,901
<b>HDL(mmol/l)</b>	<b>Rho=-0,475 p=0,034*</b>	Rho=-0,126 p=0,597	Rho=-0,029 p=0,904
<b>LDL(mmol/l)</b>	Rho=-0,042 p=0,861	Rho=0,143 p=0,547	Rho=-0,290 p=0,215
<b>Глукоза (mmol/l)</b>	Rho=0,077 p=0,748	Rho=0,094 p=0,695	Rho=-0,362 p=0,117

Алкална фосфатаза, ALP; Холестерол, CHOL; Триглицериди, TG; Липопротеини велике густине (High density lipoprotein), HDL; липопротеин ниске густине (Low density lipoprotein), LDL. интерлеукин, IL (Interleukin).

У групи пацијената лечених ризперидоном постоји статистички значајна негативна корелација IL-17 са мереним вредностима остеокалцина ( $p=0,036$ ).

У групи пацијената лечених клозапином постоји статистички значајна позитивна корелација IL-17 са мереним вредностима TG ( $p=0,019$ ).

Није било других статистички значајних корелација између вредности наведених варијабли и IL-17 у све три наведене групе пацијената (Табела 15).

**Табела 15. Корелација резултата биохемијских анализа и маркера коштаног метаболизма и IL-17 у све три групе пацијената (лечених ризперидоном, клозапином и арипипразолом)**

<i>IL-17</i>	Ризперидон	Клозапин	Арипипразол
<b>25(OHD) витамин (ng/ml)</b>	Rho=-0,137 p=0,566	Rho=0,369 p=0,110	Rho=0,059 p=0,804
<b>Ca (mmol/l)</b>	Rho=-0,036 p=0,880	Rho=0,381 p=0,098	Rho=-0,058 p=0,809
<b>P (mmol/l)</b>	Rho=-0,090 p=0,707	Rho=-0,091 p=0,703	Rho=-0,158 p=0,506
<b>ALP (U/L)</b>	Rho=0,129 p=0,588	Rho=0,054 p=0,822	Rho=0,094 p=0,694
<b>B cross laps (ng/mL)</b>	Rho=0,056 p=0,814	Rho=-0,140 p=0,557	Rho=-0,055 p=0,817
<b>Остеокалцин (ng/mL)</b>	<b>Rho=-0,472 p=0,036*</b>	Rho=-0,292 p=0,212	Rho=0,226 p=0,338
<b>Chol (mmol/l)</b>	Rho=-0,199 p=0,400	Rho=0,415 p=0,069	Rho=-0,048 p=0,840
<b>TG (mmol/l)</b>	Rho=0,011 p=0,963	<b>Rho=0,518 p=0,019*</b>	Rho=-0,030 p=0,901
<b>HDL (mmol/l)</b>	Rho=-0,345 p=0,136	Rho=-0,103 p=0,665	Rho=-0,067 p=0,779
<b>LDL (mmol/l)</b>	Rho=-0,182 p=0,443	Rho=0,416 p=0,068	Rho=0,112 p=0,638
<b>Глукоза (mmol/l)</b>	Rho=0,073 p=0,760	Rho=0,004 p=0,988	Rho=-0,262 p=0,264

Алкална фосфатаза, ALP; Холестерол, CHOL; Триглицериди, TG; Липопротеини велике густине (High density lipoprotein), HDL; липопротеин ниске густине (Low density lipoprotein), LDL. интерлеукин, IL (Interleukin).

### **11.6. Поређење добијених вредности хормона између група пацијената лечених антипсихотицима и према испитаницима у здравој контролној групи (Табела 16)**

Код пацијента лечених рисперидоном у односу на контролну групу ( $p=0.001$ ) и групу пацијената лечених арипипразолом постоји статистички значајно виша вредност у нивоу мерених вредности пролактина ( $p=0.002$ ).

Код пацијента лечених рисперидоном у односу на контролну групу постоји статистички значајно виша вредност РТН хормона ( $p=0.035$ ), али у опсегу референтних вредности.

Код пацијента лечених рисперидоном у односу на контролну групу ( $p=0.007$ ) и групу пацијената лечених арипипразолом постоји статистички значајно виша вредност у нивоу мерених вредности кортизола, али у опсегу референтних вредности ( $p=0.013$ ).

Код пацијената лечених клозапином у односу на контролну групу постоји статистички значајно виша вредност у нивоу мерених вредности кортизола, али у опсегу референтних вредности ( $p=0.042$ ).

Код пацијента лечених рисперидоном у односу на контролну групу ( $p=0.002$ ) и групу пацијената лечених арипипразолом постоји статистички значајно виша вредност у нивоу мерених вредности тестостерона, али у опсегу референтних вредности ( $p=0.014$ ).

Код пацијента лечених арипипразолом према здравој контролној групи постоји статистички значајно нижа вредност у нивоу мерених вредности FT4, али у опсегу референтних вредности.

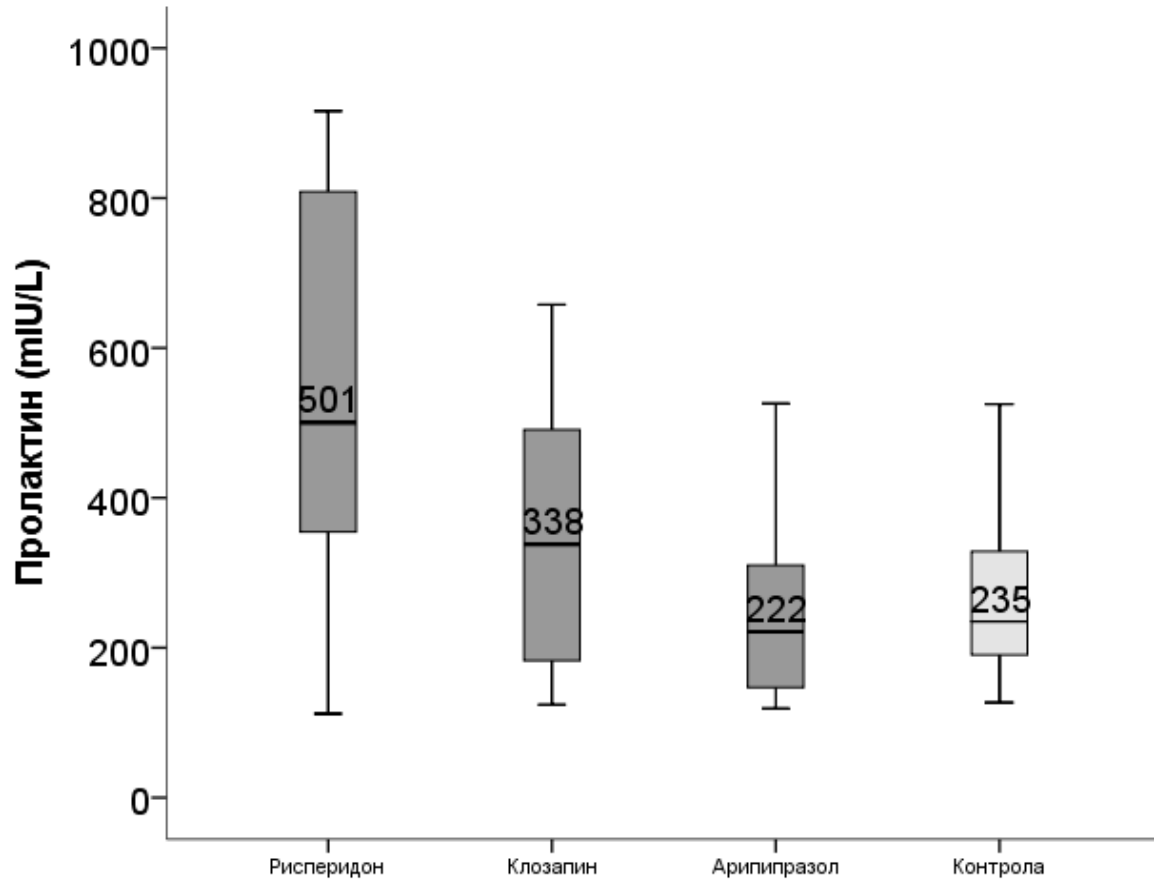
Између датих група испитаника у свим осталим наведеним варијаблама није било других статистички значајних разлика (Табела 16).

**Табела 16. Поређење добијених вредности хормона између група пацијената лечених антипсихотицима и према испитаницима у здравој контролној групи**

	<b>Р</b> (Median или Mean ±SD)	<b>К</b> (Median или Mean ±SD)	<b>А</b> (Median или Mean ±SD)	<b>ЗКГ</b> (Median или Mean ±SD)	<b>ANOVA</b> или <b>Kruskal</b> - <b>Wallis</b>	<b>p<sup>a</sup></b>	<b>p<sup>b</sup></b>	<b>p<sup>c</sup></b>	<b>p<sup>d</sup></b>	<b>p<sup>e</sup></b>	<b>p<sup>f</sup></b>
<b>Прол.</b> (mIU/L)	<b>500,5</b>	338,0	<b>221,5</b>	<b>235,0</b>	<b>0,002**</b>	0,05 0	<b>0,002*</b> *	<b>0,001*</b> **	0,050	0,181	0,579
<b>Инсул.</b> (mIU/L)	8,85	12,29	15,08	16,70	0,094	0,91 4	0,051	0,105	0,072	0,083	0,978
<b>PTH</b> (pg/ml)	<b>34,40</b>	26,35	23,75	<b>24,20</b>	0,257	0,323	0,208	<b>0,035*</b>	0,860	0,409	0,579
<b>Кортиз.</b> (pg/ml)	<b>303,9</b>	212,3	<b>168,2</b>	<b>186,4</b>	<b>0,012</b>	0,204	<b>0,013*</b>	<b>0,007**</b>	0,120	<b>0,042*</b>	0,695
<b>Естрог.</b> (pg/ml)	29,00	28,25	37,35	18,90	0,465	0,829	0,208	0,234	0,482	0,481	0,213
<b>Тестост.</b> (pg/ml)	<b>3,85</b>	1,30	<b>0,76</b>	<b>0,14</b>	<b>0,011</b>	0,152	<b>0,014*</b>	<b>0,002**</b>	0,279	0,130	0,432
<b>FT4</b> (pg/ml)	11,90	11,85	<b>11,70</b>	<b>13,60</b>	0,296	0,808	0,256	0,766	0,449	0,199	<b>0,050*</b>
<b>TSH</b> (mIU/L)	2,35	1,25	1,75	1,50	0,442	0,285	0,176	0,129	0,914	0,924	0,616
<b>Anti</b> <b>TPO</b> (IU/ml)	14,85	3,30	2,10	4,80	0,368	0,428	0,069	0,367	0,566	0,628	0,301

Пролактин, Прол.; Инсулин, Инсул.; Паратиреоидни хормон, PTH; Кортизол, Кортиз.; Естроген, Естрог.; Тестостерон, Тестост.; Слободни тироксин, FT4; Тиреостимулишући хормон, TSH; антитела на тиреоид-специфичну пероксидазу, AntiTPO; Р, рисперидон; К, клозапин; А, арипипразол; ЗКГ, здрава контролна група. p<sup>a</sup>:рисперидон према клозапин групи пацијената; p<sup>b</sup>: рисперидон према арипипразол групи пацијената; p<sup>c</sup>: рисперидон према здравој контролној групи пацијената; p<sup>d</sup>: клозапин према арипипразол групи пацијената; p<sup>e</sup>: клозапин према здравој контролној групи пацијената; p<sup>f</sup>: арипипразол према здравој контролној групи.\*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001





**Графикон 2. Приказ вредности пролактина у испитиваним групама примењених лекова и у контролној групи**

**11.7. Корелација добијених вредности хормона и мерених цитокина у све три групе лечених пацијената (Табела 17, 18, 19, 20, 21)**

Није било статистички значајне разлике између TNF- $\alpha$  и мерених вредности хормона у све три наведене групе лечених пацијената (Табела 17).

**Табела 17. Корелација добијених вредности хормона и TNF- $\alpha$  у све три групе пацијената (лечених рисперидоном, клозапином и арипипразолом)**

<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	Рисперидон	Клозапин	Арипипразол
Пролактин (mIU/L)	Rho=0,178 P=0,452	Rho=-0,061 P=0,799	Rho=-0,093 P=0,698
Инсулин (mIU/L)	Rho=0,223 P=0,345	Rho=0,128 P=0,591	Rho=0,336 P=0,150
PTH (pg/ml)	Rho=0,130 p=0,584	Rho=-0,142 p=0,550	Rho=0,009 p=0,970
Кортизол (pg/ml)	Rho=0,120 p=0,613	Rho=-0,035 p=0,882	Rho=0,284 p=0,225
Естроген (pg/ml)	Rho=0,108 p=0,649	Rho=0,361 p=0,118	Rho=0,086 p=0,717
Тестостерон (pg/ml)	Rho=-0,050 p=0,835	Rho=0,187 p=0,429	Rho=0,086 p=0,717
FT4 (pg/ml)	Rho=-0,094 p=0,693	Rho=-0,166 p=0,483	Rho=-0,250 p=0,288
TSH (mIU/L)	Rho=0,059 p=0,803	Rho=-0,352 p=0,128	Rho=0,247 p=0,294
AntiTPO (IU/ml)	Rho=-0,407 p=0,075	Rho=-0,146 p=0,539	Rho=-0,289 p=0,217

Паратиреоидни хормон, PTH; Слободни тироксин, FT4; Тиреостимулишући хормон, TSH; антитела на тиреоид-специфичну пероксидазу, AntiTPO; Фактор некрозе тумора-алфа, TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor alpha).

У групи пацијената лечених рisperидоном постоји статистички значајна позитивна корелација IL-33 са вредностима мереног кортизол хормона ( $p=0,006$ ).

Није пронађена статистички значајна разлика између мерених вредности хормона и IL-33 у све три наведене групе пацијената (Табела 18).

**Табела 18. Корелација добијених вредности хормона и IL-33 у све три групе пацијената (лечених рisperидоном, клозапином и арипипразолом)**

<i>IL-33</i>	Рisperидон	Клозапин	Арипипразол
Пролактин (mIU/L)	Rho=-0,190 P=0,423	Rho=0,100 P=0,675	Rho=0,149 P=0,531
Инсулин (mIU/L)	Rho=-0,038 P=0,875	R=0,001 P=0,998	Rho=-0,075 P=0,753
PTH (pg/ml)	Rho=0,245 p=0,299	Rho=0,136 p=0,567	Rho=0,096 p=0,686
Кортизол (pg/ml)	<b>Rho=0,593</b> <b>p=0,006**</b>	R=0,402 p=0,079	R=0,302 p=0,196
Естроген (pg/ml)	Rho=0,038 p=0,875	Rho=0,302 p=0,195	Rho=-0,275 p=0,241
Тестостерон (pg/ml)	Rho=0,202 p=0,394	Rho=0,194 p=0,411	Rho=-0,344 p=0,138
FT4 (pg/ml)	Rho=0,164 p=0,490	Rho=0,215 p=0,362	Rho=0,171 p=0,472
TSH (mIU/L)	Rho=-0,191 p=0,420	Rho=-0,383 p=0,095	Rho=0,388 p=0,091
AntiTPO (IU/ml)	Rho=-0,271 p=0,248	Rho=-0,035 p=0,882	Rho=0,028 p=0,905

Паратиреоидни хормон, PTH; Слободни тироксин, FT4; Тиреостимулишући хормон, TSH; антитела на тиреоид-специфичну пероксидазу, AntiTPO; интерлеукин, IL (Interleukin). P, рisperидон; K, клозапин; A, арипипразол.

У групи пацијената лечених рисперином постоји статистички значајна негативна корелација TGF- $\beta$  са мереним вредностима AntiTPO ( $p=0,004$ ).

У групи пацијената лечених клозапином постоји статистички значајна позитивна корелација TGF- $\beta$  са мереним вредностима инсулина ( $p=0,004$ ).

Није било других статистички значајних корелација између мерених вредности наведених хормона и TGF- $\beta$  у све три наведене групе пацијената (Табела 19).

**Табела 19. Корелација добијених вредности хормона и TGF- $\beta$  у све три групе пацијената (лечених рисперином, клозапином и арипипразолом)**

TGF- $\beta$	Рисперион	Клозапин	Арипипразол
Пролактин (mIU/L)	Rho=0,006 P=0,979	Rho=0,373 P=0,105	Rho=0,211 P=0,371
Инсулин (mIU/L)	Rho=0,154 P=0,516	<b>R=0,615</b> <b>P=0,004**</b>	Rho=-0,095 P=0,691
PTH (pg/ml)	Rho=-0,003 p=0,990	Rho=-0,014 p=0,955	Rho=-0,206 p=0,383
Кортизол (pg/ml)	R=0,388 p=0,091	R=0,363 p=0,115	R=0,200 p=0,397
Естроген (pg/ml)	Rho=0,114 p=0,633	Rho=0,210 p=0,375	Rho=-0,352 p=0,128
Тестостерон (pg/ml)	Rho=0,165 p=0,486	Rho=0,084 p=0,726	Rho=-0,156 p=0,510
FT4 (pg/ml)	Rho=0,080 p=0,738	Rho=0,322 p=0,166	Rho=0,285 p=0,223
TSH (mIU/L)	Rho=-0,208 p=0,380	Rho=-0,061 p=0,798	Rho=0,091 p=0,703
AntiTPO (IU/ml)	<b>Rho=-0,609</b> <b>p=0,004**</b>	Rho=0,269 p=0,251	Rho=0,106 p=0,658

Паратиреоидни хормон, PTH; Слободни тироксин, FT4; Тиреостимулишући хормон, TSH; антитела на тиреоид-специфичну пероксидазу, AntiTPO; Трансформишући фактора раста бета, TGF- $\beta$  (Tumor growth Factor beta). P, рисперион; K, клозапин; A, арипипразол.

У групи пацијената лечених респеридоном постоји статистички значајна позитивна корелација IL-10 са мереним вредностима инсулина ( $p=0,006$ ) и статистички значајна негативна корелација са мереним вредностима AntiTPO ( $p=0,013$ ).

Није било других статистички значајних корелација између мерених вредности наведених хормона и IL-10 у све три наведене групе пацијената (Табела 20).

**Табела 20. Корелација добијених вредности хормона и IL-10 у све три групе пацијената (лечених респеридоном, клозапином и арипипразолом)**

<i>IL-10</i>	Респеридон	Клозапин	Арипипразол
Пролактин (mIU/L)	Rho=0,072 p=0,764	Rho=-0,152 p=0,523	Rho=0,217 p=0,357
Инсулин (mIU/L)	<b>Rho=0,595</b> <b>p=0,006**</b>	Rho=0,230 p=0,329	Rho=0,063 p=0,793
PTH (pg/ml)	Rho=-0,023 p=0,925	Rho=-0,285 p=0,223	Rho=-0,081 p=0,735
Кортизол (pg/ml)	Rho=-0,152 p=0,523	Rho=-0,133 p=0,575	Rho=-0,109 p=0,648
Естроген (pg/ml)	Rho=-0,032 p=0,893	Rho=-0,032 p=0,893	Rho=-0,327 p=0,160
Тестостерон (pg/ml)	Rho=-0,114 p=0,632	Rho=0,109 p=0,648	Rho=0,119 p=0,619
FT4 (pg/ml)	Rho=-0,161 p=0,498	Rho=-0,092 p=0,700	Rho=0,068 p=0,775
TSH (mIU/L)	Rho=0,048 p=0,839	Rho=-0,283 p=0,226	Rho=0,328 p=0,158
AntiTPO (IU/ml)	<b>Rho=-0,542</b> <b>p=0,013*</b>	Rho=-0,001 p=0,996	Rho=-0,337 p=0,147

Паратиреоидни хормон, PTH; Слободни тироксин, FT4; Тиреостимулишући хормон, TSH; антитела на тиреоид-специфичну пероксидазу, AntiTPO; интерлеукин, IL (Interleukin). P, респеридон; K, клозапин; A, арипипразол.

У групи пацијената лечених клозапином постоји статистички значајна позитивна корелација IL-17 са мереним вредностима инсулина ( $p=0,034$ ).

Није било других статистички значајних корелација између мерених вредности наведених хормона и IL-17 у све три наведене групе пацијената (Табела 21).

**Табела 21. Корелација добијених вредности хормона и IL-17 у све три групе пацијената (лечених респериодом, клозапином и арипипразолом)**

<i>IL-17</i>	Рисперидон	Клозапин	Арипипразол
Пролактин (mIU/L)	Rho=-0,354 p=0,126	Rho=0,048 p=0,842	Rho=0,232 p=0,325
Инсулин (mIU/L)	Rho=0,177 p=0,455	<b>Rho=0,476</b> <b>p=0,034*</b>	Rho=-0,337 p=0,146
PTH (pg/ml)	Rho=-0,013 p=0,957	Rho=-0,198 p=0,404	Rho=0,045 p=0,849
Кортизол (pg/ml)	Rho=0,199 p=0,401	Rho=0,044 p=0,853	Rho=0,218 p=0,356
Естроген (pg/ml)	Rho=-0,205 p=0,386	Rho=0,321 p=0,167	Rho=0,129 p=0,588
Тестостерон (pg/ml)	Rho=0,234 p=0,320	Rho=-0,036 p=0,879	Rho=0,410 p=0,073
FT4 (pg/ml)	Rho=0,052 p=0,827	Rho=-0,018 p=0,941	Rho=0,166 p=0,483
TSH (mIU/L)	Rho=-0,147 p=0,538	Rho=-0,222 p=0,346	Rho=-0,014 p=0,953
AntiTPO (IU/ml)	Rho=-0,433 p=0,056	Rho=0,273 p=0,244	Rho=-0,210 p=0,374

Паратиреоидни хормон, PTH; Слободни тироксин, FT4; Тиреостимулишући хормон, TSH; антитела на тиреоид-специфичну пероксидазу, AntiTPO; интерлеукин, IL (Interleukin). P, рисперидон; K, клозапин; A, арипипразол.

