



Središnja medicinska knjižnica

Vuksan-Ćusa, Bjanka (2010) *Bipolarni poremećaj raspoloženja, metabolički sindrom i alostatsko opterećenje-multidimenzionalna analiza*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/860>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Bjanka Vuksan-Ćusa

**Bipolarni poremećaj raspoloženja,
metabolički sindrom i alostatsko
opterećenje-multidimenzionalna analiza**

DISERTACIJA

Zagreb, 2010

Disertacija je izrađena u Klinici za psihijatriju
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: prof. dr.sc. Miro Jakovljević

Zahvaljujem mentoru, kolegicama i kolegama na Klinici
te srednjem medicinskom osoblju na Klinici na iskazanoj
podršci i praktičnoj pomoći pri izradi disertacije.

Također se zahvaljujem mojoj obitelji na razumijevanju i
podršci i njima posvećujem ovu disertaciju.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	4
1.1. Bipolarni poremećaj raspoloženja	
1.2. Bipolarni poremećaj, metabolički sindrom i somatske bolesti	
1.3. Bipolarni poremećaj i alostatsko opterećenje	
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA.....	20
2.1. Hipoteze	
2.2. Ciljevi istraživanja	
3. POSTUPCI I ISPITANICI.....	22
3.1. Ispitanici	
3.2. Mjerenja	
3.3. Statistička analiza	
4. REZULTATI.....	37
4.1. Povezanost pojedinih bioloških, kliničkih parametara i životnih navika kod bolesnika s BP	
4.2. Metabolički sindrom i BP	
4.3. Homocistein	
4.4. Kortizol	
4.5. CRP	
4.6. DHEA	
4.7. Povezanost homocisteina, kortizola, CRP-a i DHEA s MS u BP	
4.8. Rizik razvoja tjelesnih bolesti kod bolesnika s	
4.9. Alostatsko opterećenje i metabolički sindrom	
5. RASPRAVA.....	84
5.1. Sociodemografska i klinička obilježja ispitanika	
5.2. Metabolički sindrom	
5.3. Homocistein	
5.4. Kortizol	
5.5. CRP	
5.6. DHEA	
5.7. Povezanost homocisteina, kortizola, CRP-a i DHEA s MS u BP	
5.8. Rizik razvoja tjelesnih bolesti kod bolesnika s BP-om	
5.9. Alostatsko opterećenje i metabolički sindrom	
6. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA	103
7. ZAKLJUČCI.....	105
8. ZAVRŠNA RAZMATRANJA.....	106
9. SAŽETAK.....	110
10. LITERATURA.....	114
11. ŽIVOTOPIS.....	125

1.UVOD

Pacijenti oboljeli od psihijatrijskih poremećaja imaju veću stopu smrtnosti i kraći životni vijek (10-25g) u odnosu na opću populaciju, ne samo zbog povećane stope suicida nego i tjelesnih komorbiditetnih bolesti, u prvom redu kardiovaskularnih bolesti (KVB) i šećerne bolesti tipa 2 (Newcomer, 2007). Metabolički sindrom (MS), koji se se definira kao skup poremećaja u vidu dislipidemije, hipertenzije, intolerancije glukoze i pretilosti, najznačajniji je prediktor ranijeg nastanka KVB i rane smrtnosti i češći je kod psihijatrijskih bolesnika u odnosu na opću populaciju. Komorbiditet tjelesnih i mentalnih poremećaja je jedan od najvećih znanstvenih i kliničkih izazova moderne psihijatrije. Komorbiditet nije važan samo u kontekstu psihopatoloških fenomena i dijagnostičkih klasifikacija, preklapajućih kliničkih manifestacija i patogeneze, koncepta spektra poremećaja nego također i u kontekstu racionalne i individualno prilagođene psihofarmakoterapije. Postoji potreba za boljim razumijevanjem koegzistencije mentalnih poremećaja i tjelesnih bolesti kako bi se razvile efektivnije i efikasnije preventivne i terapijske strategije u cilju poboljšanja well-beinga, funkcioniranja i kvalitete života psihijatrijskih pacijenata (Jakovljević, 2009).

1.1. Bipolarni poremećaj raspoloženja

Bipolarni poremećaj raspoloženja (BP) je psihijatrijski poremećaj karakteriziran izmjenama depresivnih i maničnih epizoda. Manična epizoda definirana je prisustvom nenormalno i trajno povišenog, ekspanzivnog ili razdražljivog raspoloženja u trajanju od barem jednog tjedna ili potrebom hospitalizacije. Uz navedeno prisutna su barem tri simptoma od sljedećega: pretjerano samopoštovanje, smanjena potreba za snom, razgovorljivost, bujica ideja, rastresenost, agitacija i pretjerana zaokupljenost ugodnim aktivnostima (DSM-IV, 1994). Depresivna epizoda karakterizirana je sniženim raspoloženjem i gubitkom uživanja u aktivnostima koje su nekad predstavljale užitak uz smetnje koncentracije, psihomotorno usporenje, gubitak apetita, poremetnje sna i suicidalne tendencije. Prema ICD-10 (1992) BP tipa I karakterizira prisustvo barem dvije epizode poremećaja raspoloženja, od kojih jedna treba biti manija. Prema DSM-IV bipolarni poremećaj raspoloženja tipa I karakteriziraju pojave barem jedne manične ili miješane manične epizode i, obično, epizode teže depresije. Životna prevalencija BP-a tipa I je oko 1%, I i II zajedno je je 3,9%, a godišnja 2,6% (Kessler i sur, 2005). BP je praćen većom stopom komorbiditeta nego bilo koji drugi poremećaj na osi I. Najčešći somatski komorbiditetni poremećaji su KVB, dijabetes tipa II, migrena i bolesti štitnjače. Prisutnost komorbiditetnih bolesti povezana je s težim tijekom bolesti, lošijom prognozom i ishodom kao i povećanim korištenjem medicinskih usluga. (Mc Intyre i sur, 2006).

Među svim psihijatrijskim poremećajima BP ima najveću stopu suicida s 25 puta većim relativnim rizikom za dovršeni suicid u odnosu na opću populaciju (Baldessarini i Tondo, 2003). Tijekom života 80% pacijenata s BP-om iskazuje neki oblik suicidalnog ponašanja, a 51% pokuša suicid (Valtonen i sur, 2005). Nadalje, suicidalni pokušaji u BP-u su letalniji jer jedan od tri pokušaja završi sa suicidom u usporedbi sa svakim tridesetim u općoj populaciji

(Baldessarini i sur, 2006). U usporedbi s unipolarnim depresijama, suicidalni pokušaji u BP-u su letalniji, osobito kod muškaraca (Zalsman et al., 2006).

BP se često prikazuje u mnogo različitih kliničkih oblika te se na taj način značajno povećava rizik za postavljanje pogrešne dijagnoze. Najčešće se dijagnostički prepoznaje kao depresija, a rjeđe se klinički prezentira kao anksioznost, nesanica, rizično ponašanje, zlouporaba psihoaktivnih supstancija. Upravo ova šarolikost kliničke slike je razlog kasnog prepoznavanja i postavljanja točne dijagnoze te kasnog početka adekvatnog liječenja.

1.2 Bipolarni poremećaj, metabolički sindrom i somatske bolesti

Pacijenti oboljeli od psihijatrijskih poremećaja imaju veću stopu smrtnosti i kraći životni vijek (10-25g) u odnosu na opću populaciju, ne samo zbog povećane stope suicida nego i tjelesnih komorbiditetnih bolesti, u prvom redu KVB i šećerne bolesti tipa 2 (Newcomer, 2007). Ta činjenica se, prema podacima iz literature, objašnjava faktorima vezanim uz samu bolest, genetskim faktorima, sjedećem načinu života, prehranom bogatom ugljikohidratima, nedovoljnom tjelesnom aktivnošću kao i uzimanju psihofarmaka, osobito antipsihotika nove generacije. Metabolički sindrom (MS) se definira kao skup poremećaja u vidu dislipidemije, hipertenzije, intolerancije glukoze i pretilosti koji se smatraju prediktorom ranijeg nastanka KVB i rane smrtnosti. KVB koje, dakle, predstavljaju glavni klinički ishod MS vodeći su uzrok smrtnosti u svijetu. Neki od najčešćih rizičnih faktora za nastanak MS višestruko su češći kod oboljelih od psihijatrijskih poremećaja –debljina (1.5-2x), šećerna bolest (2x), dislipidemija (2-3x), pušenje (2-3x) što sve rezultira u povećanju kardiovaskularnog rizika (1.5-5x) (Newcomer i sur, 2008). Valja još imati na umu da je psihijatrijski poremećaj oduvijek bio, a i danas je nažalost snažna barijera prema učinkovitoj medicinskoj skrbi te je vjerojatno i to jedan od razloga češćeg i ranijeg nastanka tjelesnih komorbiditetnih bolesti.

Pacijenti oboljeli od psihijatrijskih poremećaja kao što su shizofrenija i BP imaju veću prevalenciju MS i njegovih pojedinih sastavnica, koji predstavljaju rizične faktore za KVB i tip 2 šećerne bolesti (Ryan i Thakore, 2002; Newcomer, 2007) , u odnosu na opću populaciju u kojoj incidencija MS takodjer raste zabrinjavajućom brzinom (Nuggent, 2004). U općoj populaciji prevalencija MS u Americi prema NHANES (National Health Nutrition Examination Survey 1999- 2000) iznosi 23,7% (Ford i sur, 2004), dok prema zaključcima objavljenim na simpoziju Akademije medicinskih znanosti Hrvatske prevalencija MS u općoj populaciji za kontinentalnu Hrvatska i regiju Zagreb iznosi 8,2%, odnosno 8,4 % (AMZH, 2003). Prethodne studije koje su istraživale prisutnost MS kod pacijenata oboljelih od BP pokazale su prevalenciju MS u rasponu od 22-49% (Fagiollini i sur, 2003; 2005; Cardenas i sur; 2008; Yumru i sur; 2007; Garcia-Portilla i sur; 2008; Vuksan-Ćusa i sur, 2009).

Iako je dosada više pažnje posvećeno tjelesnom komorbiditetu i prevalenciji MS kod oboljelih od shizofrenije, u zadnje vrijeme sličan interes raste i za pacijente oboljele od BP. Ta dva poremećaja često imaju preklapajuće kliničke slike, približno istu stopu prevalencije (~1%), oboljeli od BP sve češće u farmakoterapiji imaju antipsihotike novije generacije, a u liječenju shizofrenije nerijetko se rabe i stabilizatori raspoloženja (Expert Consensus Guidelines Series. Treatment of schizophrenia, 1999)

Recentna studija Corella i sur iz 2008.g, pokazuje da oboljeli od BP-a i shizofrenije imaju usporedivu prevalenciju MS (43.2 % BP u usporedbi 45,9% sch), dok rezultati jedne druge studije (Kilbourne i sur, 2007) pokazuju čak veću prevalenciju nekih subkomponenti MS kod BP pacijenta u usporedbi sa pacijentima oboljelim od shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja.

Oboljeli od BP-a imaju i dodatne rizike za razvoj MS zbog hiperfagije i psihomotorne retardacije u atipičnoj depresiji koja je karakteristična i češća u BP-u, kao i zbog

komorbiditetnih poremećaja prehrane, osobito onih iz spektra bulimija/binge eating (Mc Elroy i sur, 2006).

Imajući u vidu da MS predstavlja glavni rizični faktor za razvoj KVB, spolne razlike u tom sindromu mogu imati utjecaja na spolne razlike u KVB. Dosada je MS bio češći kod muškaraca nego kod žena. Prevalencija MS raste općenito, a taj je porast bio izrazitiji kod žena i u najvećoj se mjeri temelji na porastu pretilosti kod žena (Regitz-Zagrosek i sur, 2006).

Klinička obilježja metaboličkog sindroma su:

- Abdominalna pretilost
- Intolerancija glukoze/dijabetes
- Povišeni krvni tlak
- Dislipidemija/hipertrigliceridemija, povišeni apolipoprotein B, povišeni LDL, sniženi HDL/
- Mikroalbuminurija
- Hiperuricemija i gušavost
- Markeri kronične upale/povišen C reaktivni protein, proinflamatorni citokini IL -1, TNFa
- Povišeni tonus simpatičkog živčanog sustava
- Poremećaj fibrinolize i koagulopatija
- Kardiorespiratorne smetnje
- Masno promijenjena jetra i policistični ovariji

MS prema NCEP-ATP III kriterijima definiran je prisutnošću triju ili više navedenih parametara:

1.abdominalna debljina :opseg struka >102 cm kod muškaraca i >88 cm kod žena

2.hipertrigliceridemija $\geq 1,7$ mmol/L

3.nizak HDL-kolesterol:<1,04 mmol/L kod muškaraca i <1,29mmol/L kod žena;

4.hipertenzija: $\geq 135/85$ mm Hg;

5.povišena glukoza u serumu: $\geq 6,1$ mmol/L

Osim navedenih kriterija za MS postoje i drugi (ADA 1997, WHO, 1999, EGIR 1999) koji se međusobno razlikuju u jednostavnosti primjene i senzitivnosti. Važno je imati na umu temeljem kojeg kriterija su izraženi rezultati nekog istraživanja, jer se obzirom na razlike u kriterijima i interpretacija rezultata može razlikovati.

Osim već poznatih faktora rizika (hipertenzija, dislipidemija, pretilost, dijabetes, pušenje i dr) u zadnje se vrijeme istražuju i novi faktori rizika kao što su homocistein i C-reaktivni protein (CRP).

1.2.1. Homocistein, metabolički sindrom, kardiovaskularni rizik i bipolarni poremećaj

Aminokiselina homocistein nastaje u metabolizmu metionina koji se u organizam unosi hranom kao produkt brojnih S-adenozilmetionin ovisnih reakcija transmetilacije. Važna uloga homocistein-metionin metabolizma je stvaranje S-adenozilmetionina (SAM) koji je donor metil skupine u brojnim biologijskim reakcijama u ljudskom organizmu. Dokazano je da moždani neuroni stvaraju homocistein te da on cirkulira preko krvno-moždane barijere u oba smjera. Plazmatske koncentracije homocisteina su 20-100 puta veće nego u

cerebrospinalnom likvoru, ali postoji pozitivna korelacija između tih dviju koncentracija. U uvjetima eksperimentalno izazvanog deficita folata neuroni proizvode više homocisteina nego neuroni u folatima bogatom mediju. Uloga folata u metabolizmu homocisteina u mozgu je potvrđena i in vivo. Naime, u cerebrospinalnom likvoru pacijenata koji su primali antifolatnu terapiju /metotreksat/ pronađene su snižene vrijednosti folata i SAM-a, a povišene koncentracije homocisteina (Obeid i sur, 2007). Postoje različite genetsko-nutritivne interakcije koje mogu dovesti do hiperhomocisteinemije (Carmel i sur, 2003; Cortese i Motti, 2001). Mnogi slučajevi blage hiperhomocisteinemije nastaju kao posljedica nutritivne deficijencije folata i vitamina B12 i/ili smanjene stope glomerularne filtracije, dok se u slučajevima izrazite hiperhomocisteinemije radi o mutacijama ključnih enzima u metabolizmu homocisteina, poglavito metiletetrahidrofolatreduktaze (MTHFR), čiji je gen lociran na kraju kratkog kraka kromosoma 1(1p36.3). Polimorfizam gena za MTHFR koji dovodi do zamjene aminokiseline alanina na poziciji 22 valinom (C677T), rezultira termolabilnom varijantom enzima sa smanjenom enzimskom aktivnošću. Posljedica toga je manje metilen-tetrahydrofolata dostupno za obnovu metionina iz homocisteina. Umjereno povišena koncentracija homocisteina u serumu može se otkriti u osoba koje su heterozigoti za tu mutaciju, dok se povišeni rizik za vensku trombozu i aterosklerotske promjene može pripisati jedino homozigotnim nositeljima. Učestalost homozigotnog genotipa TT je 10-16% u općoj populaciji (Ozbek i sur, 2008).

Mnogi homocistein nazivaju „markerom nezdravih životnih navika“. Poznato je da prehrana bogata bjelančevinama životinjskog podrijetla može povišiti, a hrana bogata grahoricama i zelenim povrćem sniziti razinu homocisteina.

Različite skupine lijekova kao što su lijekovi za snižavanje masnoća (fibrati i niacin), oralni hipoglikemici (metformin), inzulin, lijekovi koji se koriste u liječenju reumatoidnog artritisa i

antikonvulzivi mogu uzrokovati povišenje razine homocisteina u serumu (Dierkes i Westphal, 2005).

Dokazano je da homocistein ima toksični učinak na vaskularni sustav, pa se ubraja u rizične čimbenike za KVB (venske tromboze i ateroskleroze). Hiperhomocisteinemija je povezana sa bolestima CNS-a, poglavito demencijom i depresijom (Reif i sur, 2005). Epidemiološke studije pokazuju povezanost između ukupne plazmatske koncentracije homocisteina i rizika za neurodegenerativne bolesti (Herrman i sur, 2007; Stanger i sur, 2009). Plazmatska koncentracija homocisteina je pokazatelj statusa B –vitamina (folati, B12, B6). Također postoje dokazi o povezanosti deficijencije B-vitamina i depresije (Obeid i sur., 2007).

Nađeno je da su vrijednosti homocisteina statistički značajno povišene kod mlađih muških pacijenata oboljelih od shizofrenije i BP, osobito onih koji pokazuju znakove kognitivne deterioracije, u odnosu na opću populaciju (Levine i sur, 2005; Dittman i sur, 2008; Osher i sur, 2004) Međutim postoje i studije čiji rezultati ukazuju da nema razlike u razini homocisteina između bipolarnih pacijenata i zdravih kontrola (Bromberg i sur, 2009).

Nadalje, neki autori su pronašli da visoki homocistein i niski folati i vitamin B12 mogu predstavljati nezavisni rizični faktor za razvoj simptoma shizofrenije i BP-a, te da bi suplementacija folatima mogla imati protektivnu ulogu glede nastanka psihotičnih poremećaja ako se uzima za vrijeme trudnoće (Gilbody i sur, 2007; Ozbek i sur, 2008)

Uloga hiperhomocisteinemije u psihotičnim poremećajima može se objasniti parcijalnim antagonizmom homocisteina na NMDA-glicinskim receptorima (Neeman i sur, 2005).

Već dugo se zna da SAM (S-adenozil –metionin), koji nastaje u metabolizmu homocisteina i funkcionira kao donor metilne skupine, ima antidepresivni učinak. SAM je jednako učinkovit u liječenju depresije kao triciklički antidepresivi, a osobito to vrijedi za endogenu depresiju.

Administracija SAM-a podiže i razinu SAM-a u cerebrospinalnom likvoru. Folna kiselina i SAM mogu se upotrebljavati kao komplementarna sredstva u liječenju depresije. S druge

strane, deficit folata kod depresivnih pacijenata može biti posljedica i nedovoljne prehrane. Bez obzira je li deficit folata primaran ili sekundaran u depresiji, administracija folata može biti korisna u oporavku od depresije i poboljšanju mentalnog statusa (Herrman i sur, 2007)

Hiperhomocisteinemija je nezavisni i umjereni rizični faktor za razvoj KVB (Mangoni i Jackson, 2002). Povezanost homocisteina i MS, kao prediktora KVB, kod psihijatrijskih pacijenata nije dokraja razjašnjena. Studija Garcina i sur (2006) nije pokazala statistički značajnu povezanost hiperhomocisteinemije i MS u muškoj populaciji, ali je, s druge strane, potvrdila povezanost hiperhomocisteinemije i sistoličkog i dijastoličkog tlaka, klirensa kreatinina, pušenja, kolesterolemije, trigliceridemije i slobodnih masnih kiselina. Međutim, kasnije studije su potvrdile povezanost između MS i hiperhomocisteinemije kod pacijenata oboljelih od KVB sa zaključkom da MS i hiperhomocisteinemija, ako su prisutni istovremeno, višestruko povećavaju kardiovaskularni rizik (Bellia i sur, 2007; Obeid i Herrman, 2007).

Glede spolnih razlika u prevalenciji hiperhomocisteinemije rezultati brojnih studija ukazuju da su vrijednosti homocisteina općenito više kod muškaraca (Applebaum i sur, 2004; Levine i sur, 2002; Reif i sur, 2005).

Prema našim saznanjima, ovo je prvo istraživanje koje ispituje povezanost hiperhomocisteinemije i MS kod psihijatrijskih pacijenata. Istina, postoje istraživanja povezanosti hiperhomocisteinemije i nekih metaboličkih parametara, ali ne sindroma u cjelosti. Studija Assiesa i sur (2004) našla je povezanost između omega6-masnih kiselina i homocisteina kod depresivnih pacijenata. Jedna druga studija pokazala je korelaciju između homocisteina i BMI, triglicerida i HDL kod pacijenata sa shizofrenijom (Akanji i sur, 2007).

1.2.2 C-reaktivni protein, metabolički sindrom i bipolarni poremećaj

U literaturi je najviše istraživana povezanost povišenih upalnih markera u shizofreniji i depresivnom poremećaju, ali je sve više istraživanja o toj temi i u BP-u.

Pored genetskih faktora, infektivni i upalni procesi mogu potencijalno imati značajnu ulogu u etiologiji i patogenezi BP (Liu i sur, 2004). Dosadašnje studije su pokazale da BP može biti povezan s imunološkom aktivacijom (O'Brien i sur, 2006). Najviše je istraživana moguća povezanost C-reaktivnog proteina (CRP) i BP. CRP je pentamerni protein koji nastaje u jetri i potom se izlučuje u krv, a ima centralnu ulogu u procesu inflamacije u ljudskom organizmu. Mjerenje CRP-a u krvi predstavlja pouzdan marker kronične upale uzrokovane infekcijom ili nekim drugim upalnim agensima. Razine CRP-a mogu narasti i do 10.000 x kao odgovor na infekciju ili ozljedu., te predstavljaju direktnu i kvantitativnu mjeru cjelokupne akutne upalne reakcije. Povišene vrijednosti CRP-a povezuju se i s kroničnim infekcijama i upalnim stanjima, kao i s povećanim rizikom za KVB. Rezultati studija ukazuju da manični pacijenti u akutnoj fazi bolesti imaju povišenu razinu CRP-a i drugih markera upale u odnosu na depresivne, eutimične bipolarne pacijente te na zdravu populaciju (Huang i Lin, 2008; Cunha i sur, 2008; Wadee i sur, 2002), te da je intenzitet maničnih simptoma povezan s razinom CRP-a (Dickerson i sur, 2008). Sniženje CRP-a je značajnije kod pacijenata koji reagiraju na augmentaciju litijem, što može ukazivati da litij igra važnu ulogu u normalizaciji sistemske imunološke aktivacije koja prati poremećaje raspoloženja. Zna se, nadalje da pacijenti s poremećajima raspoloženja imaju povišene, osim CRP-a i druge proteine pozitivne akutne faze (alfa-1-acid glikoprotein, haptoglobin), a snižene proteine negativne akutne faze (albumin, transferin)(Hornig i sur, 1998).

Osim BP-a brojne studije su pokazale povezanost između velikog depresivnog poremećaja i CRP-a kod pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću, ukazujući na potencijalnu poveznicu

između depresije i upale u kontekstu KVB (Bankier i sur, 2009; Vaccarino i sur, 2007). Na biologijskoj razini, ta se činjenica objašnjava tako da depresivni pacijenti uslijed glukokortikoidne inhibicije postaju osjetljiviji na latentne infekcije i upalne procese koji onda ubrzavaju progresiju KVB (Miller i sur, 2005).

Brojne su studije također ukazale na moguću povezanost između CRP-a, intenziteta depresivnih simptoma i suicidalnog rizika (Liukkonen i sur, 2006; Kling i sur, 2007).

U literaturi smo našli i istraživanje koje povezuje CRP i neke psihološke fenomene. Studija De Berardisa i sur (2008) pokazala je viši CRP kod aleksitimičnih pacijenata s prvom depresivnom epizodom. Ti rezultati su konzistentni sa stres-aleksitimija hipotezom (Martin i Pihl, 1985) :pacijenti s više obilježja aleksitimije mogu imati kroničnu stresnu reakciju koja sama po sebi podržava prolazni, često subklinički porast upalnih faktora. Nadalje, aleksitimija je povezana s višim vrijednostima kortizola (Finset i sur, 2006) zbog akutne stres reakcije, te kortizol može pojačati otpuštanje interleukina -6 koji je glavni induktor proizvodnje CRP-a u jetri .

Glede razlika u upalnim faktorima između shizofrenije i BP, istraživanja pokazuju da su upalni faktori (TNF-1 i CRP) značajno povišeni u oba poremećaja, neovisno o medikaciji, u odnosu na zdrave kontrole i da nema razlika između ta dva poremećaja. Rezultati ukazuju na specifične alteracije endotelnih upalnih reakcija koje su zajedničke za oba poremećaja.(Hope i sur, 2009).

U istraživanju CATIE, pored ostaloga, mjeren je utjecaj različitih antipsihotika na vrijednosti upalnih faktora. U cjelini, pacijenti na kvetiapinu i olanzapinu imali su najviše srednje vrijednosti CRP-a (Meyer i sur, 2009). Rezultati ukazuju na različitu sklonost antipsihotika za izazivanje promjena u imunološkom odgovoru. Također se nameće zaključak da bi CRP mogao biti koristan pokazatelj kardiovaskularnog rizika kod pacijenata na antipsihotičnoj terapiji.

Studija Akanjia i sur (2009) ukazuje na povišene vrijednosti CRP kod klinički stabilnih shizofrenih pacijenata i da bi povišene vrijednosti CRP korelirale s nekim kliničkim obilježjima bolesti sugerirajući tako da postoji inflamatorna komponenta bolesti koja je u korelaciji s kliničkim fenotipom. U studiji Cariza i sur (2008) pokazalo se da pacijenti na klasičnim antipsihoticima imaju viši CRP od onih na antipsihoticima novije generacije, iako autori to pripisuju dijelom i lošijim životnim uvjetima, a ne samo utjecaju terapije.

Poznato je da je MS karakteriziran stanjem blage kronične upale. CRP, najspecifičniji biomarker upale, je nezavisni prediktor kardiovaskularnog incidenta. Laboratorijski i epidemiološki podaci povezuju CRP s inzulinskom rezistencijom i pretilošću najviše, ali i s drugim subkomponentama MS. CRP se također povezuje s poremećajima u inzulinskoj signalizaciji i pridonosi aterotrombozi. Slično kao i s homocisteinom, neki autori naglašavaju da istovremena prisutnost povišenog CRP-a i MS doprinosi višestrukome povećanju kardiovaskularnog rizika (Devaraj i sur, 2009).

1.3. Bipolarni poremećaj i alostatsko opterećenje

Koncept alostaze i alostatskog opterećenja, koji je po mnogim parametrima blizak konceptu MS, temelji se na činjenici da stres igra značajnu ulogu u nastanku mentalnih poremećaja (Mc Ewan, 2002). Stres se definira kao prijetnja, stvarna ili pretpostavljena, psihološkom ili fizičkom integritetu osobe. Stres medijatori (kortizol i kateholamini) su istodobno povezani s adaptacijom, ali i patofiziološkim mehanizmima koji sudjeluju u nastanku imunosupresije, pretilosti, hipertenzije i ateroskleroze. Gledano kratkoročno, povećana aktivnost autonomnog živčanog sustava i adrenokortikalnog sustava ima zaštitničku ulogu, ali dugoročno može djelovati štetno po zdravlje i ubrzati nastanak bolesti. Ono što u postojećem znanju nedostaje je veza između ta dva kontradiktorna učinka i koje su interindividualne razlike u

predispoziciji za razvoj bolesti. Alostatsko opterećenje se može objasniti kao „cijena“ koju tijelo plaća za dugoročnu prilagodbu različitim psihosocijalnim ili fizičkim nepovoljnim događajima, a nastaje bilo kao posljedica „previše“ stresora ili poremećaja stres-odgovor sustava koji ostaje hiperaktivan i nakon prestanka stresne situacije. Primjeri alostatskog opterećenja su poremećaj imuniteta, akumulacija abdominalne masti, ateroskleroza, demineralizacija kostiju i atrofija moždanih stanica, osobito hipokamusa. Kortizol (mjera HPA aktivnosti), adrenalin i noradrenalin (mjere aktivnosti simpatičkog živčanog sustava) i DHEA (antagonist HPA osovine) predstavljaju primarne medijatore alostatskog opterećenja. Model alostatskog opterećenja predstavlja kaskadu multisistemskih fizioloških disregulacija koje u konačnici doprinose nastanku različitih tjelesnih bolesti. U recentnoj literaturi se spominje indeks alostatskog opterećenja koji predstavlja stupanj neuroendokrine, imunološke, metaboličke i kardiovaskularne disregulacije, a povećanje tog indeksa povezuje se s većim morbiditetom i mortalitetom (Juster i sur, 2009).