### **11.8. Поређење добијених вредности мерених остеодензитометријом и вредности након урађених индекса и мерења између група пацијената лечених антипсихотицима и према испитаницима у здравој контролној групи (Табела 22)**

Вредности BMD L1-L4 ( $p=0.010$ ) и Z score L1-L4 ( $p=0.039$ ) су статистички значајно нижих вредности код пацијената лечених арипипразолом у односу на здраве испитанике у контролној групи.

У групи пацијената лечених арипипразолом у поређењу са здравим испитаницима у контролној групи вредност BMI је статистички значајно виших вредности ( $p=0.034$ ).

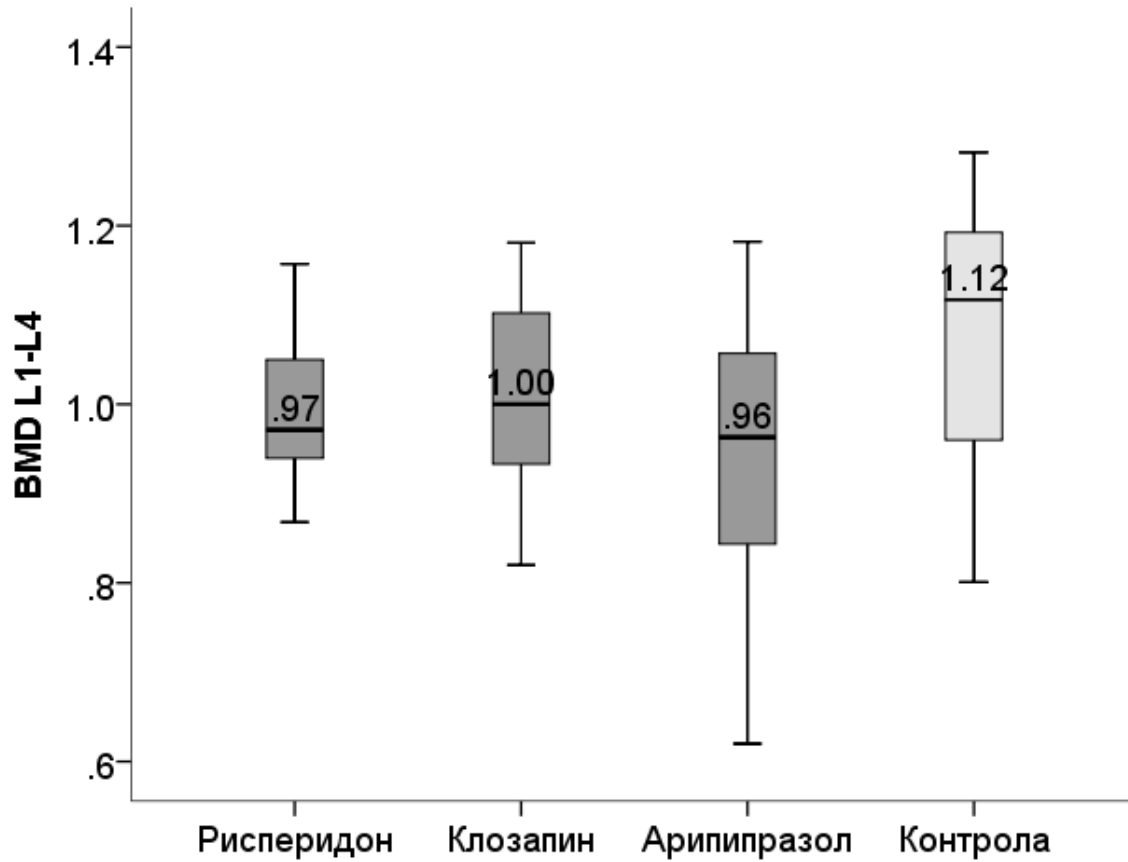
Није било других статистички значајних разлика између група пацијената лечених антипсихотицима и према испитаницима у здравој контролној групи у вредностима мерених остеодензитометријом и вредностима након урађених индекса и мерења (Табела 22).

**Табела 22. Поређење добијених вредности мерених остеодензитометријом и вредности након урађених индекса и мерења између група пацијената лечених антипсихотицима и према испитаницима у здравој контролној групи**

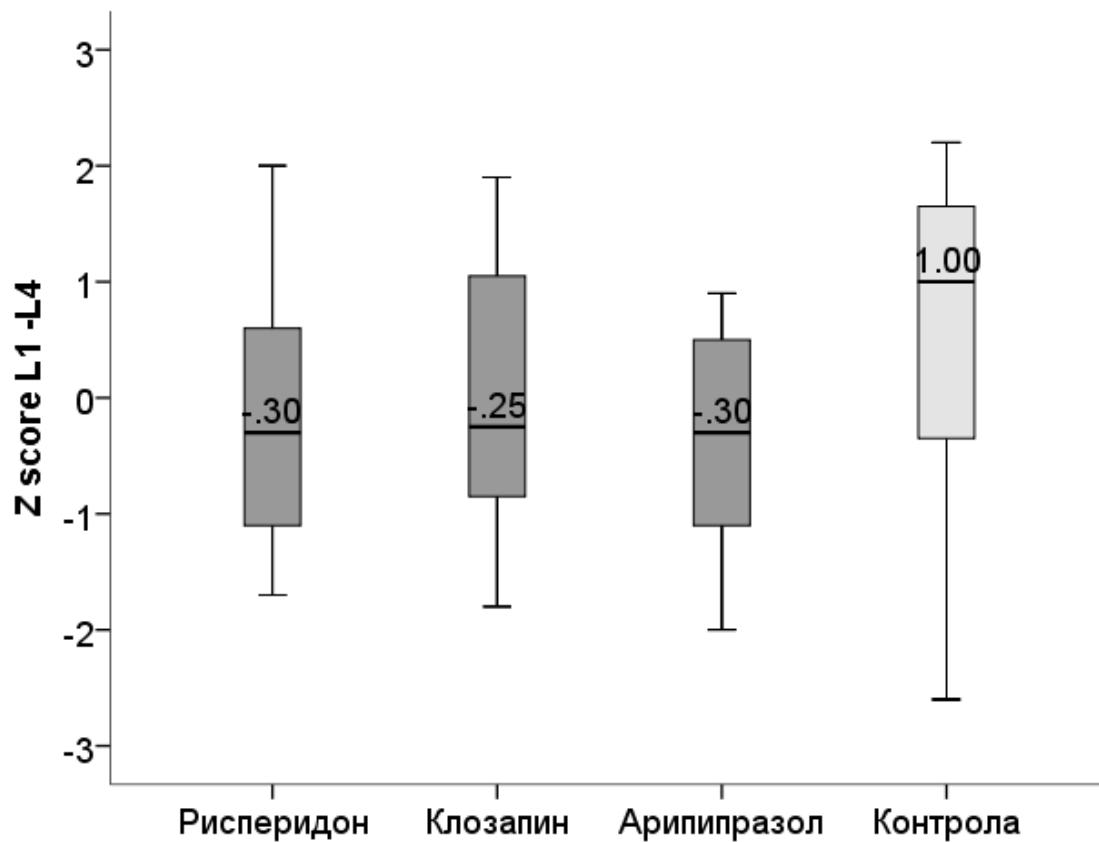
	P (Median или Mean ±SD)	K (Median или Mean± SD)	A (Median или Mean± SD)	ЗКГ (Median или Mean± SD)	ANOVA или Kruskal- Wallis	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>	p <sup>e</sup>	p <sup>f</sup>
SMI	12,04	11,58	12,01	-	0,801	0,825	0,999	-	0,846	-	-
% масног тквива	36,15	40,50	44,00	-	0,095	0,065	0,060	-	0,682	-	-
BMD Neck	0,84	0,83	0,81	0,82	0,981	0,787	0,808	0,675	0,968	0,925	0,839
BMD Total	0,98	0,95	0,95	0,94	0,672	0,262	0,482	0,262	0,892	0,818	0,871
BMD L1-L4	0,97	1,00	<b>0,96</b>	<b>1,12</b>	0,035	0,598	0,365	0,035	0,185	0,072	<b>0,010*</b>
T score L1-L4	0,5	-0,6	-2,0	0,6	0,067	0,174	0,019	0,515	0,119	0,464	0,076
Z score Neck	0,0	-0,1	0,2	-0,3	0,530	0,903	0,118	0,735	0,221	0,871	0,499
Z score Neck total	0,2	0,1	0,5	0,0	0,560	0,725	0,338	0,800	0,168	0,855	0,299
Z score L1 -L4	-0,14	-0,02	<b>-0,47</b>	<b>0,56</b>	0,059	0,989	0,809	0,256	0,623	0,422	<b>0,039</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,97 ±4,54	27,03 ±3,54	<b>28,85</b> <b>±6,20</b>	<b>24,84</b> <b>±3,43</b>	0,060	1,000	0,566	0,456	0,594	0,431	<b>0,034</b> <b>*</b>
HOMA- IR index (mmol/l * mIU/L/2 2.5)	1,96	2,71	3,41	3,40	0,136	0,507	0,045	0,107	0,110	0,250	0,776
WHR (cm)	0,84 ±0,03	0,85 ±0,03	0,85 ±0,03	0,86 ±0,03	0,126	0,247	0,337	0,059	0,404	0,236	0,130

Индекс скелетне мишићне масе, SMI (skeletal muscle mass index); Минерална коштана густина, BMD (Bone mineral density), Индекс телесне масе, BMI (Body Mass Index); Тест инсулинске резистенције, HOMA-IR index (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance); Однос обима кука и струка WHR (Waist-to-hip ratio); P, рисперидон; K, клозапин; A, арипипразол; ЗКГ, здрава контролна група. p<sup>a</sup>: рисперидон према клозапин групи пацијената; p<sup>b</sup>: рисперидон према арипипразол групи пацијената; p<sup>c</sup>: рисперидон према здравој контролној групи пацијената; p<sup>d</sup>: клозапин према арипипразол групи пацијената; p<sup>e</sup>: клозапин према здравој контролној групи пацијената; p<sup>f</sup>: арипипразол према здравој контролној групи. \*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001





Графикон 3. Приказ вредности BMD L1-L4 у испитиваним групама примењених лекова и у контролној групи



**Графикон 4. Приказ вредности Z score L1-L4 у испитиваним групама примењених лекова и у контролној групи**

**11.9. Корелација добијених вредности мерених остеодензитометријом и вредности након урађених индекса и мерења и мерених цитокина у све три групе лечених пацијената (Табела 23, 24, 25, 26, 27)**

У групи пацијената лечених респеридоном постоји статистички значајна позитивна корелација TNF- $\alpha$  са мереним вредностима HOMA-IR index ( $p=0,025$ ).

У групи пацијената лечених клозапином постоји статистички значајна позитивна корелација TNF- $\alpha$  са мереним вредностима BMD Neck ( $p=0,005$ ) и мереним вредностима BMD ( $p=0,001$ ).

Није пронађена статистички значајна разлика између других мерених вредности у наведеним варијаблима и TNF- $\alpha$  у све три наведене групе пацијената (Табела 23).

**Табела 23. Корелација добијених вредности мерених остеодезитометријом и вредности након урађених индекса и мерењаи TNF- $\alpha$  у све три групе пацијената (лечених рисперидоном, клозапином и арипипразолом)**

<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	Рисперидон	Клозапин	Арипипразол
<b>SMI</b>	R=-0,322 P=0,193	R=-0,101 P=0,670	Rho=0,121 P=0,633
<b>% масног ткива</b>	R=-0,187 P=0,457	R=-0,007 P=0,977	Rho=-0,149 P=0,556
<b>BMD Neck</b>	Rho=-0,155 P=0,513	<b>Rho=0,606 P=0,005**</b>	Rho=-0,123 P=0,605
<b>BMD Total</b>	R=0,029 P=0,902	R=0,079 P=0,740	Rho=-0,187 P=0,431
<b>BMD L1-L4</b>	R=-0,090 P=0,706	R=0,356 P=0,123	Rho=-0,015 P=0,950
<b>T score L1-L4</b>	R=-0,301 P=0,511	R=0,669 P=0,147	Rho=0,500 P=0,391
<b>Z score Neck</b>	R=0,076 P=0,751	R=0,129 P=0,587	Rho=-0,136 P=0,580
<b>Z score Neck total</b>	R=0,038 P=0,875	R=0,091 P=0,703	Rho=-0,219 P=0,367
<b>Z score L1 -L4</b>	R=-0,059 P=0,804	R=0,157 P=0,508	Rho=-0,065 P=0,791
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Rho=0,069 P=0,772	<b>Rho=0,685 P=0,001***</b>	Rho=-0,150 P=0,527
<b>HOMA-IR index (mmol/l*mIU/L/22.5)</b>	<b>Rho=0,499 P=0,025*</b>	Rho=0,229 P=0,330	Rho=0,302 P=0,196
<b>WHR (cm)</b>	Rho=-0,171 P=0,470	Rho=0,120 P=0,615	Rho=-0,140 P=0,556

Индекс скелетне мишићне масе, SMI (skeletal muscle mass index); Минерална коштана густина, BMD (Bone mineral density), Индекс телесне масе, BMI (Body Mass Index); Тест инсулинске резистенције, HOMA-IR index (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance); Однос обима кука и струка WHR (Waist-to-hipratio); Фактор некрозе тумора-алфа, TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor alpha).

У групи пацијената лечених клозапином постоји статистички значајна позитивна корелација IL-33 са мереним вредностима ВМІ ( $p=0,003$ ).

Није пронађена статистички значајна разлика између других мерених вредности у наведеним варијаблама и IL-33 у све три наведене групе пацијената (Табела 24).

**Табела 24. Корелација добијених вредности мерених остеодензитометријом и вредности након урађених индекса и мерења IL-33 у све три групе пацијената (лечених рисперидоном, клозапином и арипипразолом)**

<i>IL-33</i>	Рисперидон	Клозапин	Арипипразол
<b>SMI</b>	R=-0,206 P=0,413	R=0,345 P=0,137	R=-0,233 P=0,353
<b>% масног ткива</b>	R=-0,307 P=0,215	R=0,318 P=0,172	R=-0,113 P=0,655
<b>BMD Neck</b>	R=-0,374 P=0,104	R=0,232 P=0,324	R=0,109 P=0,647
<b>BMD Total</b>	R=-0,415 P=0,069	R=0,219 P=0,354	R=0,159 P=0,504
<b>BMD L1-L4</b>	R=-0,368 P=0,111	R=-0,191 P=0,419	R=0,206 P=0,383
<b>T score L1-L4</b>	R=-0,179 P=0,701	R=-0,526 P=0,284	R=0,220 P=0,722
<b>Z score Neck</b>	R=-0,191 P=0,419	R=0,119 P=0,617	R=0,164 P=0,503
<b>Z score Neck total</b>	R=-0,208 P=0,379	R=0,125 P=0,600	R=0,311 P=0,195
<b>Z score L1 -L4</b>	R=-0,213 P=0,366	R=-0,246 P=0,296	R=0,409 P=0,082
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Rho=-0,001P=0,997	<b>R=0,623 P=0,003**</b>	R=-0,129 P=0,588
<b>HOMA-IR index (mmol/l*mIU/L/22.5)</b>	Rho=0,120 P=0,615	Rho=0,012 P=0,960	Rho=-0,108 P=0,649
<b>WHR (cm)</b>	Rho=0,333 P=0,152	Rho=0,172 P=0,581	Rho=-0,247 P=0,294

Индекс скелетне мишићне масе, SMI (skeletal muscle mass index); Минерална коштана густина, BMD (Bone mineral density), Индекс телесне масе, ВМІ (Body Mass Index); Тест инсулинске резистенције, HOMA-IR index (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance); Однос обима кука и струка WHR (Waist-to-hip ratio); интерлеукин, IL (Interleukin).

У групи пацијената лечених клозапином постоји статистички значајна позитивна корелација TGF- $\beta$  са мереним вредностима BMD Total ( $p=0,015$ ) и мереним вредностима HOMA-IR index ( $p=0,002$ ).

Није пронађена статистички значајна разлика између других мерених вредности у наведеним варијаблама и TGF- $\beta$  у све три наведене групе пацијената (Табела 25).

**Табела 25. Корелација добијених вредности мерених остеодензитометријом и вредности након урађених индекса и мерењаи TGF- $\beta$  у све три групе пацијената (лечених рисперидоном, клозапином и арипипразолом)**

<i>TGF-<math>\beta</math></i>	Рисперидон	Клозапин	Арипипразол
<b>SMI</b>	Rho=0,095 P=0,708	Rho=0,096 P=0,686	Rho=0,090 P=0,723
<b>% масног ткива</b>	R=0,088 P=0,730	R=0,379 P=0,100	R=-0,439 P=0,069
<b>BMD Neck</b>	R=-0,147 P=0,535	R=0,428 P=0,060	R=0,215 P=0,362
<b>BMD Total</b>	R=-0,096 P=0,687	<b>R=0,537 P=0,015*</b>	R=0,247 P=0,293
<b>BMD L1-L4</b>	R=0,037 P=0,877	R=-0,092 P=0,699	R=0,287 P=0,220
<b>T score L1-L4</b>	R=-0,173 P=0,711	R=-0,240 P=0,646	R=-0,013 P=0,983
<b>Z score Neck</b>	R=-0,091 P=0,701	R=0,263 P=0,262	R=0,161 P=0,509
<b>Z score Neck total</b>	R=-0,023 P=0,922	R=0,369 P=0,110	R=0,271 P=0,262
<b>Z score L1 -L4</b>	R=0,011 P=0,962	R=-0,353 P=0,127	R=0,384 P=0,104
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	R=0,031 P=0,897	R=0,307 P=0,188	R=-0,302 P=0,196
<b>HOMA-IR index (mmol/l*mIU/L/22.5)</b>	Rho=0,310 P=0,184	<b>Rho=0,654 P=0,002**</b>	Rho=-0,157 P=0,508
<b>WHR (cm)</b>	Rho=-0,347 P=0,134	Rho=0,105 P=0,565	Rho=-0,151 P=0,526

Индекс скелетне мишићне масе, SMI (skeletal muscle mass index); Минерална коштана густина, BMD (Bone mineral density), Индекс телесне масе, BMI (Body Mass Index); Тест инсулинске резистенције, HOMA-IR index (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance); Однос обима кука и струка WHR (Waist-to-hip ratio); трансформишући фактора раста бета, TGF- $\beta$  (Tumor growth Factor beta).

У групи пацијената лечених респеридоном постоји статистички значајна позитивна корелација IL-10 са мереним вредностима HOMA-IR index ( $p=0,004$ ).

У групи пацијената лечених клозапином постоји статистички значајна позитивна корелација IL-10 са мереним вредностима BMD Neck ( $p=0,009$ ).

У групи пацијената лечених арипипразом постоји статистички значајна негативна корелација IL-10 са мереним вредностима % масног ткива ( $p=0,043$ ).

Није пронађена статистички значајна разлика између других мерених вредности у наведеним варијаблама и IL-10 у све три наведене групе пацијената (Табела 26).

**Табела 26. Корелација добијених вредности мерених остеодезитометријом и вредности након урађених индекса и мерења и IL-10 у све три групе пацијената (лечених респеридоном, клозапином и арипипразолом)**

<i>IL-10</i>	Респеридон	Клозапин	Арипипразол
<b>SMI</b>	Rho=0,367 $p=0,134$	Rho=0,232 $p=0,324$	Rho=0,224 $p=0,371$
<b>% масног ткива</b>	Rho=-0,253 $p=0,312$	Rho=0,061 $p=0,797$	<b>Rho=-0,481 <math>p=0,043</math></b>
<b>BMD Neck</b>	Rho=-0,090 $p=0,706$	<b>Rho=0,565 <math>p=0,009^{**}</math></b>	Rho=0,044 $p=0,852$
<b>BMD Total</b>	Rho=0,067 $p=0,780$	Rho=0,361 $p=0,118$	Rho=0,033 $p=0,890$
<b>BMD L1-L4</b>	Rho=0,072 $p=0,763$	Rho=0,176 $p=0,457$	Rho=0,122 $p=0,609$
<b>T score L1-L4</b>	Rho=-0,490 $p=0,264$	Rho=-0,001 $p=1,000$	Rho=0,000 $p=1,000$
<b>Z score Neck</b>	Rho=-0,258 $p=0,272$	Rho=0,412 $p=0,071$	Rho=-0,096 $p=0,696$
<b>Z score Neck total</b>	Rho=-0,065 $p=0,786$	Rho=0,388 $p=0,091$	Rho=-0,049 $p=0,842$
<b>Z score L1 -L4</b>	Rho=-0,080 $p=0,736$	Rho=-0,087 $p=0,715$	Rho=-0,026 $p=0,914$
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Rho=0,185 $p=0,435$	Rho=0,393 $p=0,087$	Rho=-0,306 $p=0,189$
<b>HOMA-IR index (mmol/l*mIU/L/22.5)</b>	<b>Rho=0,615 <math>p=0,004^{**}</math></b>	Rho=0,274 $p=0,243$	Rho=-0,018 $p=0,940$
<b>WHR (cm)</b>	R=-0,233 $p=0,323$	R=0,068 $p=0,776$	R=0,058 $p=0,808$

Индекс скелетне мишићне масе, SMI (skeletal muscle mass index); Минерална коштана густина, BMD (Bone mineral density), Индекс телесне масе, BMI (Body Mass Index); Тест инсулинске резистенције, HOMA-IR index (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance); Однос обима кука и струка WHR (Waist-to-hip ratio); интерлеукин, IL (Interleukin).

У групи пацијената лечених респеридоном постоји статистички значајна позитивна корелација IL-17 са мереним вредностима SMI ( $p=0,048$ ). У групи пацијената лечених клозапином постоји статистички значајна позитивна корелација IL-17 са мереним вредностима BMD Neck ( $p=0,025$ ), BMD Total ( $p=0,013$ ), Z score Neck total ( $p=0,024$ ) и са HOMA-IR index ( $p=0,030$ ).

У групи пацијената лечених арипипразом постоји статистички значајна негативна корелација IL-17 са мереним вредностима BMI ( $p=0,020$ ).

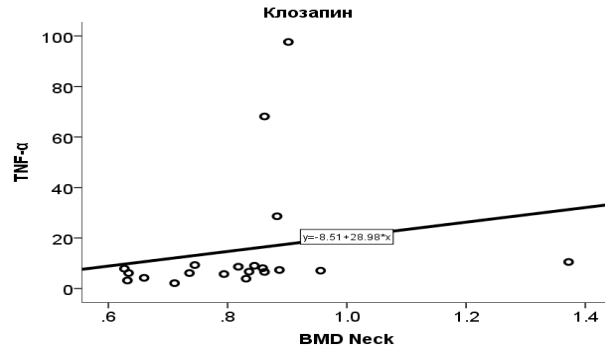
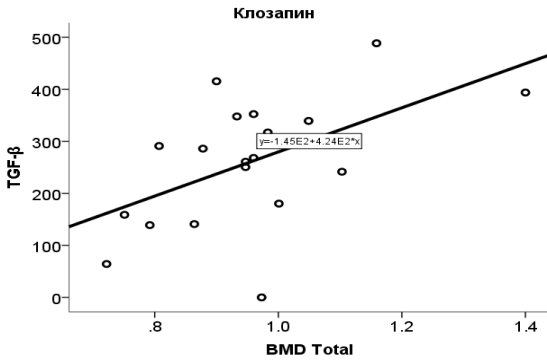
Није пронађена статистички значајна разлика између других мерених вредности у наведеним варијаблима и IL-17 у све три наведене групе пацијената (Табела 27).

**Табела 27. Корелација добијених вредности мерених остеодензитометријом и вредности након урађених индекса и мерења и IL-17 у све три групе пацијената (лечених респеридоном, клозапином и арипипразолом)**

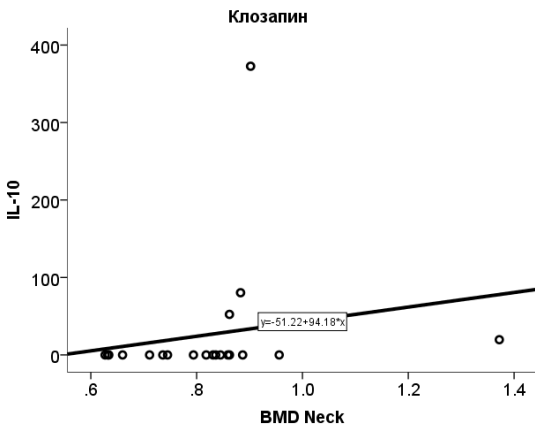
<i>IL-17</i>	Респеридон	Клозапин	Арипипразол
<b>SMI</b>	<b>Rho=0,472 p=0,048*</b>	Rho=0,048 p=0,842	Rho=0,043 p=0,864
<b>% масног ткива</b>	Rho=0,031 p=0,904	Rho=0,215 p=0,362	Rho=-0,331 p=0,179
<b>BMD Neck</b>	Rho=0,144 p=0,545	<b>Rho=0,500 p=0,025*</b>	Rho=-0,040 p=0,864
<b>BMD Total</b>	Rho=-0,021 p=0,929	<b>Rho=0,545 p=0,013*</b>	Rho=-0,139 p=0,559
<b>BMD L1-L4</b>	Rho=-0,043 p=0,856	Rho=0,064 p=0,790	Rho=-0,024 p=0,921
<b>T score L1-L4</b>	Rho=-0,187 p=0,688	Rho=-0,412 p=-0,062	Rho=-0,158 p=-0,512
<b>Z score Neck</b>	Rho=-0,050 p=0,802	Rho=0,394 p=0,085	Rho=-0,239 p=0,324
<b>Z score Neck total</b>	Rho=-0,206 p=0,384	<b>Rho=0,501 p=0,024*</b>	Rho=-0,361 p=0,129
<b>Z score L1 -L4</b>	Rho=0,086 p=0,720	Rho=-0,181 p=0,445	Rho=-0,338 p=0,157
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Rho=0,074 p=0,757	Rho=0,206 p=0,383	<b>Rho=-0,514 p=0,020*</b>
<b>HOMA-IR index (mmol/l*mIU/L/22.5)</b>	Rho=0,085 p=0,723	<b>Rho=0,485 p=0,030*</b>	Rho=-0,352 p=0,128
<b>WHR (cm)</b>	R=-0,243 p=0,302	R=0,186 p=0,433	R=-0,283 p=0,227

Индекс скелетне мишићне масе, SMI (skeletal muscle mass index); Минерална коштана густина, BMD (Bone mineral density), Индекс телесне масе, BMI (Body Mass Index); Тест инсулинске резистенције, HOMA-IR index (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance); Однос обима кука и струка WHR (Waist-to-hip ratio); интерлеукин, IL (Interleukin);

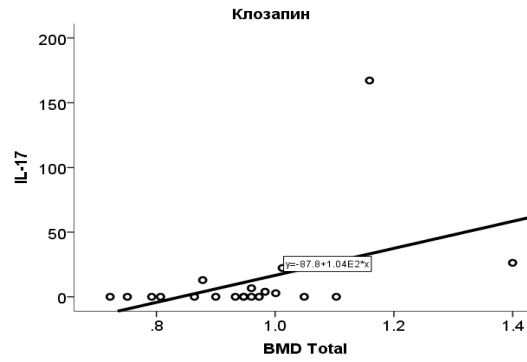
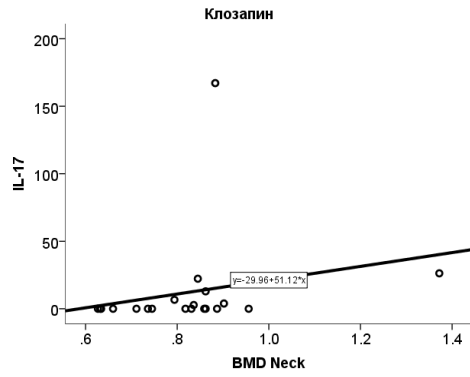




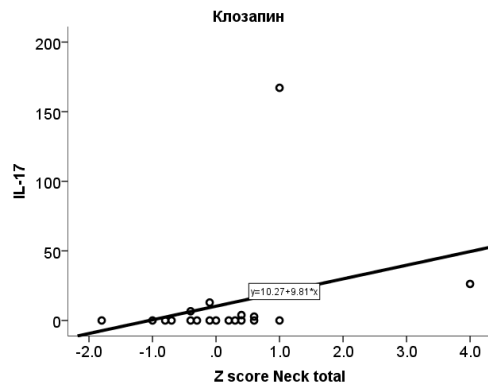
**Графикон 5 и 6. Повезаност између TGF-beta и вредности BMD Total; повезанот између TNF-alpha и BMD Neck у клозапином лечених пацијената**



**Графикон 7. Повезаност између IL-10 и вредности BMD Neck у клозапином лечених пацијената**



**Графикон 8 и 9. Повезаност између IL-17 и BMD Neck; повезаност између IL-17 и BMD Total у клозапином лечених пацијената**



**Графикон 10. Повезаност између IL-17 и Z score Neck Total у клозапином лечених пацијената**

#### **11.10. Поређење концентрације мерених вредности цитокина између група пацијената лечених антипсихотицима и према испитаницима у здравој контролној групи**

Студија је рађена у стабилној фази схизофреније. Резултати измерених вредности концентрација цитокина упоређени су унутар сваке од испитиваних група (Табела 28).

У групи пацијената лечених рисперидоном у поређењу са испитаницима у контролној групи утврђена је статистички значајно виша вредност концентрације TNF- $\alpha$  ( $p=0,008$ ), али је у опсегу референтних вредности.

Такође, у групи пацијената лечених рисперидоном у поређењу са испитаницима у контролној групи утврђена је статистички значајно нижа вредност TGF- $\beta$  ( $p=0,018$ ).

Није било других статистички значајних разлика у мереним вредностима концентрације цитокина између група пацијената лечених антипсихотицима и према испитаницима у здравој контролној групи (Табела 28).

**Табела 28. Поређење концентрације мерених вредности цитокина између група пацијената лечених антипсихотичима и према испитаницима у здравој контролној групи**

	P (Median или Mean± SD)	K (Median или Mean± SD)	A (Median или Mean± SD)	ЗКГ (Median)	ANOVA или Kruskal- Wallis	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>	p <sup>e</sup>	p <sup>f</sup>
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	<b>7,14</b>	7,20	7,22	<b>4,50</b>	0,024	0,695	0,935	<b>0,008**</b>	0,561	0,037	0,009
IL-33 (pg/ml)	79,14	84,83	72,67	82,50	0,660	0,914	0,310	0,507	0,256	0,871	0,499
TGF- $\beta$ (pg/ml)	<b>210,5</b> <b>±113,5</b>	275,1 <b>±106,1</b>	266,9 <b>±117,7</b>	<b>303,6</b> <b>±102,4</b>	0,032	0,237	0,334	<b>0,018*</b>	0,997	0,680	0,552
IL-10 (pg/ml)	<b>0</b>	0	0	2,16	0,148	0,908	0,127	0,099	0,127	0,081	0,792
IL-17 (pg/ml)	<b>0</b>	0	0	1,19	0,815	0,779	0,625	0,554	0,514	0,383	0,906

Фактор некрозе тумора-алфа, TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor alpha); интерлеукин, IL (Interleukin); трансформишући фактора раста бета, TGF- $\beta$  (Tumor growth Factor beta). P, рисперидон; K, клозапин; A, арипипразол; ЗКГ, здрава контролна група. p<sup>a</sup>: рисперидон према клозапин групи пацијената; p<sup>b</sup>: рисперидон према арипипразол групи пацијената; p<sup>c</sup>: рисперидон према здравој контролној групи пацијената; p<sup>d</sup>: клозапин према арипипразол групи пацијената; p<sup>e</sup>: клозапин према здравој контролној групи пацијената; p<sup>f</sup>: арипипразол према здравој контролној групи. \*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001

**11.11. Поређење односа цитокина TGF- $\beta$ /IL-33, TGF- $\beta$ /TNF- $\alpha$  и IL-33/TNF- $\alpha$  између група пацијената лечених антипсихотицима и према испитаницима у здравој контролној групи**

Однос антиинфламаторних цитокина и проинфламаторних цитокина (TGF- $\beta$ /IL-33 и TGF- $\beta$ /TNF- $\alpha$ ) и међусобни однос проинфламаторних цитокина (IL-33/TNF- $\alpha$ ) дали су следеће резултате (Табела 29). Статистички значајна разлика у односу TGF- $\beta$ /IL-33 ( $p=0,001$ ) и у односу TGF- $\beta$ /TNF- $\alpha$  ( $p=0,000$ ) је у групи пацијената лечених респеридоном у поређењу са здравом контролном групом. У свим осталим поређењима према датим групама и односу ових цитокина није било статистички значајних разлика (Табела 29).

**Табела 29. Поређење односа цитокина TGF- $\beta$ /IL-33, TGF- $\beta$ /TNF- $\alpha$  и IL-33/TNF- $\alpha$  између група пацијената лечених антипсихотицима и према испитаницима у здравој контролној групи**

	P (Median)	K (Median)	A (Median)	ЗКГ (Median)	ANOVA или Kruskal- Wallis	$p^a$	$p^b$	$p^c$	$p^d$	$p^e$	$p^f$
TGF- $\beta$ / IL-33 (pg/ml)	<b>0,95</b>	3,39	3,59	<b>4,16</b>	0,003	0,040	0,011	<b>0,001***</b>	0,365	0,062	0,160
TGF- $\beta$ / TNF- $\alpha$ (pg/ml)	<b>21,23</b>	34,20	23,01	<b>66,96</b>	0,001	0,013	0,302	<b>0,000***</b>	0,457	0,031	0,009
IL-33/ TNF- $\alpha$ (pg/ml)	9,88	9,34	8,34	18,94	0,110	0,978	0,204	0,110	0,262	0,152	0,032

Фактор некрозе тумора-алфа, TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor alpha); интерлеукин, IL (Interleukin); трансформишући фактора раста бета, TGF- $\beta$  (Tumor growth Factor beta). P, респеридон; K, клозапин; A, арипипразол; ЗКГ, здрава контролна група.  $p^a$ : респеридон према клозапин групи пацијената;  $p^b$ : респеридон према арипипразол групи пацијената;  $p^c$ : респеридон према здравој контролној групи пацијената;  $p^d$ : клозапин према арипипразол групи пацијената;  $p^e$ : клозапин према здравој контролној групи пацијената;  $p^f$ : арипипразол према здравој контролној групи. \* $p<0.05$ ; \*\* $p<0.01$ ; \*\*\* $p<0.001$

## 12. ДИСКУСИЈА

Ова студија је конципирана као покушај да се разјасне могући механизми ефеката примене различитих антипсихотика на коштани метаболизам пацијената са схизофренијом у ремисији.

Због специфичне природе обољења схизофреније као менталног поремећаја, а у смислу губитка воље, иницијативе, последично измена у хигијенско-дијететском режиму, пушачким навикама и смањеној физичкој активности, очекивано је да су ови пацијенти у већем ризику за настанак и развој остеопорозе. При примени антипсихотика опсервирају се измене коштаног метаболизма пацијената са схизофренијом. Један од начина деловања је путем неуротрансмисивних система, путем којих антипсихотици остварују своје дејство, иницирајући метаболичке измене у костима (177). Метаболички синдром и системска инфламација, који се одигравају при примени антипсихотика, а чему потпомаже и стил живота ових пацијената, такође могу утицати на коштани метаболизам (178). На крају али не мање значајан механизам је посредством имунских измена како на остеокласте, тако и на остеобласте, јер зна се да коштани метаболизам моделира у интеракција са имунским системом, а познато је да антипсихотици могу да мењају цитокински профил пацијената са схизофренијом и на тај начин могу да остваре промене у минералној коштаној густини (179).

### **Поређење скала клиничке процене по групама лечених пацијената оболелих од схизофреније**

Код свих пацијената оболелих од схизофреније у овој студији спроведена су тестирања помоћу скала клиничке процене. Резултати у нашем раду указују на статистички значајну разлику у AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) скали клиничке процене код пацијената лечених рисперидоном према групи пацијената лечених клозапином. У досадашњим студијама указано је на екстрапирамидна нежељена дејства рисперидона, као и на у том погледу безбеднију примену другог атипичног антипсихотика (180, 181).

### **Корелација скала клиничке процене са цитокинима у групама лечених пацијената оболелих од схизофреније**

Корелације скала клиничке процене са цитокинима у датим групама, рисперидоном, клозапином и арипипразолом, лечених пацијената у нашој студији указали су на следеће.

#### **TNF- $\alpha$**

У арипипразолом лечених пацијената TNF- $\alpha$  је значајно позитивно корелирао са свим субскалама PANSS скале у нашој студији. Резултати у доступној литератури показали су да је смањење нивоа TNF- $\alpha$  пре и после третмана код прве епизоде схизофреније и касније током праћења болести било позитивно повезано са PANSS негативним симптомима (182). Позитивна корелација нивоа TNF- $\alpha$  са PANSS негативним симптомима код хроничних пацијената оболелих од схизофреније указана је у још једној од студија (183).

### **IL-33**

У овом раду у групи пацијената лечених рisperидоном, IL-33 је значајно позитивно корелирао са PANSS укупним скором и PANSS негативном субскалом. Значајна повезаност између когниције код пацијената са шизофренијом и нивоа IL-33 и растворљивог облика IL-33 рецептора (sST2) описана је у другој студији (184). Негативна корелација IL-33 са AIMS скалом пронађена је у групи пацијената лечених арипипразолом у нашем раду. Досадашња литература сугерише да је арипипразол атипични антипсихотик код којег се најчешће јавља прикривена дискинезија (Covert dyskinesia (CD)) иако припада групи атипичних антипсихотика, где ове симптоме не очекујемо. Прикривена дискинезија је облик тардивне дискинезије (185). Друге студије пак описују да арипипразол може бити обећавајући третман за клиничаре који разматрају промену лека код психотичних пацијената са тардивном дискинезијом, како би се симптоми исте кориговали, смањили (186). Повезаност цитокина IL-33 са поменутом скалом арипипразолом лечених пацијената је пронађена у доступној литератури.

### **TGF-β**

У групи пацијената лечених арипипразолом TGF-β је значајно позитивно корелирао са EQ-5D-5L скалом код наших испитаника. Неке од студија указале су да применом ове скале у клиничкој процени су могли да прате ефективност терапије и промену исте код пацијената лечених рisperидоном и клозапином (187, 188). У нашој студији у групи пацијената лечених клозапином, TGF-β је значајно позитивно корелирао са PANSS негативном субскалом. Сличне резултате даје студија у којој је TGF-β у значајној позитивној корелацији са PANSS укупном скалом (188).

### **IL-17**

Значајно позитивна корелација између IL-17 и свих субскала PANSS скале је у арипипразолом лечених пацијената у овој студији. Да је овај цитокин у позитивној корелацији са PANSS укупном субскалом указала је још једна студија (189).

### **Поређење витамина D, ALP, HDL и гликемије између група пацијената лечених антипсихотицима и према испитаницима у здравој контролној групи**

Антипсихотици доводећи до повећања телесне тежине, дислипидемије, развоја дијабетеса тип 2, високог крвног притиска, могу изазвати метаболички синдром (MetS), ризик за кардиоваскуларне болести и остеопорозу. Антипсихотици дубоко ометају хомеостазу глукозе и липида делујући углавном на хипоталамус, јетру, β-ћелије панкреаса, масно ткиво и скелетне мишиће. Њихово деловање на хипоталамичке центре преко рецептора допамина, серотонина, ацетилхолина и хистамина утиче на активност неуропептида и 5' АМП-активирана протеин киназа (АМПК), стварајући на тај начин супрафизиолошки симпатички одлив који повећава нивое глукагона и производње глукозе у јетри. Уз то дешавају се промену у лучењу инсулина, поремећај у метаболизму липида, таложење масти у јетри и масном ткиву и инсулинска резистенција. У клиничкој пракси долази се до сазнања да су оланзапин и клозапин повезани са највећим ризиком од метаболичног синдрома, док кветиапин, рisperидон, асенапин и амисулприд изазивају умерене промене. Нови атипични

антипсихотици као што су зипрасидон, лурасидон и делимични агонист арипипразол код пацијената остварују мање нежељених ефеката на метаболички профил у току лечења (190).

У нашој студији у пацијената лечених рисперидоном добијене су најниже мерене вредности витамина D. Указали смо на статистички значајно ниже вредности витамина D у групи рисперидоном лечених пацијената према арипипразол групи и здравој контролној групи и у групи пацијената на клозапину према арипипразол групи лечених пацијената. Доступна литература је указала да код пацијената са схизофренијом лечених рисперидоном постоји висока преваленција ниског нивоа витамина D (191). Следећа студија у којој су мерили ниво витамина D код пацијената оболелих од схизофреније, а на терапији клозапином, указала је на значајну повезаност нижих вредности мереног витамина и поменутог антипсихотика (192).

У рисперидон групи лечених пацијената забележене су статистички значајно више вредности алкалне фосфатазе у опсегу референтних вредности код наших испитаника. Студија у којој је испитана повезаност метаболичког синдрома и поремећаја функције јетре након једне године примене антипсихотика указала је да је код оних који су лечени рисперидоном вредност ALP повишена (193).