1.3.1. Bipolarni poremećaj, alostatsko opterećenje i kortizol

Psihijatrijski poremećaji često podrazumijevaju značajan psihološki stres i povišenu razinu kortizola (Schatzberg i Lindley, 2008). HPA osovina se aktivira kao odgovor na stres u karakterističnom cirkadijanom ritmu, što rezultira otpuštanjem glukokortikoidnih hormona iz kore nadbubrežne žlijezde (Howell i Muglia, 2006). Ti hormoni djeluju na periferna ciljna tkiva u cilju uspostavljanja homeostaze organizma i zauzimanja glukokortikoidnih receptora u CNS-u zbog kontrole intenziteta i trajanja odgovora na stres. Promjena u sustavu regulacije glukokortikoida može ležati u pozadini promjena HPA osovine koje prate psihijatrijske poremećaje.

Glukokortikoidni receptori imaju relativno niski afinitet za kortizol i raspoređeni su po cijelom mozgu, ponajviše u frontalnom korteksu i hipokampusu. Zadnjih godina antagonisti glukokortikoidnih receptora su istraživani kao potencijalni lijekovi za različite neuropsihijatrijske poremećaje ili kliničke probleme (velika depresija, BP, shizofrenija, kognitivni poremećaji, porast težine u svezi sa antipsihoticima novije generacije).

Uže gledano, postoje vrlo uvjerljivi dokazi o poremećaju HPA osovine u BP (Daban i sur, 2005).

Hiperkortizolizam može imati centralnu ulogu u patogenezi depresivnih simptoma i kognitivnih deficita koji mogu nastati zbog neurotoksičnog učinka povišenog kortizola. Manične epizode mogu biti predisponirane porastom ACTH i kortizola što sve vodi ka kognitivnim ispadima i poremećaju u funkcioniranju.

Antiglukokortikoidi potencijalno imaju antidepresivni učinak i pokazano je da su učinkoviti u liječenju duševnih poremećaja (Gallagher i sur, 2008). Hiperkortizolemija je obilježje mnogih psihijatrijskih poremećaja i smatra se da ima istodobno kauzalni i egzacerbirajući utjecaj na neurokognitivna oštećenja. Ipak, manipulacije HPA osovinom su se pokazale djelotvornim u terapijskom smislu tek u pretkliničkim i kliničkim studijama, ali najnoviji podaci ukazuju da bi direktni antagonizam glukokortikoidnih receptora možda mogao biti terapijska strategija poremećaja raspoloženja u budućnosti.

Glede odnosa MS i alostatskog opterećenja u BP neki autori smatraju da stalne izmjene maničnih i depresivnih epizoda mogu dovesti do egzacerbacije MS i posljedično KVB zbog pojačanog alostatskog opterećenja koji se definira kao „wear and tear“ organizma. Navedeno je posljedica kronične hiper ili hipoaktivnosti fizioloških mehanizama koji su normalno uključeni u prilagodbu organizma okolinskim stresorima (Mc Ewan, 2002).

1.3.2. Bipolarni poremećaj, alostatsko opterećenje i DHEA

Adrenalni steroid dehidroepiandrosteron (DHEA) ima antiglukokortikoidna svojstva koja mogu imati regulatorni učinak na djelovanje glukokortikoida u mozgu (Gallagher i sur, 2007). DHEA i njegov metabolit dehidroepiandrosteron-sulfat (DHEAS) su prekursori testosterona i u manjoj mjeri estrogena, a proizvode se u kori nadbubrežne žlijezde. Mnogi ih nazivaju „hormonomima zdravlja“.

Njihova je fiziološka uloga u većoj mjeri još uvijek nepoznata. Osim u nadbubrežnoj žlijezdi, DHEA je prisutan i u CNS-u, poglavito u limbičkoj regiji, u koncentracijama puno višim nego ostali steroidi. Koncentracije DHEA se mijenjaju tijekom života, najniže su tijekom ranog djetinjstva i u dobi iznad 60 godina. Najviše koncentracije su u dobi između 25 i 30 godina, a smanjuju se s dobi, tijekom kroničnog stresa i u slučaju ozbiljnih bolesti. Snižene koncentracije DHEA povezuju se sa smanjenom imunološkom funkcijom, osteoporozom, aterosklerozom, karcinomom, oštećenjem kognitivnih funkcija i sniženjem well-beinga (Vacheron Trystram i sur, 2002).

Opisani su brojni slučajevi indukcije manije kod pojedinaca sa i bez anamneze bipolarnog poremećaja koji su uzimali visoke doze DHEA (150-200mg/dn).

Sve više raste interes za ulogu DHEA u depresiji i KVB. Ključna uloga DHEA mogla bi se objasniti na razini poremećaja regulatornih funkcija monoaminergičkih, glukokortikoidnih i GABA receptora u limbičkim regijama mozga, bilo da su genetski stečene ili uzrokovane stresom. Posljedično, čak i slaba stresna stimulacija može dovesti do neefikasnosti limbičko-hipotalamo-pituitarno–adrenalne homeostaze s hiperprodukcijom kortizola. Kortizol, osim što djeluje neurotoksično na hipokampalne neurone, ima i aterogeno djelovanje. DHEA, zbog

svojih anti-glukokortikoidnih svojstava, može imati protektivno djelovanje i za depresiju i KVB. Ekscitatorni učinak DHEA objašnjava se antagonizacijom gabaergetske transmisije. DHEA i DHEAS se većim dijelom sintetiziraju u nadbubrežnoj žlijezdi, a manjim dijelom i u mozgu ukazujući na učinak tih hormona u razvoju i funkciji mozga. Istraživanja su dokazala biološki učinak DHEA i DHEAS u neuroprotekciji, rastu neurita i antagonističkom efektu na oksidans i glukokortikoide (Maninger i sur, 2009).

Rezultati kliničkih studija koje su procjenjivale učinak DHEA i DHEAS su nekonzistentni. Pokazana je korelacija povećanih razina DHEA sa smanjenjem kardiovaskularnog rizika kod muškaraca, ali ne kod žena (Zaluska i Janota, 2009).

Neka istraživanja su pokazala da bi omjer kortizol/ DHEAS mogao biti biološki marker rezistentnih depresija (Markopoulou i sur, 2009).

2.CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

2.1. Hipoteze

1. Hipoteza: metabolički sindrom nije vezan za specifičnu psihijatrijsku dijagnozu, nego za duševni (psihotični) poremećaj koji per se nosi povećani rizik od koronarne bolesti i dijabetesa

2. Hipoteza: postoji povezanost između promijenjenih vrijednosti homocisteina, bazalnog kortizola, CRP-a i DHEA te rizika za razvoj MS kod oboljelih od BP-a

2.2. Ciljevi

1. Cilj: utvrditi prevalenciju MS i njegovih sastavnica u skupini bipolarnih pacijenata u usporedbi sa skupinom sch bolesnika i skupinom zdravih dragovoljaca iste dobi i spola.
2. Cilj: utvrditi prevalenciju hiperhomocisteinemije kod bipolarnih bolesnika u usporedbi sa sch bolesnicima i zdravim dragovoljcima
3. Cilj: utvrditi prevalenciju hiperkortizolemije kod bipolarnih bolesnika u usporedbi sa sch bolesnicima i zdravim dragovoljcima
4. Cilj: utvrditi prevalenciju povišenog CRP-a kod bipolarnih bolesnika u usporedbi sa sch bolesnicima i zdravim dragovoljcima
5. Cilj: utvrditi prevalenciju sniženog DHEA kod bipolarnih bolesnika bolesnika u usporedbi sa sch bolesnicima i zdravim dragovoljcima
6. Cilj: utvrditi postoji li korelacija izmedju hiperhomocisteinemije, hiperkortizolemije , povišenog CRP-a i sniženog DHEA i rizika za razvoj MS kod bipolarnih i sch bolesnika te zdravih dragovoljaca

3. POSTUPCI I ISPITANICI

3.1. Ispitanici

U istraživanje je uključeno ukupno 182 ispitanika oba spola u dobi od 18-65 godina, od čega 59 zdravih kontrola (32.4%), 60 (33.0%) bolesnika s dijagnozom BP te 63 bolesnika (34.6%) s dijagnozom shizofrenije. Klinička skupina ispitanika (bolesnici) sastojala se od bolesnika liječenih od BP i shizofrenije na Klinici za psihijatriju u periodu od 36 mjeseci. Depresivni simptomi kod bipolarnih bolesnika su procijenjeni HAMD-17 skalom (Hamilton, 1960), manični simptomi kod bipolarnih bolesnika YMRS skalom (Young i sur, 1978), a psihotični simptomi kod shizofrenih bolesnika skalom PANSS (Kay i sur, 1987). Ispitanici s dijagnozom BP su bili u fazi eutimije kako bi se isključio mogući utjecaj aktualne manične ili depresivne epizode na ispitivane parametre. Eutimija je definirana HAMD-17 skorom manje ili jednako 7, a YMRS skorom manje ili jednako 5.

Skupinu bolesnika sa shizofrenijom činili su bolesnici u stabilnoj fazi bolesti koja je definirana činjenicom da terapija nije mijenjana zadnjih mjesec dana. Zdrave kontrole činili su zaposlenici KBC Zagreb bez psihijatrijskog poremećaja u anamnezi. Ispitivane skupine su prilagodjene po dobi i spolu. Dijagnoza BP raspoloženja te shizofrenije postavljena je na osnovu Strukturiranog kliničkog intervjua prema kriterijima Dijagnostičkog i statističkog priručnika verzija IV (SCID-IV) (First i sur, 1996). Uključeni su samo ispitanici kojima nije oduzeta poslovna sposobnost i koji su dali valjan pristanak.

Kriteriji isključenja su bili sljedeći: nasljedne hiperlipoproteinemije, ovisnost i zlouporaba psihoaktivnih supstancija uključujući i ovisnost o alkoholu, poremećaji hranjenja, epilepsija,

kronični moždani sindrom, trudnoća, suplementacija B vitaminima, fibratima, nijacinom, metforminom te lijekovima za reumatoidni artritis.

Uključeni su samo oni ispitanici koji su potpisali informirani pristanak nakon detaljnog objašnjenja o svrsi i procedurama istraživanja u skladu s odobrenjem Etičkog Povjerenstva i Helsinškom Deklaracijom.

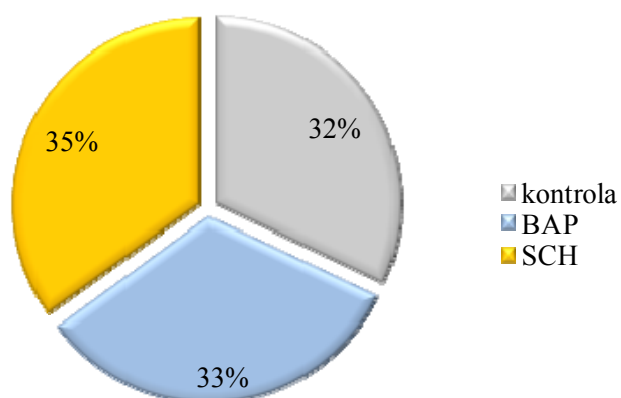
Ispitanici su prosječne dobi 40.76 (\pm 12.19) godina, a podjednako su zastupljeni muški, n=95 (52.2%), i ženski ispitanici, n=87 (47.8%).

3.1.1. Spol

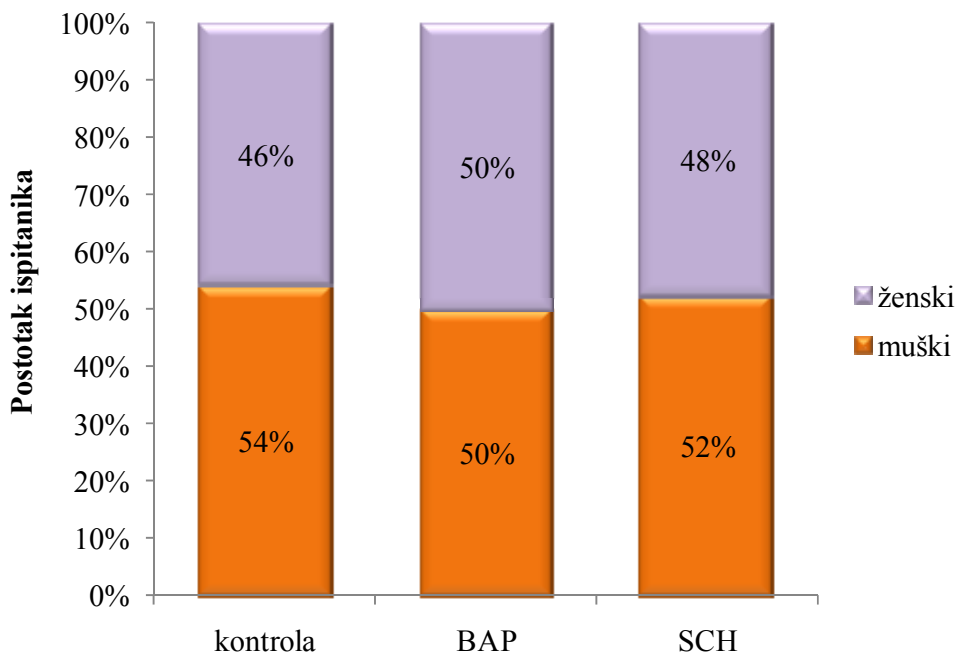
Tablica 1. Spol

	N	%
Muški	95	(52.2)
Ženski	87	(47.8)
Ukupno	182	(100.0)

3.1.2. Dijagnoza



Slika 1. Struktura uzorka prema dijagnozi



Slika 2. Struktura ispitanika po spolu unutar dijagnoze

Tablica 2. Prosječne vrijednosti mjera HAMD i YMRS za BP ispitanike i PANSS-a za schizofrene ispitanike

Artim.sredina±SD*	
BP	
HAMD-17	5.7±1.1
YMRS	4.1±1.7
SCH	
PANSS	68±15.2

3.1.3. Dob ispitanika

Tablica 3. Prosječna dob ispitanika

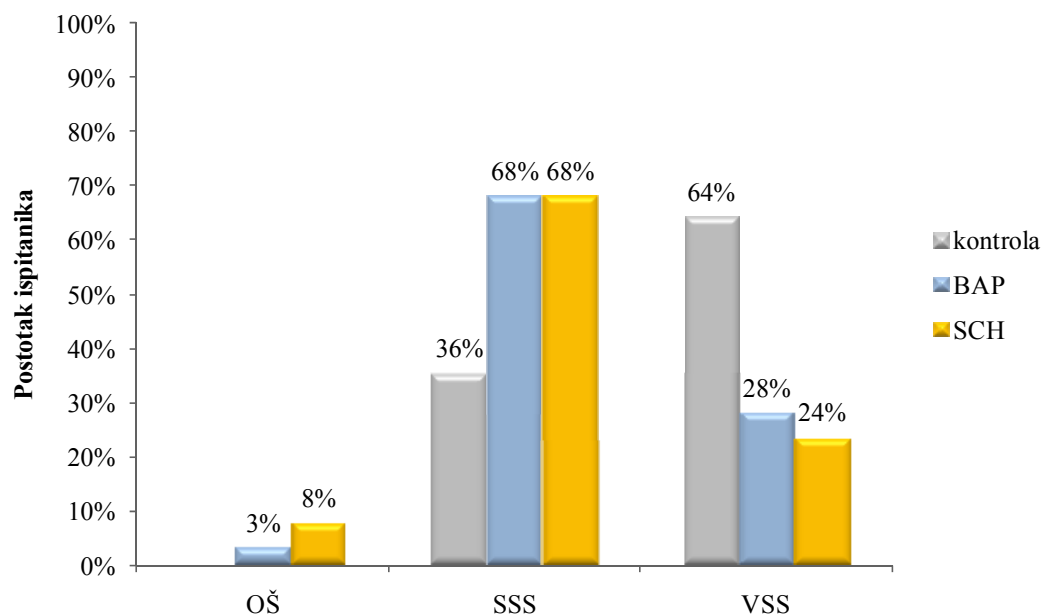
	Aritmetička sredina	Std. devijacija	Minimum	Maksimum	N
Kontrolna	42.20	8.71	24	66	59
BP	44.35	15.83	19	71	60
Shizofrenija	36.00	9.33	18	59	63
Ukupno	40.76	12.19	18	71	182

3.1.4. Duljina trajanja dijagnoze

Tablica 4. Prosječna duljina trajanja dijagnoze

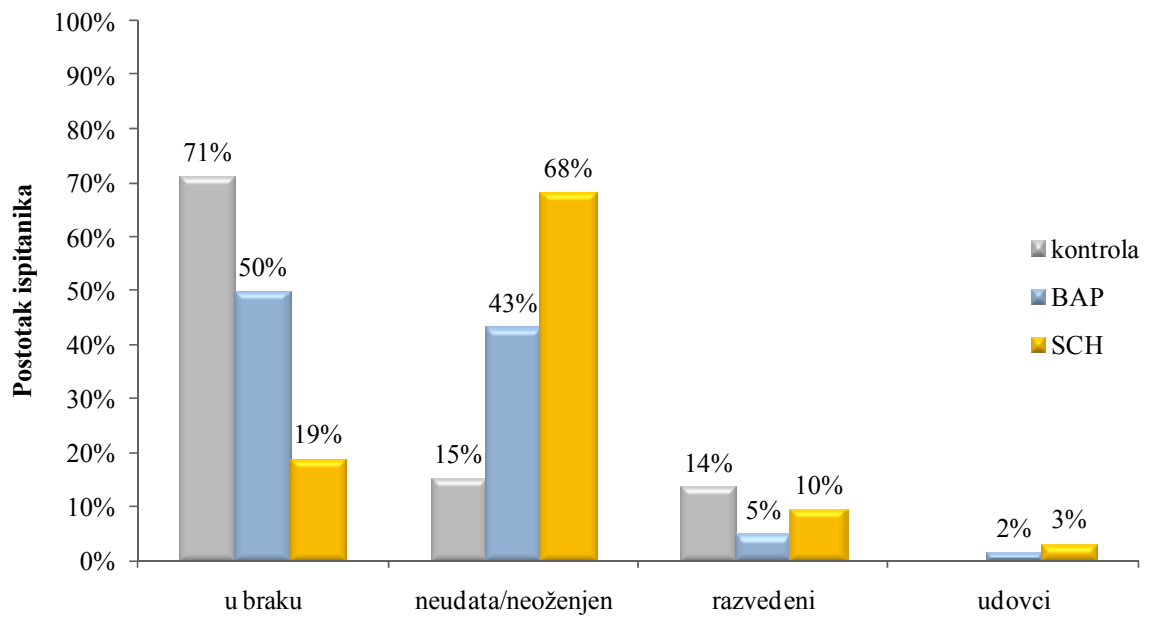
	Aritmetička sredina	Std. devijacija	Min.	Maks.	Median	Interkvartilni raspon	N
BP	10.95	9.47	0	34	7.0	3.0-17.5	60
Shizofrenija	10.29	7.25	0	35	10.0	4.0-15.0	63
Ukupno	10.61	8.38	0	35	9.0	4.0-15.0	123

3.1.5. Stručna sprema ispitanika



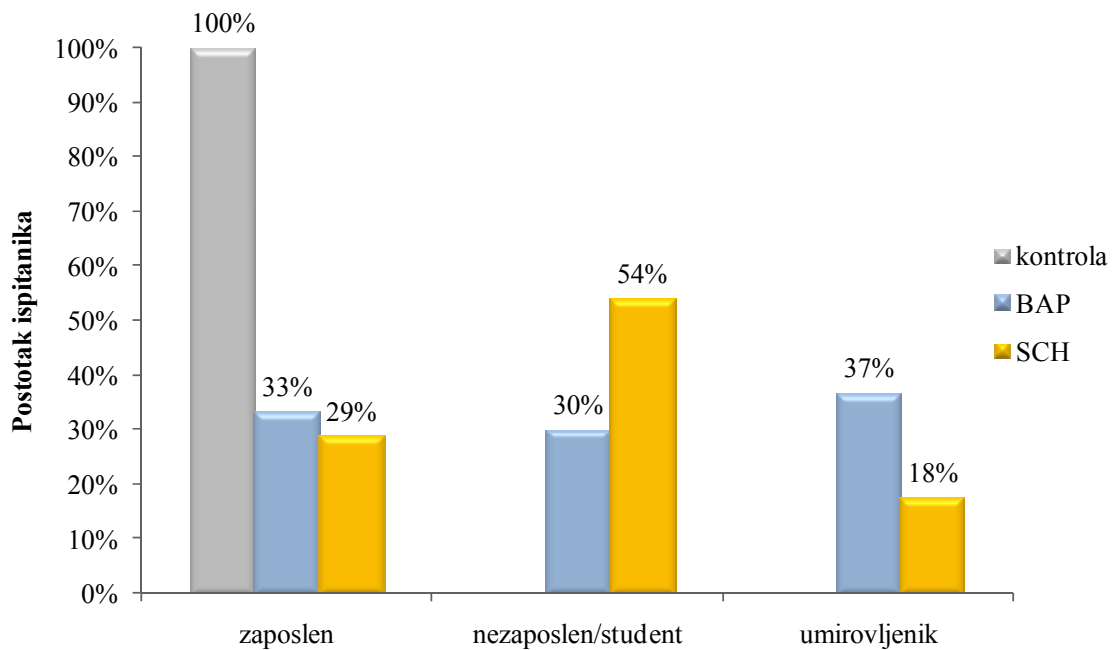
Slika 3. Struktura ispitanika po stručnoj spreml unutar dijagnoze

3.1.6. Bračni status ispitanika



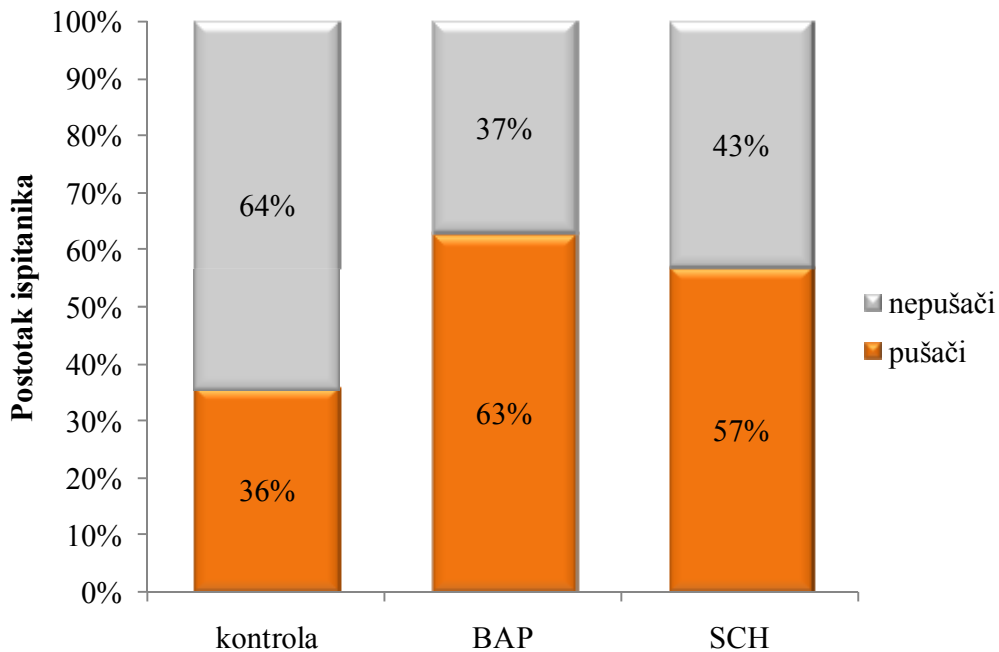
Slika 4. Struktura ispitanika po bračnom statusu unutar dijagnoze

3.1.7. Radni status ispitanika

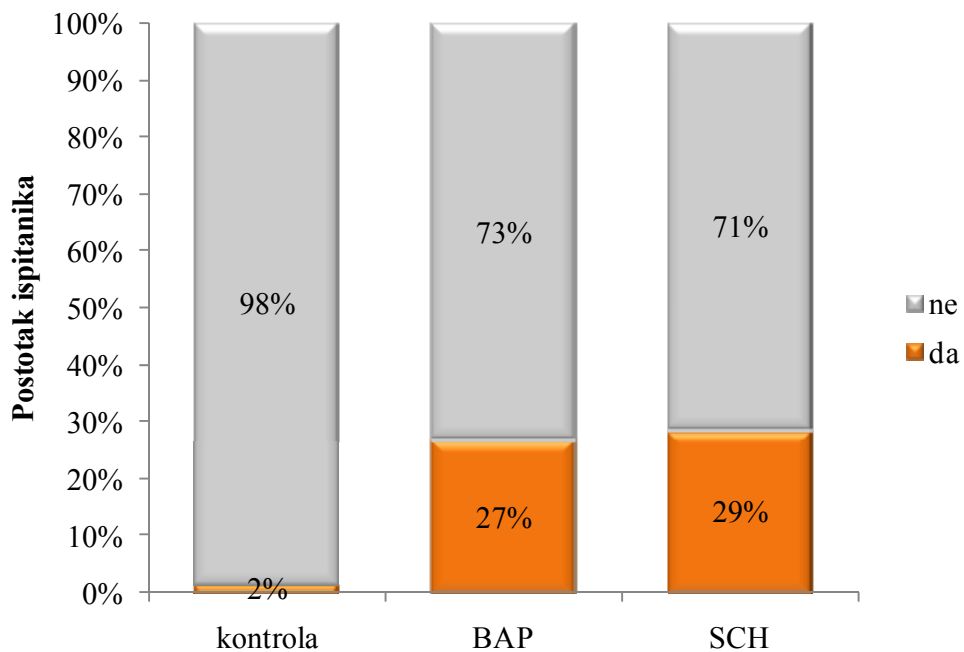


Slika 5. Struktura ispitanika po radnom statusu unutar dijagnoze

3.1.8. Alkohol i pušenje



Slika 6. Udio pušača s obzirom na dijagnozu



Slika 7. Udio ispitanika koji konzumiraju alkohol s obzirom na dijagnozu U kontrolnoj skupini statistički značajno manje ispitanika puši ($\chi^2=10.019$, $ss=2$, $p<0.01$) i konzumira alkohol ($\chi^2=17.046$, $ss=2$, $p<0.001$) u odnosu na kliničke skupine.