У нашој студији, статистички значајне разлике у вредностима HDL холестерола (ниже) и нивоа глукозе (више, али у опсегу референтних вредности) биле су код пацијената лечених клозапином у односу на контролну групу. Праћење метаболичких параметара у једној студији код пацијената на терапији клозапином и антипсихотикима у облику ињекције дугог дејства сугерисало је да је прва група пацијената у већем ризику од развоја метаболичког синдрома (194). Терапија антипсихотикима утиче на поремећаје липида и гликорегулације, као и на промене расположења код пацијената са схизофренијом (195). Анализирајући метаболичке поремећаје као последицу употребе антипсихотика, једна студија је показала да су пацијенти лечени оланзапином и клозапином имали лошији профил, за разлику од пацијената лечених арипипразолом, брекспипразолом, карипразином, луразидоном и зипрасидоном (196). Ниво ХДЛ холестерола код гојазних пацијената са схизофренијом разликовао се у зависности од антипсихотика којим су лечени (197). Једна студија испитала је повезаност обима струка и кука, индекса телесне масе, крвног притиска, а у лабораторијским анализама триглицериде, HDL, глукозу, код пацијената лечених рисперидоном и оланзапином. Указала је на статистички значајну разлику у свим варијаблама, осим у обиму кука и струка и глукозе у пацијената лечених рисперидоном (198).

### **Повезаност витамина D, HDL, LDL, TG, остеокалцина и гликемије са цитокинима у групама лечених пацијената**

У наших пацијената лечених рисперидоном TNF- $\alpha$  је значајно позитивно корелирао са мереним вредностима глукозе. У следећој студији мерене концентрације IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  статистички значајно су биле повишене код схизофреније. Уједно вредности мерене глукозе и инсулин, такође су били статистички значајно повишени код схизофреније (199). У доступној литератури нисмо наишли на пацијенте лечене рисперидоном и корелације са наведеним цитокином и испитиваном варијаблом. Недавна студију која је обухватила иситивање пацијената лечених клозапином указала је на статистички значајно повишене вредности BMI, глукозе и проинфламаторних цитокина (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ). Код тих



пацијената већа дневна доза клозапина била је повезана са вишим нивоима проинфламаторних цитокина IL-1 $\beta$  и IL-6, а примећена је значајна позитивна корелација између нивоа глукозе у крви и проинфламаторних цитокина IL-6 и TNF- $\alpha$  (200).

Многе студије до сада указале су на повезаност између недостатка витамина D и схизофреније (201). Описиван је утицај схизофреније, стил живота тих пацијената и антипсихотика на хиповитаминозу D, али и да његове ниже вредности утичу неповољно на схизофренију или се чак и доводе у везу као један од узрока исте. Тако недавне студије сугеришу потенцијалну улогу витамина D у развоју схизофреније. Неонатални витамин D статус је повезан са ризиком од развоја схизофреније у каснијој животној доби уз појаву гојазности, инсулинске резистенције, дијабетеса, хиперлипидемије и кардиоваскуларних обољења, која се обично примећују код пацијената са схизофренијом. Установљено је да је недостатак витамина D повезан са овим метаболичким променама. Предпоставка је да је биолошки механизам повезан са деловањем витамина D на регулацију инфламаторних и имунолошких процеса одговоран за испољавање клиничких симптома и одговора на лечење схизофреније (202).

У складу са резултатима из литературе увидели смо да витамин D има регулаторни ефекат на инфламаторни систем, који се мења и постаје нефункционалан у схизофренији. Испитивана је повезаност између нивоа витамина D у серуму, инфламаторног статуса и тежине симптома схизофреније у пацијената лечених клозапином. Анализирани су серумски нивои витамина D и цитокина (IL-4, IL-6, IL-10, и TNF- $\alpha$ ) и процењена је повезаност између биохемијских и клиничких мерења. Њих 82% испитаника су имали недовољан ниво витамина D. Постојала је значајна инверзна корелација између серумског витамина D и нивоа IL-6. Ови резултати сугеришу да су код пацијената са схизофренијом који су лечени клозапином, виши нивои витамина D повезани са нижим нивоима проинфламаторног цитокина IL-6 у серуму (203).

Са друге стране утицај широко примењиваних антипсихотика арипипразол, амисулприд, оланзапин и палиперидон на метаболизам витамина ин виво је још увек нејасан. Једно истраживање где су укључени пацијенти са схизофренијом, потом подељени у 5 група према антипсихотику којим су лечени и једна група без терапије (група арипипразол, група амисулприд, група оланзапин, група палиперидон, група без лека) издрава контролна група, мерило јеконцентрације витамина A/D/E. У поређењу са здравим контролама, нађене су значајно ниже концентрације витамина D и E у групи која није узимала лекове. То може сугерисати да је хиповитаминоза повезана са самом схизофренијом. Са друге стране указано је да арипипразол може утицати на концентрацију витамина D ин виво, статистички позитивна корелација између концентрација арипипразола и концентрације витамина D је уочена. Арипипразол може потенцијално користити пацијентима кроз побољшање њиховог витамина D статуса ин виво (204).

Да витамин D има своју улогу у имунском систему потврдиле су као што видимо многе студије. У току обољења попут схизофреније, неки од путева деловања цитокина могу бити подложни промени. Витамин D промовише Th2 и Трег диференцијацију, а не Th1 и

Th17 проинфламаторне лимфоците и инхибира диференцијацију Б ћелија, ометајући тако производњу антитела од стране плазма ћелија (205).

У нашој студији у ризперидоном лечених пацијената ИЛ-33 је значајно негативно корелирао са вредностима мереног витамина D, а значајно позитивна корелација са вредностима глукозе.

У доступној литератури пронашли смо да ИЛ-33 представља важан цитокин који штити кости и може бити од терапијске користи у лечењу ресорпције кости (206). Витамин D и сигнални путеви ИЛ-33/ST2 су блиско укључени у ремоделирање костију. Производња анти-остеокластогених цитокина, на пример, ИЛ-4 и ИЛ-10, подстичу ИЛ-33 и витамин D, који су стимулатори и регулаторних и Th2 ћелија. ИЛ-33, заједно са другим Th2 цитокинима, помера диференцијацију прекурсора остеокласта ка макрофагним и дендритичним ћелијама и инхибира активатор рецептора нуклеарног фактора капа-Б лиганда (РАНКЛ) индуковану остеокластогенезу регулацијом експресије анти-остеокластичних гена. Међутим, док су заштитне функције витамина D у остеопорози дефинитивно утврђене, укупан ефекат ИЛ-33 на хомеостазу костију је још увек контроверзан. Нови докази указују на функционалну везу између витамина D и осовине ИЛ-33/ST2, која делује кроз хормонске утицаје и ефекте посредоване имунитетом, као и ћелијске и метаболичке функције (207).

Досадашња литература је указала да код гојазних појединаца долази до промене равнотеже између проинфламаторних (Thelper 1 и Thelper 17 lymphocytes) и антиинфламаторних (Thelper 2 and regulatory T lymphocytes) CD4 + ћелија. Код оних који имају прекомерну телесну тежину, а посебно код оних пацијената који већ имају метаболички синдром, смањује се број антиинфламаторних регулаторних Т лимфоцита у масном ткиву (208, 209, 210). На основу имунолошких промена, недавна студија је показала да дуготрајна упала може бити независан фактор у развоју дијабетес мелитуса типа 2 (211). Адипонектин, лептин, резистин, MCP-1, TNF- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10 и TGF- $\beta$  су они који су до сада највише истраживани (212, 213). Недавно, студија у којој прелиминарни подаци такође подржавају модел повећане телесне тежине изазване антипсихотицима (engl. AIWG, Antipsychotic-induced weight gain), а посредовно цитокинима, може имати клиничку корист у развоју ефикаснијих смерница за праћење метаболизма и мера превенције (214).

У нашој студији TGF- $\beta$  је значајно позитивно корелирао са вредностима глукозе у ризперидон групи пацијената, а значајно негативна корелација са ЛДЛ холестеролом у арипипразолом лечених пацијената. ИЛ-10 је у групи пацијената лечених ризперидоном значајно позитивно корелирао са вредностима триглицерида, а значајно негативна корелација са вредностима HDL холестерола.

ИЛ-17 игра кључну улогу у губитку костију код инфламаторних стања, тако што повећава експресију РАНКЛ на остеобластима и синовијалним фибробластима. Поред тога ИЛ -17 стимулише производњу других инфламаторних и остеокластогених цитокина, као што су TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6, који убрзавају остеокластогенезу, додатно олакшавајући развој остеопорозе. Са друге стране Т регулаторне (Treg) ћелије инхибирају остеокластогенезу и подржавају формирање костију, производе супресорске цитокине, укључујући ИЛ-10, и трансформишући фактор раста-бета (ТГФ- $\beta$ ). Поремећена равнотежа Th17/Treg ћелија је

централна у инфламаторној позадини остеопорозе. Трег ћелије су одговорне за одржавање самотолеранције, чиме инхибирају аутоимуне болести, а такође су у стању да потисну остеокластогенезу индуковану РАНКЛ, док проинфламаторне T $\alpha$ 17 ћелије доприносе индукцији и пропагацији упале (215, 216).

У нашем истраживању IL-17 је значајно негативно корелирао са мереном вредности остеокалцина у групи пацијената лечених рисперидоном, а значајно позитивна корелација са вредностима триглицерида у арипипразолом лечених пацијената.

### **Поређење хормона пролактин, ПТХ, кортизол, тестостерон и FT4 између група пацијената лечених антипсихотицима и према испитаницима у здравој контролној групи**

#### **Пролактин**

Од свих лекова, антипсихотици најчешће доводе до хиперпролактинемије (217, 218). Претпоставља се да хиперпролактинемија има улогу у патогенези гојазности и интолеранције на глукозу и да може довести до промена у метаболичком профилу и коначно метаболичког синдрома (219). Пролактин је повезан са растом ћелија панкреаса и функцијом инсулина (220). Дакле, пацијенти са дијагностикованом схизофренијом имају већи ризик од развоја хипертензије, кардиоваскуларних болести, дијабетеса тип 2 (221). Пролактин може стимулисати пролиферацију прекурсора остеокласта, смањити изградњу костију, довести до развоја остеопорозе и повећати ризик од прелома. Ове последице могу озбиљно утицати на квалитет живота (222, 223). Повишени нивои пролактина могу довести до непожељних догађаја на дојкама код жена и мушкараца, могу инхибирати прогестерон и естроген, узрокујући одложену менструацију, аменореју, неплодност и рак ендометријума (224).

Недавно једна студија је указала да у поређењу са оланзапином, рисперидон је имао већи ефекат на пролактин и мерене су веће вредности у пацијената оболелих од схизофреније (225). Следећа студија говори да у поређењу са оланзапином, рисперидон и атипични антипсихотици ће пре довести до настанка хиперпролактинемије (226). Хиперпролактинемија је један од најчешћих нежељених ефеката рисперидона, са учесталошћу већом од 30% у односу на друге антипсихотике (227). Рисперидон доводи до већег повећања нивоа пролактина од других атипичних антипсихотика због непотпуног преласка крвно-мождане баријере. Пролаз кроз крвно-мождану баријеру је одложен због мањег липофилног профила, па се дуже задржава у тубероинфундибуларном путу, где се налази предња хипофиза. Због дужег присуства изван крвно-мождане баријере, заузетост D $2$  рецептора је већа у хипофизи него у стријатуму (228). Студија која описује већину претклиничких и клиничких студија такође показује да је хиперпролактинемија један од најчешћих, ако не и водећи нежељени ефекат рисперидона, а како би се стога да би побољшао квалитет живота ових пацијената, клиничари морају препознати и лечити овај нежељени ефекат приликом употребе рисперидона у терапији пацијента оболелих од схизофреније (229).

У овој студији утврђена је статистички значајно виша вредност у нивоу пролактина код пацијената лечених рисперидоном у поређењу са контролном групом и у поређењу са пацијентима који су лечени арипипразолом.

## Паратиреоидни хормон

Паратироидни хормон (ПТХ) има значајан ефекат на хомеостазу скелета кроз више ћелијских и молекуларних механизма (230). Паратироидни хормон (ПТХ) је кључни регулатор хомеостазе калцијума у телу. Нормална секреција паратиреоидног хормона је из паратироидне жлезде и зависи од серумског калцијума и фосфора. Секреција је по типу пулсирајуће и тоничне. Пулсирајућа компонента је веома осетљива на промене јонизованог калцијума и ниво калцитриола. Када су екстрацелуларне концентрације калцијума изван нормалног опсега, паратироидне жлезде мењају секрецију ПТХ како би вратиле нивое калцијума у серуму на нормалу користећи скелет као резервоар калцијума. Односно, класична дејства ПТХ укључују стимулацију ресорпције костију и повећање реасорпције калцијума. Међутим, ПТХ може посредовати и у формирању кости. ПТХ делује преко рецептора везаног за Г-протеин, тип 1 ПТХ рецептора (ПТХР1). Преко ових путева ПТХ остварује своје дејство. Генерално, континуирано повишени нивои ПТХ у серуму имају катаболичко дејство на кости, а повремено повишени ПТХ остварује анаболички ефекат (231, 232).

У нашој студији статистички значајно виша вредност у нивоу паратиреоидног хормона је код пацијената лечених ризперидоном у поређењу са испитаницима у контролној групи.

Једно истраживање обухватило је пацијенте на терапији антипсихотицима где су урађена серијска мерења серумског калцијума, фосфора, магнезијума, 25(ОН)D, паратироидног хормона, калцитонина, остеокалцина и Ц-телопептида из узорака венске крви пацијената. Резултати су указали да је калцијемија у позитивној корелацији са вредностима магнезијума, фосфата и 25 (ОН) D. Паратироидни хормон и Ц-телопептид су показали само суптилне осцилације њихових апсолутних концентрација или промене у односу на почетну вредност; калцитонин и остеокалцин се нису променили. Код пацијената са психотичним поремећајима и неколико ризика за поремећаје метаболизма костију лечење антипсихотицима је било повезано са смањењем калцијемије и променама у нивоу повезаних јона (233).

## Кортизол

Најчешћи ефекти кортизола на метаболизам су да спречава искоришћавање глукозе у ћелијама, што доводи до повећане концентрације глукозе у крви, формирање глукозе из аминокиселина у јетри је појачано (глюконеогенеза), а производња протеина у ћелијама, посебно у мишићима, костима и лимфним органима је смањена. Такође, стимулише се разградња протеина у мишићима и костима, што доводи до губитка мишићне масе и убрзава развој остеопорозе. Остеопороза је заправо резултат повећане ресорпције костију, смањене активности ћелија које граде кости (остеобласта) и смањених залиха калцијума. Уједно убрзава се мобилизација масних киселина из поткожног масног ткива, што доводи до повећања концентрације слободних масних киселина у крви, нагомилавања масног ткива на трupu и врату и око стомака и унутрашњих органа (централне или трбушне дебљине). Повећани нивои кортизола током дужег временског периода исцрпљују надбубрежне жлезде и долази до поремећаја у метаболизму угљених хидрата, масти, беланчевина и електролита, као и промена у ткиву саме жлезде. Умор и осећај

исцрпљености, честе упале, упорно деблање, поремећај сна, промене на зглобним хрскавицама и тетивама мишића неки су од упозоравајућих симптома (234, 235, 236).

У овој студији утврђена је статистички значајно виша вредност у нивоу кортизола код пацијената лечених респеридоном у поређењу са контролном групом и у поређењу са пацијентима који су лечени арипипразолом.

У доступној литератури нивои кортизола, DHEA-S и њихов однос у серуму су мерени код свих учесника на почетку и након 3, односно 6 недеља терапије антипсихотицима код пацијената са схизофренијом. Резултати су указали да значајно више серумске нивое кортизола и DHEA-S су имали пацијенти са схизофренијом у односу на контролну групу. Није било значајне разлике у серумским нивоима кортизола, DHEA-S и њиховом односу између пацијената лечених различитим типовима антипсихотика (типични/атипични). Серумски нивои анализираних хормона значајно су се смањили током 6-недељног периода испитивања у обе подгрупе лечене различитим типовима антипсихотика (237).

Ипак, студије нам указују да је могуће да антипсихотици доводе и до смањења нивоа кортизола мереног у крви. Један рад даје преглед литературе о односу секреције кортизола са три главне класе психотропних лекова који се најчешће прописују; антипсихотици, антидепресиви и стимуланси. У већини студија утврђено је да антипсихотици, и типични и атипични, смањују базални и DEX/CRH ниво кортизола (238). Следећа студија говори да се антипсихотици широко примењују за лечење психијатријских болести и несанице. Етиологија несанице је мултифакторска, укључујући поремећене циркадијалне ритмове. Неколико студија показује да антипсихотици могу модулирати чак и здраве циркадијалне ритмове. Мерење ритма кортизола показало је да антипсихотици, посебно атипични антипсихотици, смањују површину испод криве и јутарњи ниво кортизола, у поређењу са плацебом (239). Значајно смањење нивоа кортизола у серуму након терапије антипсихотицима, што је било повезано и са побољшањем психотичних симптома код пацијената оболелих од схизофреније указала једна студија (240).

## Тестостерон

Најзаступљенији циркулишући стероиди код људи су дехидроепиандростерон (enl.DHEA), који се лучи углавном из кортекса надбубрежне жлезде, и његов сулфатни естар, DHEA-S. DHEA/DHEA-S поседују плеиотропне ефекте на старење људи, кардиоваскуларне болести, дијабетес, метаболичке болести, неуродегенеративне болести, имунолошки систем и поремећаје, кости, функцију мишића, сексуалну дисфункцију и друга здравствена стања. Са годинама смањени нивои DHEA и DHEA-S су повезани са добијеним вредностима минералне густине костију било у виду остеопеније и/или остеопорозе. Клиничке, епидемиолошке и експерименталне студије показују да терапија замене DHEA може бити корисна за здравље костију кроз инхибицију скелетног катаболичког IL-6 и стимулацију остеоанаболичких механизма посредованих IGF-I. Студије са примарним културама мезенхималних матичних ћелија (hMSCs) људске коштане сржи коришћене су да покажу да DHEA стимулише остеобластогенезу. *In vitro*

инхибиција секреције IL-6 у hMSCs од стране DHEA била је конзистентнија и екстензивнија него код естрадиола или дихидротестостерона (241).

У нашој студији утврђена је статистички значајно виша вредност у нивоу тестостерона код пацијената лечених респеридоном у поређењу са контролном групом и у поређењу са пацијентима који су лечени арипипразолом.

У једној метаанализи обухваћено је 34 одговарајућих студија, од 1742 пацијента и 1604 контролне групе. Главна анализа је показала повишене вредности DHEA-S у целој групи пацијената оболелих од шизофреније. У анализама подгрупа, пацијенти са психозом прве епизоде имали су значајно виши ниво слободног тестостерона и DHEA-S. Пацијенти са акутним релапсом шизофреније имали су значајно више нивое укупног тестостерона. Укупни нивои тестостерона су били повишени код жена, а смањени код мушкараца са стабилном мултиепизодном шизофренијом. Повећани нивои биолошки активног, слободног тестостерона и DHEA-S у првој епизоди шизофреније сугеришу да се ове промене могу појавити као одговор на стрес који постаје отупљен током каснијих егзацербација обољења (242).

У следећој студији праћени су нивои полних хормона тестостерона, естрадиола и прогестерона. Постоји висока преваленција сексуалне дисфункције код пацијената са шизофренијом који су учествовали у студији (243).

Ниво пролактина, тестостерона и естрадиола у серуму праћен у две студије указао је да су мерене вредности тестостерона и естрадиола значајно смањене након терапије респеридоном у поређењу са почетним вредностима, а нивои пролактина су остали на високом нивоу. Ниво пролактина у серуму у групи са додатим арипипразолом је значајно смањен након терапије у поређењу са почетним нивоом у првој студији. Додати арипипразол је ублажио хиперпролактинемију, али није имао утицаја на нивое тестостерона или естрадиола (244).

## **FT4**

Хормони штитне жлезде су неопходни за нормалан раст и развој скелета. Ипак, хипертиреоза води убрзаним коштаним прометом узрокованим директном стимулацијом ћелија костију високим концентрацијама тироидних хормона што последично може довести до губитка коштане масе. Хипертиреоза доводи до повећане активности и остеокласта и остеобласта. Као резултат, круг ремоделовања кости је скраћен, при чему је трајање фазе ресорпције углавном непромењено, док је трајање фазе формирања кости значајно смањено. Због тога долази до неуспеха да се потпуно замени ресорбована кост, са нето губитком од око 10% минерализоване кости по циклусу. Рано откривање остеопорозе и управљање тиреотоксичним стањем су стога императив да би се смањило ризик од прелома и побољшао квалитет живота пацијената са овим поремећајем (245).

У овој студији утврђена је статистички значајно нижа вредност у нивоу FT4 код пацијената лечених арипипразолом у поређењу са контролном групом.

Поремећаји у функцији штитне жлезде су повезани са употребом психотропних лекова, укључујући антипсихотике. Функција штитасте жлезде одређена је на основу нивоа

слободног тироксина (фТ4) и хормона стимулације штитасте жлезде (ТСХ) у плазми. Урађене су анализе вишеструке линеарне регресије да би се проценила повезаност између параметара штитасте жлезде и употребе антипсихотика, а посебно су испитивани корисници монотерапије оланзапина, кветиапина, арипипразола или рисперидона. Утврђен је нижи ниво фТ4 код пацијената у поређењу са здравим контролама. Нижи нивои фТ4 били су повезани са употребом антипсихотика уопште, а посебно кветиапина и оланзапина, док повезаност са ТСХ није била значајна (246).

У једној студији након терапије секундрним антипсихотицима, серумски нивои слободног тријодтиронина (ФТ3), слободног тироксина (ФТ4), укупног тријодтиронина (ТТ3) и укупног тироксина (ТТ4) су значајно смањени, а нивои хормона стимулације штитасте жлезде (ТСХ) у серуму значајно су порасли (247).

### **Повезаност кортизола, antiTPO и инсулина са цитокинима у групама лечених пацијената**

Молекуларни механизми помоћу којих антипсихотици могу утицати на стероидне хормоне стреса укључују модулацију инфламаторних цитокина, централних и/или адреналних допаминских и серотонинских рецептора, потом могу да делују на регулаторне механизме у централном делу осовине хипоталамус-хипофиза и на крају инхибицијом кортикотропина. Промотори гена за ослобађање хормона утичу на транскрипцију гена посредовану глукокортикоидним рецептором, а индиректни ефекти на промену сигналних путева деловања глукокортикоида и минералокортикоида су путем ослобађања пролактина (248). Други основни механизам деловања антипсихотичних лекова на активност коре надбубрежне жлезде могао би бити преко проинфламаторних цитокина. Проинфламаторни цитокини могу директно стимулирати НРА осу, изазивајући повећање концентрације глукокортикоида у циркулацији. Истовремено, цитокини могу инхибирати функцију глукокортикоидних рецептора на више нивоа, укључујући транслокацију глукокортикоидних рецептора и индукцију изоформа глукокортикоидних рецептора са смањеним капацитетом везивања лиганда (249).

У овој студији у групи пацијената лечених рисперидоном IL-33 је у статистички значајно позитивној корелацији са мереним вредностима кортизола.

У литератури је описано да је  $\beta$  ћелија једини тип ћелије који синтетише и лучи инсулин који снижава ниво глукозе у крви код одраслих. Дисфункција или губитак  $\beta$  ћелија учествује у патогенези скоро свих типова дијабетеса. Решавање основног механизма може олакшати лечење дијабетеса очувањем популације и функције  $\beta$  ћелија. Познато је да TGF- $\beta$  сигнализација игра различите улоге у развоју, функцији, пролиферацији, апоптози и диференцијацији  $\beta$  ћелија. Међу канонском TGF- $\beta$  сигнализацијом, Smad3, али не и Smad2, је доминантни репресор пролиферације  $\beta$  ћелија као одговор на системску потребу за инсулином (250).

У нашој студији TGF- $\beta$  је у статистички значајно негативној корелацији са мереним вредностима antiTPO у групи пацијената лечених рисперидоном и у статистички значајно позитивној корелацији са инсулином у групи пацијената лечених клозапином.

У доступној литератури испитан је ефекат различитих типичних и атипичних антипсихотика на TGF- $\beta$  пут. Препознато је да је TGF- $\beta$  пут укључен у процес ефекта антипсихотика на промотер инсулина. Односно, антипсихотици активирају Smad3, низводни ефектор TGF $\beta$  пута, преко рецептора који се разликује од породице TGF $\beta$  рецептора и познатих мета неуротрансмисерских рецептора антипсихотика (251).

Следећа студија обухватила је сто дванаест пацијената са дијагнозом шизофреније. Испитаници су подељени према лековима коришћеним у терапији (клозапин, оланзапин, рисперидон или сулпирид) и праћени током 8 недеља. Мерен је индекс телесне масе (BMI), однос струка и кукова, глукоза, инсулин, Ц-пептид, индекс инсулинске резистенције (engl. IRI), холестерол и триглицериди. Све мере су прикупљене на почетку и на крају осме недеље терапије. После терапије, инсулин, Ц-пептид и IRI су значајно повећани у све четири групе, али не и нивои глукозе наташте. Нивои холестерола и триглицерида су значајно повећани у групама које су примале клозапин и оланзапин. У поређењењу међу групама пацијенти лечени клозапином и оланзапином имали су више нивое инсулина, Ц-пептида и IRI од оних који су лечени рисперидоном и сулпиридом. Повећање средњевредности BMI од више до ниже вредности је било по следећем редоследу: клозапин, оланзапин, сулпирид и рисперидон (252).

Једна студија испитивала је повезаност цитокина у серуму пацијената са Хашимото тиреоидитисом, старости од 20 до 45 година са мереним вредностима нивоа антитела на тиреоглобулин (анти-ТГ) и антитела на анти тиреоидну пероксидазу (анти-ТПО). У току испитивања нису уочене значајне разлике у учесталости Th17 и Tr1 ћелија и у MFI (meanfluorescentintensity) од IL-17 и IL-10 у поређењу са здравим особама, стога терапијски ефекат на ове цитокине не би био значајан. Th2 ћелије и експресија IFN- $\gamma$  је била повећана, па би деловање на ове цитокине могло бити корисно како би се контролисала прогресија Хашимото тиреоидитиса (253).

Према Међународној федерацији за дијабетес, број одраслих (20-79 година) којима је дијагностикован дијабетес мелитус (ДМ) порастао је са 285 милиона у 2009. години на 463 милиона у 2019. години. Студија говори о неким компликацијама ДМ тип 2 (дијабетичка нефропатија, кардиоваскуларне болести изазване дијабетесом, дијабетичка неуропатија, дијабетички чир на стопалу и Алцхајмерова болест) и њиховој генетској повезаности. Према добијеним информацијама, гени повезани са дијабетичком нефропатијом су гени GABRR1 и ELMO1 који узрокују повреду гломерула, а утврђено је и да експресија цитокина IL-6, IL-10, miR-146a изазива дијабетичку неуропатију (254).

Виши ниво експресије IL-10 код гојазности и инсулинске резистенције је примећен. У једном истраживању анализиран је утицај инсулинске резистенције на епигенетску модификацију у промоторском региону IL-10 гена и потенцијални утицај ових модификација на његову експресију. Установљен је потенцијални утицај епигенетских модификација на експресију гена и могући међусобни ефекат епигенетских модификација једних на друге или активирање специфичне епигенетске регулације у различитој фази развоја инсулинске резистенције у ћелијама (255).

Такође, друга доступна литература сугерише да неки цитокини као што су: IL-1 $\beta$  и IL-10 играју важну улогу у патогенези гестацијског дијабетес мелитуса. Циљ је био да се



испитају везе између полиморфизама гена IL-1 $\beta$  rs16944 и IL-10 rs1800872 и гестацијског дијабетес мелитуса. Жене са IL-10 rs1800872 AA генотипом имале су већу телесну масу и BMI пре трудноће, као и већу телесну масу и повећање BMI током трудноће (256).

Резултати нашег истраживања указују да је IL-10 у статистички значајно негативној корелацији са мереним вредностима antiTPO, а у статистички значајно позитивној корелацији са инсулином у групи пацијената лечених респеридоном.

Доступна литература имала је за циљ да истражи везу између серумског профила пролактина и тиреостимулирајућег хормона (eng. TSH) и сексуалне дисфункције код пацијената са шизофренијом лечених конвенционалним антипсихотицима. Утврђено је да су субклиничка хипотиреоза и хиперпролактинемија независно повезани са сексуалном дисфункцијом, а повећани PANSS негативни скор је био независни фактор ризика за развој сексуалне дисфункције (257).

У следећој студији показано је да прекомерна експресија IL-17 може смањити осетљивост на инсулин и допринети инсулинској резистенцији активирањем проинфламаторних сигналних путева. Заиста, ново дијагностиковани пацијенти са дијабетес мелитусом тип 2 имају значајно више нивое IL-17 у поређењу са здравим контролама. Штавише, у тесном тандему са TNF- $\alpha$ , IL-17 може допринети инхибицији инсулинске сигнализације, што резултира инсулинском резистенцијом активирањем c-JunN-terminalkinase (258). Резултати друге студије утврдили су да је хронична терапија клозапином код пацијената са шизофренијом резултирала абнормалном експресијом серумских цитокина, као што су IL-2, IL-6, IL-17, и TNF- $\alpha$  у поређењу са здравом контролом (259).

У нашем истраживању IL-17 је у статистички значајно позитивној корелацији са мереним вредностима инсулина у групи пацијената лечених клозапином.

### **Поређење вредности добијених остеодензитометријом и мерених индекса међу групама пацијената лечених антипсихотицима и према испитаницима у здравој контролној групи**

У складу са резултатима доступних студија познато је да до две трећине пацијента лечених атипичним антипсихотицима има промену у минералној коштаној густини, што доводи до остеопорозе, са повећаним ризиком од прелома кука до 1, 6 пута. Ризик од обољења и фрактуре костију позитивно корелира са овом групом лекова. Рани почетак остеопорозе код пацијената са менталним болестима попут шизофреније повезан је са хроничном изложеношћу терапије антипсихотицима (260).

Досадашња истраживања, као што смо већ и помињали, указала су да антипсихотици негативно утичу на метаболизам костију блокирајући допаминске рецепторе, изазивајући хиперпролактинемију и хипогонадотропни хипогонадизам. Хиперпролактинемија потом директно утиче на раст костију преко пролактинских рецептора на остеобластима, чак и без обзира на гонадотропни хормонални ниво. Висок ниво пролактина може смањити апсорпцију калцијума и активирати пептиде повезане са паратиroidним хормоном, који повећавају ресорпцију костију. Антипсихотици такође могу да одложе сазревање костију

модулацијом серотонинергичких и адренергичких рецептора на ћелијама остеобласта и остеокласта. Висок ниво кортизола се често види код психијатријских пацијената на терапији антипсихотицима, додајући још један фактор ризика за оштећену минерализацију костију (261).

Следећа студија говори да су адолесценти са тешким хроничним менталним здравственим проблемима у повећаном ризику за низак ниво витамина D због лоше исхране, ограничених физичких активности, мањег излагања сунцу, што повећава осетљивост на штетне ефекте антипсихотика на минерализацију костију (262, 263).

Поред тога у литератури је показано да супресија допаминергичког тонууса је потенцијални механизам одговоран за повећање телесне тежине и метаболичке абнормалности код пацијената на терапији антипсихотицима. Познато је да услед интеракције антипсихотика са серотонергичким, хистаминергичким и допаминергичким неуротрансмитерским системима долази до промене апетита и уноса хране, који постаје повећан. Допамински рецептор типа 2 је јако експримиран на  $\beta$ -ћелијама и адипоцитима панкреаса, што сугерише регулаторну улогу периферног допамина на функцију инсулина и метаболизам липида (264). Са друге стране чак и независно од вредности индекса телесне тежине и процента масног ткива, једно истраживање показује да антипсихотици могу да доведу до повећаних вредности инсулина и промена у хомеостази глукозе. Међутим, нејасно је да ли је то резултат повећане инсулинске резистенције, повећане секреције инсулина услед директног дејства на  $\beta$ -ћелије или оба механизма (265).

У доступној литератури оно што највише интригира је да ли су промене у активности појединих цитокина, како у схизофренији тако и у динамици коштаног метаболизма зависни, паралелни механизми или постији узрочно дејство или било које друго директно или индиректно које на њих делује (266).

У складу са резултатима доступних студија чини се да су интерлеукин (IL)-1 $\beta$ , IL-6 и трансформишући фактор раста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) маркери стања, пошто су повећани у AP (акутном релапсу) и ФЕП (психоза прве епизоде), а нормализовани током антипсихотичког третмана. Насупрот томе, нивои IL-12, интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), фактор некрозе тумора- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и растворљиви IL-2 рецептор су остали повишени и након терапије антипсихотицима (267, 268).

Следећа студија анализира је ниво активације IL-4, TGF- $\beta$ , МПО (мијелопероксидазе) и NF- $\kappa$ B у плазми код 20 испитаника са резистентним обликом схизофреније отпорном на лечење и 20 здравих контрола по старости и полу. Утврђено је да су нивои TGF- $\beta$  у плазми значајно нижих, аNF- $\kappa$ B значајно виших вредности код пацијената са схизофренијом резистентном на антипсихотике него код испитаника у контролној групи. Нису нађене значајне разлике између пацијената и контролне групе за нивое IL-4 и МПО у серуму (269).

Доступна литература каже да се код пацијената оболелих од схизофреније код који није започета терапија антипсихотицима увиђа дисбаланс Th1/Th2. Потом се даље ширење и/или диференцијација моноцита, Т ћелија и Б ћелија може мењати током терапије

антипсихотицима. Тако цитокини могу представљати кључне молекуларне мете за регулисање превенције и лечења шизофреније (270).

Следећа студија говори да се поједини цитокини доводе у везу са поремећајем на нивоу коштаног метаболизма и последично настанка остеопорозе. Остеоимунологија је открила да је имуни систем, укључујући Т ћелије, Б ћелије и инфламаторне цитокине, кључни регулатор и остеокласта и остеобласта. Сматра се да Th1 ћелије, које се разликују од CD4+T ћелија, играју главну функцију током губитка коштане масе. Штавише, повезаност експресије Th1 цитокина (интерлеукин-12 (IL-12), интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )) и цитокина који ресорбују кости (фактор некрозе тумора- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1) игра кључну улогу током ресорпције кости изазване инфламацијом. Релативно нови члан породице CD 4+T ћелија Th17 показује способност да промовише активност остеокласта. Ефекат IFN- $\gamma$  и IL-17 које ослобађају Th17 ћелије, на пролиферацију преостеокласта, диференцијацију и апоптозу представља прелиминарну основу за имунолошки механизам патолошког губитка кости. Дуго се сумњало на улогу Б ћелија у остеоимунолошким интеракцијама на основу налаза Б ћелија као активних регулатора РАНК/РАНКЛ/ОПГ осе. Патолошки губитак костију, укључујући остеопорозу, повезан са вирусом хумане имунодефицијенције, указује на измењени РАНКЛ/ОПГ кроз модификовану производњу од стране Б ћелија, што подржава ову претпоставку. Сви горе наведени докази могу пружити нова теоријска објашњења за однос између метаболизма костију и имуног система, као и понудити решења за превенцију и лечење патолошког губитка коштане масе (271, 272).

У нашој студији вредности BMD L1-L4 и Z score L1-L4 су статистички значајно нижих вредности код арипипразолом лечених пацијената у односу на контролну групу. У групи која је примала арипипразол у поређењу са контролном групом забележене су статистички значајно више вредности BMD.

Следећа студија обухватила је 163 болесника са шизофренијом у првој епизоди, који су на терапији са једним од три конвенционална антипсихотика (перфеназин, сулпирид и хлорпромазин) или једним од три атипична антипсихотика (клозапин, кветиапини арипипразол), праћени наредних 12 месеци. Минерална коштана густина и пролактин мерени су пре и после терапије. Вредности BMD L1-L4 нису показали статистички значајну разлику између групе пацијената и здраве контролне групе пре почетка терапије. Међутим, вредности BMD L1-L4 после третмана код пацијената биле су значајно ниже него код здравих контрола. Вредности BMD L1-L4 после конвенционалних антипсихотика биле су значајно ниже од вредности после атипичних антипсихотика. Ниво пролактина након конвенционалних антипсихотика био је значајно виши од оног након атипичних антипсихотика. Повећање пролактина може бити важан фактор ризика који доводи до високе преваленције остеопорозе код пацијената са шизофренијом на дуготрајним конвенционалним антипсихотичким лековима (273).

## **Повезаност BMD Neck, BMD Total, Z score Neck Total, BMI, HOMA index, SMI и % масног ткива са цитокинима у групама лечених пацијената**

У нашој студији у групи пацијента лечених рisperидоном TNF- $\alpha$  је у статистички значајно позитивној корелацији са HOMA индексом, док је у групи пацијената лечених клозапином у статистички значајно позитивној корелацији је са BMD Neck и са BMI.

У једној студији недавно откривени патофизиолошки механизми повезани са метаболичким променама укључују антихистаминергичке ефекте, активацију хипоталамичке аденозин монофосфат активирани протеин киназе (АМПК), модулацију хормонске сигнализације грелина и лептина, промене у производњи цитокина као што су фактор некрозе тумора-алфа (TNF- $\alpha$ ) и адипокини као што је адипонектин, и утицај гена, посебно гена рецептора меланокортина 4 (MC4R), рецептора за серотонин 2Ц (HTR2C), лептина, неуропептида Y (NPY) и гена канабиноидног рецептора 1 (CNR1). Метаболичке промене повезане са повећањем телесне тежине укључују поремећаје метаболизма глукозе и липида. Показано је да клозапин и оланзапин могу, поред механизма који проистичу из повећања телесне тежине, пореметити метаболизам глукозе блокадом мускаринског M3 рецептора (M3R) (274).

У доступној литератури указно је на постојање разлике између гојазних и оних који нису у погледу производње инфламаторних цитокина и нивоа лептина и адипонектина у серуму, што сугерише "субклиничко инфламаторно стање" код гојазних пацијената оболелих од схизофреније које може допринети предиспозицији за упалу и инфекције. Мононуклеарне ћелије су изоловане од 20 гојазних пацијената на основу вредности BMI >27 и од 20 негојазних BMI <24. Процењивани су нивои TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-1ra, IL-10 или IL-2 и IFN- $\gamma$ , као и вредности лептина и адипонектина у серуму. У гојазној групи се показала значајно повећана производња TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , док је ослобађање IL-1ra смањено у поређењу са групом која није гојазна. У гојазној групи, концентрација лептина у серуму је била значајно виша, а адипонектина значајно нижа (275).

IL-33 је у значајно позитивној корелацији са мереним вредностима BMI у пацијената лечених клозапином у нашој студији. TGF- $\beta$  је у значајно позитивној корелацији са мереним вредностима BMD Total и HOMA индексом у групи пацијената лечених клозапином у нашој студији.

У нашој студији IL-10 је у значајно позитивној корелацији са вредностима HOMA индекса у групи пацијената лечених рisperидоном. У групи пацијената лечених клозапином код наших испитаника IL-10 је у значајно позитивној корелацији са вредностима BMD Neck. Док је у арипипразол групи лечених пацијената IL-10 је у значајно негативној корелацији са мереним вредностима % масног ткива.

Следећа студија установила је да су IL-2, IL-6, IL-10 и IFN- $\gamma$  најзначајнији маркери везани за схизофренију међу измереним цитокинима у њиховој групи пацијената. Даље, примећене су значајне везе између про-/анти-инфламаторне неравнотеже и HbA1C, као и кардио-метаболичких маркера ризика (триглицериди/ХДЛ), што указује на већи ризик од дијабетеса и кардиоваскуларних болести код пацијената са схизофренијом (276).

IL-17 је у значајно позитивној корелацији са мереним вредностима SMI у пацијената лечених рисперидоном, потом са мереним вредностима BMD Neck, BMD Total, Z score Neck Total и НОМА индексом у пацијената на терапији клозапином и са вредностима BMI у арипипразолом лечених пацијената у нашој студији.

### **Поређење вредности цитокина међу групама лечених пацијената и према здравој контролној групи**

У нашој студији у групи пацијената лечених рисперидоном у поређењу са испитаницима у контролној групи утврђена је статистички значајно виша вредност концентрације TNF- $\alpha$ , али је у опсегу референтних вредности и статистички значајно нижа вредност TGF- $\beta$ .

У доступној литератури упоредили су нивое цитокина (IL-2, IL-10, IL-4, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и IL-17) код пацијената са првом епизодом схизофреније (ФЕП) пре започињања терапије и после лечења са рисперидоном трајања 10 недеља. Резултати су указали да пацијенти са ФЕП имају значајно више нивое IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  од здравих контрола. Након третмана рисперидоном, ова три цитокина и додатно IL-4 су значајно смањени. Није пронађена значајна разлика између нивоа цитокина након третмана код пацијената са ФЕП и код здравих контрола, што сугерише да су ове промене у профилима цитокина маркер стања ФЕП (277).

Друга студија вршила је анализу компоненти система имунолошког инфламаторног одговора (engl. IRS, immune inflammatory response system и компензаторног имунорегулаторног система (engl. CIRS, compensatory immune-regulatory system) који даје негативну повратну информацију кроз повећане нивое антиинфламаторних цитокина као што су интерлеукин IL-4, IL-13 и IL-10 код пацијената оболелих од схизофреније, пре и после лечења рисперидоном. Прву епизоду схизофреније карактеришу робусни IRS (M1 + Th-1 + Th-17) и CIRS одговори, што сугерише да су моноцити, макрофаги, Th-1, Th-2, Th-17 и Трег ћелије активирани. Резултати су указали да је терапија рисперидоном потиснула IRS и CIRS. Налази говоре да ФЕП пацијенти су склони штетним ефектима M1, Th-1, Th-17 и Th-2 ћелија, што може изазвати одређене абнормалности на нивоу мозга, а CIRS може допринети опоравку од акутне фазе болести (278).

У следећој студији укључено је било 26 пацијената оболелих од схизофреније и 26 здравих особа као контролна група. Сви пацијенти су затим лечени рисперидоном или клозапином током 40 дана. Концентрације TNF- $\alpha$ , IL-10 и IL-2 у серуму мерене су ELISA тестом пре и после терапије у обе групе. Поређењем концентрација TNF- $\alpha$  и IL-10 код пацијената пре и после лечења открило је значајно смањење концентрације TNF- $\alpha$  и повећање концентрације IL-10 у односу на вредности пре започињања терапије (279).