3.1.9. Osobna i obiteljska anamneza

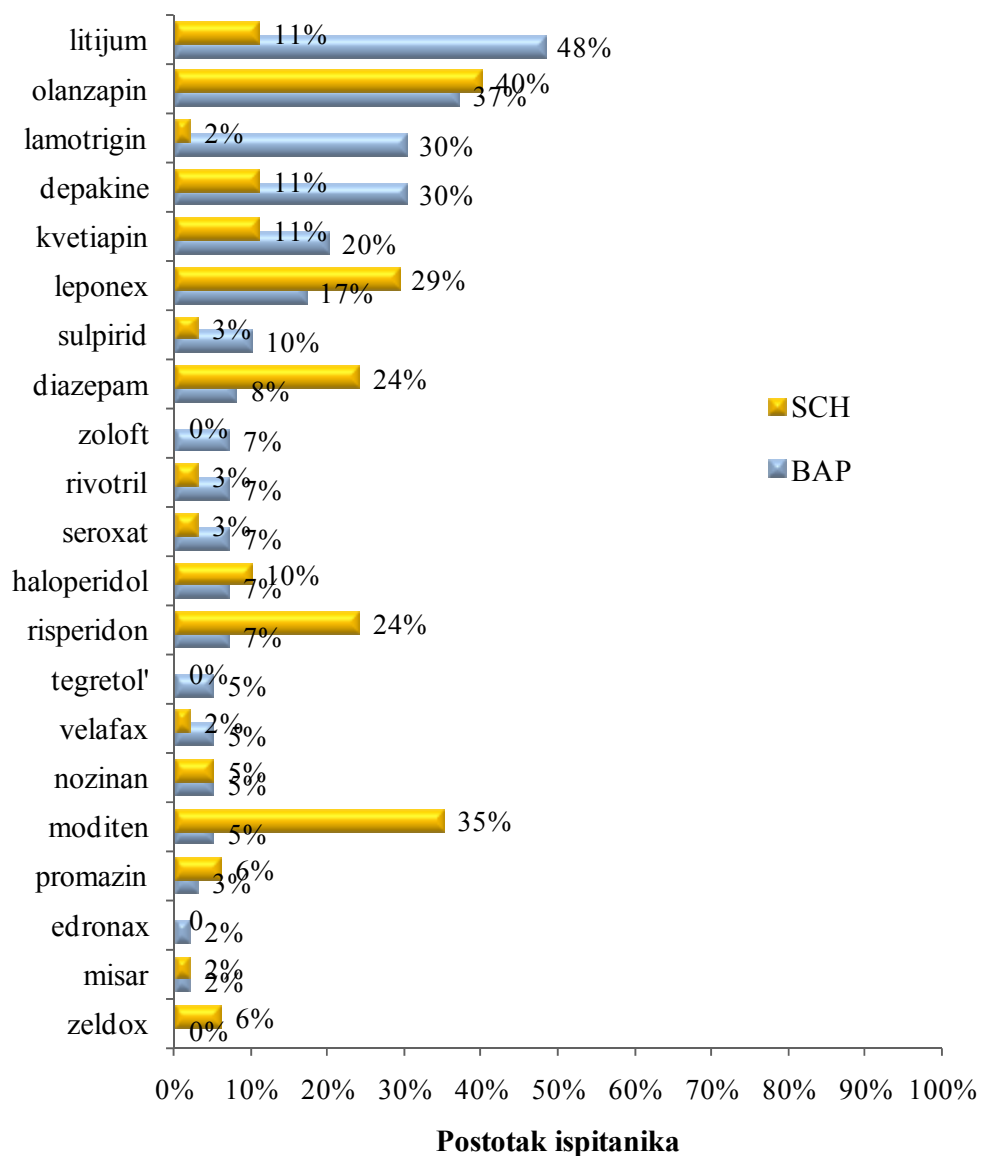
Tablica 5. Somatske bolesti

	Dijagnoza					
	kontrola		BP		SCH	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nema/nepoznato	2	(33%)	13	(36%)	9	(35%)
Kardijalne bolesti	1	(17%)	12	(33%)	3	(15%)
endokrinološke bolesti			3	(8%)	4	(15%)
gastrointestinalne bolesti			3	(8%)	2	(8%)
Koštano mišićne	1	(17%)	2	(6%)	2	(8%)
Kožne bolesti			1	(3%)	3	(12%)
Urološke bolesti			1	(3%)	2	(8%)
Karcinom	1	(17%)	1	(3%)		
Neurološke bolesti			2	(6%)	1	(4%)
Autoimunološke bolesti	1	(17%)				

Tablica 6. Obitelj, psihijatrijska anamneza

	Dijagnoza					
	Kontrola		BP		SCH	
	n	(%)	n	(%)	N	(%)
Nema/nepoznato	1	(14%)	10	(29%)	4	(20%)
Sch	1	(14%)	6	(18%)	9	(45%)
Depresija	3	(43%)	7	(21%)	3	(15%)
Alkoholizam			7	(21%)	3	(15%)
Suicid	1	(14%)	2	(6%)	1	(5%)
Druge psihičke smetnje			3	(9%)	1	(5%)
Demencija	1	(14%)	2	(6%)		
BP	1	(14%)	2	(6%)		

3.1.10. Terapija

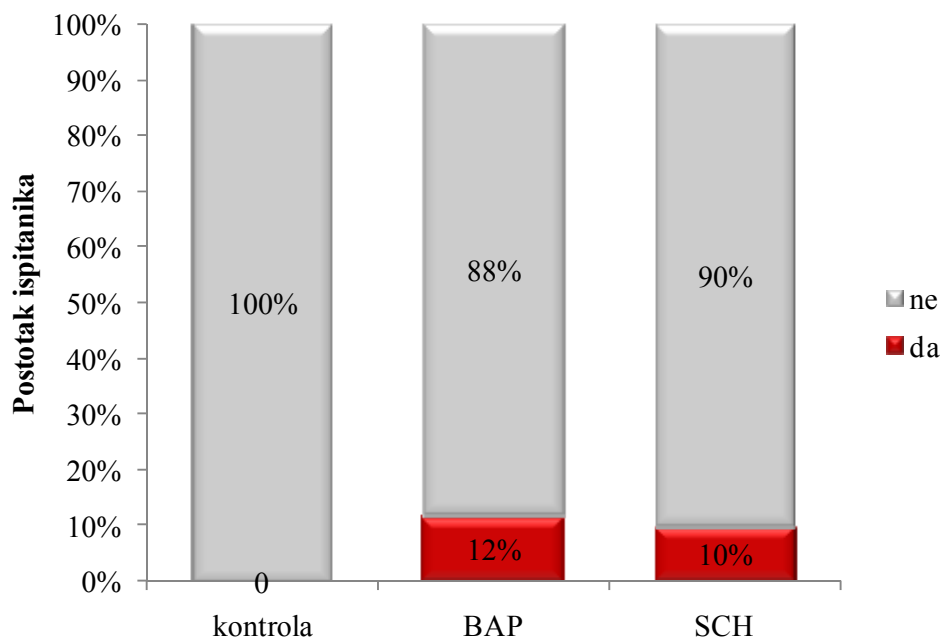


Slika 8. Struktura ispitanika po terapiji unutar dijagnoze

Tablica 7. Broj i postotak ispitanika na pojedinoj terapiji prema dijagnozi

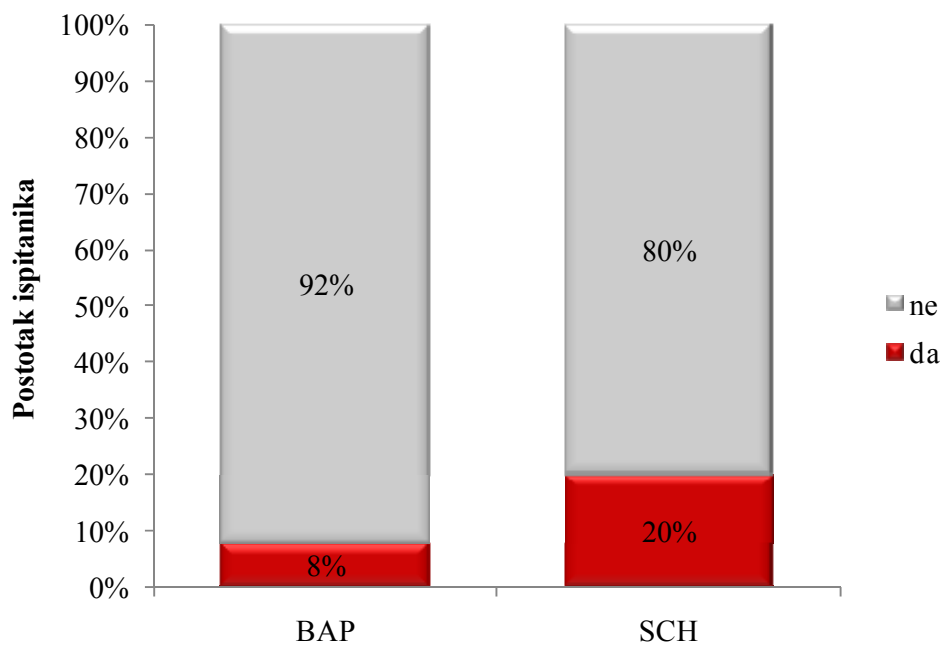
	BP	Shizofrenija
	n (%)	n (%)
Olanzapin	22 (37%)	25 (40%)
Litijum	29 (48%)	7 (11%)
Klozapin	10 (17%)	18 (29%)
Valproati	18 (30%)	7 (11%)
Flufenazin	3 (5%)	22 (35%)
Diazepam	5 (8%)	15 (24%)
Kvetiapin	12 (20%)	7 (11%)
Lamotrigin	18 (30%)	1 (2%)
Risperidon	4 (7%)	15 (24%)
Haloperidol	4 (7%)	6 (10%)
Sulpirid	6 (10%)	2 (3%)
Promazin	2 (3%)	4 (6%)
Levomepro mazin	3 (5%)	3 (5%)
Paroksetin	4 (7%)	2 (3%)
Klonazepam	4 (7%)	2 (3%)
Sertralin	4 (7%)	
Venlafaksin	3 (5%)	1 (2%)
Ziprasidon		4 (6%)
Karbamazep in	3 (5%)	
Alprazolam	1 (2%)	1 (2%)
Reboksetin	1 (2%)	

3.1.11. Droge



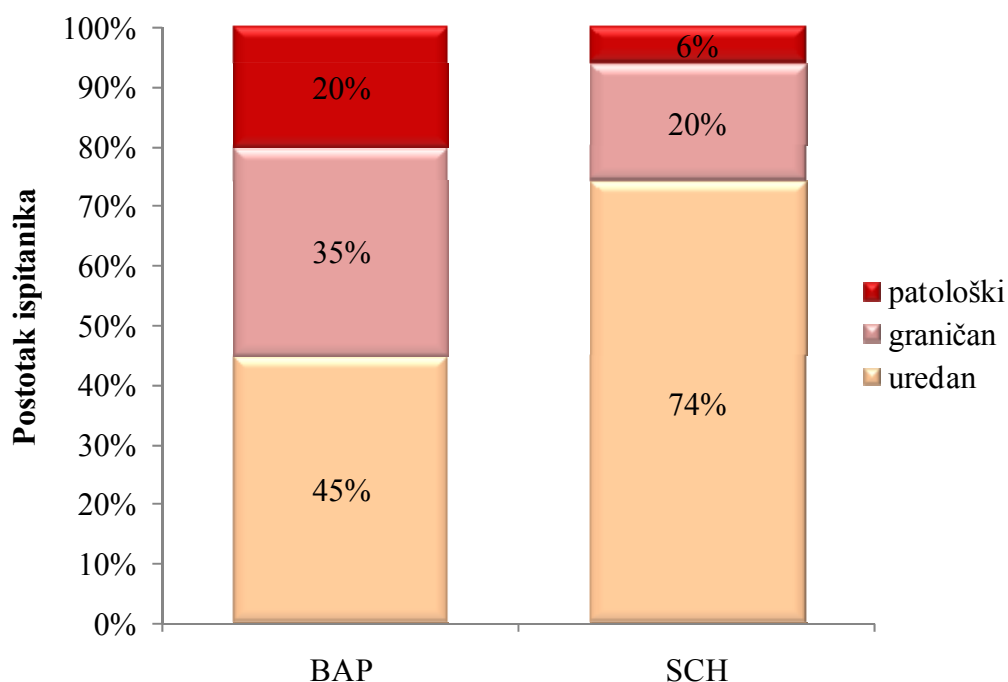
Slika 9. Konzumacija droga po dijagnozi

4.1.12. Pokušaj suicida



Slika 10. Pokušaj suicida prema dijagnozi

3.1.12. EKG



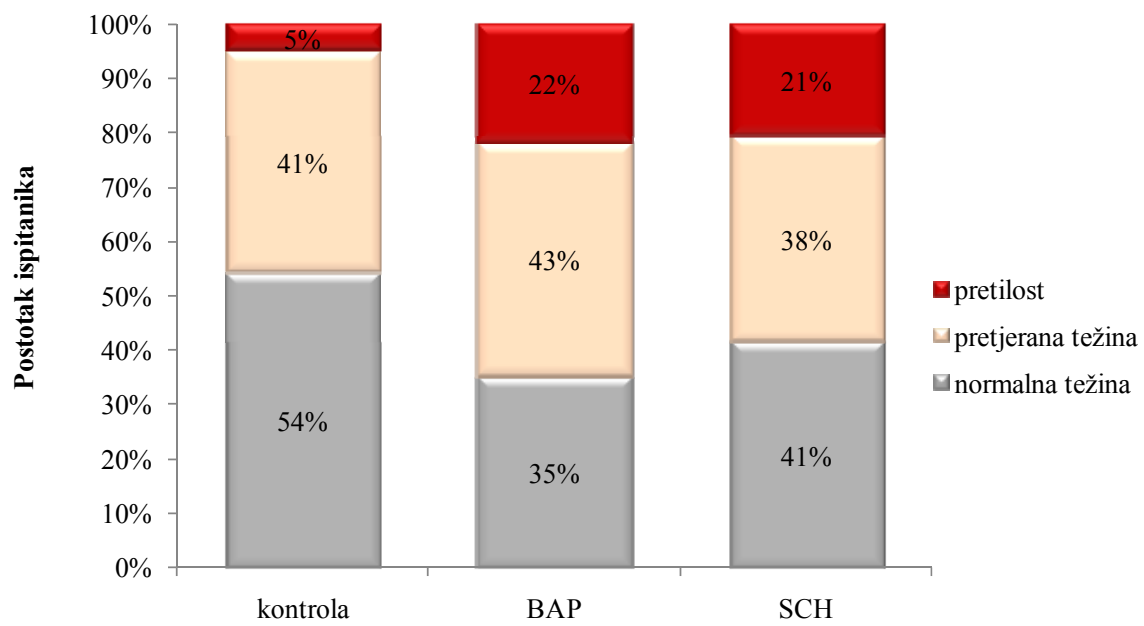
Slika 11. EKG prema dijagnozi

3.1.13. BMI

Tablica 8. Prosječan BMI

	Aritmetička sredina	Std. devijacija	Minimum	Maksimum	N
Kontrolna	24.96	3.26	18.7	34.8	59
BP	27.30	5.02	16.0	49.8	60
Shizofrenija	26.89	4.69	18.8	43.1	63
Ukupno	26.39	4.49	16.0	49.8	182

Jednosmjerna analiza varijance pronalazi statistički značajan efekt dijagnoze na BMI ispitanika ($F_{(2,181)}=4.805$, $p=0.009$). Bonferonni test za naknadne usporedne pokazuje da značajno veći prosječan BMI imaju ispitanici s BP ($p=0.013$) i ispitanici sa shizofrenijom ($p=0.049$).



Slika 12. Kategorije BMI prema dijagnozi

3.2. Mjerenja

Vađenje krvi obavljeno je kod svih ispitanika u periodu od 8-9 h prije podne nakon 12 sati gladovanja. Odmah nakon vađenja, uzorci su proslijeđeni u Zavod za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb.

Serumska koncentracija ukupnog kolesterola, lipoproteina visoke gustoće (HDL-c), lipoproteina male gustoće (LDL-c), triglicerida i razina šećera u krvi određene su enzimatskom metodom korištenjem komercijalnog kita (Olympus Diagnostic, GmbH, Hamburg, Germany) na Olympus AU 600 automatskom analyzer-u. Inter-assay laboratorijski koeficijenti varijacije su 3.2% za ukupni kolesterol, 2.5 za trigliceride i 3.0% za HDL-kolesterol. Referentni intervali za mjerene parametre bili su sljedeći: kolesterol <5.0 mmol /L, LDL <3.0 mmol /L, HDL >1.0 mmol/L, triglyceridi <1.7 mmol/L i šećer u krvi >6,1 mmol/L.

Ukupni homocistein u serumu određen je enzimatskom metodom s kosupstratom S – adenozilmetioninom na uređaju Olympus AU 2700. Referentni interval za homocistein iznosi 5-15 $\mu\text{mol/L}$.

Kortizol i DHEA su određeni metodom kompetitivne imuno analize na uređaju COBAS E601. Referentni interval za jutarnji(bazalni) kortizol je 138-690 nmol/l, a za DHEAS 3-11 $\mu\text{mol/l}$.

CRP je određen metodom imunoturbidimetrije na česticama latexa (uređaj Olympus AU 2700), a vrijednosti iznad 5 mg/L se smatraju se povišenim.

Težina i visina svakog ispitanika izmjerena je dok su stajali bosih nogu u laganoj odjeći na medicinskoj vagi koja mjeri težinu i visinu. Indeks tjelesne mase (BMI) izračunat je tako da je težina u kilogramima podijeljena s kvadratom visine mjerene u metrima. Opseg struka koji je smatran adekvatnom mjerom visceralne debljine mjereno je u minimalnoj respiraciji na najvišoj točki ilijačnog grebena i u razini pupka. Krvni tlak mjereno je u sjedećem položaju

nakon što je s ispitanikom proveden razgovor u trajanju oko 5 minuta o neutralnim temama.

MS je definiran u skladu s NCEP ATP III criteria (Expert panel JAMA, 2001).

Svi ispitanici ispunili su strukturirani upitnik koji je vezan uz sociodemografske i anamnestičke podatke: spol, dob, bračno stanje, s kim živi, godine naobrazbe, dob početka bolesti, početak liječenja, je li kada pokušao suicid, liječi li se još netko u obitelji psihijatrijski, boluje li od neke druge bolesti, somatske bolesti u obitelji, koje lijekove uzima, pušenje, uzimanje alkohola, te za bolesnike oboljele od bipolarnog poremećaja koja je bila zadnja epizoda bolesti.

3.3. Statistička analiza

Osnovni demografski i anamnestički podaci prikazani su tabelarno i grafički apsolutnim i relativnim frekvencijama za kategorijalne varijable (nominalne, dihotomne), dok su kontinuirane varijable prikazane mjerama centralne tendencije i raspršenja (aritmetička sredina i standardna devijacija za normalno distribuirane varijable te medijan i interkvartilno raspršenje za varijable čija distribucija statistički značajno odstupa od normalne prema Kolmogorov-Smirnovljevom testu). U slučaju homogenih varijanci korištena je analiza varijance i t-test, a u slučaju nehomogenosti varijanci, neparametrijska zamjena za nezavisne uzorke, Kruskal-Wallis i Mann-Whitney U test.

Potrebna veličina uzorka procijenjena je na temelju sljedećih parametara:

- ukupna veličina populacije liječenih bolesnika s dijagnosticiranim bipolarnim poremećajem u Republici Hrvatskoj krajem 2008. godine, N=5000
- ukupna veličina populacije liječenih bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom poremećajem u Republici Hrvatskoj krajem 2008. godine, N=20.000
- razina statističke značajnosti, odnosno razina pouzdanosti ili maksimalno dopustiva vjerojatnost pogreška tipa I od $p=0.05$ (95%)
- ciljana minimalna moć statističkih testova (*power*) od 80%

- maksimalno dopustiva pogreška od +/-10%.

(1) Provjera hipoteze o većoj prevalenciji MS u populaciji bolesnika s dijagnosticiranim BP i/ili sa shizofrenijom nego u zdravoj populaciji medicinskog osoblja bit će napravljena *one tail* Fisherovim Exact testom. Očekivana prevalencija MS među bipolarnima i među shizofrenima iznosi 35%. Za hrvatsku opću populaciju, kao što je prije navedeno, prevalencija MS u kontinentalnoj Hrvatskoj iznosi 7,8% (Akademija medicinskih znanosti), međutim zbog povećanog stresa zahvaljujući prirodi posla među medicinskim osobljem očekujemo povećanu prevalenciju metaboličkog sindroma u odnosu na opću populaciju od oko 15%. Potrebna veličina finalnog uzorka u tom slučaju iznosi $n=60$ u svakoj grupi, odnosno 195 ukupno. Uz očekivani postotak odbijanja sudjelovanja te nepotpunih mjera od 20%, ukupna inicijalna potrebna veličina uzorka iznosi $n=81$ po grupi.

(2) Provjera hipoteza da su CRP, homocistein i bazalni kortizol povišeni kod bipolarnih i shizofrenih pacijenata u odnosu na zdravu populaciju, a da je DHEA kod bipolarnih i shizofrenih niži nego kod zdravih bit će napravljena *one tail* t-testom za neovisne uzorke uz pretpostavku homogenosti varijanci normalnosti raspodjela. Potrebna veličina finalnog uzorka izračunata je za slučaj očekivanog „srednje velikog efekta“ prema predloženoj Cohenovoj nomenklaturi. U tom je slučaju je potrebna finalna veličina uzorka od $n=51$ u svakoj grupi odnosno 153 ukupno. Uz očekivani postotak odbijanja sudjelovanja te nepotpunih mjera od 20%, ukupna inicijalna potrebna veličina uzorka iznosi: $n=60$ po grupi. U slučaju da neke od pretpostavki nužnih za izračun t-testa ne budu zadovoljene (primjerice statistički značajno heterogene varijance ili statistički značajno odstupanje dobivenih raspodjela od teorijski očekivanih pod hipotezom normalne raspodjele), bit upotrebljen Mann-Whitney U test.

O potrebnoj veličini uzorka konačno smo odlučili na temelju izračuna za provjeru hipoteze za koju je bio potreban najveći broj ispitanika, dakle za hipotezu 1, odnosno $n=60$ ispitanika u svakoj grupi.

4. REZULTATI

4.1. Povezanost pojedinih biologijskih, kliničkih parametara i životnih navika kod bolesnika s BP

Izračunati su koeficijenti korelacije između pojedinih parametara – tamo gdje su bile dvije kontinuirane varijable, korišten je Pearsonov koeficijent korelacije, a gdje je kontinuirana varijabla u odnosu s dihotomnom, računat je point-biserijalni koeficijent korelacije.

Tablica 9. Koeficijenti korelacije biologijskih i kliničkih parametara s pripadajućim razinama značajnosti

	Pušenje	GUK	Kolesterol	Alkohol	EKG	BMI
Pušenje	1	0.03	0.00	.35(**)	0.08	-0.01
GUK		1	.22(*)	-0.06	.33(**)	.22(*)
Kolesterol			1	0.03	0.12	0.16
Alkohol				1	0.11	0.03
EKG					1	.34(**)
BMI						1

*p<0.05

**p<0.01

Nema statistički značajne povezanosti između pušenja i razine ukupnog kolesterola ($r=.00$, $p>0.05$). Pušenje je statistički značajno povezano jedino s konzumacijom alkohola ($r=.35$, $p<0.01$).

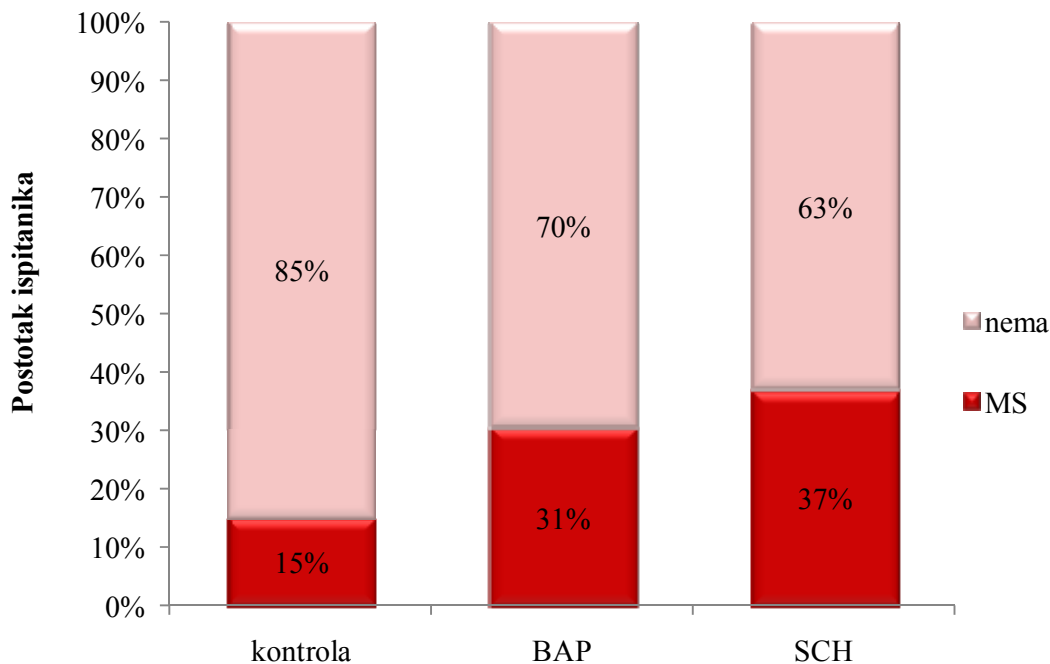
Nema statistički značajne povezanosti između BMI i razine kolesterola ($r=.16$, $p>0.05$).

Nema statistički značajne povezanosti između konzumacije alkohola i razine ukupnog kolesterola ($r=.03$, $p>0.05$).

Postoji statistički značajna niska povezanost pozitivnog smjera između GUK i BMI ($r=.22$, $p<0.05$).

Postoji statistički značajna niska povezanost pozitivnog smjera između EKG i BMI ($r=.34$, $p<0.01$).

4.2 Metabolički sindrom i BP



Slika 13. Metabolički sindrom prema dijagnozi (1)

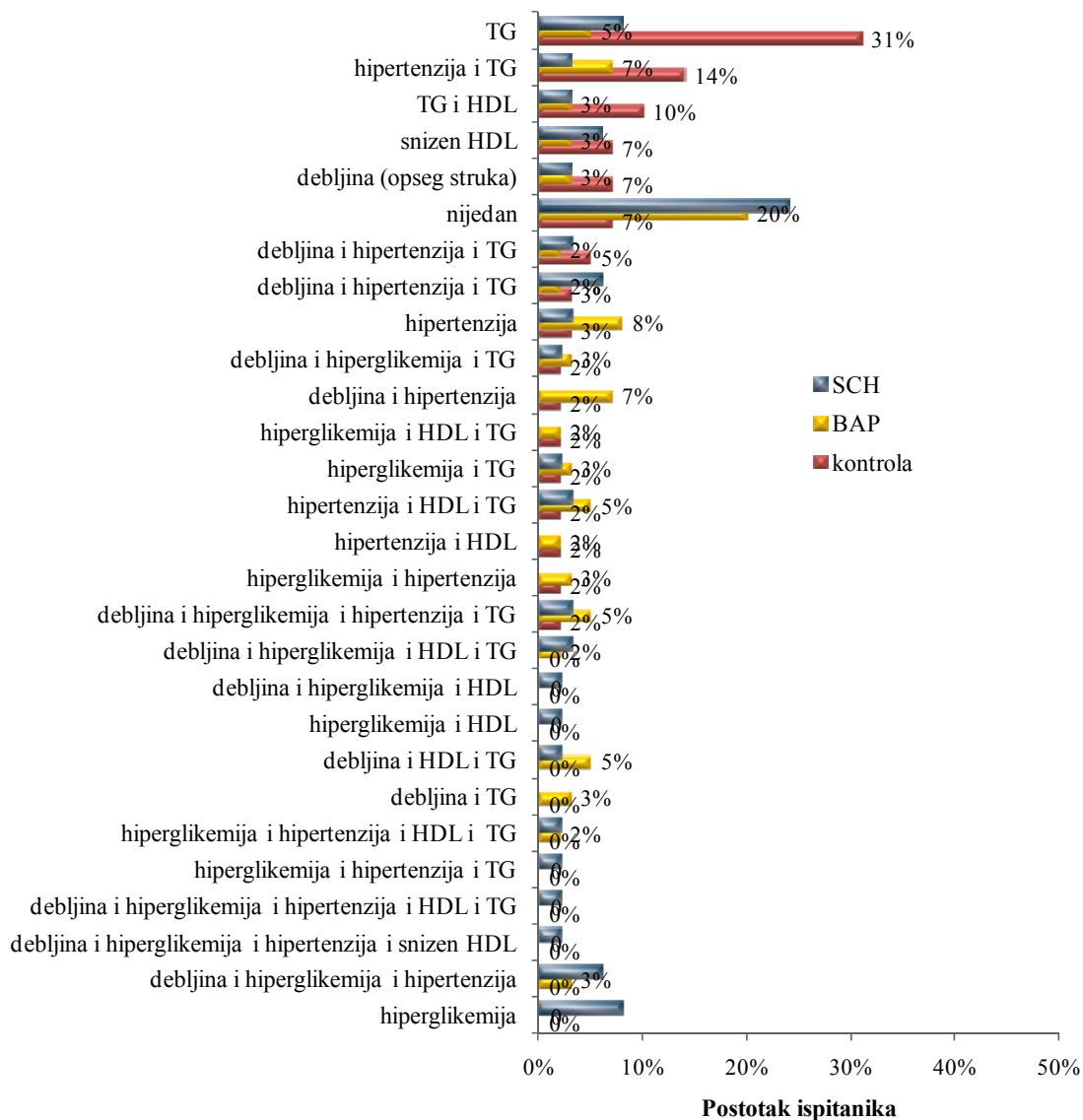
Hi-kvadrat test (s egzaktnim testom značajnosti) pokazuje statistički značajnu razliku u broju ispitanika s metaboličkim sindromom s obzirom na dijagnozu ($\chi^2=7.516$, $ss=2$, $p=0.023$). U kontrolnoj skupini najmanji je udio onih s metaboličkim sindromom.