У складу са резултатима из једне студије сугерише се да атипични антипсихотици директно утичу на функцију имуних ћелија и на тај начин наглашавају важност фактора потенцијалних нежељених ефеката лекова који се рутински користе у лечењу схизофреније. У тој студији користили су *ex vivo* стимулацију примарних хуманих моноклеарних ћелија периферне крви (engl. PBMC, primary human peripheral blood mononuclear cells) од здравих давалаца крви атипичним антипсихотикима оланзапином или арипипразолом како би испитали ефекат на производњу цитокина независно од метаболичких нежељених ефеката и статуса болести.

Стимулација и оланзапином и арипипразолом смањила је нивое мРНК, IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  и резултирала смањеним концентрацијама протеина IL-6 и TNF- $\alpha$  (280).

### **Поређење односа цитокина међу групама лечених пацијената и према здравој контролној групи**

Статистички значајна разлика у односу TGF- $\beta$ /IL-33 и у односу TGF- $\beta$ /TNF- $\alpha$  је у групи пацијената лечених рисперидоном у поређењу са здравом контролном групом.

У доступној литератури у испитивање је укључено 88 пацијената оболелих од схизофреније и 88 одговарајућих испитаника у контролној групи. Базалне концентрације IFN- $\gamma$  (Th1), IL-4 (Th2) и TGF- $\beta$ 1 (Th3) у плазми су проучаване у време када су пацијенти примљени у болницу и након 8 недеља лечења антипсихотицима. Резултати су указали да је стопа детекције IFN- $\gamma$  у плазми и базалног нивоа TGF- $\beta$ 1 у плазми била значајно већа код пацијената оболелих од схизофреније него код контролне групе, док је стопа детекције IL-4 у плазми била нижа код пацијената. Однос Th1/Th2 цитокина био је већи код оболелих пацијената. Након лечења антипсихотиком, нивои IFN- $\gamma$  и TGF- $\beta$ 1 су се вратили на контролне вредности, а концентрација IL-4 порасла је изнад контролне вредности. Могло би се рећи да су пацијенти оболели од схизофреније показали већи однос Th1/Th2 који је ослабљен ефикасним лечењем антипсихотицима. Могуће је да TGF- $\beta$ 1 игра улогу у смањењу активности Th1 цитокина (281, 282, 283).

У оболелих од схизофреније опште стање и функционалност су нарушени. До настанка промена у коштаном метаболизму могу се десити метаболички, кардиоваскуларни, хормонални и имунолошки поремећаји. Током лечења ових пацијената теже их је открити, контролисати и ако до коморбидитета дође, лечити. Зато, на самом почетку пацијентима и њиховим најближим у окружењу треба објаснити шта може да прати схизофренију и шта може да се развије у њеном хроничном току. охрабрити их да буду активни, да имају хигијенски режим исхране и здравији начин живота (284, 285, 286).

### 13. ЗАКЉУЧАК

- ❖ Узимајући у обзир добијене резултате у овој студији, промене у испитиваним варијаблама у све три групе пацијената, лечених rispеридоном, клозапином и арипипразолом, можемо рећи да су пацијенти на терапији антипсихотицима у већем ризику за настанак промена у минералној коштаној густини. Могло би се рећи да су пацијенти лечени rispеридоном и клозапином у већем ризику за развој метаболичког синдрома.
- ❖ Пацијенти лечени rispеридоном имали су статистички значајне разлике у виду нижих вредности витамина D и статистички значајно виших вредности пролактина, не само према контролној групи, већ и у поређењу са пацијентима из арипипразол групе. Такође, PTH, кортизол и тестостерон су били статистички значајно виших вредности. IL-17 је значајно негативно корелирао са остеокалцином и позитивно са SMI, IL-33 са витамином D и глукозом, а остали цитокини TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  и IL-10 са глукозом, триглицеридима, HDL холестеролом, инсулином, HOMA-IR и antiTPO у rispеридоном лечених пацијента.
- ❖ У групи пацијената лечених клозапином забележене су статистички значајно ниже вредности витамина D и HDL холестерола, док су вредности глукозе и кортизола биле статистички значајно виших вредности. Значајне корелације цитокина са мереним вредностима добијеним остеодензитометријом и поједних других варијабли, забележене су у клозапином лечених пацијената. Статистички значајно позитивна корелација је између TNF- $\alpha$  са BMD Neck и BMDI; TGF- $\beta$  са BMD Total, HOMA-IR и инсулином; IL-10 са BMD Neck и IL-17 са BMD Neck, BMD Total, Z score Neck Total, HOMA-IR, триглицеридима и инсулином.
- ❖ Арипипразолом лечени пацијенти имају статистички значајно ниже вредности BMD L1-L4, Z score L1-L4 и FT4, а више BMDI. Статистички значајно негативна корелација је код цитокина TGF- $\beta$  са LDL холестеролом и IL-10 са % масног ткива, а позитивна код IL-17 са BMDI.
- ❖ При поређењу вредности концентрације цитокина, TNF- $\alpha$  је иако у посегу референтних вредности, статистички значајно виших вредности, а TGF- $\beta$  нижих вредности у rispеридон групи пацијената у односу на контролну групу. Такође, статистички значајна разлика је и у односу TGF- $\beta$ /IL-33 и TGF- $\beta$ /TNF- $\alpha$  у групи пацијената лечених rispеридоном у поређењу са контролном групом.
- ❖ Могући узроци повећаног ризика за настанак промена у минералној коштаној густини и телесном саставу код пацијената са схизофренијом су: хиперпролактинемија, дефицит витамина D, промене у метаболичком и хормоналном статусу, као и измене у цитокинском профилу
- ❖ Знајући шта све може да утиче на промене у коштаном метаболизму, потребно је на време препознати и кориговати одређене факторе ризика који утичу на саму болест и коморбидитете и изабрати одговарајући антипсихотик код пацијената са дијагностикованом схизофренијом.

#### 14. Литература:

1. Ensrud KE, Crandall CJ. Osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2017; 167(3):17-32.
2. Meltezer HY. Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annu Rev Med.* 2013; 64:393-406.
3. Zhu Y, Zhang C, Siafis S, Zhuo K, Zhu D, Wu H, et al. Prolactin levels influenced by antipsychotic drugs in schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis. *Schizophr Res.* 2021; 237:20-25.
4. Lavoie B, Lian JB, Mawe GM. Regulation of Bone Metabolism by Serotonin. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2017; 1033:35-46.
5. Schwarz E, van Beveren NJM, Ramsey J, Leweke MF, Rothermundt M, Bogerts B, et al. Identification of Subgroups of Schizophrenia Patients With Changes in Either Immune or Growth Factor and Hormonal Pathways. *Schizophr Bull.* 2014; 40(4):787-795.
6. Bozec A, Zaiss MM. (2017). T Regulatory Cells in Bone Remodelling. *Curr Osteoporos Rep.* 2017; 15(3):121-125.
7. Azizieh F, Raghupathy R, Shehab D, Al-Jarallah K, Gupta R. (2017). Cytokine profiles in osteoporosis suggest a proresorptive bias. *Menopause.* 2017; 24(9):1057-1064.
8. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson LJ, Loscalzo J. Osteoporozoza. Харисонови принципи интерне медицине. 19 издање; 2021; 2488-2504. ISBN: 978-86-7478-755-7;
9. Димић А. Osteoporozoza. Национални водич за лекаре 2008. Министарство здравља. Републичка стручна комисија за израду и имплементацију. 2008. ИСБН: 86-7117-114-0.
10. NOGG 2021: Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis.2021. [www.nogg.org.uk](http://www.nogg.org.uk)
11. Barnsley J, Buckland G, Chan PE, Ong A, Ramos AS, Baxter M, et al. Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people. *Aging Clinical and Experimental Research.* 2021; 33:759-773.
12. Lawrence GR. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005; 115(12):3318-3325.
13. Seeman E. Invited Review: Pathogenesis of osteoporosis. *Journal of Applied Physiology.* 2003; 95:5.
14. Ferrari S, Roux C. Pocket Reference to Osteoporosis. Editor 2019, Springer International Publishing. ISBN 978-3-319-26755-5; ISBN 978-3-319-26757-9 (eBook).
15. Neyro JL, Jesus Cancelo M, Palacios S. Inhibition of RANK-L in the pathophysiology of osteoporosis. Clinical evidences of its use. *Ginecol Obstet Mex.* 2013; 81(3):146-57.



16. Donsante S, Palmisano B, Serafini M, Robey PG, Corsi A, Riminucci M. From Stem Cells to Bone-Forming Cells. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(8):3989.
17. Niedzwiedzki T, Filipowska J. Bone remodeling in the context of cellular and systemic regulation: the role of osteocytes and the nervous system. *Journal of Molecular Endocrinology.* 2015; 55(2):23-36
18. Rossini M, Gatti D, Adami S. Involvement of WNT/ $\beta$ -catenin signaling in the treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2013; 93(2):121-32.
19. Manolagas SC. Wnt signaling and osteoporosis. *Maturitas.* 2014; 78(3):233-237.
20. Lian JB. Epigenetic pathways regulating bone homeostasis. *Bone.* 2015; 81:731-732.
21. Huang S, Cheung-Toa Ng G, You-Qiang S. Genetic Disorders Associated with Osteoporosis. *Advances in Osteoporosis.* 2015. Ebook(PDF) ISBN: 978-953-51-7231-4
22. Valenti MT, Dalle Carbonare L, Mottes M. Osteogenic Differentiation in Healthy and Pathological Conditions. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(1):41.
23. Gordon JAR, Montecino MA, Aqeilan RI, Stein JL, Stein GS, Lian JB. Epigenetic Pathways Regulating Bone Homeostasis: Potential Targeting for Intervention of Skeletal Disorders. *Curr Osteoporos Rep.* 2014; 12(4): 496-506.
24. Zhu X, Bai W, Zheng H. Twelve years of GWAS discoveries for osteoporosis and related traits: advances, challenges and applications. *Bone Research.* 2021; 9:23.
25. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe *Archives of Osteoporosis.* 2021; 16:82.
26. World Health Organization (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group, World Health Organ Tech Rep Ser.
27. Пилиповић Н, Димић А, Гојковић Ф. Значај ране дијагнозе и лечења остеопорозе. *Actarheum Belgrad* 2012; 42 (1):151-154.
28. Ford S, Wright Heinle R, FACOG. Osteoporosis. *Ferri's Clinical Advisor* 2022; 1109-1113. ISBN: 0323755712, 9780323755719.
29. De Paula FJA, Black DM, Rosen CJ. Osteoporosis: Basic and Clinical Aspects. *Williams Textbook of Endocrinology, Fourteenth Edition.* 2020; 30:1256-1297.
30. Rosen CJ. The Epidemiology and Pathogenesis of Osteoporosis. *Endotext [Internet].* 2020. Bookshelf ID: NBK279134.
31. Shane E, Marcus R. Osteoporosis Associated with Illnesses and Medications. *Osteoporosis (Fourth Edition).* 2013; 1173-1190.
32. Dobbs MB, Buckwalter J, Saltzman C. Osteoporosis The Increasing Role of the Orthopaedist. *Iowa Orthop J.* 1999; 19: 43-52.

33. Rankov O, Kovačev-Zavišić B. Procena rizika za koštane prelome kod žena sa postmenopauznom osteoporozom. UNIVERZITET U NOVOM SADU MEDICINSKI FAKULTET, DOKTORSKE STUDIJE, 2014.
34. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014; 25(10): 2359-2381.
35. Pouresmaeili F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, Goh YM. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors *Ther Clin Risk Manag.* 2018; 14:2029-2049.
36. Del Pino Montes J. Osteoporosis: Concept and importance. Clinical picture. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010; 2(4):15-20.
37. Becker C. Pathophysiology and clinical manifestations of osteoporosis. *Clinical Cornerstone* 2006; 8(1):19-27.
38. Jeremiah MP, Unwin BK, Greenawald MH, Casiano VE. Diagnosis and Management of Osteoporosis. *Am Fam Physician.* 2015; 92(4):261-268.
39. Arceo-Mendoza RM, Camacho PM. Postmenopausal Osteoporosis: Latest Guidelines. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021; 50(2):167-178
40. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE. *Endocr Pract.* 2020; 26(1):1-46.
41. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014; 25(5):1439-1443.
42. Garnero P. The Utility of Biomarkers in Osteoporosis Management. *Molecular Diagnosis & Therapy.* 2017; 21: 401-418.
43. Tsung-Rong K, Chih-Hwa C. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. *Biomarker Research.* 2017; 5:18.
44. Eastell R, Hannon RA. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2008; 67(2).
45. Cabral HWS, Andolphi BFG, Ferreira BVC, Alves DCF, Morelato RL, Filho AC, et al. The use of biomarkers in clinical osteoporosis. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2016; 62(4).
46. Parveen B, Parveen A, Vohora D. Biomarkers of Osteoporosis: An Update. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019; 19(7):895-912.
47. Lee J, Vasikaran S. Current Recommendations for Laboratory Testing and Use of Bone Turnover Markers in Management of Osteoporosis. *Ann Lab Med.* 2012; 32(2):105-112.
48. Sheu A, Diamond T. Secondary osteoporosis. *Aust Prescr.* 2016; 39(3):85-87.

49. Adler RA. Laboratory testing for secondary osteoporosis evaluation. *Clinical Biochemistry*. 2012; 45(12):894-900.
50. Teerapuncharoen K, Patel D. Bone Biopsy. *Medscape, Drugs & Diseases, Clinical Procedures*, Updated: 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/2094043>
51. Kann PH, Pfützner A, Dellling G, Schulz G, Meyer S. Transiliac bone biopsy in osteoporosis: frequency, indications, consequences and complications. An evaluation of 99 consecutive cases over a period of 14 years. *Clin Rheumatol*. 2006; 25(1):30-4.
52. Oei L, Koromani F, Rivadeneira F, Zillikens MC, Oei EHG. Quantitative imaging methods in osteoporosis. *Quant Imaging Med Surg*. 2016; 6(6): 680-698.
53. Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Muratore M, Quarta E, et al. Screening and early diagnosis of osteoporosis through X-ray and ultrasound based techniques. *World J Radiol*. 2013; 5(11):398-410.
54. Balzano RF, Mattera M, Cheng X, Cornacchia S, Guglielmi G. Osteoporosis: what the clinician needs to know? *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2018; 8(1).
55. Link TM. *Musculoskeletal Radiology / Radiologies musculo-squelettique*. *Radiology of Osteoporosis*. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2016; 67(1):28-40.
56. McClung MR, Pinkerton JAV, Blake J, Cosman FA, Lewiecki ME, Shapiro M. Menopause. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. 2021; 28(9):973-997.
57. Tu KN, Lie JD, Wan CKV, Cameron M, Austel AG, Nguyen JK, et al. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. *P T*. 2018 Feb; 43(2): 92-104.
58. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittoes NJL, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2022; 17(1):58.
59. Arceo-Mendoza RM, Camacho PM. Postmenopausal Osteoporosis: Latest Guidelines. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021; 50(2):167-178.
60. Bonaccorsi G, Rizzati M, Salani L, Giganti M. Postmenopausal osteoporosis: risk evaluation and treatment options. *Minerva Obstet Gynecol*. 2021; 73(6):714-729.
61. Palacios S. Medical treatment of osteoporosis. *Climacteric*. 2022; 25(1):43-49.
62. Langdahl BL. Overview of treatment approaches to osteoporosis. *British Journal of Pharmacology*. 2021; 178(9):1891-1906
63. Rosen HN, Rosen CJ, Schmadre KE, Mulder JE. Bisphosphonate therapy for the treatment of osteoporosis. *UpToDate*, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/bisphosphonate-therapy-for-the-treatment-of-osteoporosis>
64. Lim SY, Bolster MB. Current approaches to osteoporosis treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2015; 27(3):216-24.

65. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad HM, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020; 105(3):587-594.
66. Migliorini F, Colarossi G, Baroncini A, Eschweiler J, Tingart M, Maffulli N. Pharmacological Management of Postmenopausal Osteoporosis: a Level I Evidence Based - Expert Opinion. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2021; 14(1):105-119.
67. Kobayakawa T, Miyazaki A, Saito M, Suzuki T, Takahashi J, Nakamura Y. Denosumab versus romosozumab for postmenopausal osteoporosis treatment. *Scientific Reports*. 2021; 11:11801
68. Sunyecz JA. The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2008; 4(4): 827-836.
69. Martínez-Laguna D. The role of calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2019; 11 (1):13-17.
70. Muñoz-Garach A, García-Fontana B, Muñoz-Torres M. Nutrients and Dietary Patterns Related to Osteoporosis. *Nutrients*. 2020; 12(7):1986.
71. Pinheiro MB, Oliveira J, Bauman A, Fairhall N, Kwok W, Sherrington C. Evidence on physical activity and osteoporosis prevention for people aged 65+ years: a systematic review to inform the WHO guidelines on physical activity and sedentary behavior. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2020; 17(150).
72. Brooke-Wavell K, Skelton DA, Barker KL, Clark EM, De Biase S, Arnold S et al. Strong, steady and straight: UK consensus statement on physical activity and exercise for osteoporosis. *British Journal of Sports Medicine*. 2022; 56(15): 837-846.
73. Medically Reviewed by Melinda Ratini DO, MS. on. How to Prevent Falls at Home. 2021. <https://www.webmd.com/osteoporosis/guide/fall-prevention-strategies>.
74. Rosen HN, Rosen CJ, Mulder JE. Patient education: Osteoporosis prevention and treatment (Beyond the Basics). UpToDate, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/osteoporosis-prevention-and-treatment-beyond-the-basics>.
75. Carter MI, Hinton PS. Physical Activity and Bone Health. *Mo Med*. 2014; 111(1): 59–64.
76. Impact of the DSM-IV to DSM-5 Changes on the National Survey on Drug Use and Health [Internet]. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519704/table/ch3.t22/>.
77. NIMH (National Institute of Mental Health). Schizophrenia <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/schizophrenia>.
78. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gurg RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Research*. 2013; 150(1):3-10

79. Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophr Bull.* 2018; 44(5):973-982.
80. Melbourne JK, Feiner B, Rosen C, Sharma RP. Targeting the Immune System with Pharmacotherapy in Schizophrenia. *Curr Treat Options Psychiatry.* 2017; 4(2):139-151.
81. Al-Diwani AAJ, Pollak TA, Irani SR, Lennox BR. Psychosis: an autoimmune disease? *Immunology.* 2017; 152(3):388-401.
82. Radhakrishnan R, Kaser M, Guloksuz S. The Link Between the Immune System, Environment, and Psychosis. *Schizophr Bull.* 2017; 43(4):693-697.
83. Dawidowski B, Górnjak A, Podwalski P, Lebiecka Z, Misiak B, Samochowiec J. The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Schizophrenia. *J Clin Med.* 2021; 10(17):3849.
84. Lupták M, Michaličková D, Fišar Z, Kitzlerová E, Hroudová J. Novel approaches in schizophrenia-from risk factors and hypotheses to novel drug targets. *World J Psychiatry.* 2021; 11(7):277-296.
85. Kyoung-Sae N, Han-Yong J, Yong-Ku K. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014; 48:277-86.
86. Müller N. Immunology of schizophrenia. *Neuroimmunomodulation.* 2014; 21(2-3):109-16.
87. Müller N, Myint AM, Schwarz MJ. Kynurenine pathway in schizophrenia: pathophysiological and therapeutic aspects. *Curr Pharm Des.* 2011; 17(2):130-6.
88. Müller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJ. The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci.* 2015; 9:372.
89. Gibney SM, Drexhage HA. Evidence for a dysregulated immune system in the etiology of psychiatric disorders. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2013; 8(4):900-20.
90. Ђукић Дејановић С и др. Психијатрија, Медицински факултет Крагујевац, 2011. ИСБН: 978-86-7760-059-4.
91. Mayo Clinic. Patient Care & Health Information, Diseases & Conditions, Schizophrenia. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/schizophrenia/diagnosis-treatment/drc-20354449>.
92. MENTAL HEALTH PSYCHOTIC DISORDERS. Schizophrenia Guide. How Schizophrenia Is Diagnosed. By Michelle Pugle. 2021. Medically reviewed by Steven Gans, MD. <https://www.verywellhealth.com/how-schizophrenia-is-diagnosed-5114038>.
93. Frankenburg FR, Xiong GL. Schizophrenia. *Drugs & Diseases > Psychiatry.* 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/288259-overview>.
94. Firman G. DSM-5 Diagnostic Criteria for Schizophrenia. 2019. <https://medicalcriteria.com/web/schizophrenia/>.

95. Porter D. Schizophrenia Disorder DSM-5 295.90 (F20.9). DSM-5 Category: Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders. [https://www.theravive.com/therapedia/schizophrenia-disorder-dsm--5-295.90-\(f20.9\)](https://www.theravive.com/therapedia/schizophrenia-disorder-dsm--5-295.90-(f20.9)).
96. Chi-Yu L, Scarr E, Udawela M, Everall I, Chen WJ, Dean B. Biomarkers in schizophrenia: A focus on blood based diagnostics and theranostics. *World J Psychiatry*. 2016; 6(1):102-17.
97. Sosin D, Nasyrova R, Taraskina A, Ershov E, Sosina K, Zabolina A et al. M46 - Biomarkers In Schizophrenia: A Focus On Blood Based Theranostics. *European Neuropsychopharmacology*. 2017; 27(3):398-399
98. Juchnowicz D, Dzikowski M, Rog J, Waszkiewicz N, Karakuła KH, Zalewska A, et al. Pro/Antioxidant State as a Potential Biomarker of Schizophrenia. *J. Clin. Med*. 2021; 10(18):4156.
99. Goldsmith DR, Crooks CL, Walker EF, Cotes RO. An Update on Promising Biomarkers in Schizophrenia Focus. 2018; 16:153-163.
100. Nikolac Perkovic M, Nedic Erjavec G, Svob Strac D, Uzun S, Kozumplik O, Pivac N. Review. Theranostic Biomarkers for Schizophrenia. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017; 18:733.
101. Peng S, Li W, Lv L, Zhang Z, Zhan X. BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression. *Review Discov Med*. 2018; 26(143):127-136.
102. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*. 2018; 23(8): 2087.
103. Bighelli I, Rodolico A, García-Mieres H, Pitschel-Walz G, Hansen WP, Schneider-Thoma J, et al. Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Meta-Analysis Lancet Psychiatry*. 2021; 8(11):969-980.
104. Xia J, Bertil Merinder L, Belgamwar MR. Psychoeducation for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2011; 37(1):21-2.
105. Zhao S, Sampson S, Xia J, Jayaram MB. Psychoeducation (brief) for people with serious mental illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; (4):CD010823.
106. Shimada T, Ohori M, Inagaki Y, Shimooka Y, Sugimura N, Ishihara I, et al. A multicenter randomized controlled trial of individualized occupational therapy for patients with schizophrenia in Japan. *Randomized Controlled Trial. PLoS One*. 2018; 13(4):e0193869.
107. Curcic Dj, Stojmenovic T, Djukic-Dejanovic S, Dikic N, Vesic-Vukasinovic M, Radivojevic N, et al. Positive impact of prescribed physical activity on symptoms of schizophrenia: randomized clinical trial. *Randomized Controlled Trial. Psychiatr Danub*. 2017; 29(4):459-465.
108. Bredin SSD, Kaufman KL, Chow MI, Lang DJ, Wu N, Kim DD, et al. Effects of Aerobic, Resistance, and Combined Exercise Training on Psychiatric Symptom Severity and Related

Health Measures in Adults Living With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 8:753117.

109. Kane JM, Schooler NR, Marcy P, Correll CU, Achtyes ED, Gibbons RD, et al. Effect of Long-Acting Injectable Antipsychotics vs Usual Care on Time to First Hospitalization in Early-Phase Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *Randomized Controlled Trial JAMA Psychiatry.* 2020; 77(12):1217-1224.

110. Carmassi C, Milani F, Bertelloni CA, Massimetti E, Cerù A, Dell'Osso L. Comparing re-hospitalisation rates in a real-world naturalistic 24-month follow-up of psychotic patients with different treatment strategies: Oral versus LAI antipsychotics. *Int J Clin Pract.* 2021; 75(3):e13787.

111. Faden J, Kiryankova-Dalseth N, Barghini R, Citrome L. Does antipsychotic combination therapy reduce the risk of hospitalization in schizophrenia? *Expert Opin Pharmacother.* 2021; 22(5):635-646.

112. Maki S, Nagai K, Ando S, Tamakoshi K. Structure and predictors of in-hospital nursing care leading to reduction in early readmission among patients with schizophrenia in Japan: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2021; 16(4):e0250771.

113. Јанковић СМ, Простран М, Тодоровић З. Фармакологија и токсикологија. Крагујевац и Београд, 2007. ISBN 978-86-7760-026-6

114. Варагић ВМ, Милошевић МП. Фармакологија. 18.Прерађено и допуњено издање, Београд 2003.ISBN 86-7222-022-6

115. Brisch R, Saniotis A, Wolf R, Bielaу H, Bernstein HG, Steiner J, et al. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Front. Psychiatry.* 2014; 5:47.

116. Guy-Evans O, Mcleod S. The Role of Dopamine as a Neurotransmitter in the Human Brain. *Simply Psychology. Neurotransmitters. Dopamine Pathways.* 2022. <https://www.simplypsychology.org/the-role-of-dopamine-as-a-neurotransmitter-in-the-human-brain.html>.

117. Chokhawala K, Stevens L. *Antipsychotic Medications.* Stat Pearls Publishing; 2022. Bookshelf ID: NBK519503.

118. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353:1209-1223.

119. Jibson MD, Marder S, Friedman M. First-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects. 2022. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/first-generation-antipsychotic-medications-pharmacology-administration-and-comparative-side-effects>.

120. Singh Nandra K, Agius M. THE DIFFERENCES BETWEEN TYPICAL AND ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS: THE EFFECTS ON NEUROGENESIS. *Psychiatria Danubina*. 2012; 24(1):95-99.
121. Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ*. 2005; 172(13): 1703-1711.
122. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. Review *Can J Psychiatry*. 2002; 47(1):27-38.
123. Grinchii D, Dremencov E. Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs in Mood Disorders. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(24): 9532.
124. Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des*. 2010; 16(5):488-501.
125. Locwin B. Third-Generation Antipsychotics And Beyond: What's in Store for Tertiary-Generation Antipsychotic Treatments? *Psychiatry Advisor; Home » Topics » General Psychiatry*. 2021. <https://www.psychiatryadvisor.com/home/topics/general-psychiatry/third-generation-antipsychotics-are-differentiated-by-their-downstream-receptor-agonistic-and-antagonistic-effects/>.
126. Chen Z, Fan L, Wang H, Yu J, Lu D, Qi J, et al. Structure-based design of a novel third-generation antipsychotic drug lead with potential antidepressant properties. *Nature, Nature neuroscience, articles*. 2021. <https://www.nature.com/articles/s41593-021-00971-w>.
127. Hart XM, Schmitz CN, Gründer G. Molecular Imaging of Dopamine Partial Agonists in Humans: Implications for Clinical Practice. *Front Psychiatry*. 2022; 13:832209.
128. Kapur S, Seeman P. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *J Psychiatry Neurosci*. 2000; 25(2): 161-166.
129. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d (2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(3):360-9.
130. Tresadern G, Bartolome JM, Macdonald GJ, Langlois X. Molecular properties affecting fast dissociation from the D2 receptor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2011; 19(7):2231-2241.
131. Pompeu TET, Monteiro do Monte F, Bosier B, Fraga CAM, Barreiro EJ, Menegatti R, et al. Partial agonism and fast dissociation of LASS Bio-579 at dopamine D2 receptor. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2015; 62:1-6.
132. Марић Н. Допамин, пролактин и терапија психоза. *Психијат.дан./2015/47/1/5-17/*. Прегледни рад. UDK: 616.895-074:577.175.8 615.214.2.
133. Huang J, Chen M, Chen C, Lin X, Jiang D, Zhang Y, et al. Efficacy and acceptability of three prolactin-sparing antipsychotics in patient with schizophrenia: a network meta-analysis. 2019; 369-378.



134. Carboni L, Negri M, Michielin F, Bertani S, Delle Fratte S, Oliosi B, et al. Slow dissociation of partial agonists from the D2 receptor is linked to reduced prolactin release. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2012; 15(5):645-656.
135. Chen ML, Wu S, Tsai TC, Wang LK, Tsai FM. Regulation of macrophage immune responses by antipsychotic drugs. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2013; 35(5):573-80.
136. Al-Amin MM, Uddin MMN, Reza HM. Effects of Antipsychotics on the Inflammatory Response System of Patients with Schizophrenia in Peripheral Blood Mononuclear Cell Cultures. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2013; 11(3):144-151.
137. Mantere O, Trontti K, García-González J, Balcells I, Saarnio S, Mäntylä T, et al. Immunomodulatory effects of antipsychotic treatment on gene expression in first-episode psychosis. *J Psychiatr Res*. 2019; 109:18-26.
138. Kelsven S, de la Fuente-Sandoval C, Achim CL, Reyes-Madrugal F, Mirzakhani H, Domingues I, et al. Immuno-inflammatory changes across phases of early psychosis: The impact of antipsychotic medication and stage of illness. *Schizophr Res*. 2020; 226:13-23.
139. Reale M, Costantini E, Greig NH. Cytokine Imbalance in Schizophrenia. From Research to Clinic: Potential Implications for Treatment. *Front Psychiatry*. 2021; 12:536257.
140. Müller N, Myint AM, Krause D, Weidinger E, Schwarz MJ. Anti-inflammatory treatment in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013; 42:146-53.
141. Matt SM. Targeting neurotransmitter-mediated inflammatory mechanisms of psychiatric drugs to mitigate the double burden of multimorbidity and polypharmacy. *Brain Behav Immun Health*. 2021; 18:100353.
142. Debnath M. Adaptive Immunity in Schizophrenia: Functional Implications of T Cells in the Etiology, Course and Treatment. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015; 10(4):610-9.
143. Petrulli JR, Kalish B, Nabulsi NB, Huang Y, Hannestad J, Morris ED. Systemic inflammation enhances stimulant-induced striatal dopamine elevation. *Transl Psychiatry*. 2017; 7(3):e1076.
144. Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, Gajwani P, Xia G, Calabrese JR. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28(2):203-9.
145. Frei K. Tardive dyskinesia: Who gets it and why. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019; 59:151-154.
146. Stegmayer K, Walther S, van Harten P. Tardive Dyskinesia Associated with Atypical Antipsychotics: Prevalence, Mechanisms and Management Strategies. *CNS Drugs*. 2018; 32(2):135-147.
147. Roerig JL, Steffen KJ, Mitchell JE. Atypical antipsychotic-induced weight gain: insights into mechanisms of action. *CNS Drugs*. 2011; 25(12):1035-59.

148. Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S, Seneviratne S, Suraweera C, de Silva VA. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Dove Press, Journals, Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017; 13:2231-2241.
149. Sifakis S, Tzachanis D, Samara M, Papazisis G. Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. *Curr Neuropharmacol*. 2018; 16(8):1210-1223.
150. Dehelean L, Marinescu I, Stovicek PO, Andor M. Cardiovascular anomalies and evolutionary risk factors in schizophrenia - multifactorial approach. *Rom J Morphol Embryol*. 2019; 60(4):1105-1113.
151. Sudarshan Y, Cheung BMY. Hypertension and psychosis. *Postgrad Med J*. 2022; 141386.
152. Liu W, Wang C, Hao J, Yin L, Wang Y, Li W. Association between Metabolic Syndrome and Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol*. 2021; 2021:6691487.
153. Cosso R, Falchetti A. Metabolic syndrome and fragility fracture risk. *Minerva Obstet Gynecol*. 2021; 73(6):744-753.
154. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *J Clin Med*. 2019; 8(12):2203.
155. Gupta S, Lakshmanan DAM, Khastgir U, Nair R. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *BJ Psych Advances*. 2017; 23(4):278-286;
156. Dogan Bulut S, Bulut S, Tuzer V, Mehmet AK, Emine AK, Kisa C, et al. The Effects of Prolactin-Raising and Prolactin-Sparing Antipsychotics on Prolactin Levels and Bone Mineral Density in Schizophrenic Patients. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2014; 51(3): 205-210.
157. Milano W, Colletti C, Capasso A. Hyperprolactinemia Induced by Antipsychotics: From Diagnosis to Treatment Approach. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2017; 17(1):38-55.
158. González-Rodríguez A, Labad J, Seeman MV. Antipsychotic-induced Hyperprolactinemia in aging populations: Prevalence, implications, prevention and management. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2020; 101:109941.
159. Berman BD. Neuroleptic Malignant Syndrome. A Review for Neurohospitalists. *Neurohospitalist*. 2011; 1(1): 41-47.
160. Legge SE, Walters JT. Genetics of clozapine-associated neutropenia: recent advances, challenges and future perspective. *Pharmacogenomics*. 2019; 20(4):279-290.
161. Ponsford MJ, Pecoraro A, Jolles S. Clozapine-associated secondary antibody deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019; 19(6):553-562.
162. Alvarez-Herrera S, Escamilla R, Medina-Contreras O, Saracco R, Flores Y, Hurtado-Alvarado G, et al. Immunoendocrine Peripheral Effects Induced by Atypical Antipsychotics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11:195.

163. Chase KA, Rosen C, Gin H, Bjorkquist O, Feiner B, Marvin R, et al. Metabolic and Inflammatory Genes in Schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2015; 225(0):208-211.
164. Boiko AS, Mednova IA, Kornetova EG, Gerasimova VI, Kornetov AN, Loonen AJM , et al. Cytokine Level Changes in Schizophrenia Patients with and without Metabolic Syndrome Treated with Atypical Antipsychotics. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021; 14(5):446.
165. Fonseka TM, Müller DJ, Kennedy SH. Inflammatory Cytokines and Antipsychotic-Induced Weight Gain: Review and Clinical Implications; *Mol Neuropsychiatry* 2016; 2:1-14
166. Rostama B, May M, Houseknecht KL, Dushad R. Atypical Antipsychotic Medications Disrupt the Cardio-Metabolic and Cardio-Immune Axes. Review Article - *Interventional Cardiology.* 2020; 12: 2.
167. Li P, Wang Y, Liu X, Zhou Z, Wang J, Zhou H, et al. Atypical antipsychotics induce human osteoblasts apoptosis via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019; 20(1):10.
168. Adami G. Regulation of bone mass in inflammatory diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2022; 36(2):101611.
169. Kane JM, Correll CU. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010; 12(3):345-57.
170. Kyoung-Sae N, Han-Yong J, Yong-Ku K. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014; 48:277-86.
171. Enache D, Nikkheslat N, Fathalla D, Morgan BP, Lewis S, Drake R, et al. Peripheral immune markers and antipsychotic non-response in psychosis. *Schizophr Res.* 2021; 230:1-8.
172. Kane JM, Agid O, Baldwin ML, Howes O, Lindenmayer JP, Marder S, et al. Clinical Guidance on the Identification and Management of Treatment-Resistant Schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2019; 80(2):18com12123.
173. Lisoway AJ, Chen CC, Zai CC, Tiwari AK, Kennedy JL. Toward personalized medicine in schizophrenia: Genetics and epigenetics of antipsychotic treatment. *Schizophr Res.* 2021; 232:112-124.
174. Corsi-Zuelli F, Deakin B, Fernandes de Lima MH, Qureshi O, Barnes NM, Upthegrove R, et al. T regulatory cells as a potential therapeutic target in psychosis? Current challenges and future perspectives. *Brain Behav Immun Health.* 2021; 17:100330.
175. Chauhan P, Kaur G, Prasad R, Singh H. Pharmacotherapy of schizophrenia: immunological aspects and potential role of immunotherapy. *Expert Rev Neurother.* 2021; 21(12):1441-1453.
176. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A. -G. (2009). Statistical power analyses using G\*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods,* 41, 1149-1160.

177. Howes OD, Wheeler MJ, Meaney AM, et al. Bone mineral density and its relationship to prolactin levels in patients taking antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 2005; 25(3):259-261.
178. Wang M, Hou R, Jian J, Mi G, Qiu H, Cao B, et al. Effects of antipsychotics on bone mineral density and prolactin levels in patients with schizophrenia: a 12-month prospective study. *Hum Psychopharmacol.* 2014; 29 (2): 183-189.
179. Zhang B, Deng L, Wu H, Lu X, Peng L, Wu R, et al. Relationship between long-term use of a typical antipsychotic medication by Chinese schizophrenia patients and the bone turnover markers serum osteocalcin and  $\beta$ -CrossLaps. *Schizophr Res.* 2016; 176 (2-3): 259-263.
180. Kumar PBS, Pandey RS, Thirthalli J, Kumar PTS, Kumar CN. A Comparative Study of Short Term Efficacy of Aripiprazole and Risperidone in Schizophrenia. *Curr Neuropharmacol.* 2017; 15(8):1073-1084.
181. Yoshida K, Bies RR, Suzuki T, Remington G, Pollock BG, Mizuno Y, Kazunari Y, et al. Tardive dyskinesia in relation to estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia: analysis of the CATIE data. *Schizophr Res.* 2014; 153(1-3):184-8.
182. Lin C, Chen K, Yu J, Feng W, Fu W, Yang F, et al. Relationship between TNF- $\alpha$  levels and psychiatric symptoms in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia before and after risperidone treatment and in chronic patients. *BMC Psychiatry.* 2021; 21: 561.
183. Goldsmith DR, Haroon E, Miller AH, Strauss GP, Buckley PF, Miller BJ. TNF- $\alpha$  and IL-6 are Associated with the Deficit Syndrome and Negative Symptoms in Patients with Chronic Schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018; 199: 281-284.
184. de Campos Carli SM, Miranda AS, Dias ICS, de Oliveira A, Cruz BF, Viera ELM et al. Serum levels of interleukin-33 and its soluble form receptor (sST2) are associated with cognitive performance in patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 2017; 74:96-101.
185. Goma H, Mahgoub Y, Francis A. Covert Dyskinesia With Aripiprazole: Tip of the Iceberg? A Case Report and Literature Review. *J Clin Psychopharmacol.* 2021; 41(1):67-70.
186. Chia-Hsiang C, Hung-Yu C, Yen-Ching C. Switching antipsychotic treatment to aripiprazole in psychotic patients with neuroleptic-induced tardive dyskinesia: a 24-week follow-up study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2018; 33(3):155-162.
187. Dhanda R, Varghese D, Nadipelli VR, Fava M, Joshi N, Solem CT, et al. Patient-reported outcomes in schizophrenia patients treated with once-monthly extended-release risperidone in a long-term clinical study. *Patient Prefer Adherence.* 2019; 13:1037-1050.
188. Morrison AP, Pyle M, Gumley A, Schwannauer M, Turkington D, MacLennan G, et al. Cognitive-behavioural therapy for clozapine-resistant schizophrenia: the FOCUS RCT. *Health Technol Assess.* 2019; 23(7):1-144.
189. Haozhe L, Qinting Z, Ningning L, Fan W, Hui X, Zongfeng Z, et al. Plasma levels of Th17-related cytokines and complement C3 correlated with aggressive behavior in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2016; 246:700-706.

190. Carli M, Kolachalam S, Longoni B, Pintaudi A, Baldini M, Aringhieri S, et al. Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Differences. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021; 14(3):238.
191. Doknic M, Maric NP, Britvic D, Pekic S, Damjanovic A, Miljic D, et al. 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.
192. Ristic S, Zivanovic S, Milovanovic DR, Janjic V, Djokovic D, Jovicevic A, et al. Vitamin D Deficiency and Associated Factors in Patients with Mental Disorders Treated in Routine Practice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2017; 63(2):85-95.
193. Baeza I, de la Serna E, Calvo-Escalona R, Merchán-Naranjo J, Rodríguez-Latorre P, Martínez-Cantarero CM, et al. One-Year Prospective Study of Liver Function Tests in Children and Adolescents on Second-Generation Antipsychotics: Is There a Link with Metabolic Syndrome? *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018; 28(7):463-473.
194. Lydon A, Vallely J, Tummon A, Maher S, Sabri S, McLoughlin J, et al. Routine screening and rates of metabolic syndrome in patients treated with clozapine and long-acting injectable antipsychotic medications: a cross-sectional study. *Ir J Psychol Med*. 2021; 38(1):40-48.
195. Adam W, Dominik S, Iwona K. Levels of triglycerides, cholesterol, LDL, HDL and glucose in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Diabetes Metab Syndr*. 2015; 9(3):168-76.
196. Toby P, Robert A. McC, Luke V, Yuya M, Atheeshaan A, Guy H, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7(1):64-77.
197. Shin O, Takuro S, Yutaro S, Manabu Y, Kazutaka S, Takao M, et al. High-density lipoprotein-cholesterol and antipsychotic medication in overweight inpatients with schizophrenia: post-hoc analysis of a Japanese nation wide survey. *BMC Psychiatry*. 2018; 18(1):180.
198. Rikhari P, Kumar A, Agrawal P, Kumar H. Metabolic derangements with olanzapine and risperidone in schizophrenia spectrum and other psychotic disorders: A 24-week prospective study. *J Family Med Prim Care* 2022; 11(5):2194-2200.
199. Çakici N, Sutterland AL, Penninx BWJH, Dalm VA, de Haan L, van Beveren NJM. Altered peripheral blood compounds in drug-naïve first-episode patients with either schizophrenia or major depressive disorder: a meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2020; 88:547-558.
200. Zhao T, Zhang K, Zhang Y, Yang Y, Ning X, Hu Y, Tongtong Z, et al. Do proinflammatory cytokines play a role in clozapine-associated glycometabolism disorders? *Psychopharmacology (Berl)*. 2021; 238(7):1979-1990.