Gledajući spolne razlike u MS unutar kontrolne i kliničkih skupina (svaka zasebno te zajedno SCH+BP), utvrđeno je da niti unutar skupine BAP ($\chi^2=0.300$, $ss=1$, $p=0.785$) niti unutar SCH ($\chi^2=1.146$, $ss=1$, $p=0.306$) razlike u broju ispitanika s MS nisu statistički značajne.

Kada se kliničke skupine uzmu zajedno kao jedna skupina, a kontrolna, kao druga skupina, spolnih razlika ima u kontrolnoj skupini ($\chi^2=5.379$, $ss=1$, $p=0.034$), dok nisu pronađene u SCH+BP ($\chi^2=1.267$, $ss=1$, $p=0.344$).

Tablica 10. Kriteriji metaboličkog sindroma s obzirom na skupinu

	Dg.					
	kontrola		BP		SCH	
	n	%	n	%	n	%
Nijedan	4	(7%)	12	(20%)	15	(24%)
debljina (opseg struka)	4	(7%)	2	(3%)	2	(3%)
debljina i hipertenzija	1	(2%)	4	(7%)		
Debljina i povišeni TG			2	(3%)	1	
debljina i hipertenzija i povišeni TG	3	(5%)	1	(2%)	2	(3%)
Debljina i hipertenzija i sniženi HDL	2	(3%)	1	(2%)	4	(6%)
Debljina i hiperglikemija i hipertenzija			2	(3%)	4	(6%)
Debljina i sniženi HDL i povišeni TG			3	(5%)	1	(2%)
Debljina i hiperglikemija i TG	1	(2%)	2	(3%)	1	(2%)
Debljina i hiperglikemija i HDL					1	(2%)
Debljina i hiperglikemija i HDL i TG			1	(2%)	2	(3%)
debljina i hiperglikemija i hipertenzija i HDL					1	(2%)
Debljina i hiperglikemija i hipertenzija i TG	1	(2%)	3	(5%)	2	(3%)
debljina i hiperglikemija i hipertenzija i HDL i TG					1	(2%)
Hiperglikemija					5	(8%)
hiperglikemija i hipertenzija	1	(2%)	2	(3%)		
hiperglikemija i hipertenzija i TG					1	(2%)
hiperglikemija i sniženi HDL					1	(2%)
hiperglikemija i povišeni TG	1	(2%)	2	(3%)	1	(2%)
hiperglikemija i sniženi HDL i TG	1	(2%)	1	(2%)		
hiperglikemija i hipertenzija i HDL i TG			1	(2%)	1	(2%)
Hipertenzija	2	(3%)	5	(8%)	2	(3%)
hipertenzija i sniženi HDL	1	(2%)	1	(2%)		
hipertenzija i povišeni TG	8	(14%)	4	(7%)	2	(3%)
hipertenzija i sniženi HDL i povišeni TG	1	(2%)	3	(5%)	2	(3%)
snižen HDL	4	(7%)	2	(3%)	4	(6%)
povišeni TG	18	(31%)	3	(5%)	5	(8%)
TG i HDL	6	(10%)	2	(3%)	2	(3%)
Ukupno	59	(100%)	59	(100%)	62	(100%)



Slika 14. Postotak ispitanika s kriterijima metaboličkog sindroma s obzirom na skupinu

Tablica 10 a. Broj kriterija za MS zadovoljenih prema skupini

	Dijagnoza					
	Kontrola		BAP		SCH	
	n	%	n	%	n	%
0	4	(7%)	12	(20%)	15	(24%)
1	28	(47%)	12	(20%)	18	(29%)
2	18	(31%)	17	(29%)	6	(10%)
3	8	(14%)	13	(22%)	16	(26%)
4	1	(2%)	5	(8%)	6	(10%)
5					1	(2%)
Ukupno	59	(100%)	59	(100%)	62	(100%)

Tablica 10 b Razlike u prevalenciji pojedinih parametara MS u sve tri ispitivane skupine

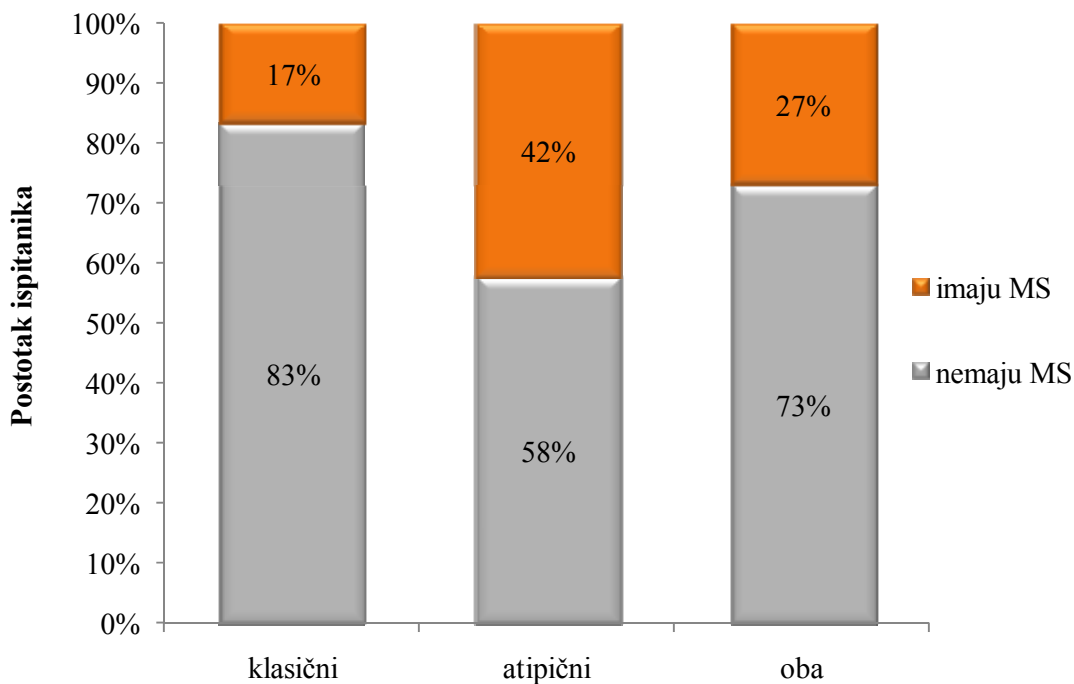
		Kontrolna		Bipolarni		Schizophrenia		χ^2 ‡	P
		N	(%)	N	%	N	%		
Metabolički sindrom	da	9	(15.3)	18	(30.5)	23	(37.1)	7.516	0.023
Opseg struka	m>102; >88	12	(20.3)	21	(35.0)	21	(33.3)	3.684	0.159
GUK	=>6.1	5	(8.5)	14	(23.7)	21	(33.3)	11.071	0.004
Tlak	hipertenzija	12	(44.4)	19	(40.4)	12	(30.0)	1.681	0.432
Trigliceridi	=>1.7	42	(71.2)	30	(50.0)	28	(44.4)	9.686	0.008
HDL	m<1.04; ž<1.29	15	(25.4)	15	(25.0)	20	(31.7)	0.886	0.642

‡ Hi-kvadrat sa statističkom značajnošću (P)

Tablica 10 c. Parametri MS po kojima se razlikuju oni sa i bez MS

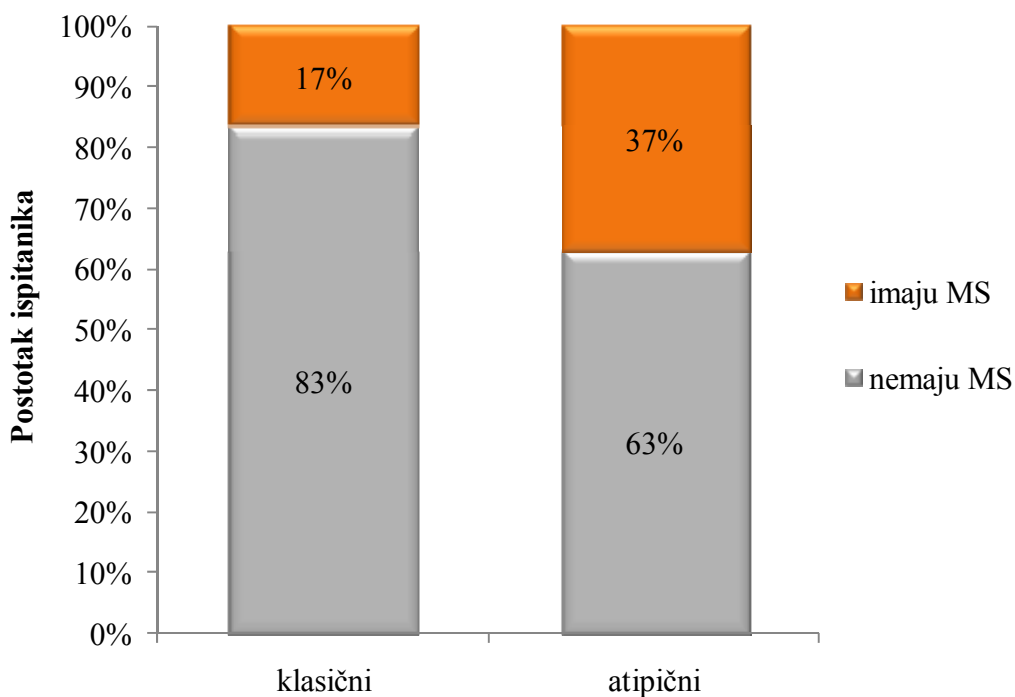
	imaju MS	nemaju MS	P
	Artim.sredina±SD*	Artim.sredina±SD*	
BMI (kg/m ²)	29.4±5.1	24.9±3.4	<0.001
Opseg struka (cm)	98.4±11.8	85.2±10.1	<0.001
Kolesterol (mmol/L)	5.8±1.3	5.1±1.1	<0.001
Trigliceridi (mmol/L)	2.7±1.1	1.8±1.2	<0.001
LDL (mmol/L)	3.1±1.2	2.6±1.1	0.010
HDL (mmol/L)	134±0.4	1.4±0.4	0.013
GUK (mmol/L)	6.2±1.8	5.2±1.0	<0.001
RR sistolički	135.3±13.1	124.9±9.8	<0.001
RR dijastolički	86.7±7.8	81.0±6.6	<0.001

Terapija i MS



Slika 15. Postotak ispitanika na pojedinoj terapiji antipsihoticima koji imaju MS

Ove rezultate treba uzeti s oprezom obzirom da je $n=6$ za skupinu klasičnih antipsihotika i ovih 17% čini zapravo $n=1$! Razlika nije statistički značajna ($\chi^2=3.473$, $ss=2$, $p=0.176$). Ako se oni koji uzimaju oba antipsihotika svrstaju u skupinu "atipičnih", slika je sljedeća:



Slika 16. Postotak ispitanika na pojedinoj terapiji antipsihoticima koji imaju MS

Niti u ovom slučaju razlika nije statistički značajna ($\chi^2=1.024$, $ss=1$, $p=0.417$).

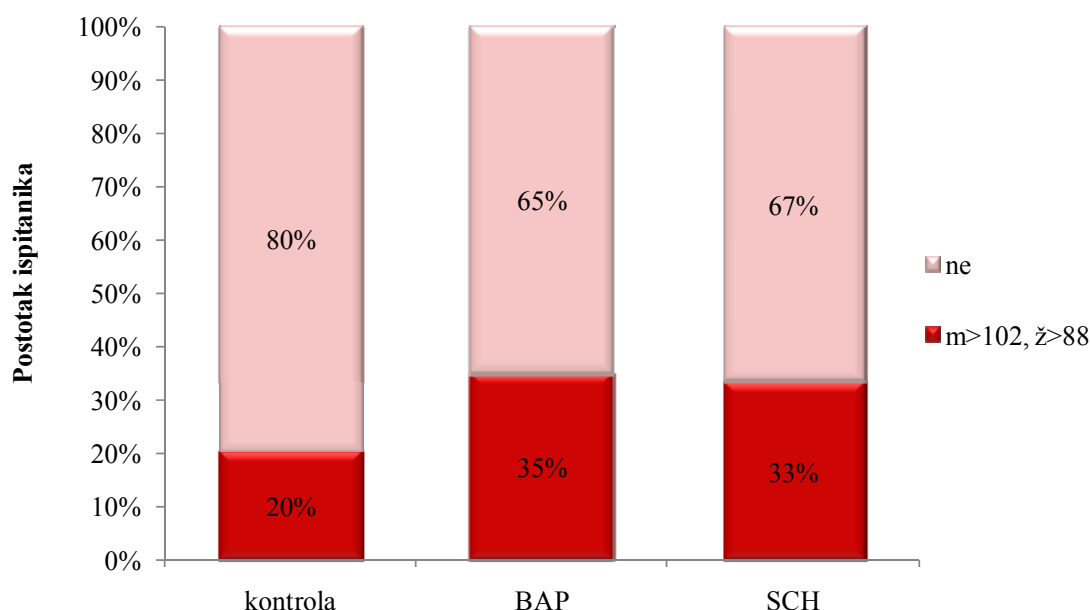
U nastavku će biti prikazani rezultati za pojedine sastavnice MS, između sve tri skupine ispitanika.

4.2.1. Opseg struka

Tablica 11. Aritmetička sredina i standardna devijacija te minimalni i maksimalni rezultat opsega struka

	Aritmetička sredina	Std. devijacija	Minimum	Maksimum	N
Kontrolna	86.53	11.43	61	111	59
BP	91.55	12.10	60	132	60
Shizofrenija	90.03	12.97	71	134	63
Ukupno	89.40	12.31	60	134	182

Kad se promatra izvorna varijabla opseg struka, rezultati pokazuju normlanu distribuciju rezultata ($p>0.05$), no varijance nisu homogene pa je umjesto jednosmjerne analize varijance korišten Kruskal-Wallis test sa egzaktnim testom značajnosti – nema statistički značajne razlike u prosječnom opsegu struka između kontrolne skupine, ispitanika s BP i sa schizofrenijom (Kruskal-Wallis $\chi^2=3.664$, $ss=2$, $p=0.166$)



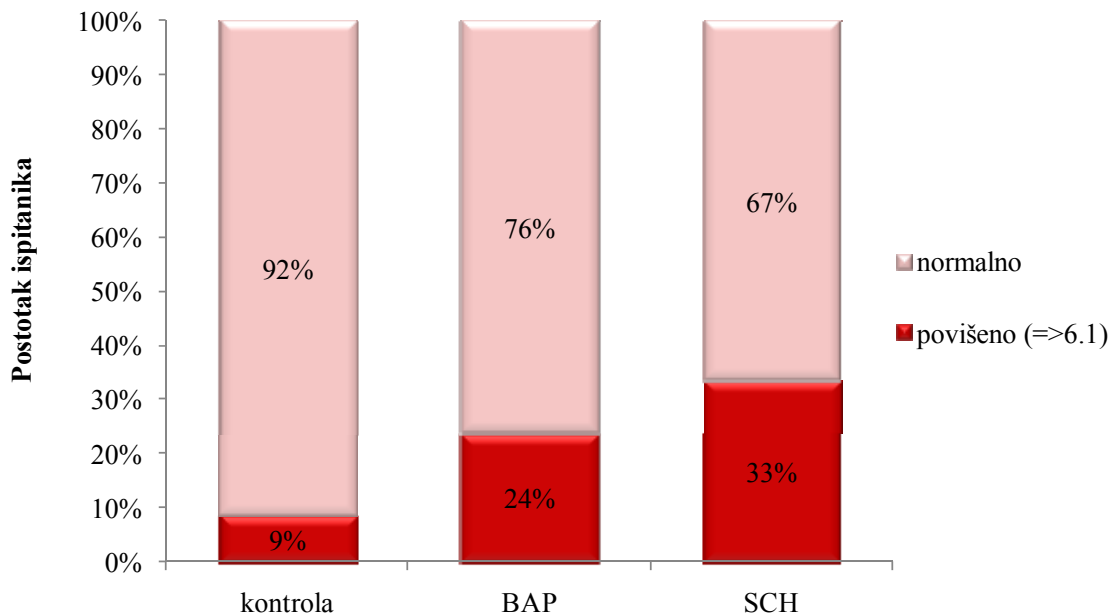
Slika 17. Udio ispitanika u kategorijama opsega prema dijagnozi

Hi-kvadrat test ne pokazuje statistički značajnu razliku u broju ispitanika s povišenim opsegom struka s obzirom na dijagnozu ($\chi^2=3.684$, $ss=2$, $p=0.159$).

4. 2. 2. GUK

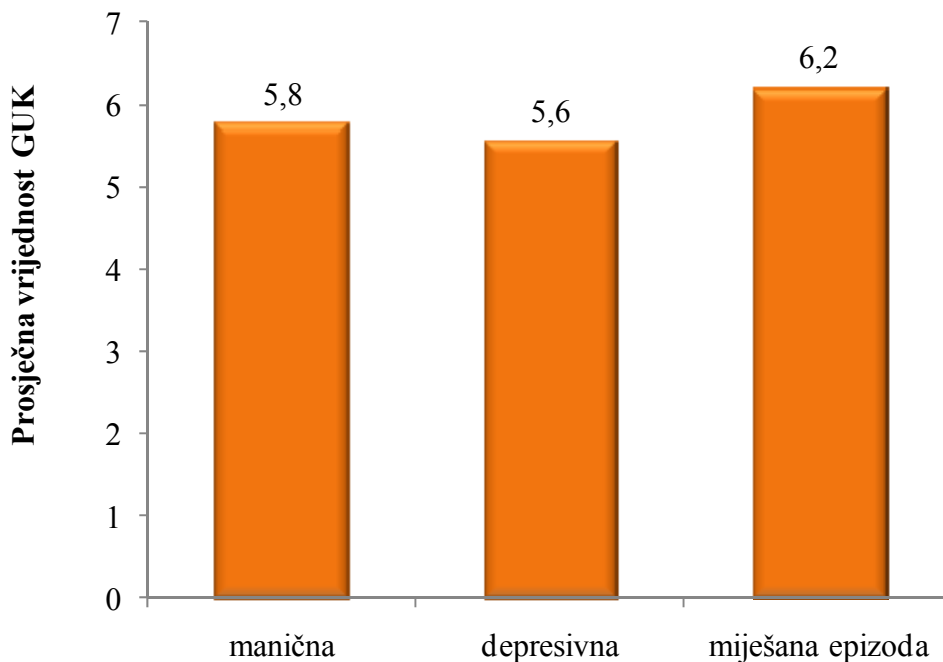
Tablica 12. Aritmetička sredina i standardna devijacija (medijan i interkvartilni raspon) te minimalni i maksimalni rezultat GUK

	Aritmetička sredina	Std. devijacija	Medijan	Interkvartilni raspon	Min	Max.	N
Kontrolna	5.17	0.70	5.1	4.8-5.8	3.80	7.20	59
BP	5.71	1.76	5.2	4.8-5.9	4.00	12.80	59
Schizofrenija	5.58	1.56	5.2	4.4-6.6	3.80	13.80	63
Ukupno	5.49	1.44	5.1	4.7-5.9	3.8	13.8	181



Slika 18. Udio ispitanika u kategorijama GUK prema dijagnozi

Hi-kvadrat test pokazuje statistički značajnu razliku u broju ispitanika s povišenom GUK s obzirom na dijagnozu ($\chi^2=11.071$, $ss=2$, $p=0.004$), pri čemu je među schizofrenim ispitanicima najveći udio onih s povišenom GUK, i značajna je razlika u odnosu na kontrolnu grupu, dok u odnosu na BP nije statistički značajna ($p=0.317$).



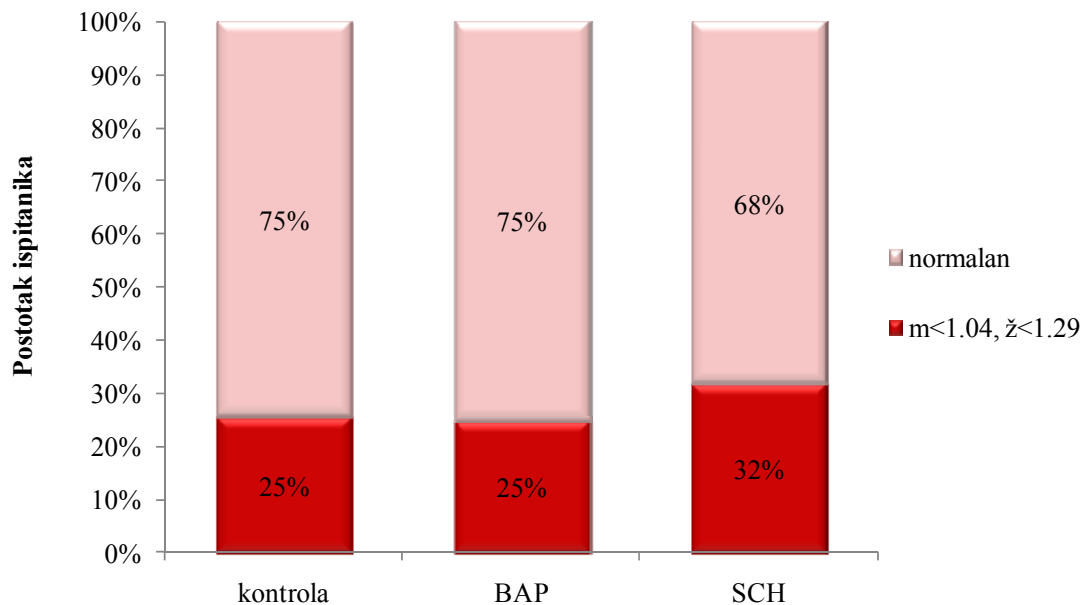
Slika 19. Prosječna razina GUK s obzirom na zadnju epizodu kod BP pacijenata

Jednosmjerna ANOVA ne pokazuje statistički značajnu razliku u prosječnoj razini GUK s obzirom na zadnju epizodu ($F_{(2,55)}=0.393$, $p=0.677$).

4.2.3. Lipidi

Tablica 13. Aritmetička sredina i standardna devijacija (medijan i interkvartilni raspon) te minimalni i maksimalni rezultat HDL

	Aritmetička sredina	Std. devijacija	Medijan	Interkvartilni Raspon	Min	Max.	N
Kontrolna	1.39	0.37	1.3	1.1-1.6	0.74	2.30	59
BP	1.41	0.43	1.3	1.1-1.6	0.66	2.89	60
Shizofrenija	1.33	0.36	1.2	1.0-1.6	0.76	2.07	63
Ukupno	1.38	0.39	1.3	1.1-1.6	0.66	2.89	182



Slika 20. Udio ispitanika u kategorijama HDL prema dijagnozi

Hi-kvadrat test ne pokazuje statistički značajnu razliku u broju ispitanika sa sniženim HDL-om s obzirom na dijagnozu ($\chi^2=0.886$, $ss=2$, $p=0.642$).

Tablica 14. Aritmetička sredina i standardna devijacija te minimalni i maksimalni rezultat

LDL

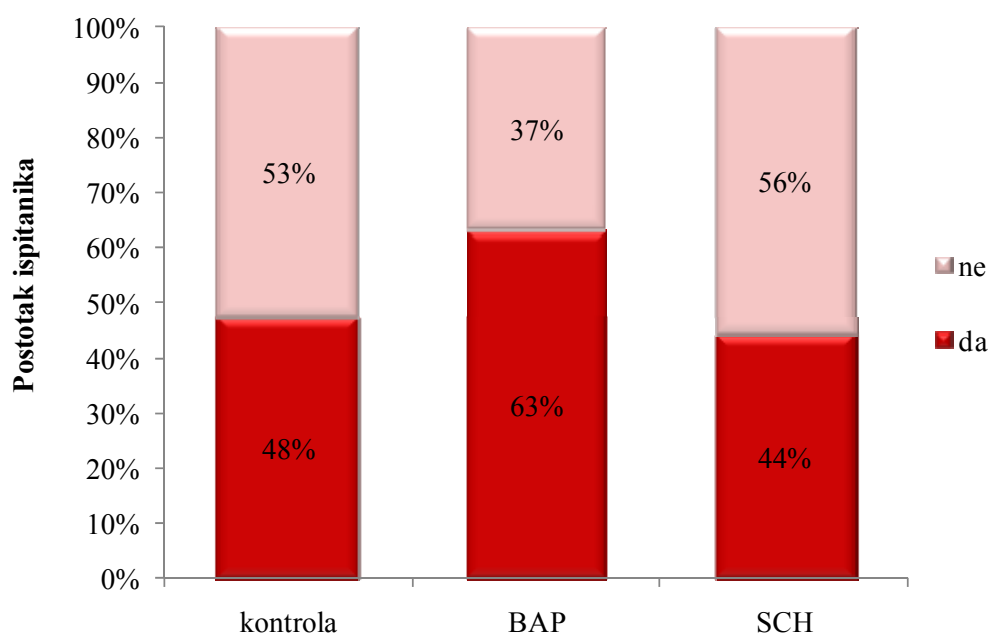
	Aritmetička sredina	Std. devijacija	Min	Max.	N
Kontrolna	2.38	1.27	0.34	5.20	59
BP	3.07	1.11	0.90	6.70	60
Shizofrenija	2.88	0.99	1.00	7.20	63
Ukupno	2.78	1.16	0.34	7.20	182

Kruskal-Wallis test sa egzaktnim testom značajnosti pokazao je statistički značajnu razliku u prosječnom LDL između kontrolne skupine, ispitanika s BP i sa schizofrenijom (Kruskal-Wallis $\chi^2=10.974$, $ss=2$, $p=0.004$) – viši LDL imaju ispitanici s BP u odnosu na kontrolu, dok između BP i SCH nema statistički značajne razlike ($p=0.389$).

Tablica 15. Aritmetička sredina i standardna devijacija te minimalni i maksimalni rezultat ukupnog kolesterola

	Aritmetička sredina	Std. devijacija	Min	Max.	N
Kontrolna	5.53	1.26	3.50	9.00	58
BP	5.41	1.24	2.30	8.90	60
Shizofrenija	5.00	1.19	2.30	9.50	63
Ukupno	5.31	1.25	2.30	9.50	181

Jednosmjerna ANOVA pokazuje statistički značajnu razliku u prosječnom kolesterolu između kontrolne skupine, ispitanika s BP i sa shizofrenijom ($F_{(2,180)}=3.136$, $p=0.046$). Naknadne usporedbe utvrdile su da je kolesterol značajno niži u skupini oboljelih od shizofrenije u odnosu na kontrolne ($p=0.05$), dok ostale razlike nisu statistički značajne ($p>0.05$).

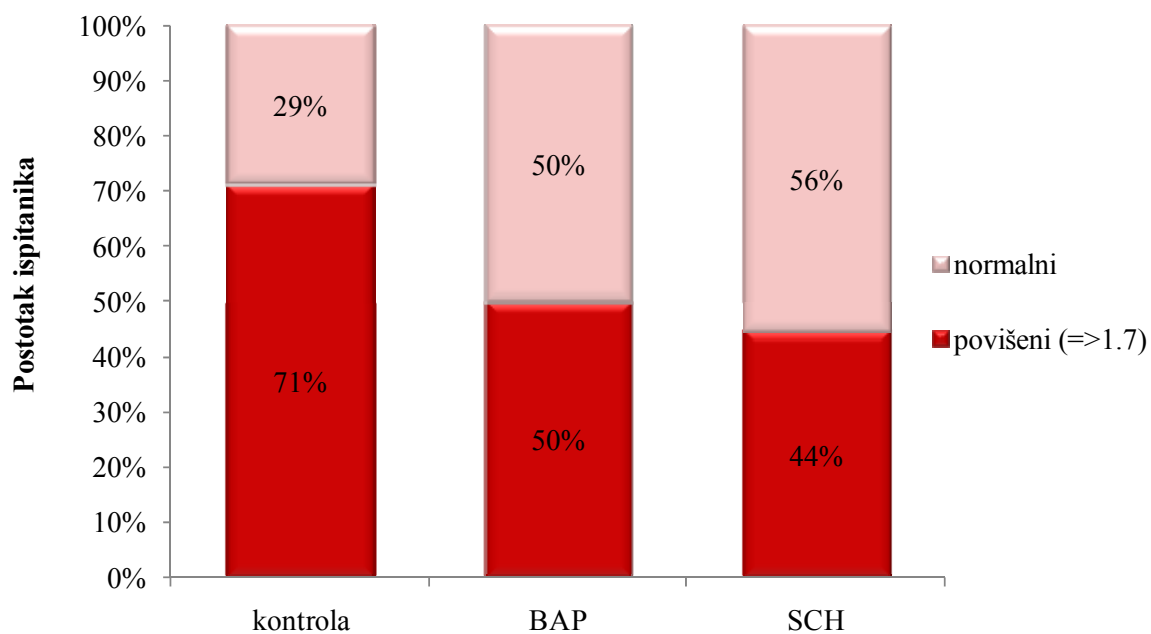


Slika 21. Udio ispitanika u kategorijama ukupnog kolesterola prema dijagnozi

Promatrajući udio ispitanika s povišenim kolesterolom između skupina, razlika nije statistički značajna ($\chi^2=5.005$, $s=2$, $p=0.086$).

Tablica 16. Aritmetička sredina i standardna devijacija (medijan i interkvartilni raspon) te minimalni i maksimalni rezultat TG

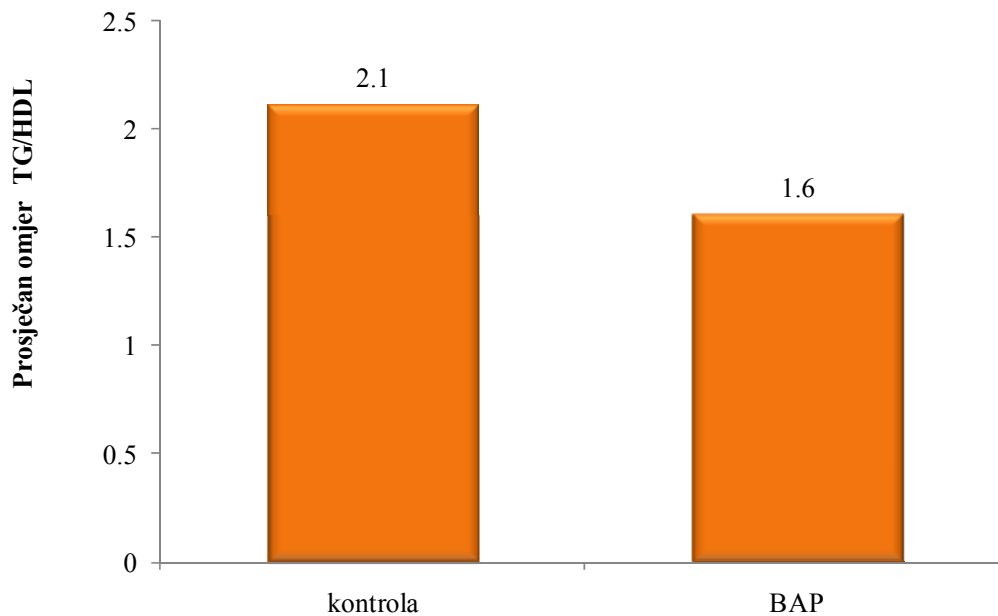
	Aritmetička sredina	Std. devijacija	Medijan	Interkvartilni raspon	Min	Max.	N
Kontrolna	2.69	1.29	2.90	1.41-3.80	.54	5.45	59
BP	2.02	1.34	1.70	1.18-2.47	.56	9.69	60
Shizofrenija	1.67	0.92	1.52	1.00-.198	.52	5.12	63
Ukupno	2.11	1.26	1.80	1.17-2.86	.52	9.69	182



Slika 22. Udio ispitanika u kategorijama triglicerida prema dijagnozi

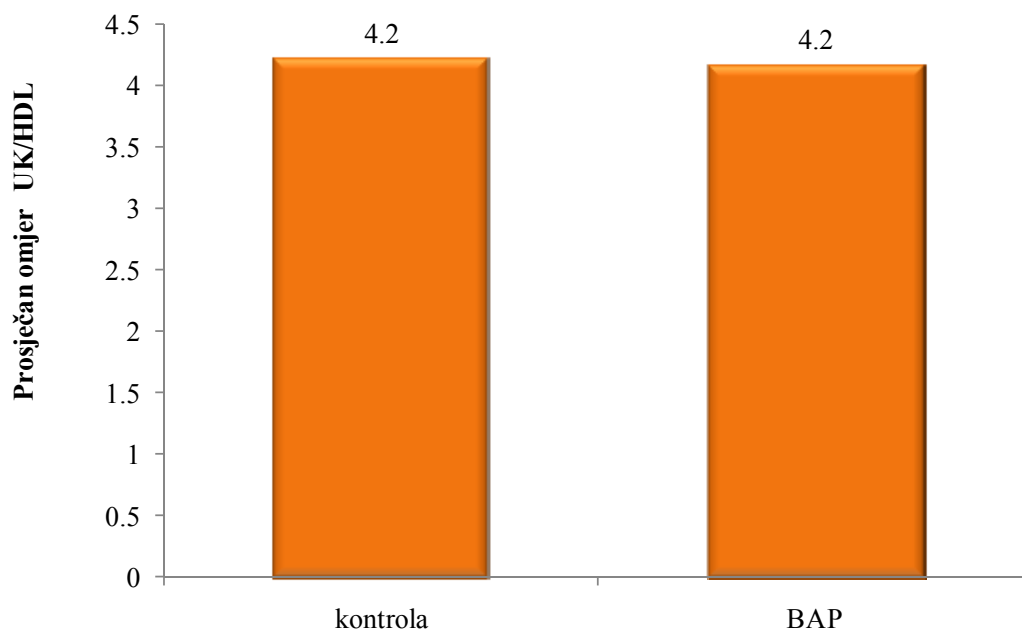
Hi-kvadrat test pronalazi statistički značajnu razliku u broju ispitanika s povišenim TG s obzirom na dijagnozu ($\chi^2=9.686$, $ss=2$, $p=0.008$) -u kliničkim skupinama je značajno više ispitanika s povišenim trigliceridima, u odnosu na kontrolnu skupinu.

Usporedba aterogenih indeksa između BP ispitanika i kontrola



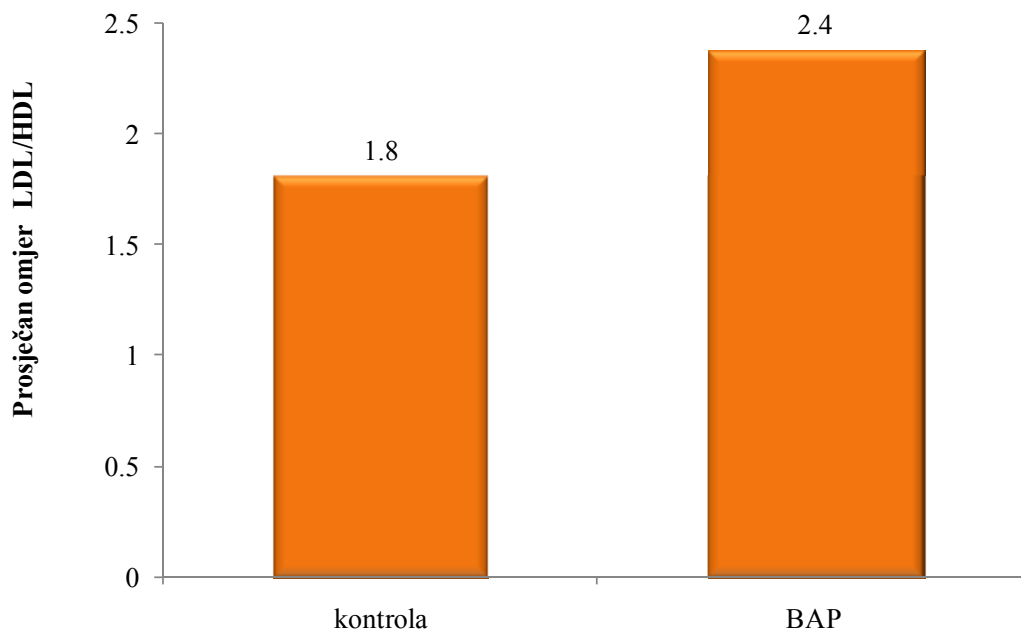
Slika23. Prosječan omjer triglicerida i HDL

T-test za nezavisne uzorke pokazuje da je razlika statistički značajna – u kontrolnoj skupini omjer je veći ($t=1.019$, $ss=117$, $p=0.039$).



Slika 24 Prosječan omjer ukupnog kolesterola i HDL

Razlika nije statistički značajna ($t=0.196$, $ss=116$, $p=0.845$).



Slika 25. Prosječan omjer LDL i HDL

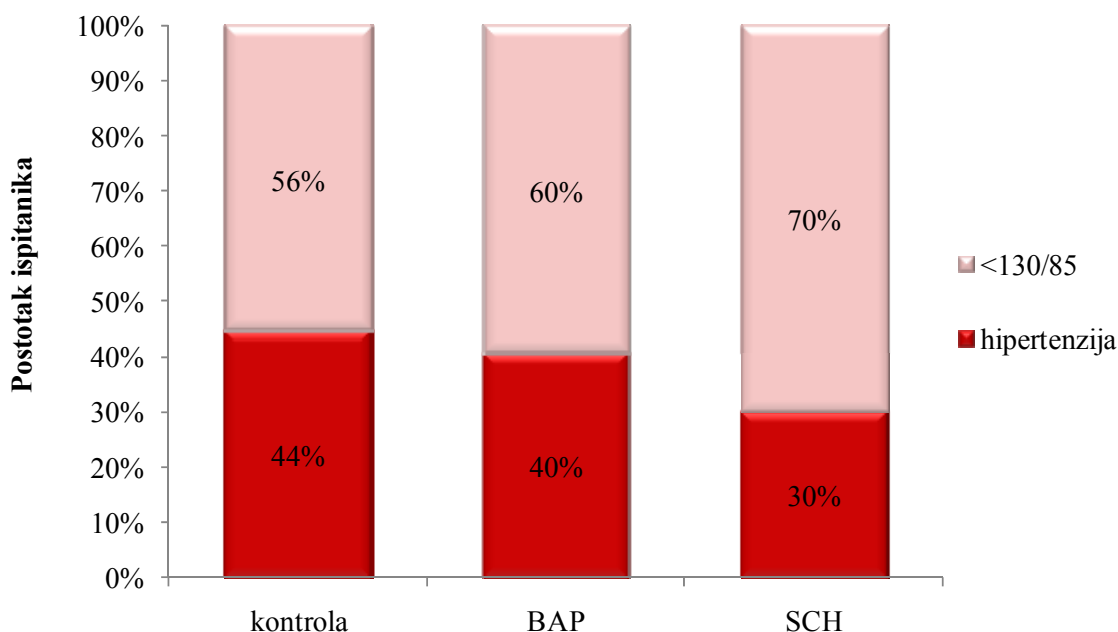
Omjer je u prosjeku veći u skupini bipolarnih ($t=-2.695$, $ss=117$, $p=0.008$).

4.2.4. Tlak

Tablica 17. Aritmetička sredina i standardna devijacija (medijan i interkvartilni raspon) te minimalni i maksimalni rezultat sistoličkog i dijastoličkog tlaka

	Aritmetička sredina	Std. devijacija	Medijan	Interkvartilni raspon	Min	Max.	N
<i>Sistolički tlak</i>							
Kontrolna	130.42	9.62	130.00	120-140	110.00	150.00	59
BP	128.25	13.49	125.00	120-138.7	95.00	170.00	60
Shizofrenija	126.19	12.11	120.00	120-130	100.00	160.00	63
Ukupno	128.24	11.93	130.00	120-135	95.00	170.00	182
<i>Dijastolički tlak</i>							
Kontrolna	83.05	7.19	80.00	80-85	70.00	115.00	59
BP	83.33	8.96	80.00	80-90	60.00	110.00	60
Shizofrenija	82.22	6.27	80.00	80-85	70.00	100.00	63
Ukupno	82.86	7.51	80.00	80-90	60.00	115.00	182

Kruskal-Wallis test ne pokazuje statistički značajne razlike – za dijastolički tlak iznosi $\chi^2=0.424$, $ss=2$, $p=0.809$, a za sistolički tlak razlika je na granici statističke značajnosti ($\chi^2=5.713$, $ss=2$, $p=0.057$).



Slika 26. Udio ispitanika u kategorijama tlaka ($\geq 130/85$) prema dijagnozi

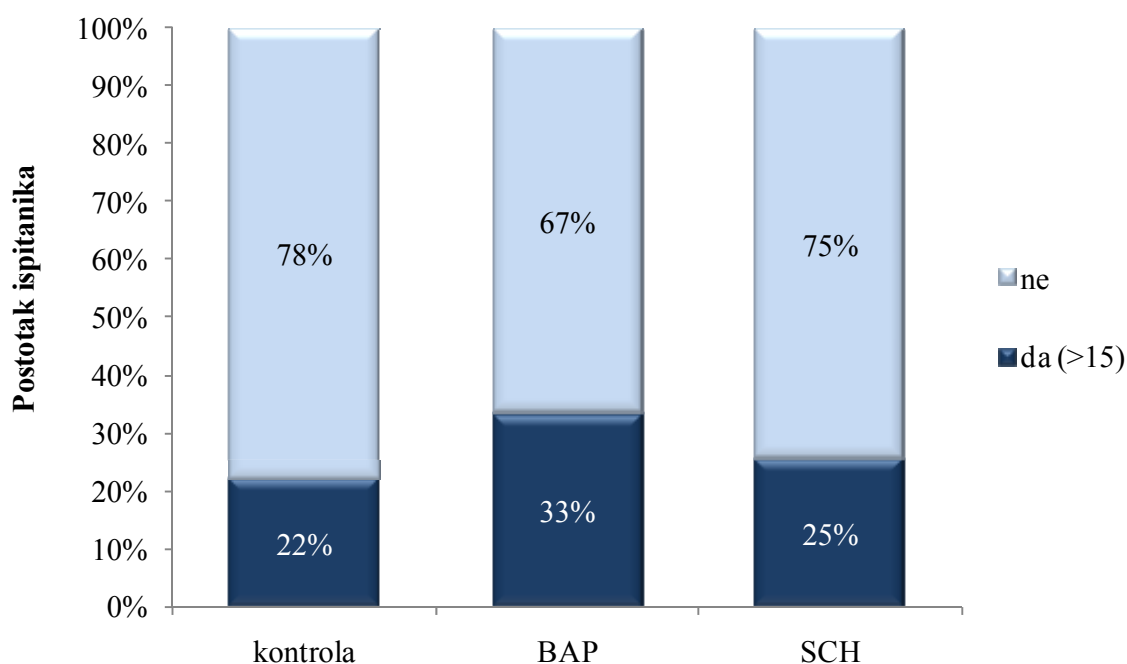
Hi-kvadrat test ne pokazuje statistički značajnu razliku u broju ispitanika s povišenim RR tlakom s obzirom na dijagnozu ($\chi^2=1.681$, $ss=2$, $p=0.432$).

4.3. Homocistein

Tablica 18. Aritmetička sredina i standardna devijacija (medijan i interkvartilni raspon) te minimalni i maksimalni rezultat homocisteina

	Aritmetička sredina	Std. devijacija	Medijan	Interkvartilni raspon	Minimum	Maksimum	N
Kontrolna	10.76	4.37	9.40	7.20-14.40	3.70	19.50	59
BP	15.06	10.51	11.50	8.90-16.65	4.90	66.00	60
Shizofrenija	11.71	5.28	10.00	7.80-15.20	3.20	25.80	63
Ukupno	12.50	7.42	10.80	7.87-15.58	3.20	66.00	182

Kruskal-Wallis test pokazuje statistički značajnu razliku na granici statističke značajnosti ($\chi^2=6.010$, $ss=2$, $p=0.050$) – ispitanici s BP imaju značajno više vrijednosti homocisteina od kontrolne skupine.



Slika 27. Udio ispitanika u kategorijama homocisteina prema dijagnozi

Rekodirane su vrijednosti homocisteina do 15 μmol/L ($\leq 15 = \text{ne}$) i iznad 15 μmol/L ($> 15 = \text{da}$). Hi-hvadrat test ne pronalazi statistički značajnu razliku ($\chi^2=2.045$, $ss=2$, $p=0.360$) između skupina u udjelu onih s povišenim homocisteinom.

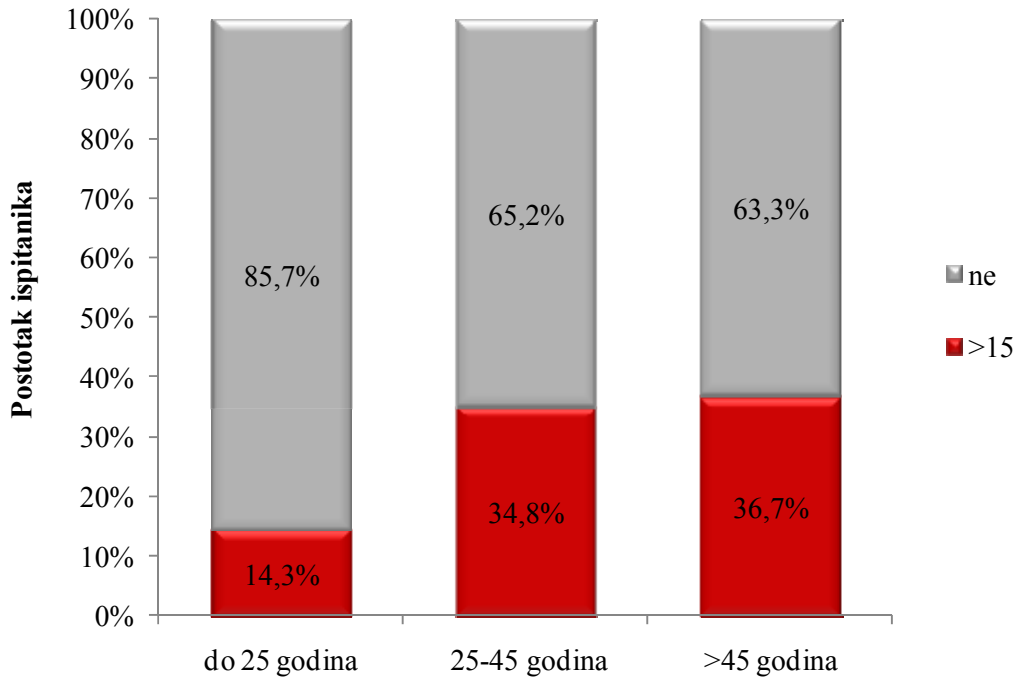
Razlika na rubu statističke značajnosti pojavila se kad je homocistein proučavan kao kontinuirana varijabla zbog toga što ima najveće raspršenje rezultata i ekstreman rezultat koji utječe na distribuciju – kad se taj ispitanik isključi iz obrade, razlika i u tom slučaju prestaje biti statistički značajna ($p>0.05$).

Gledajući spolne razlike u homocisteinu unutar kontrolne i kliničkih skupina (svaka zasebno te zajedno SCH+BP), utvrđeno je da niti unutar skupine BP ($\chi^2=0.300$, $ss=1$, $p=0.785$) niti unutar SCH ($\chi^2=0.641$, $ss=1$, $p=0.564$) razlike u broju ispitanika s povišenim homocisteinom nisu statistički značajne. Niti kada se kliničke skupine uzmu zajedno kao jedna skupina, a kontrolna kao druga skupina, spolnih razlika nema (kontrolna: $\chi^2=0.358$, $ss=1$, $p=0.754$; SCH+BP: $\chi^2=0.030$, $ss=1$, $p=0.999$).

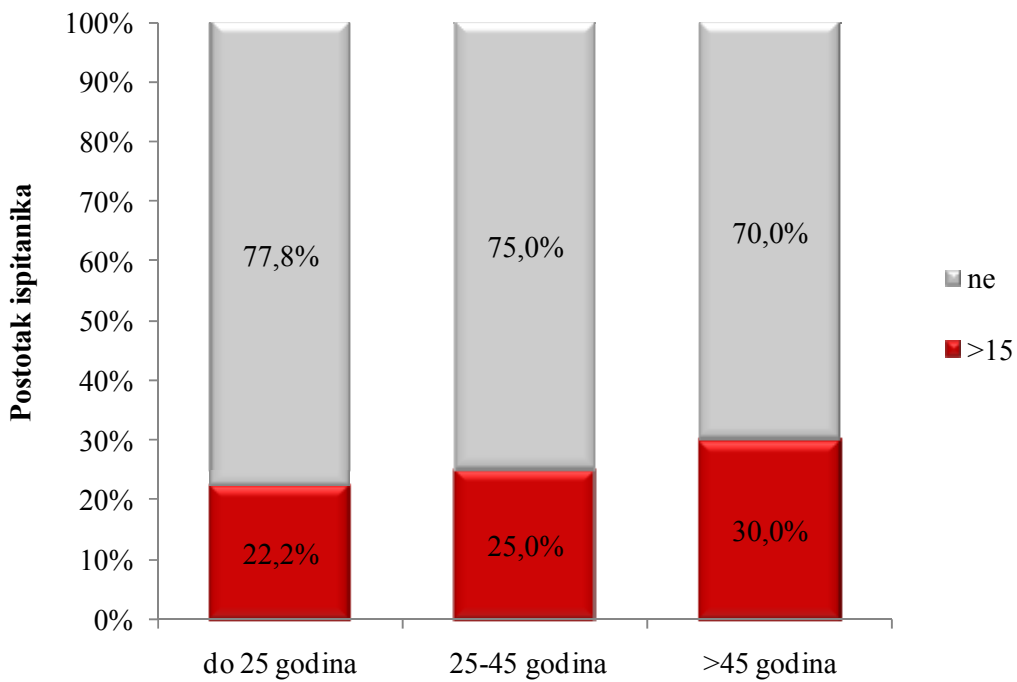
4.3.1. Povezanost homocisteina i dobi

Ako se računa koeficijent korelacije (Spearmanov) na izbornim, kontinuiranim varijablama (dob i homocistein), nema statistički značajne korelacije u skupini BP ($r=.15$, $p=0.240$).

Niti kad se dob rekodira u tri gore navedene skupine, a homocistein podijeli prema graničnoj vrijednosti ($>$ ili < 15), povezanost nije statistički značajna ($r=0.15$, $p=0.518$) – iako se vidi tendencija i moguće je da se značajnost nije pokazala zbog malog uzorka. U druge dvije skupine povezanosti nema nikakve (nulta je i nije značajna).

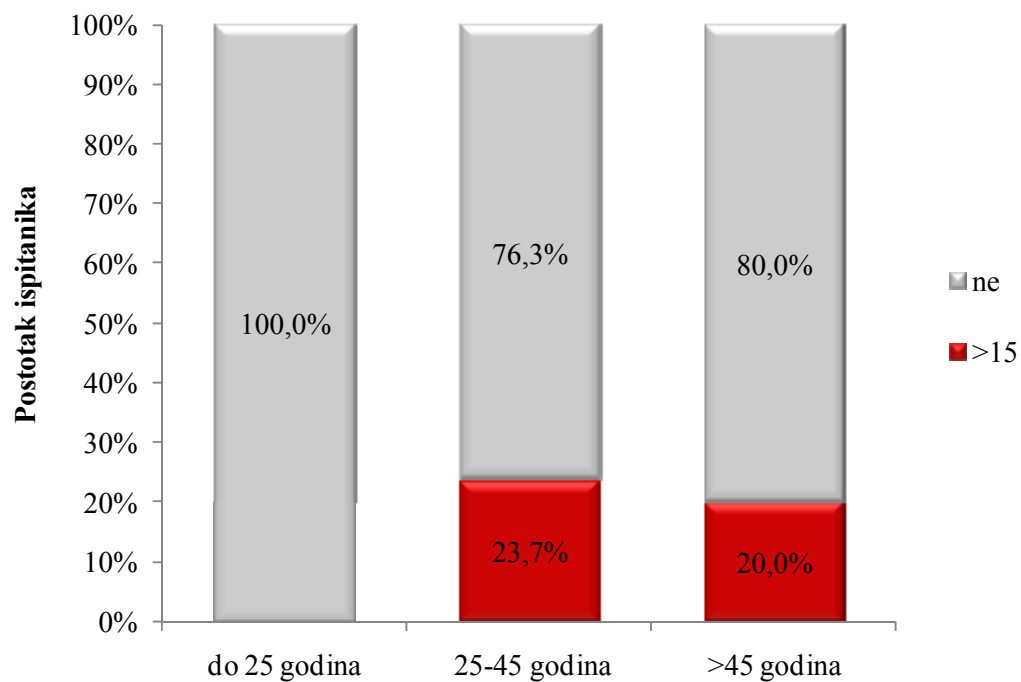


Slika 28. Povezanost homocisteina i dobi u skupini BAP



Slika 29. Povezanost homocisteina i dobi u skupini SCH

Povezanost je nulta, nema je ($r=0.05$, $p=0.922$).

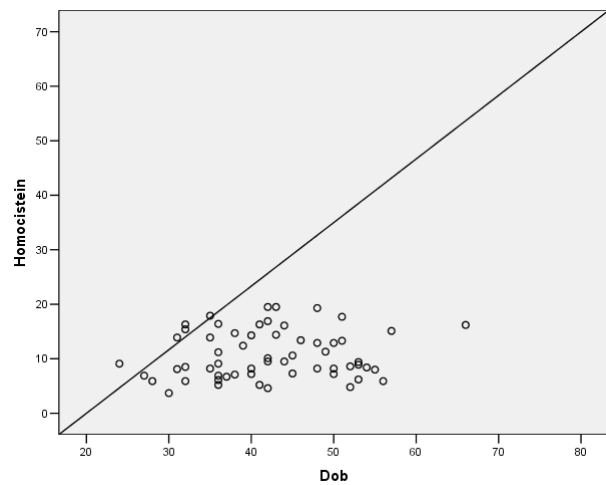


Slika 30. Povezanost homocisteina i dobi u skupini kontrola

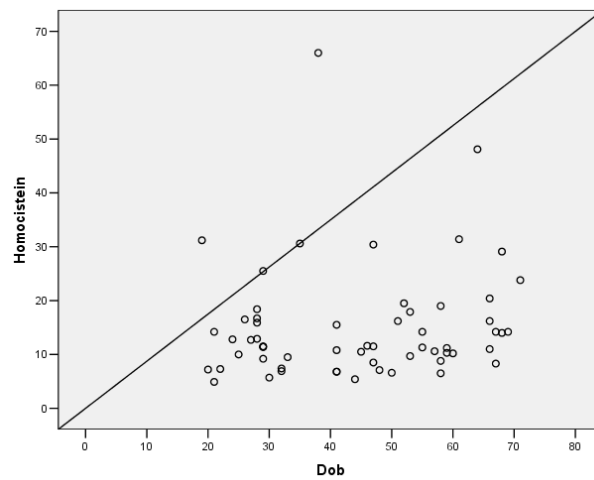
Povezanost je nulta, nema je ($r=0.08$, $p=0.822$). Nema uopce ispitanika u skupini mlađih od 25 godina.