201. Zhu JL, Luo WW, Cheng X, Li Y, Zhang QZ, Peng WX. Vitamin D deficiency and Schizophrenia in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Psychiatry Res.* 2020; 288:112959.
202. Chiang M, Natarajan R, Fan X. Vitamin D in schizophrenia: a clinical review. *Evid Based Ment Health.* 2016; 19(1):6-9.
203. Satz AKJ, Hornfeld SH, Bar L, Gaughran F, Shoval G, Hochman E, et al. Low levels of serum vitamin D in clozapine-treated schizophrenia patients are associated with high levels of the proinflammatory cytokine IL-6. *Int Clin Psychopharmacol.* 2020; 35(4):208-213.
204. Yuan T, Wang S, Le J, Li Y. Effects of Atypical Antipsychotics on Neuroactive Vitamins in Patients With Schizophrenia. *J Clin Pharmacol.* 2020; 60(10):1355-1361.
205. Skrobot A, Demkow U, Wachowska M. Immunomodulatory role of vitamin D: a review. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1108:13–23.
206. Ginaldi L, De Martinis M, Saitta S, Maddalena Sirufo M, Mannucci C, Casciaro M, et al. Interleukin-33 serum levels in postmenopausal women with osteoporosis. *Sci Rep.* 2019; 9(1):3786.
207. De Martinis M, Ginaldi L, Maddalena Sirufo M, Bassino EM, De Pietro F, Pioggia G, et al. IL-33/Vitamin D Crosstalk in Psoriasis-Associated Osteoporosis. *Front Immunol.* 2021; 11:604055.
208. Deiluiis J, Shah Z, Shah N, Needleman B, Mikami D, Narula V, et al. Visceral adipose inflammation in obesity is associated with critical alterations in tregulatory cell numbers. *PLoS One.* 2011; 6(1):e16376.
209. Jagannathan-Bogdan M, McDonnell ME, Shin H, Rehman Q, Hasturk H, Apovian CM, et al. Elevated proinflammatory cytokine production by a skewed T cell compartment requires monocytes and promotes inflammation in type 2 diabetes. *J Immunol.* 2011; 186(2):1162-72.
210. Koster A, Stenholm S, Alley DE, Kim LJ, Simonsick EM, Kanaya AM, et al. Health ABC Study. Body fat distribution and inflammation among obese older adults with and without metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring).* 2010; 18(12):2354-61.
211. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res ClinPract.* 2014; 105(2):141-50.
212. Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM, Ashrafizadeh M, Talebi M, Shakibaei M, et al. An Overview of the Role of Adipokines in Cardiometabolic Diseases. *Molecules.* 2020; 25(21):5218.
213. Mathias F, Matthias B. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015; 36(7):461-70.
214. Fonseka TM, Müller DJ, Kennedy SH. Inflammatory Cytokines and Antipsychotic-Induced Weight Gain: Review and Clinical Implications. *Mol Neuropsychiatry.* 2016; 2(1):1-14.

215. Zhang J, Fu Q, Ren Z, Wang Y, Wang C, Shen T. Changes of serum cytokines-related Th1/Th2/Th17 concentration in patients with postmenopausal osteoporosis. *Gynecol Endocrinol*. 2015; 31:183-190.
216. Huang F, Wong P, Li J, Lv Z, Xu L, Zhu G, et al. Osteoimmunology: The correlation between osteoclasts and the Th17/Treg balance in osteoporosis. *J Cell Mol Med*. 2022; 26(13):3591-3597.
217. Milano W, Colletti C, Capasso A. Hyperprolactinemia Induced by Antipsychotics: From Diagnosis to Treatment Approach. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2017; 17(1):38-55.
218. Grigg J, Worsley R, Thew C, Gurvich C, Thomas N, Kulkarni J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guideline and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017; 234(22):3279-3297.
219. Auriemma RS, De Alcubierre D, Pirchio R, Pivonello R, Colao A. The effects of hyperprolactinemia and its control on metabolic diseases. *Expert Rev EndocrinolMetab*. 2018; 13(2):99-106.
220. Huang Y, Chang Y. Regulation of pancreatic islet beta-cell mass by growth factor and hormone signaling. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014; 121:321-49.
221. Wu H, Deng L, Zhao L, Zhao J, Li L, Chen J. Osteoporosis Associated with Antipsychotic Treatment in Schizophrenia. *Int J Endocrinol*. 2013; 2013:167138.
222. Lee JS, La Croix AZ, Wu LL, Cauley JA, Jackson RD, Kooperberg C et al. Associations of serum sex hormone-binding globulin and sex hormone concentrations with hip fracture risk in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:1796-803.
223. di Filippo L, Doga M, Resmini E, Giustina A. Hyperprolactinemia and bone. *Pituitary*. 2020; 23(3):314-321.
224. Riecher-Rössler A. Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses. *Lancet Psychiatry* 2017; 4:63-72.
225. He S, Yu WJ, Wang X, Zhang L, Zhao N, Li G, et al. Risk factors of hyperprolactinemia induced by risperidone and olanzapine and their correlations with plasma glucose and lipids. *Gen Psychiatr*. 2020; 33(4):e100206.
226. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Therap*. 2000; 22:1085-96.
227. Montgomery J, Winterbottom E, Jessani M, Kohegyi E, Fulmer J, Seamonds B, et al. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65:1491-8.

228. Besnard I, Auclair V, Callery G, Gabriel-Bordenave C, Roberge C. Antipsychotic-drug-induced hyperprolactinemia: physiopathology, clinical features and guidance. *L'encephale*. 2013; 40:86-94.
229. Stojkovic M, Radmanovic B, Jovanovic M, Janjic V, Muric N, Ignjatovic Ristic D. Risperidone Induced Hyperprolactinemia: From Basic to Clinical Studies *Front Psychiatry*. 2022; 13:874705.
230. Wein MN, Kronenberg HM. Regulation of Bone Remodeling by Parathyroid Hormone. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018; 8(8):a031237.
231. Wojda SJ, Donahue SW. Parathyroid hormone for bone regeneration. *J Orthop Res*. 2018; 36(10):2586-2594. .
232. Kužma M, Jackuliak P, Killinger Z, Payer J. Parathyroid Hormone-Related Changes of Bone Structure. *Physiol Res*. 2021; 70(1):3-11.
233. Milovanovic DR, Stanojevic Pirkovic M, Zivancevic Simonovic S, Matovic M, Djukic Dejanovic S, Jankovic SM et al. Parameters of Calcium Metabolism Fluctuated during Initiation or Changing of Antipsychotic Drugs. *Psychiatry Investig*. 2016; 13(1):89-101.
234. Kokkinopoulou I, Diakoumi A, Moutsatsou P. Glucocorticoid Receptor Signaling in Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(20):11173.
235. Agorastos A, Olf M. Sleep, circadian system and traumatic stress. *Eur J Psychotraumatol*. 2021; 12(1):1956746.
236. Al-Rawaf HA, Alghadir AH, Gabr SA. Circulating Micro RNA Expression, Vitamin D, and Hypercortisolism as Predictors of Osteoporosis in Elderly Postmenopausal Women. *Dis Markers*. 2021; 2021:3719919.
237. Babinkostova Z, Manuseva N, Markovic S. Correlation Between the Different Types of Antipsychotics and Serum Cortisol, Dehydroepiandrosterone Sulfat and their Ratio in Schizophrenia. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2022; 43(1):29-39.
238. Subramaniam A, LoPilato A, Walker EF. Psychotropic medication effects on cortisol: Implications for research and mechanisms of drug action. *Schizophr Res*. 2019; 213:6-14.
239. Moon E, Lavin P, Storch KF, Linnaranta O. Effects of antipsychotics on circadian rhythms in humans: a systematic review and meta-analysis *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021; 108:110162.
240. Woldesenbet YM, Alenko A, Bukata IT, Gedefaw L, Fikru C. The status of serum cortisol before and after treatment of schizophrenia and its correlation to disease severity and improvement: A longitudinal study. *SAGE Open Med*. 2021; 9:20503121211056216.
241. Zhou S, Glowacki J. Dehydroepiandrosterone and Bone. *Vitam Horm*. 2018; 108:251-271.



242. Misiak B, Frydecka D, Loska O, Moustafa AA, Samochowiec J, Kasznia J, et al. Testosterone, DHEA and DHEA-S in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2018; 89:92-102.
243. Martín JC, Acuña MJ, Labrador J, Blanco M, Casas C. Sexual dysfunction factors in patients with schizophrenia treated with second generation antipsychotics: not only prolactin. *Actas Esp Psiquiatr*. 2018; 46(6):217-25.
244. Jiang XJ, Wu FX, Zhang JP, Shi L, Hu JQ, Zhu HZ, et al. Effects of Risperidone and Aripiprazole on Serum Levels of Prolactin, Testosterone and Estradiol in Female Patients with Schizophrenia. *Drug Res (Stuttg)*. 2018; 68(7):410-414.
245. Ale AO, Ogbera AO, Ebili HO, Adeyemo OL, Afe TO. Prevalence, Predictive Factors, and Characteristics of Osteoporosis in Hyperthyroid Patients. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018:3540256.
246. Seselie Jahr Vedal T, Eiel Steen N, Birkeland KI, Dieset I, Reponen EJ, Laskemoen JF, et al. Free thyroxine and thyroid-stimulating hormone in severe mental disorders: A naturalistic study with focus on antipsychotic medication *J Psychiatr Res*. 2018; 106:74-81.
247. Zhang JX, Li X. Changes in serum thyroid hormone levels in psychiatric patients treated with second-generation antipsychotics. *Endokrynol Pol*. 2020; 71(4):292-298.
248. Romanova Z, Hlavacova N, Jezova D. Psychotropic Drug Effects on Steroid Stress Hormone Release and Possible Mechanisms Involved. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(2):908.
249. Pace TWW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun*. 2007; 21(1):9-19.
250. Wang HL, Wang L, Zhao CY, Lan HY. Role of TGF-Beta Signaling in Beta Cell Proliferation and Function in Diabetes. *Biomolecules*. 2022; 12(3):373.
251. Cohen T, Sundaresh S, Levine F. Antipsychotics activate the TGF- $\beta$  pathway effector SMAD3. *Mol Psychiatry*. 2013; 18(3):347-357.
252. Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, Zhai JG, Guo XF, Guo WB, et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006; 186(4):572-8.
253. Nodehi M, Ajami A, Izad M, Omran Asgarian H, Esfahanian F, Yekaninejad S, et al. The Frequency of CD4<sup>+</sup> T Cells in Women with Hashimoto's Thyroiditis. *Int J Endocrinol Metab*. 2021; 19(4):e110013.
254. Wong YH, Wong SH, Wong XT, Yap QY, Yip KY, Wong LZ, et al. Genetic associated complications of type 2 diabetes mellitus. *Panminerva Med*. 2022; 64(2):274-288.

255. Cierznia A, Kaliszewski K, Małodobra-Mazur M. The Preliminary Evaluation of Epigenetic Modifications Regulating the Expression of IL10 in Insulin-Resistant Adipocytes. *Genes (Basel)*. 2022; 13(2):294.
256. Majcher S, Ustianowski P, Tarnowski M, Dzieziejko V, Safranow K, Pawlik A. *IL-1 $\beta$*  and *IL-10* gene polymorphisms in women with gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021; 34(19):3169-3174.
257. Zhang Y, Tang Z, Ruan Y, Huang C, Wu J, Lu Z, et al. Prolactin and Thyroid Stimulating Hormone (TSH) Levels and Sexual Dysfunction in Patients with Schizophrenia Treated with Conventional Antipsychotic Medication: A Cross-Sectional Study. *Med Sci Monit*. 2018; 24:9136-9143.
258. Velikova TV, Kabakchieva PP, Assyov YS, Georgiev TA. Targeting Inflammatory Cytokines to Improve Type 2 Diabetes Control. *Biomed Res Int*. 2021:7297419.
259. Yuan X, Wang S, Shi Y, Yang Y, Zhang Y, Xia L, et al. Pro-inflammatory cytokine levels are elevated in female patients with schizophrenia treated with clozapine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022; 239(3):765-771.
260. Al Jumaili W, Jain SB. Atypical Antipsychotic Effect On Bone Mineral Density. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022; PMID: 34283520, Bookshelf ID: NBK572154
261. Chen CY, Lane HY, Lin CH. Effects of Antipsychotics on Bone Mineral Density in Patients with Schizophrenia: Gender Differences. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016; 14(3):238-49
262. Calarge CA, Ellingrod VL, Zimmerman B, Bliziotis MM, Schlechte JA. Variants of the serotonin transporter gene, selective serotonin reuptake inhibitors, and bone mineral density in risperidone-treated boys: a reanalysis of data from a cross-sectional study with emphasis on pharmacogenetics. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72(12):1685-90
263. Lodhi RJ, Masand S, Malik A, Shivakumar K, McAllister VD, O'Keane V, et al. Changes in biomarkers of bone turnover in an aripiprazole add-on or switching study. *Schizophr Res*. 2016; 170(2-3):245-51.
264. Auriemma RS, De Alcubierre D, Pirchio R, Pivonello R, Colao A. The effects of hyperprolactinemia and its control on metabolic diseases. *Medicine. Biology. Expert Review of Endocrinology and Metabolism*. 2018; 13(2):99-106
265. Starrenburg FCJ, Bogers JPAM. How can antipsychotics cause Diabetes Mellitus? Insights based on receptor-binding profiles, humoral factors and transporter proteins. *Eur Psychiatry*. 2009; 24(3):164-70.
266. Halbreich U, Palter S. Accelerated osteoporosis in psychiatric patients: possible pathophysiological processes. *Schizophr Bull*. 1996; 22(3):447-54.

267. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-Analysis of Cytokine Alterations in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects. *Biol Psychiatry*. 2011; 70(7):663-71.
268. Momtazmanesh S, Zare-Shahabadi A, Rezaei N. Cytokine Alterations in Schizophrenia: An Updated Review. *Front Psychiatry*. 2019; 10:892.
269. Kartalçı S, Gönenir Erbay L, Porgalı Zayman E, Otlu Ö, Bay Karabulut A, Kartalçı G. IL-4, TGF- $\beta$ , NF- $\kappa$ B. MPO levels in Patients with Treatment Resistant Schizophrenia. *Turk Psikiyatri Derg*. 2016; 27(3):170-175.
270. Reale M, Costantini E, Greig NH. Cytokine Imbalance in Schizophrenia. From Research to Clinic: Potential Implications for Treatment. *Front Psychiatry*. 2021; 12:536257.
271. Liu H, Luo T, Tan J, Li M, Guo J. Osteoimmunology' Offers New Perspectives for the Treatment of Pathological Bone Loss. *Curr Pharm Des*. 2017; 23(41):6272-6278.
272. Zhu L, Hua F, Ding W, Ding K, Zhang Y, Xu C. The correlation between the Th17/Treg cell balance and bone health. *Immun Ageing*. 2020; 17:30.
273. Mengxin W, Ruihua H, Jia J, Guolin M, Huimin Q, Bingyu C, et al. Effects of antipsychotics on bone mineral density and prolactin levels in patients with schizophrenia: a 12-month prospective study. *Hum Psychopharmacol*. 2014; 29(2):183-9.
274. Himmerich H, Minkwitz J, Kirkby KC. Weight Gain and Metabolic Changes During Treatment with Antipsychotics and Antidepressants. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015; 15(4):252-60.
275. Sirota P, Hadi E, Djaldetti M, Bessler H. Difference in inflammatory cytokine production by mononuclear cells from obese and non-obese schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2015; 132(4):301-5.
276. Balõtšev R, Koido K, Vasar V, Janno S, Kriisa K, Mahlapuu R, et al. Inflammatory, cardio-metabolic and diabetic profiling of chronic schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2017; 39:1-10.
277. Noto C, Kiyomi Ota V, Gouvea ES, Rizzo LB, Spindola LMN, Honda PHS, et al. Effects of risperidone on cytokine profile in drug-naïve first-episode psychosis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014; 18(4):pyu042.
278. Nunes Noto M, Maes M, Odebrecht Vargas Nunes S, Kiyomi Ota V, Rossaneis AC, Verri Jr WA, et al. Activation of the immune-inflammatory response system and the compensatory immune-regulatory system in antipsychotic naive first episode psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019; 29(3):416-431.

279. Ajami A, Abedian F, Hamzeh Hosseini S, Akbarian E, Alizadeh-Navaei R, Taghipour M. Serum TNF- $\alpha$ , IL-10 and IL-2 in schizophrenic patients before and after treatment with risperidone and clozapine. *Iran J Immunol.* 2014; 11(3):200-9.
280. Stapel B, Sieve I, Falk CS, Bleich S, Hilfiker-Kleiner D, Kahl KG. Second generation atypical antipsychotics olanzapine and aripiprazole reduce expression and secretion of inflammatory cytokines in human immune cells. *J Psychiatr Res.* 2018; 105:95-102.
281. Kim YK, Myint AM, Lee BH, Han CS, Lee HJ, Kim DJ. Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004; 28(7):1129-34.
282. Pillinger T, Osimo EF, Brugger S, Mondelli V, McCutcheon RA, Howes OD. A Meta-analysis of Immune Parameters, Variability, and Assessment of Modal Distribution in Psychosis and Test of the Immune Subgroup Hypothesis. *Schizophr Bull.* 2019; 45(5):1120-1133.
283. Chiang SSW, Riedel M, Schwarz M, Mueller N. Is T-helper type 2 shift schizophrenia-specific? Primary results from a comparison of related psychiatric disorders and healthy controls. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2013; 67(4):228-36.
284. Franch Pato CM, Molina Rodríguez V, Franch Valverde JI. Metabolic syndrome and atypical antipsychotics: Possibility of prediction and control. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2017; 10(1):38-44.
285. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013; 382(9896):951-62.
286. Gurusamy J, Gandhi S, Damodharan D, Ganesan V, Palaniappan M. Exercise, diet and educational interventions for metabolic syndrome in persons with schizophrenia: A systematic review. *Asian J Psychiatr.* 2018; 36:73-85.

## **БИОГРАФИЈА**

Др Александра П. Корићанац, рођена је 06.01.1986. године у Краљеву. Основну школу и средњу Медицинску школу је завршила у Краљеву са одличним успехом. На медицинском факултету у Крагујевцу дипломирала је 2011. године са просечном оценом 8,84 и стекла звање доктора медицине. Након завршених студија обавила је обавезан приправнички стаж у „Општој болници Студеница” у Краљеву. Положила стручни испит 2011. године. Запослена у Хемофарму, фармацеутско-хемијска индустрија Вршац, почев од 2012. године до 2016. године, за обављање послова медицинско-комерцијалног сарадника. Запослена у „Општој болници Студеница” у Краљеву, у служби за пријем и збрињавање ургентних стања у медицини од 2017. године. Одобрена јој је специјализација из интерне медицине, служба за интерну медицину у „Општој болници Студеница” у Краљеву од 2017. године. Академске докторске студије, смер неуронауке, уписала је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу 2011/2012. године. Усмени докторски испит положила 2014. године.

## БИБЛИОГРАФИЈА

Радови штампани у часописима на СС/SCI листи:

1. Aleksandra Korićanac, Aleksandra Tomić Lučić, Mirjana Veselinović, Danijela Bazić Sretenović, Gorica Bučić, Anja Azanjac, Olivera Radmanović, Mirjana Matović, Marijana Stanojević, Aleksandra Jurišić Skevin, Bojana Simović Marković, Jelena Pantić, Nebojša Arsenijević, Gordana D. Radosavljević, Maja Nikolić, Nenad Zornić, Jelena Nešić, Nemanja Murić, Branimir Radmanović. Influence of antipsychotics on metabolic syndrome risk inpatients with schizophrenia. *Front. Psychiatry*, 25 July 2022, Sec. Schizophrenia. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.925757> **M21**
2. Danijela Bazić Sretenović, Mirjana Veselinović, Tamara Nikolić Turnić, Anja Azanjac, Aleksandra Korićanac, Aleksandra Tomić Lučić. Odnos između insulinske rezistencije, mineralne gustine kostiju i rizika od frakture kod žena u postmenopauzi. *Vojnosanit Pregl* 2022; 79(7): 658–665. UDC: 616.37:616.71]::612.662.9 DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP210216041BM23> **M23**

Радови штампани у часописима цитираним у EMBASE-у

1. Aleksandra Koricanac, Milica Milovana Borovcanin, Aleksandra Tomić Lucić. Effects of Antipsychotics on Bone Mineral Density in Schizophrenia. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*. 2017; 1-1. DOI: <https://doi.org/10.2478/sjecr-2018-0036>. **M51**
2. Јанчић Александра, Вујић Ана, Медовић Раша, Игрутиновић Зоран. Најчешћи узрочници уринарних инфекција у дечијем узрасту и њихова сензитивност на антибиотике *Мед. час.* 2012; 46(4): 196-204. **M52**
3. Медовић Раша, Игрутиновић Зоран, Јанчић Александра, Вујић Ана. Лабораторијски параметри у диференцијалној дијагнози анемије узроковане недостатком гвожђа и анемије у хроничним инфекцијама у дечијем узрасту. *Мед. час.* 2012; 46(3): 132-137. **M52**

Образац 1

**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

Процена утицаја антипсихотика на коштани метаболизам и карактеристике телесног састава болесника са шизофренијом

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу \_\_\_\_\_, 20.10.2022. \_\_\_\_\_ године,

  
Корићанац Александра  
потпис аутора

Образац 2

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

Процена утицаја антипсихотика на коштани метаболизам и карактеристике телесног  
састава болесника са шизофренијом

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

истоветне.

У Крагујевцу \_\_\_\_\_, 20.10.2022. \_\_\_\_\_ године,

  
Корићана Александра  
потпис аутора



Образац 3

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Корићанац Александра,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Процена утицаја антипсихотика на коштани метаболизам и карактеристике телесног састава болесника са шизофренијом

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође


дозвољавам

не дозвољавам<sup>1</sup>

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

У Крагујевцу \_\_\_\_\_, 20.10.2022. \_\_\_\_\_ године,

  
Корићанац Александра  
потпис аутора

---

<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

<sup>2</sup> Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>