Slika 31 Raspršenja rezultata za varijablu homocistein (u odnosu na dob ispitanika)

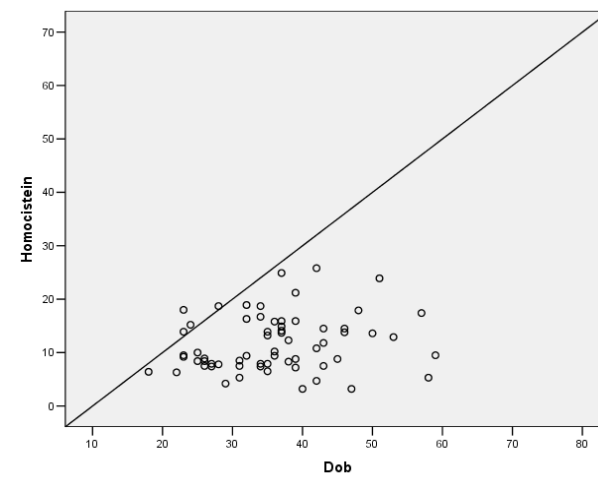
Kontrolna



BAP

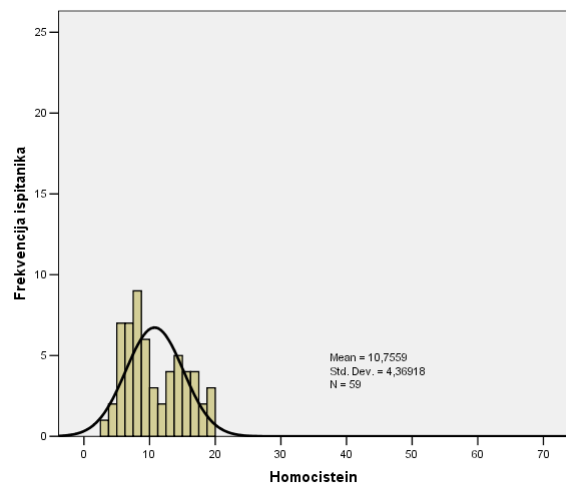


SCH

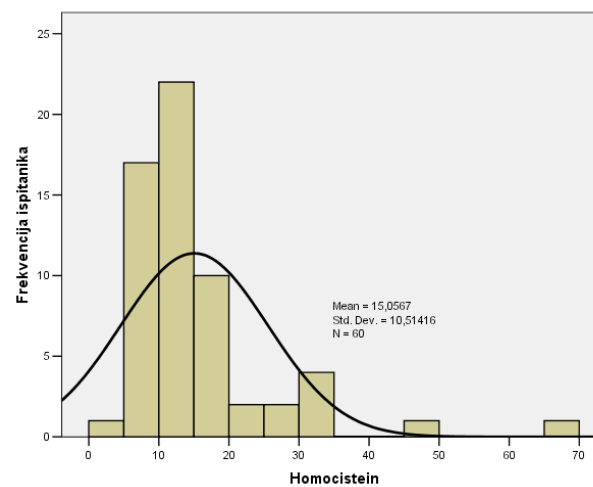


Slika 32. Distribucija rezultata na varijabli homocistein s obzirom na skupinu (drugi sistem - histograma s normalnom distribucijom)

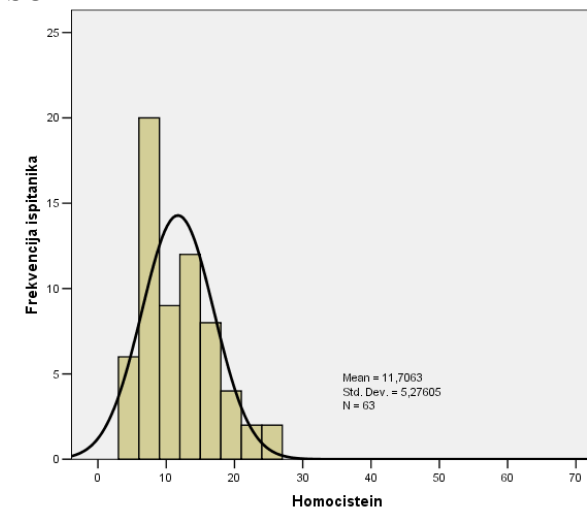
Kontrolna



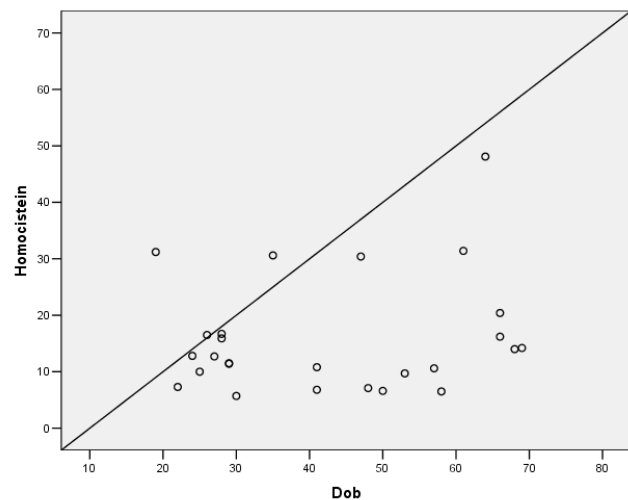
BAP



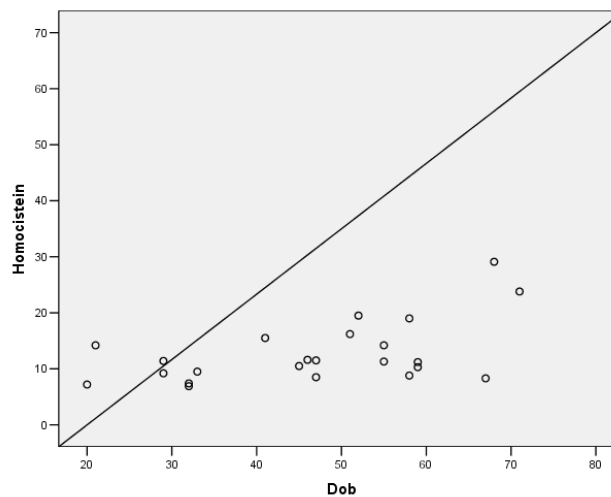
SCH



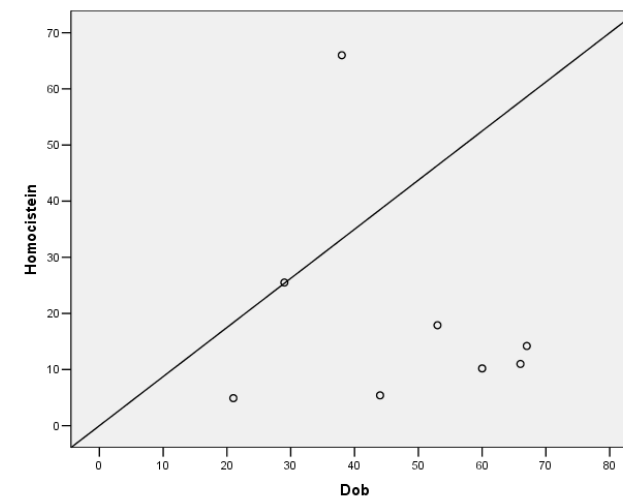
Slika 33 rasprišenje homocisteina samo BAP – zadnja epizoda
Manična



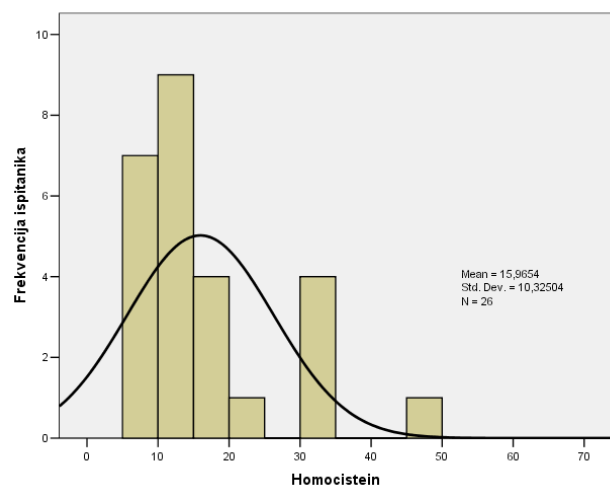
Depresivna



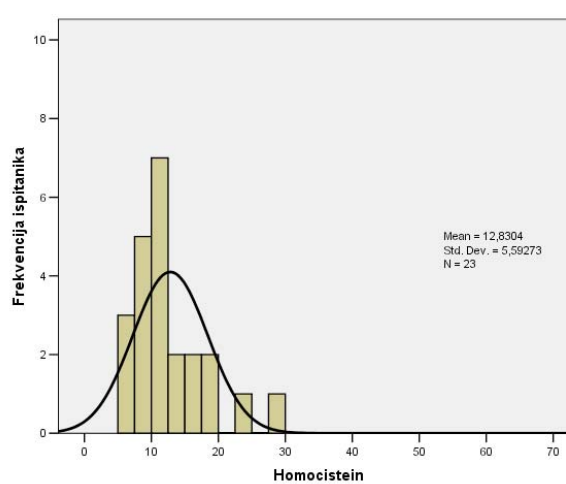
Miješana



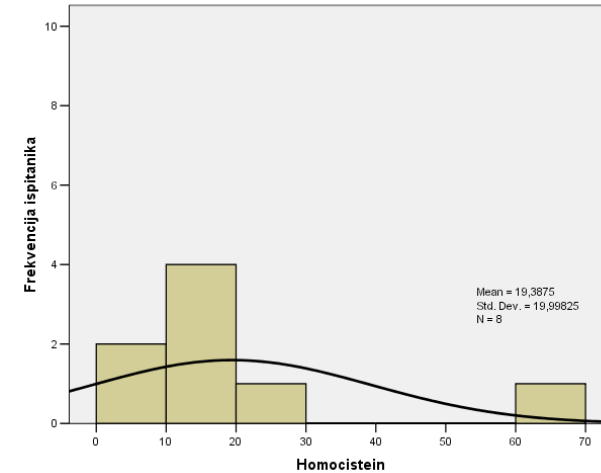
Manična

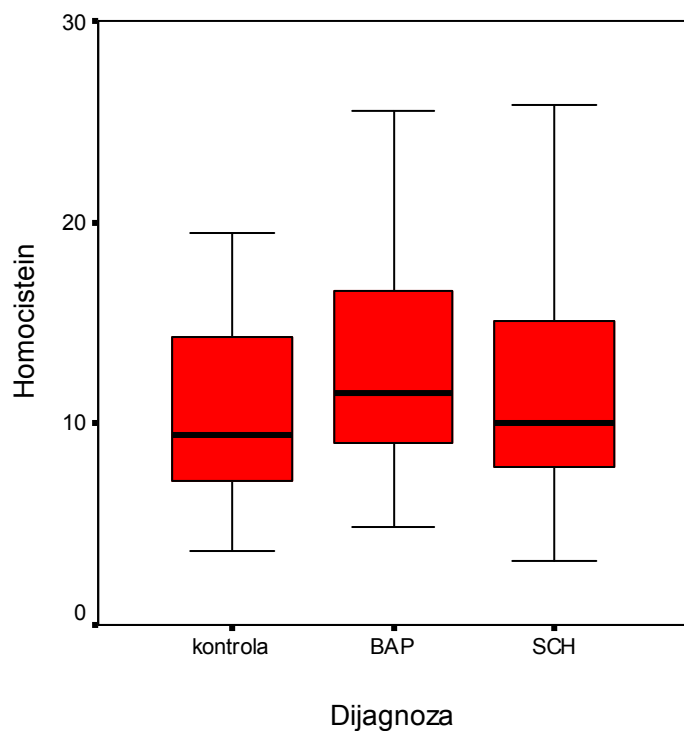


depresivna



Miješana





Slika 34. “Boxplot” grafovi - Pokazuju raspršenje rezultata unutar skupine za pojedinu varijablu.

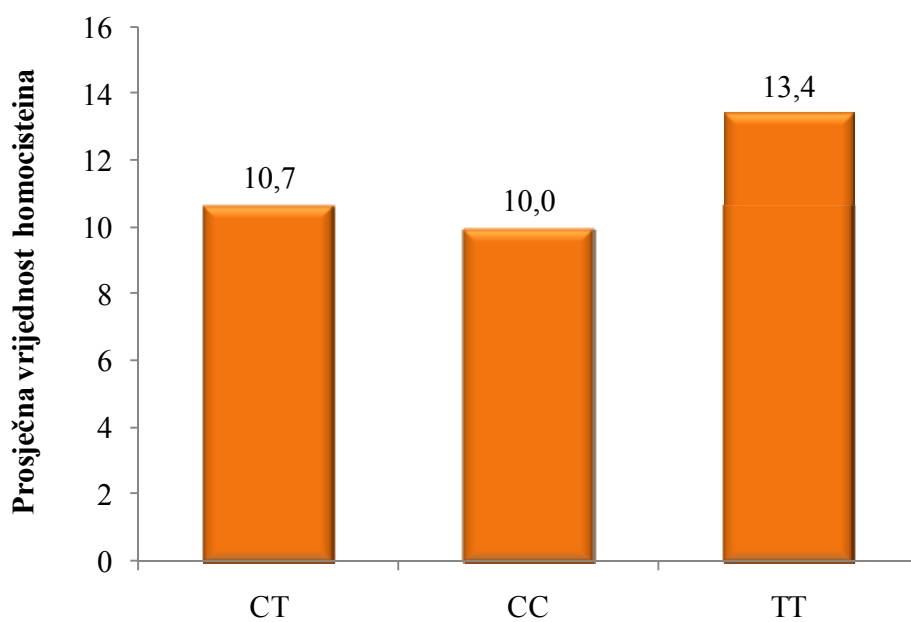
Crna debela crta u sredini pravokutnika je medijan (centralna vrijednost), unutar obojanog nalaze se rezultati između 25% (donji rub) i 75% (gornji rub pravokutnika) – dakle 50% svih rezultata, dok vodoravne krajnje crte označavaju raspon rezultata koji pokrivaju najveći i najmanji rezultat koji ne izlaze iz okvira distribucije (nisu outlieri ili ekstremni rezultati)

4.3.2. Homocistein i MTHFR

Tablica 19.

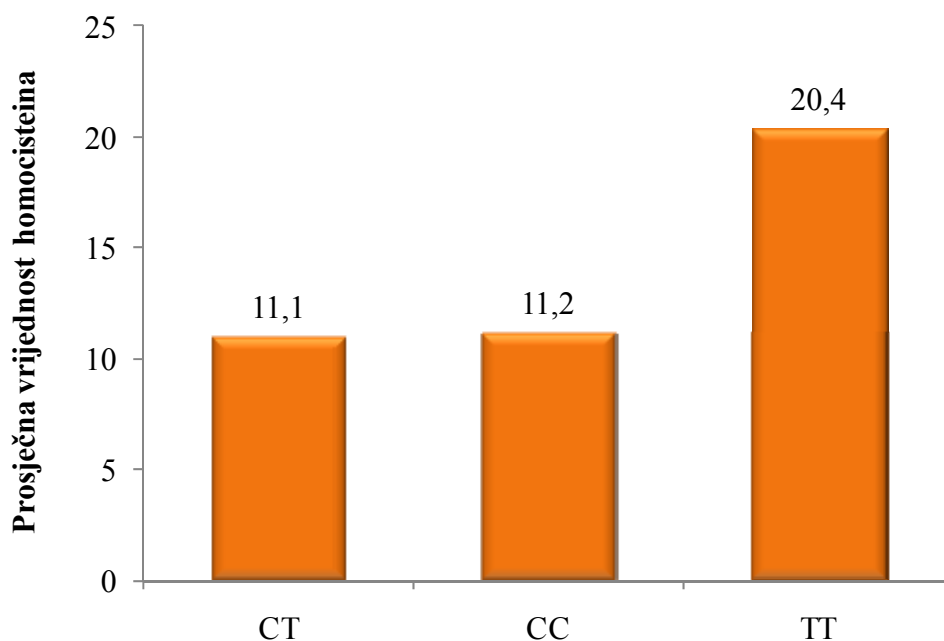
		Dg.					
		kontrola		BP		SCH	
		n	%	n	%	n	%
MTHFR	CT	24	(52%)	34	(57%)	37	(59%)
	CC	17	(37%)	17	(28%)	20	(32%)
	TT	5	(11%)	9	(15%)	6	(10%)
Ukupno		46	(100%)	60	(100%)	63	(100%)

U kontrolnoj skupini nije statistički značajna razlika u prosječnoj razini homocisteina s obzirom na MTHFR

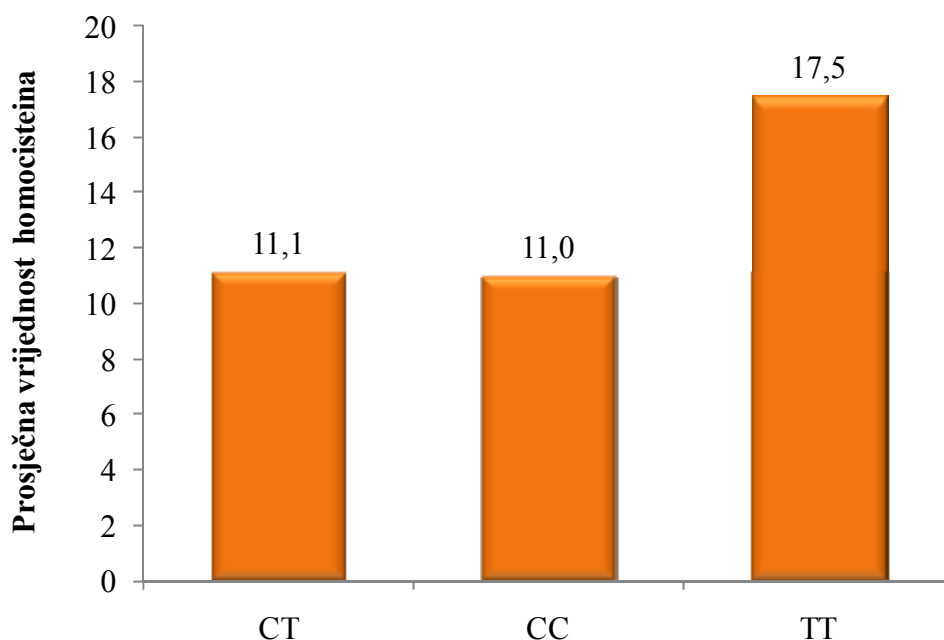


Slika 15. Prosječna razina homocisteina s obzirom na MTHFR u kontrolnoj skupini

Jednosmjerna ANOVA ne pokazuje statistički značajnu razliku ($F_{(2,45)}=1.067$, $p=0.353$).



Slika 16. Prosječna razina homocisteina s obzirom na MTHFR u skupini BP
 Jednosmjerna ANOVA ne može se računati jer Leveneov test ukazuje na nehomogenost varijanci pa je korištena neparametrijska zamjena – Kruskal-Wallis test. On pokazuje statistički značajnu razliku ($\chi^2=9.895$, $ss=2$, $p=0.007$). Kod TT varijante najviša je razina homocisteina (oba Scheffe post-hoc $p<0.05$).



Slika 17. Prosječna razina homocisteina s obzirom na MTHFR u skupini SCH

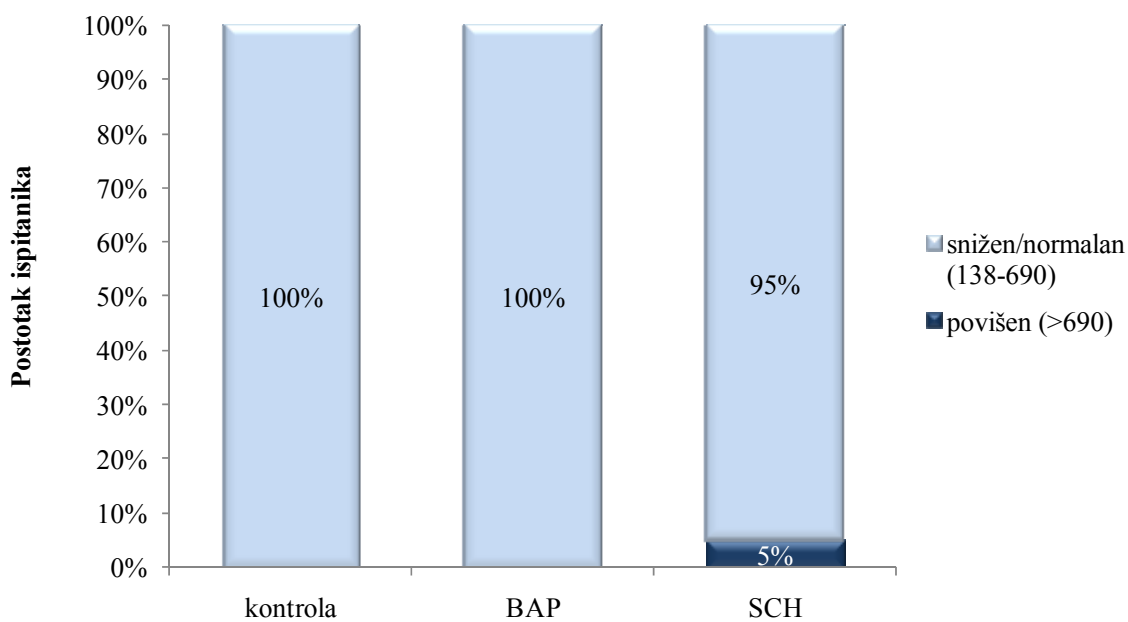
Jednosmjerna ANOVA pokazuje statistički značajnu razliku ($F_{(2,62)}=4.418$, $p=0.016$) u prosječnom homocisteinu – TT varijanta ima najvišu razinu u odnosu na druge dvije (oba $p<0.05$).

4.4. Kortizol

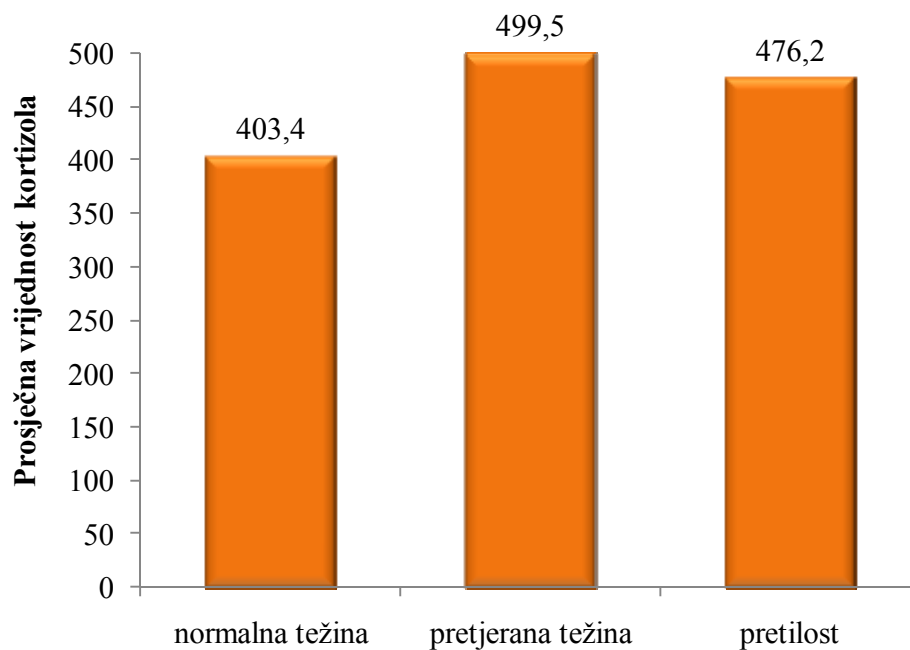
Tablica 20. Aritmetička sredina i standardna devijacija te minimalni i maksimalni rezultat kortizola

	Aritmetička sredina	Std. devijacija	Minimum	Maksimum	N
Kontrolna	394.81	121.58	113	679	59
BP	460.83	138.48	156	684	60
Shizofrenija	467.79	149.05	194	944	63
Ukupno	441.84	140.26	113	944	182

Jednosmjerna ANOVA pokazuje statistički značajnu razliku u prosječnom kortizolu ($F_{(2,181)}=5.173$, $p=0.007$). Naknadne usporedbe Scheffeovim testom utvrdile su da je kortizol značajno viši u skupini shizofrenih bolesnika u odnosu na kontrolne ($p=0.013$), kao i u skupini BP u odnosu na kontrolne ($p=0.034$), dok razlika između BP i shizofrenih nije statistički značajna ($p>0.05$).

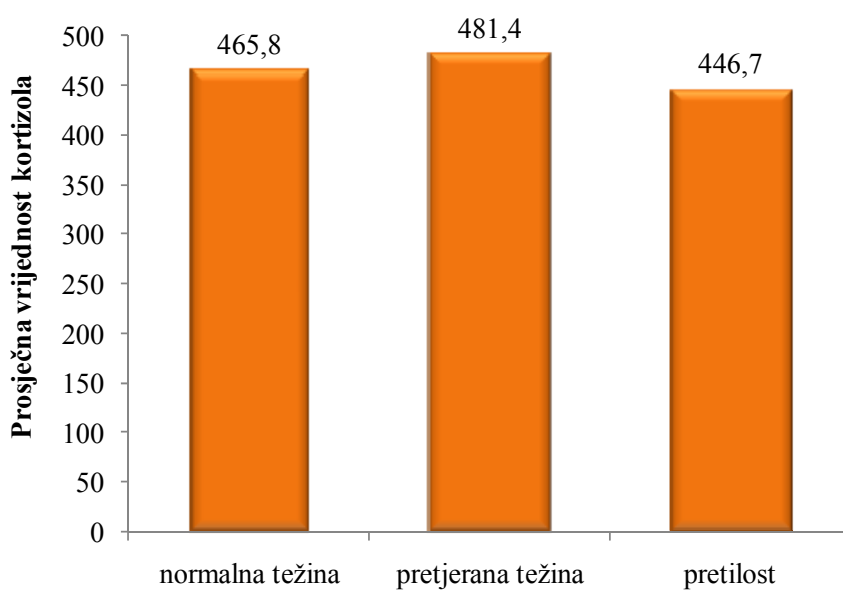


Slika 38. Udio ispitanika u kategorijama kortizola prema dijagnozi. Nije moguće računati hi-kvadrat test s obzirom na nulte frekvencije u dvije od tri skupine.



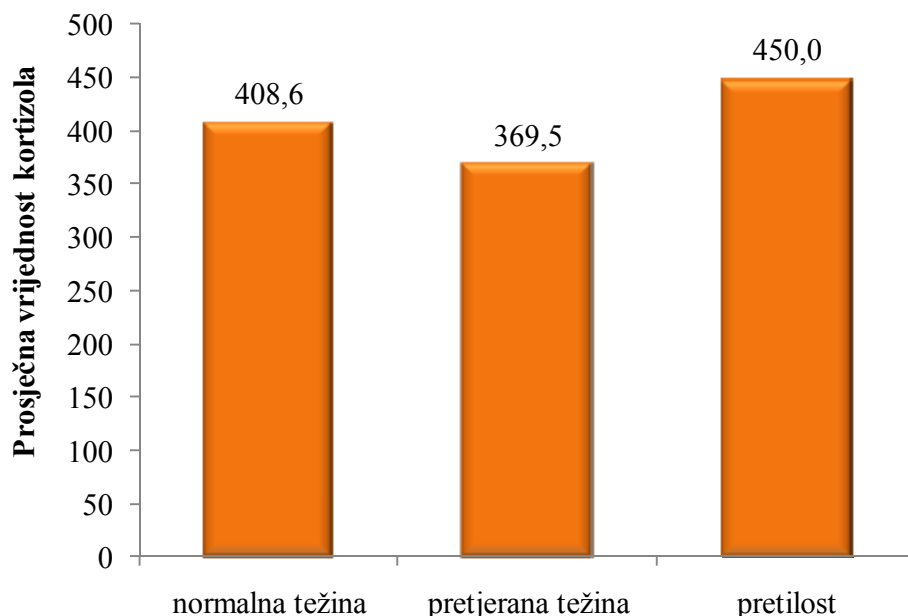
Slika 39. Prosječne razine kortizola s obzirom na BMI u skupini BP

Jednosmjerna ANOVA pokazuje statistički značajnu razliku u prosječnoj razini kortizola s obzirom na BMI ($F_{(2,59)}=3.111$, $p=0.052$). Scheffe post hoc test pokazuje da ispitanici normalnog BMI imaju statistički značajno nižu prosječnu razinu kortizola u odnosu na bolesnike s pretjeranom tjelesnom težinom ($p<0.05$).



Slika 40. Prosječne razine kortizola s obzirom na BMI u skupini SCH

Jednosmjerna ANOVA ne pokazuje statistički značajnu razliku u prosječnoj razini kortizola s obzirom na BMI ($F_{(2,62)}=0.226$, $p=0.798$).



Slika 41. Prosječne razine kortizola s obzirom na BMI u skupini KONTR

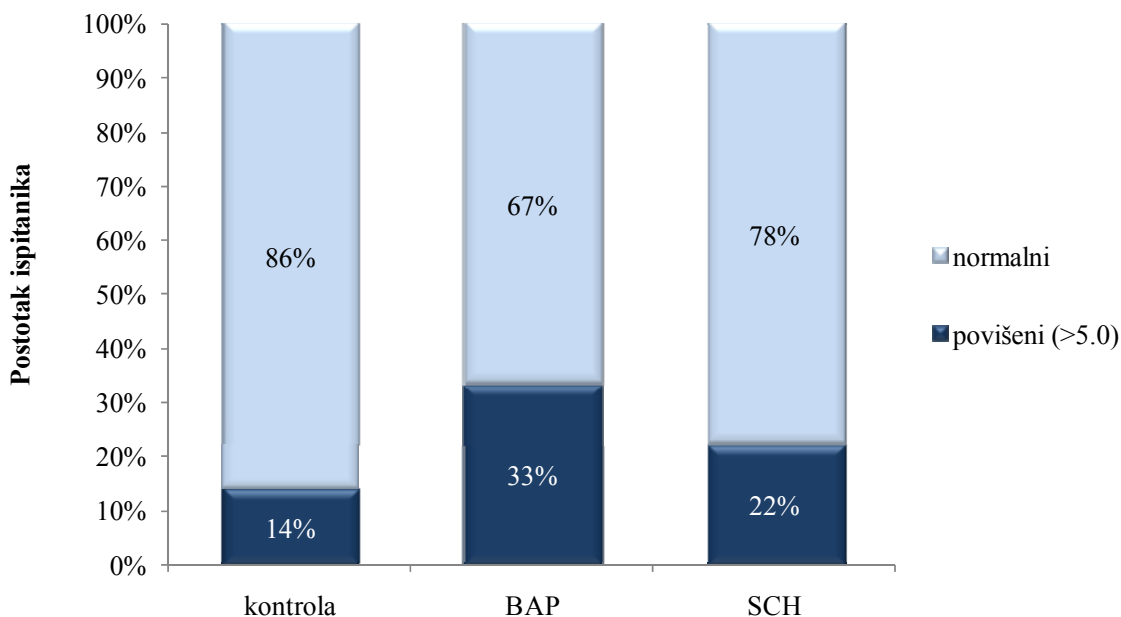
Jednosmjerna ANOVA ne pokazuje statistički značajnu razliku u prosječnoj razini kortizola s obzirom na BMI ($F_{(2,58)}=1.034$, $p=0.362$).

4.5. CRP

Tablica 21. Aritmetička sredina i standardna devijacija (medijan i interkvartilni raspon) te minimalni i maksimalni rezultat CRP

	Aritmetička sredina	Std. devijacija	Medijan	Interkvartilni raspon	Minimum	Maksimum	N
Kontrolna	2.59	2.72	1.95	0.80-3.35	0.20	16.70	58
BP	4.24	4.09	2.60	1.22-5.88	0.20	17.10	60
Shizofrenija	4.94	9.94	2.40	0.90-4.50	0.10	60.40	63
Ukupno	3.96	6.55	2.30	0.80-4.75	0.10	60.40	181

Kruskal-Wallis test ne pokazuje statistički značajnu razliku ($\chi^2=5.431$, $ss=2$, $p=0.066$).



Slika 42. Udio ispitanika u kategorijama CRP prema dijagnozi

Kategoriziravši ispitanike u kategorije s povišenim i normalnim CRP, hi-kvadrat test pronalazi statistički značajnu razliku ($\chi^2=6.371$, $ss=2$, $p=0.041$) između skupina – BP ispitanici imaju značajno veći udio onih s povišenim vrijednostima CRP upalnog markera u odnosu na kontrolnu skupinu i shizofrene ispitanike.

4.5.1. CRP obzirom na spol

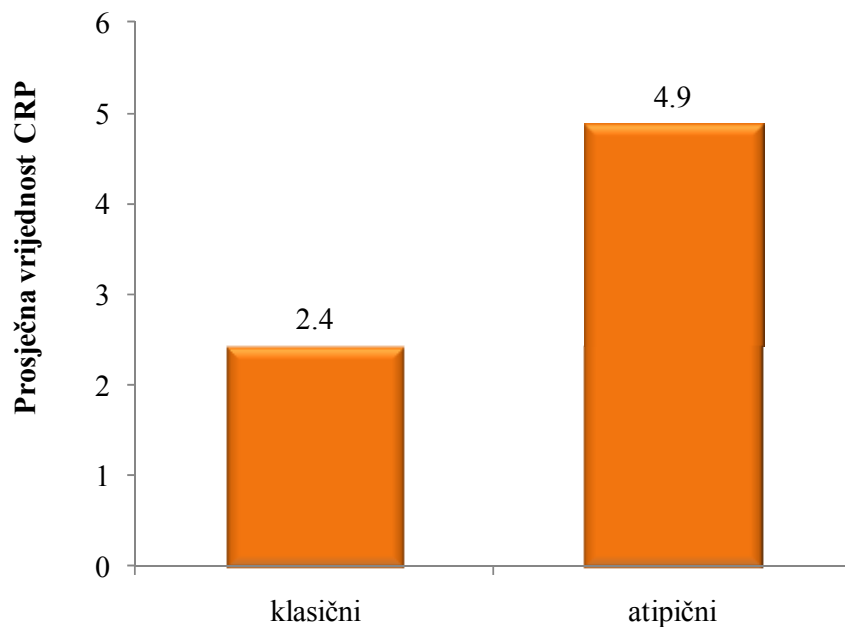
Gledajući spolne razlike u CRP unutar kontrolne i kliničkih skupina (svaka zasebno te zajedno SCH+BP), utvrđeno je da niti unutar skupine BP ($\chi^2=2.700$, $ss=1$, $p=0.170$) niti unutar SCH ($\chi^2=0.041$, $ss=1$, $p=0.999$) razlike u broju ispitanika s povišenim CRP nisu statistički značajne. Niti kada se kliničke skupine uzmu zajedno kao jedna skupina, a kontrolna kao druga skupina, spolnih razlika nema (kontrolna: $\chi^2=1.172$, $ss=1$, $p=0.446$; SCH+BP: $\chi^2=1.087$, $ss=1$, $p=0.320$).

4.5.2. CRP i antipsihotici

Lijekovi u terapiji razlikovani su u 2 skupine: klasični i atipični antipsihotici te je promatrana razlika u prosječnom CRP između njih.

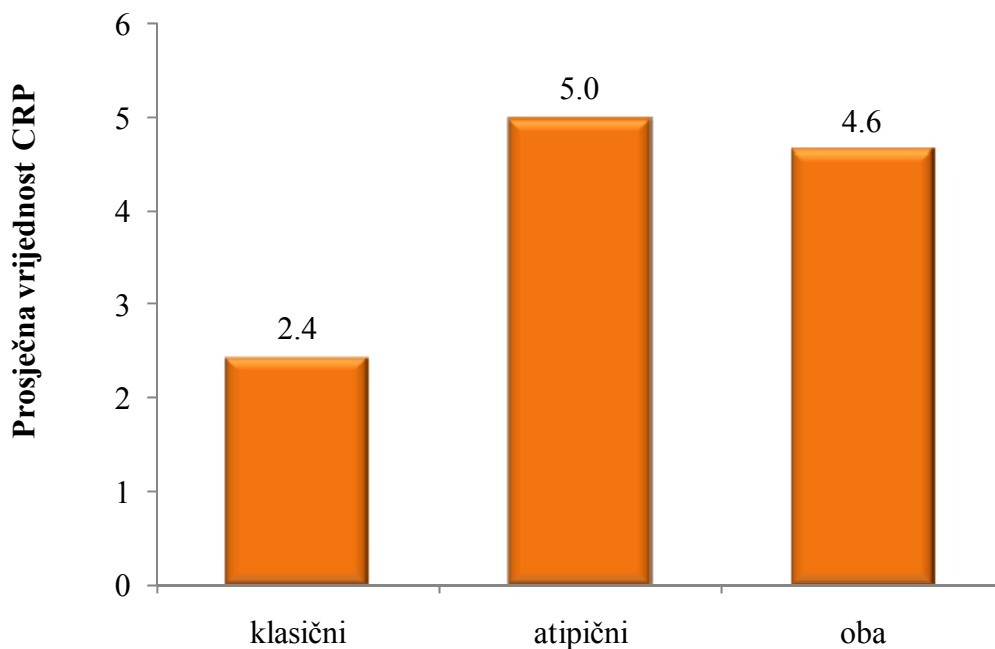
9 (7.3%) ispitanika nije uzimalo niti jedan antipsihotik, samo atipični 71 (57.7%), samo klasični 6 (4.5), a 37 (30.1%) oba antipsihotika.

Tamo gdje je ispitanik uzimao oba lijeka, ti su ispitanici svrstani u skupinu atipičnih antipsihotika i vjerojatno zbog velikog nesrazmjera u veličini podkupina, odnosno malom broju ispitanika na klasičnim antipsihoticima, razlika u CRP nije statistički značajna ($t=0.543$, $ss=112$, $p=0.463$)



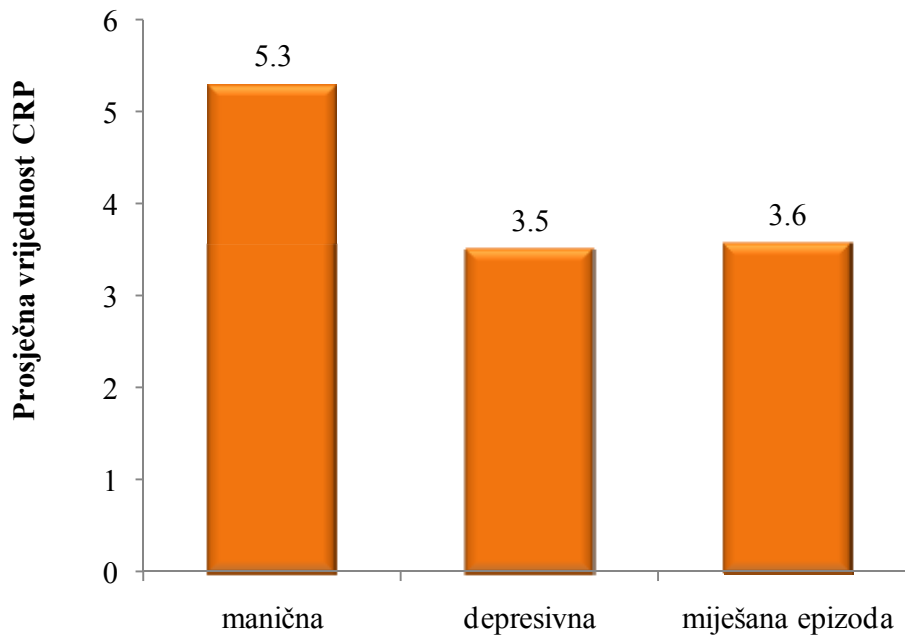
Slika 43. Prosječan CRP kod ispitanika na klasičnim i na atipičnim antipsihoticima

Ako se uzmu kao odvojene skupine klasični, atipični i atipični+klasični antipsihotici, jednosmjerna ANOVA ne pronalazi značajnu razliku ($F_{(2,113)}=0.294$, $p=0.746$).



Slika 44. Prosječan CRP kod ispitanika na klasičnim i na atipičnim antipsihoticima

4.5.3 Zadnja epizoda BP i CRP



Slika 45. Prosječan CRP kod BP ispitanika obzirom na zadnju epizodu

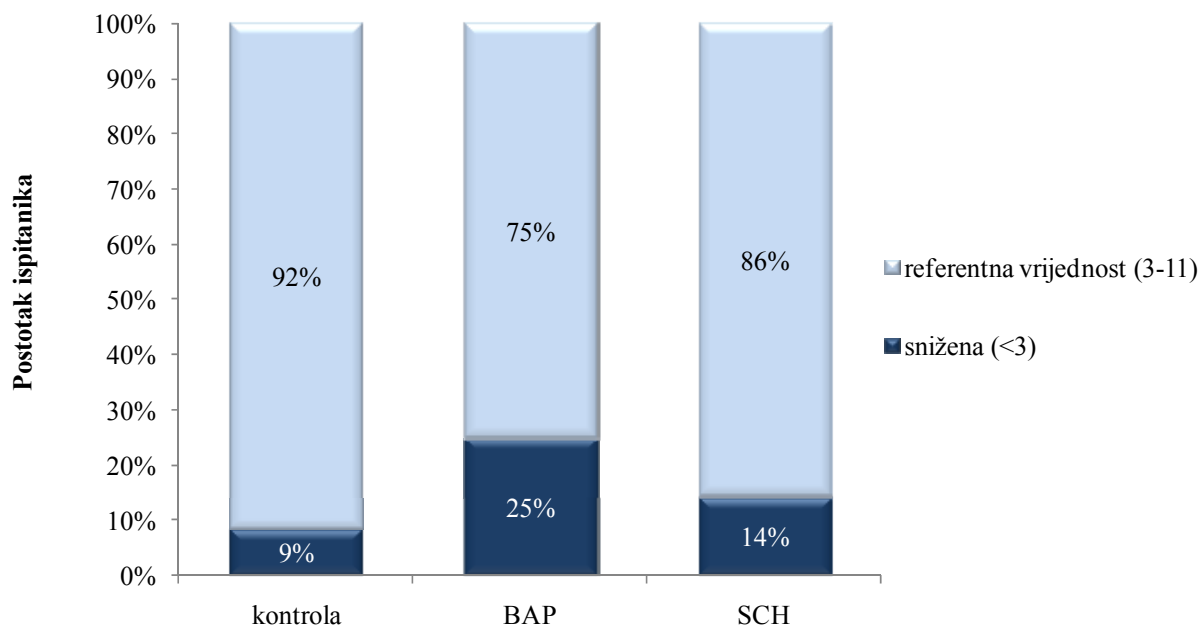
Jednosmjerna ANOVA ne pronalazi statistički značajnu razliku između skupina prema zadnjoj epizodi ($F_{(2,57)}=1.368$, $p=0.263$).

4.6. DHEA

Tablica 22. Aritmetička sredina i standardna devijacija te minimalni i maksimalni rezultat DHEA

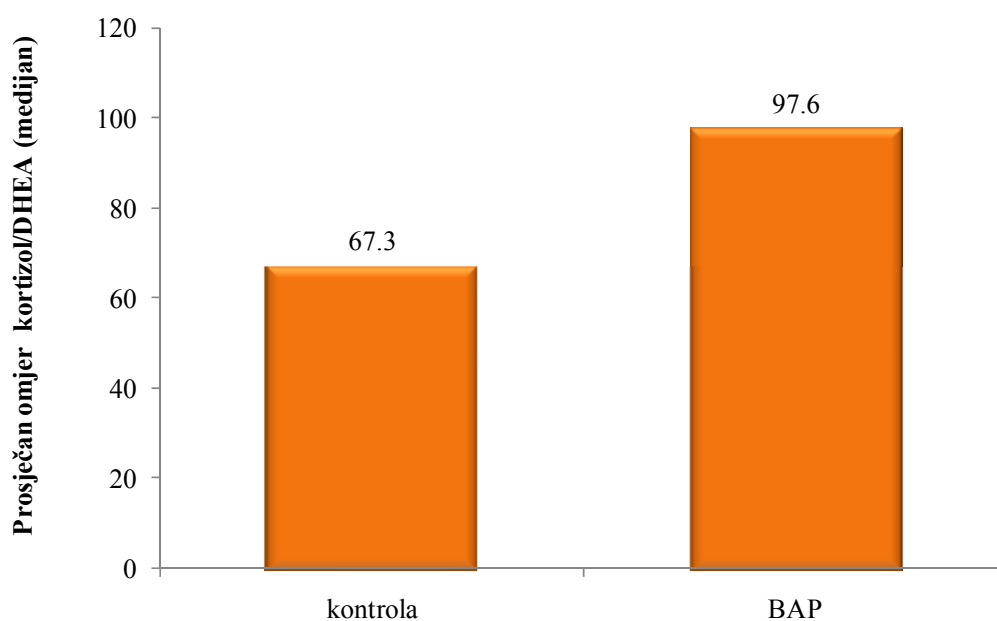
	Aritmetička sredina	Std. devijacija	Minimum	Maksimum	N
Kontrolna	5.98	2.23	1.40	10.10	59
BP	4.98	2.39	0.40	9.60	60
Shizofrenija	5.50	2.29	1.30	9.70	63
Ukupno	5.48	2.33	0.40	10.10	182

Jednosmjerna ANOVA ne pronalazi statistički značajnu razliku u prosječnoj razini DHEA ($F_{(2,181)}=2.803$, $p=0.063$) između skupina.



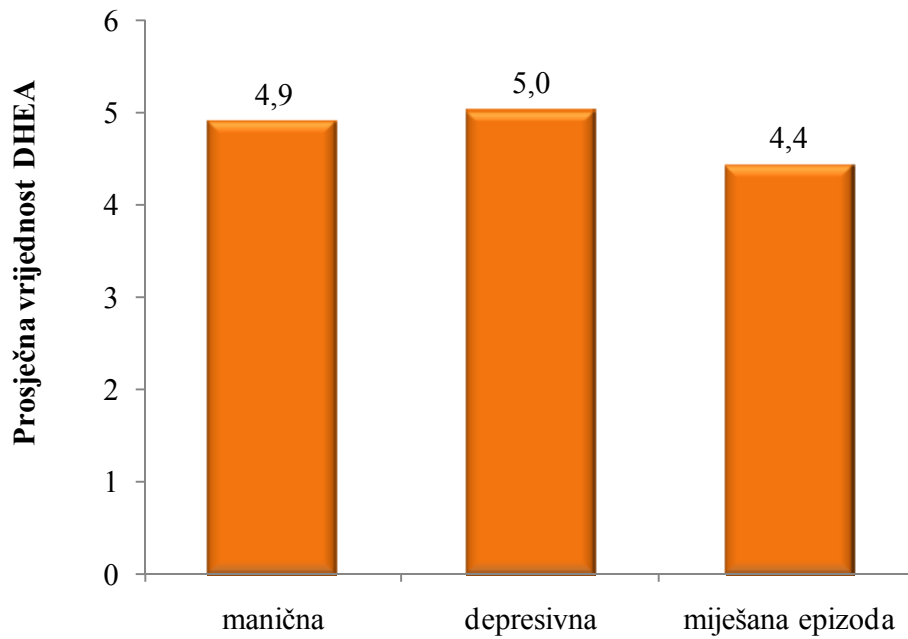
Slika 46. Udio ispitanika u kategorijama DHEA prema dijagnozi

Kategoriziravši ispitanike u kategorije sa sniženim i normalnim DHEA vrijednostima, hi-kvadrat test pronalazi statistički značajnu razliku ($\chi^2=6.260$, $ss=2$, $p=0.044$) između skupina – BP u odnosu na druge dvije skupine imaju značajno veći udio ispitanika sa sniženim vrijednostima DHEA.



Slika 47. Prosječan omjer kortizola i DHEA

Mann-Whitney (zbog izrazito asimetrične distribucije korišten je umjesto t-testa) pokazuje da je razlika statistički značajna – u BP skupini omjer je veći ($Z=-3.420$, $p=0.001$).

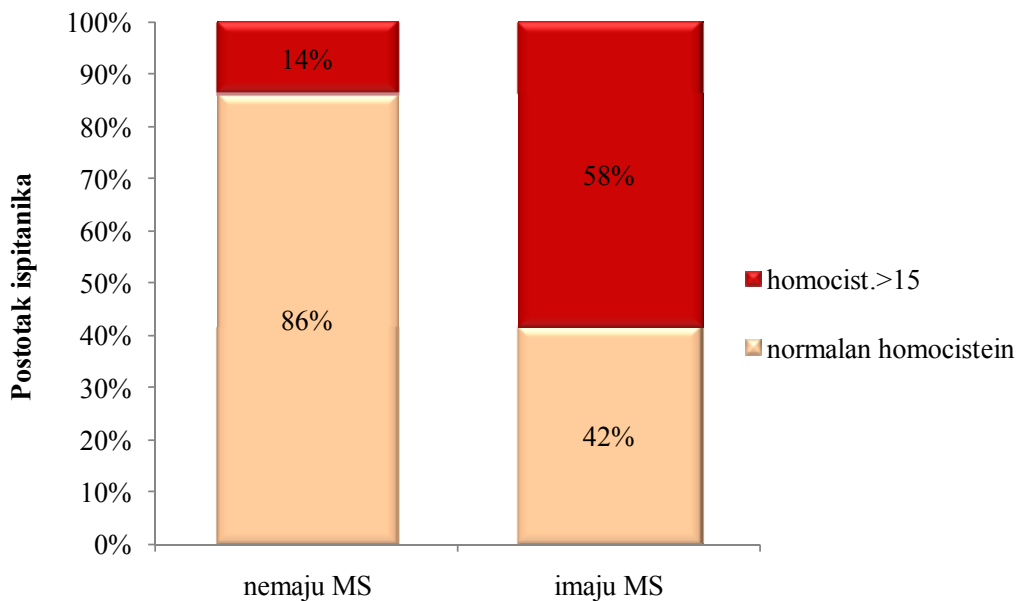


Slika 48. Prosječna razina DHEA s obzirom na zadnju epizodu kod BP pacijenata

Jednosmjerna ANOVA ne pokazuje statistički značajnu razliku u prosječnoj razini DHEA s obzirom na zadnju epizodu ($F_{(2,56)}=0.183$, $p=0.833$).

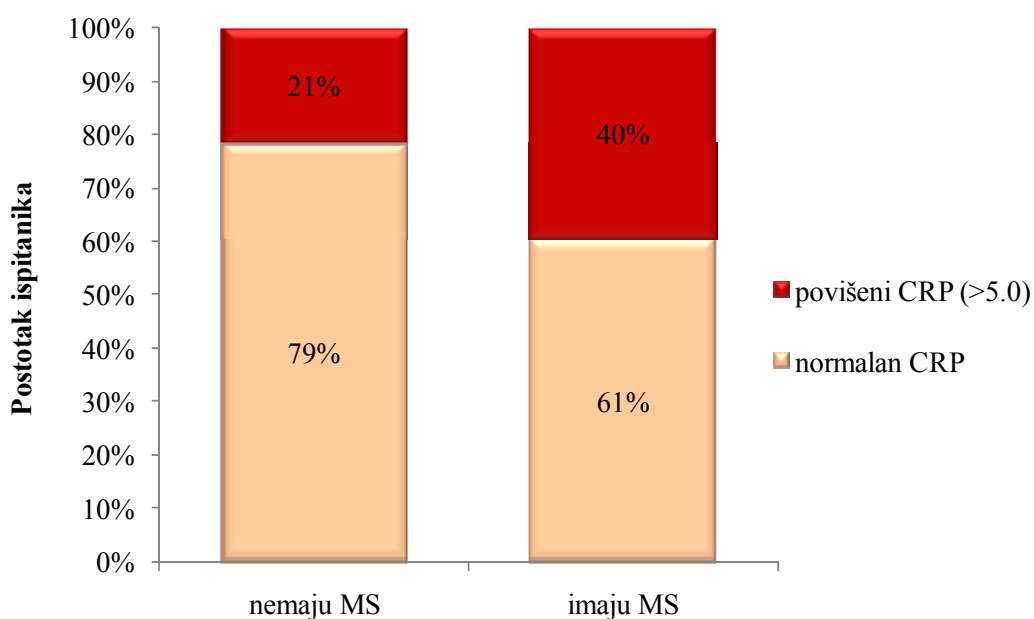
4.7. Povezanost homocisteina, kortizola, CRP-a i DHEA s MS u BP

4.7.1. Povezanost između MS i homocisteina kod bolesnika s BP



Slika 49. Povezanost između MS i homocisteina (bipolarna skupina) Povezanost između MS i homocisteina je niskog reda veličina, ali statistički značajna. Utvrđena je unutar bipolarne skupine ($r=0.42$, $p<0.001$), ali i unutar kontrolne ($r=0.40$, $p=0.001$).

4.7.2. Povezanost između CRP i MS



Slika 50. Povezanost između CRP i MS

Povezanost je vrlo niska, ali statistički značajna ($r=.19$, $p=0.031$).

U kontrolnoj skupini povezanosti nema ($r=.21$, $p=0.093$).

Tablica 23. Koeficijenti korelacije između homocisteina, kortizola, CRP-a i DHEA te pojedinih parametara MS-a kod pacijenata s BP

	Opseg struka	GUK	Sistolički Tlak	Dijastolički tlak	HDL	TG	LDL
Homocistein	.32**	.34**	.32**	.33**	-.06	.32**	.13
Kortizol	.12	.02	-.05	.03	-.06	.01	.04
CRP	.22*	.157	.17	.21*	.03	-.01	.07
DHEA	.02	-.02	.03	.04	-.01	-.05	.10

* $p<0.05$

** $p<0.01$

Korištene su izvorne, kontinuirane varijable, pri čemu je računat Spearmanov koeficijent korelacije obzirom da neke varijable nisu normalno distribuirane.

Utvrđene su statistički značajne povezanosti homocisteina sa opsegom struka ($r=.32$, $p<0.01$), razinom GUK ($r=.34$, $p<0.01$) te razinom sistoličkog ($r=.32$, $p<0.01$) i dijastoličkog tlaka ($r=.33$, $p<0.01$) i triglicerida ($r=.32$, $p<0.01$). Sve su navedene korelacije pozitivnog smjera, ali niskog reda veličine.

Razina CRP pokazala je značajnu povezanost (pozitivnog smjera) sa opsegom struka ($r=.22$, $p<0.05$) i sistoličkim tlakom ($r=.21$, $p<0.05$), ali je jačina povezanosti vrlo niska i nema realnog značaja.

Kortizol niti DHEA nisu pokazale nikakve značajne povezanosti s elementima MS.

Tablica 24. Koeficijenti korelacije između homocisteina, kortizola, CRP-a i DHEA i pojedinih parametara MS-a (kontrolna skupina)

	Opseg struka	GUK	Sistolički Tlak	Dijastolički Tlak	HDL	TG	LDL
Homocistein	.17	.17	.17	.30*	-.11	.12	.26*
Kortizol	.10	.38**	.00	-.10	-.04	.23	-.09
CRP	.15	.11	.25	.27*	.12	-.27*	-.09
DHEA	.01	.18	-.15	-.19	-.14	-.26*	-.52**

Za razliku od kliničke skupine, najviša povezanost u kontrolnoj skupini ($r=-.52$, $p<0.01$) postoji između DHEA i LDL, i to negativan odnos, kao i između DHEA i TG, samo je ona vrlo niska ($r=.26$, $p<0.05$).

Utvrđene su statistički značajne povezanosti homocisteina razinom dijastoličkog ($r=.30$, $p<0.05$) i LDL ($r=.26$, $p<0.05$) - korelacije pozitivnog smjera, ali niskog reda veličine. Za razliku od kliničke, nema povezanosti homocisteina sa opsegom struka, razinom GUK, sistoličkog tlaka i TG.

Kortizol je pozitivno povezan s GUK ($r=.38$, $p<0.01$). CRP je u pozitivnoj povezanosti s dijastoličkim tlakom ($r=.27$, $p<0.05$), a u negativnoj s i TG ($r=-.27$, $p<0.05$).

Tablica 25. Koeficijenti korelacije između bioloških parametara

	Kontrolna				BP		
	CRP	Kortizol	DHEA		CRP	Kortizol	DHEA
Homocistein	.15	.24	-.43**	Homocistein	.30*	.18	.01
CRP		.12	.07	CRP		.00	-.01
Kortizol			.19	Kortizol			0.00
DHEA			1.0	DHEA			1.0

* $p<0.05$

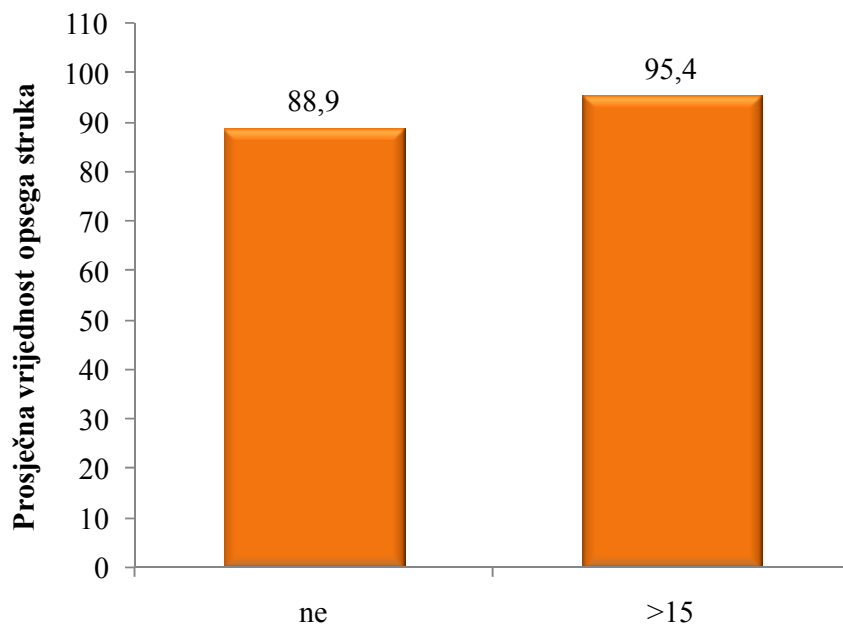
** $p<0.01$

Homocistein je u statistički značajnoj negativnoj korelaciji s DHEA ($r=-.43$, $p<0.01$), što znači da u kontrolnoj skupini ispitanici s višim homocisteinom u pravilu imaju niži DHEA.

U skupini BP statistički je značajan jedino odnos homocisteina i CRP ($r=.30$, $p<0.05$), i to u pozitivnom smjeru (kad je povišen homocistein, povišen je i CRP).

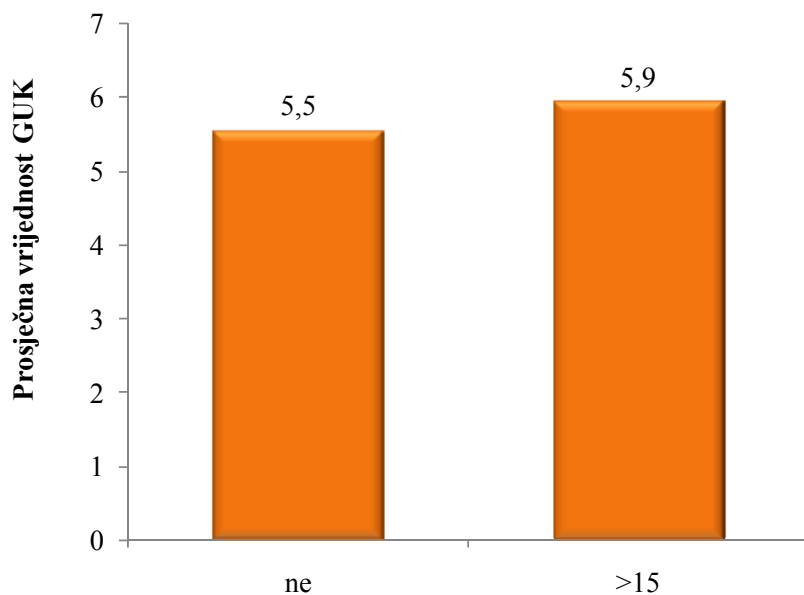
4.7.3. Razlike u prosječnim vrijednostima sastavnica MS s obzirom na povišen ili normalan homocistein kod bolesnika s BP

Razlike su provjeravane t-testovima za nezavisne uzroke gdje su bili zadovoljeni preduvjeti za korištenje parametrijske statistike, a u slučaju odstupanja od normalne distribucije ili nehomogenosti varijancu grupa, korišten je zamjenski Mann-Whitney U test.



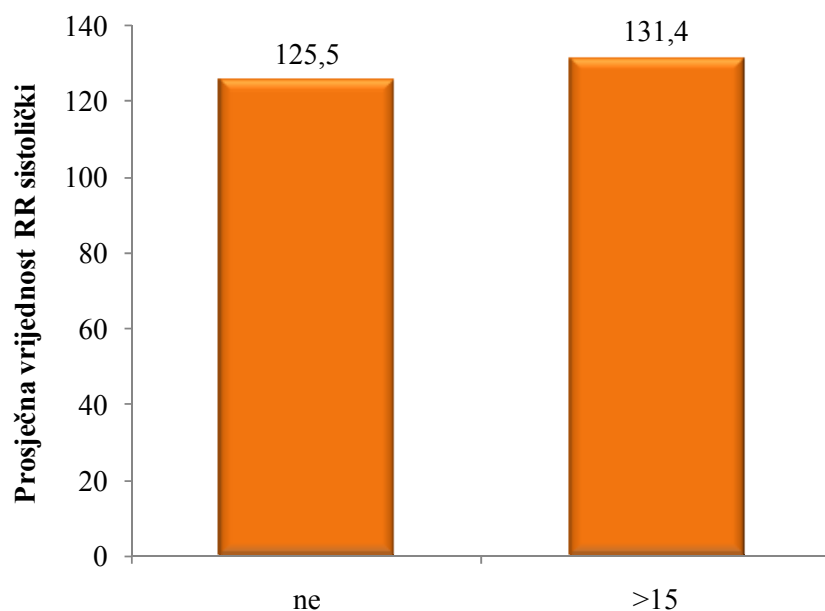
Slika 51. Razlika u prosječnoj vrijednosti opsega struka s obzirom na povišen ili normalan homocistein

Razlika je statistički značajna ($t=-2.679$, $ss=121$, $p=0.008$) – ispitanici s povišenim homocisteinom imaju značajno veći opseg struka od ispitanika s vrijednostima homocisteina <15 mmol/L.

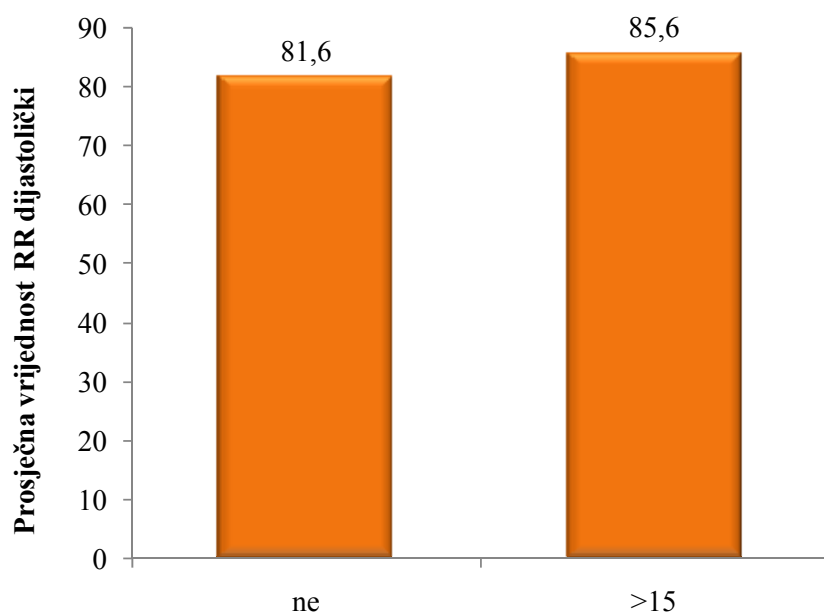


Slika 52. Razlika u prosječnoj vrijednosti GUK s obzirom na povišen ili normalan homocistein

Razlika je statistički značajna (Mann-Whitney $U=1036.5$, $Z=-2.874$, $p=0.004$) – značajno veća prosječna glukoza u krvi nađena je kod ispitanika s povišenim homocisteinom.

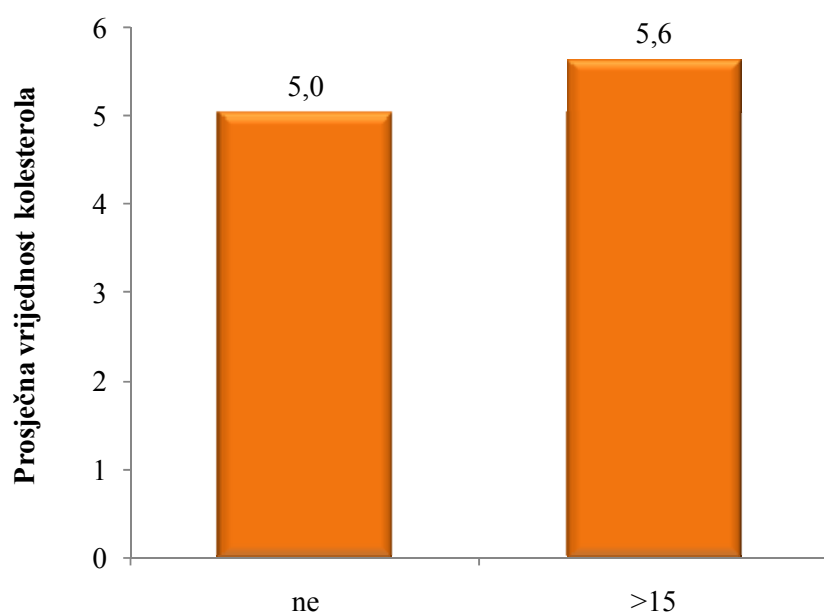


Slika 53. Razlika u prosječnoj vrijednosti sistoličkog tlaka s obzirom na povišen ili normalan homocistein. Razlika je statistički značajna (Mann-Whitney $U=1151.5$, $Z=-2.389$, $p=0.017$) – značajno veći sistolički tlak nađen je kod ispitanika s povišenim homocisteinom.



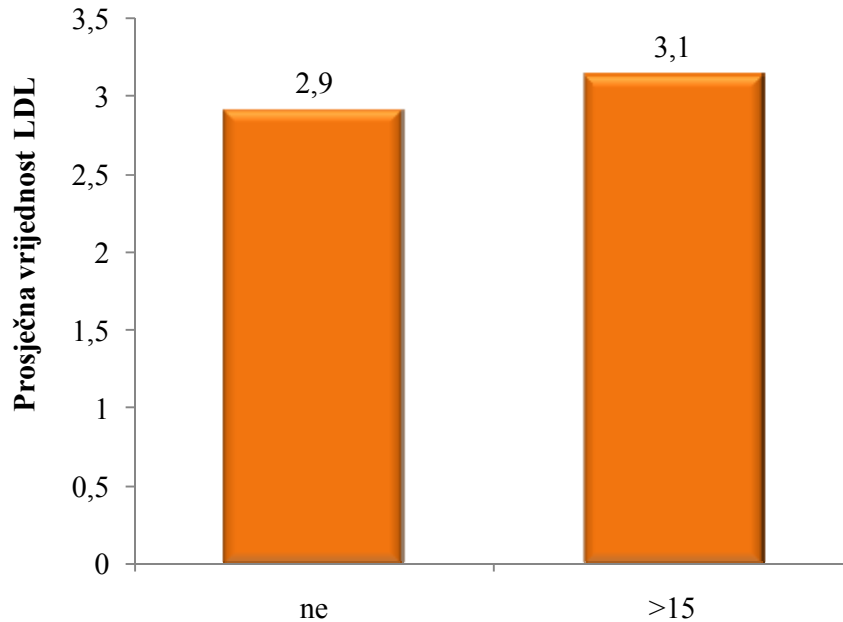
Slika 54. Razlika u prosječnoj vrijednosti dijastoličkog tlaka s obzirom na povišen ili normalan homocistein

Razlika je statistički značajna (Mann-Whitney $U=1080.5$, $Z=-2.798$, $p=0.005$) – značajno veći dijastolički tlak nađen je kod ispitanika s povišenim homocisteinom.

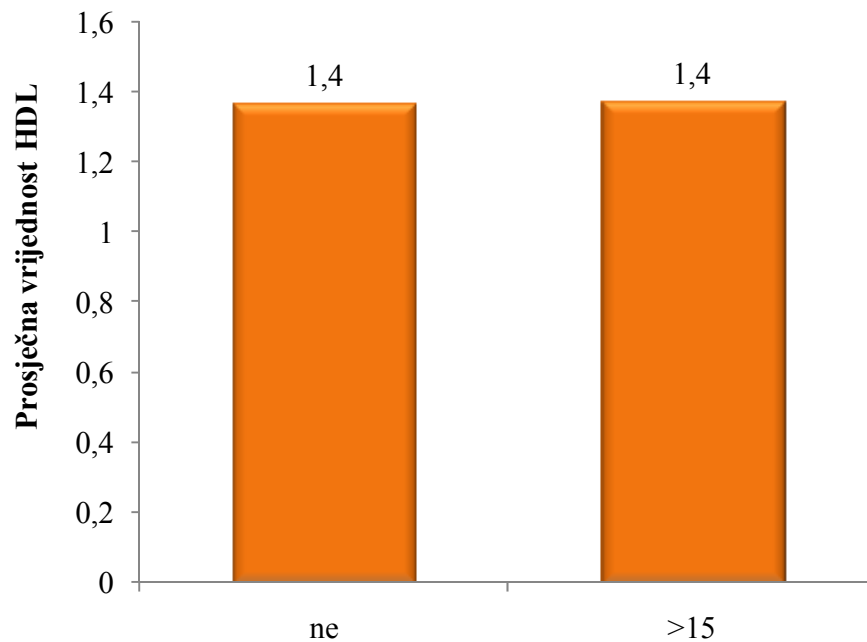


Slika 55. Razlika u prosječnoj vrijednosti ukupnog kolesterola s obzirom na povišen ili normalan homocistein

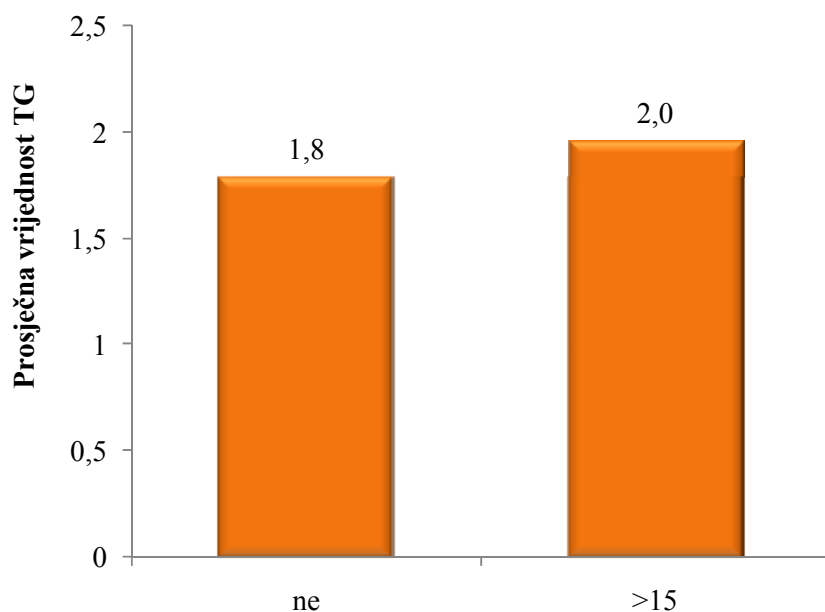
Razlika je statistički značajna ($t=-2.540$, $ss=121$, $p=0.012$) – ispitanici s povišenim homocisteinom imaju značajno viši prosječan kolesterol od ispitanika s vrijednostima homocisteina <15 mmol/L.



Slika 56. Razlika u prosječnoj vrijednosti LDL s obzirom na povišen ili normalan homocistein Razlika nije statistički značajna ($t=-1.106$, $ss=121$, $p=0.271$).



Slika 57 Razlika u prosječnoj vrijednosti HDL s obzirom na povišen ili normalan homocistein Razlika nije statistički značajna (Mann-Whitney $U=1543.0$, $Z=-0.128$, $p=0.898$).



Slika 58. Razlika u prosječnoj vrijednosti triglicerida s obzirom na povišen ili normalan homocistein

Razlika nije statistički značajna (Mann-Whitney U=1248.0, Z=-1.768, p=0.077).

4.8. Rizik razvoja tjelesnih bolesti kod bolesnika s BP

Prvo je izračunata serija univarijantnih logističkih regresija sa MS kao zavisnom varijablom (kriterij), a homocisteinom, CRP-om, kortizolom i DHEA kao prediktorima. Samo značajni prediktori ubačeni su potom u multivarijantnu logističku regresiju.

Kortizol i DHEA nisu se pokazali značajnim prediktorima za MS u kliničkoj populaciji. Za kortizol su pronađena samo 3 ispitanika čija vrijednost izlazi iz okvira referentnih vrijednosti pa je moguće u tome razlog.

Prediktori su kategoričke varijable

Tablica 26. Omjeri šansi, značajnost (P) i interval pouzdanosti prediktora za MS kao kriterij (BP+SCH)

	Wald statistika	ss	P	Omjer šansi (OR)*	95% C.I.**
CRP	2.940	1	0.086	2.230	0.892 ± 5.575
Homocistein	22.011	1	0.000	8.442	3.463 ± 20.581

*Odds Ratio, OR

** 95%-tni interval pouzdanosti

Jedini statistički značajan prediktor MS u kliničkoj populaciji jest homocistein – ispitanici s povišenim homocisteinom imaju 8.4 puta veću šansu da imaju MS u odnosu na ispitanike s normalnim homocisteinom (OR=8.442, $p<0.001$, CI: 3.463± 20.581).

Gledajući unutar pojedine kliničke skupine, u kod BP i kod shizofrenih homocistein je jedini statistički značajan prediktor šansi za MS.

Tablica 27. Omjeri šansi, značajnost (P) i interval pouzdanosti prediktora za MS kao kriterij - BP

	Wald statistika	ss	P	Omjer šansi (OR)	95% C.I.
CRP	0.687	1	0.160	2.627	0.683 ± 10.106
Homocistein	0.673	1	0.000	12.525	3.148 ± 46.854

Tablica 28. Omjeri šansi, značajnost (P) i interval pouzdanosti prediktora za MS kao kriterij - SCH

	Wald statistika	ss	P	Omjer šansi (OR)	95% C.I.
CRP	1.317	1	0.251	2.153	0.581 ± 7.797
Homocistein	8.495	1	0.004	6.523	1.848 ± 23.023

U BP skupini ispitanici s povišenim homocisteinom imaju 12.5 puta veću šansu da imaju MS u odnosu na ispitanike s normalnim homocisteinom (OR=12.525, $p<0.001$, CI: 3.348±46.854), dok u shizofrenih ispitanika oni s povišenim homocisteinom imaju 6.5 puta veću šansu da imaju MS u odnosu na ispitanike s normalnim homocisteinom (OR=6.523, $p<0.01$, CI: 1.848± 23.023). Ove rezultate treba uzeti s oprezom obzirom na mali broj ispitanika, no budući da nije korišten veliki broj prediktora mogu se smatrati indikativnima.

4.9. Metabolički sindrom i alostatsko opterećenje

Prema kortizolu: nisko alostatsko opterećenje je od 0-250, srednje od 251-450, visoko od 451
naviše.

Tablica. 29. Alostatsko opterećenje (sch)

	n	%
Nisko	8	(7%)
Srednje	46	(37%)
Visoko	69	(56%)
Ukupno	123	(100%)

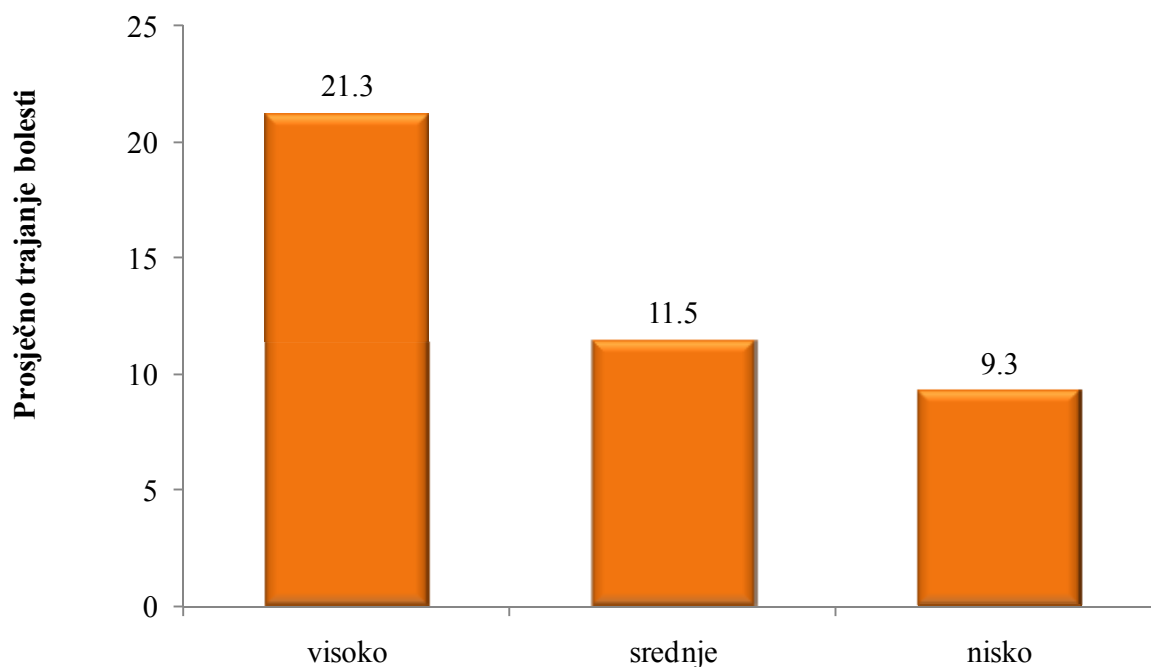
Tablica 30 Alostatsko opterećenje – bipolarni

	n	%
Nisko	4	(7%)
Srednje	24	(40%)
Visoko	32	(53%)
Ukupno	60	(100%)

Tablica 31. Alostatsko opterećenje - kontrola

	n	%
Nisko	7	(12%)
Srednje	28	(47%)
Visoko	24	(41%)
Ukupno	59	(100%)

4.9.1. Koeficijenti korelacije duljine trajanja bolesti i MS s obzirom na stupanj alostatskog opterećenja kod BP

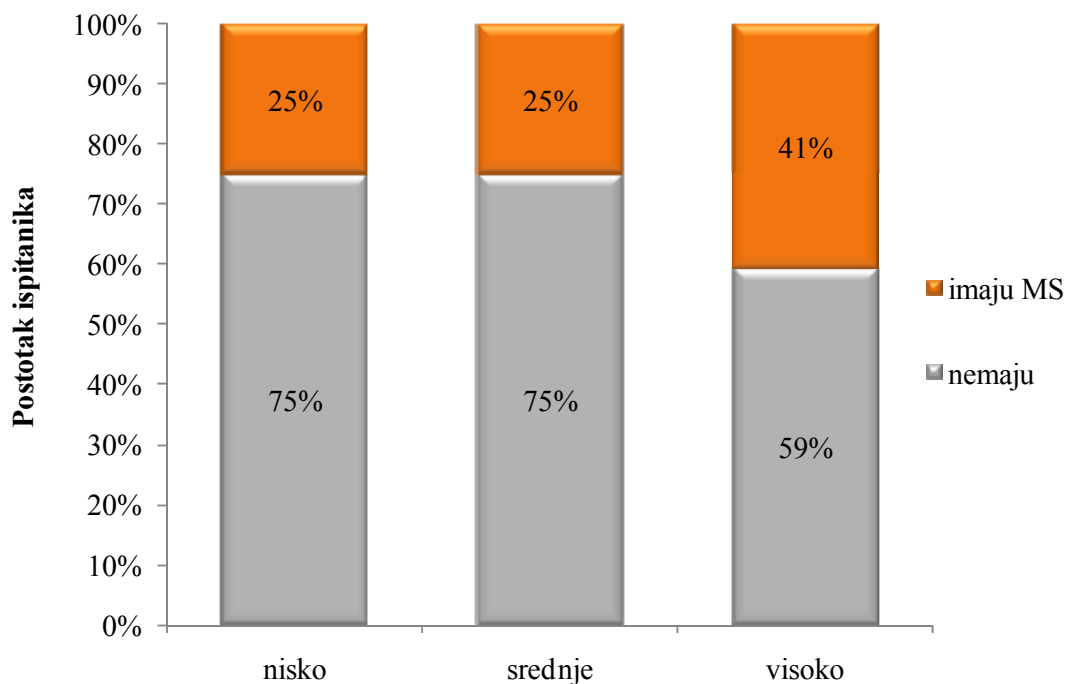


Slika 59. Prosječno trajanje bolesti s obzirom na alostatsko optrećenje

Stupanj alostatskog opterećenja je u niskoj pozitivnoj korelaciji s trajanjem bolesti ($r=.27$, $p<0.05$), što znači da je veći stupanj alostatskog opterećenja povezan s većom duljinom trajanja bolesti, no povezanost je niskog reda veličine.

4.9.2. Alostatsko opterećenje i MS kod BP-a

Alostatsko opterećenje kod BP nije statistički značajno povezano s prisutnošću MS ($r=.15$, $p>0.05$), iako tendencija u tom smjeru postoji.



Slika 60. Stupanj alostatskog opterećenja i prisutnost MS

Table 32. Razlike u demografskim i MS parametrima između kontrolnih, BP i schizofrenih ispitanika

		Kontrolna		Bipolarni		Schizofrenia		χ^2 ‡	P
		N	(%)	N	%	N	%		
Spol	muški	32	(54.2)	30	(50.0)	33	(52.4)	0.215	0.898
	ženski	27	(45.8)	30	(50.0)	30	(47.6)		
Obrazovanje	OŠ	0	(0.0)	2	(3.3)	5	(7.9)	27.884	<0.001
	SSS	21	(35.6)	41	(68.3)	43	(68.3)		
	VSS	38	(64.4)	17	(28.3)	15	(23.8)		
Radni status	zaposlen	59	(100.0)	20	(33.3)	18	(28.6)	89.063	<0.001
	nezaposlen	0	(0.0)	18	(30.0)	34	(54.0)		
	umirovljenik	0	(0.0)	22	(36.7)	11	(17.5)		
Bračni status	u braku	42	(71.2)	30	(50.0)	12	(19.0)	39.748	<0.001
	samci	9	(15.3)	26	(43.3)	43	(68.3)		
	razvedeni/udovi	8	(13.6)	4	(6.7)	8	(12.7)		
Pušenje	da	21	(35.6)	38	(63.3)	36	(57.1)	10.119	0.006
	ne	38	(64.4)	22	(36.7)	27	(42.9)		
Metabolički sindrom	da	9	(15.3)	18	(30.5)	23	(37.1)	7.516	0.023
	ne	50	(84.7)	41	(69.5)	39	(62.9)		
Opseg struka	m>102; >88	12	(20.3)	21	(35.0)	21	(33.3)	3.684	0.159
	ne	47	(79.7)	39	(65.0)	42	(66.7)		
GUK	=>6.1	5	(8.5)	14	(23.7)	21	(33.3)	11.071	0.004
	normalna	54	(91.5)	45	(76.3)	42	(66.7)		
Tlak	hipertenzija	20	(33.9)	27	(45.0)	22	(35.5)	1.832	0.400
	<130/80	39	(66.1)	33	(55.0)	40	(64.5)		
Kolesterol	da	27	(47.5)	38	(63.3)	28	(44.4)	5.005	0.082
	ne	31	(52.5)	22	(36.7)	35	(55.6)		
Trigliceridi	=>1.7	42	(71.2)	30	(50.0)	28	(44.4)	9.686	0.008
	normalni	17	(28.8)	30	(50.0)	35	(55.6)		
HDL	m<1.04; ž<1.29	15	(25.4)	15	(25.0)	20	(31.7)	0.886	0.642
	ne	44	(74.6)	45	(75.0)	43	(68.3)		

‡ Hi-kvadrat sa statističkom značajnošću (P)

Table 33. Razlike u demografskim i kliničkim parametrima između kontrolnih, BP i schizofrenih ispitanika

	Kontrolna		Bipolarni		Schizophrenia		F‡	P	Effect size (for significant results only)
	Artim.sredina±SD*	95% CI†	Artim.sredina±SD*	95% CI†	Artim.sredina±SD*	95% CI†			
Dob (god)	42.2±8.7	39.9-44.5	44.4±15.8	40.3-48.4	36.0±9.3	33.6-38.4	8.461	<0.001	0.09
Trajanje bolesti (god)	--	--	10.9±9.5	8.5-13.4	10.3±7.3	8.5-12.1	0.192	0.662	--
BMI (kg/m ²)	24.9±3.3	24.1-25.8	27.3±5.0	26.0-28.5	26.9±4.7	25.7-28.1	4.805	0.009	0.05
Opseg struka (cm)	86.5±11.4	83.6-89.5	91.6±12.1	88.4-94.7	90.0±12.9	86.8-93.3	2.653	0.073	--
Kolesterol (mmol/l)	5.5±1.3	5.2-5.9	5.4±1.2	5.1-5.7	5.0±1.2	4.7-5.3	3.136	0.046	0.06
Trigliceridi (mmol/l)	2.7±1.3	2.4-3.0	2.0±1.3	1.7-2.3	1.7±0.9	1.4-1.9	11.326	<0.001	0.11
LDL (mmol/l)	2.4±1.3	2.0-2.7	3.1±1.1	2.8-3.4	2.9±0.9	2.6-3.2	6.037	0.003	0.06
HDL (mmol/l)	1.4±0.4	1.3-1.4	1.4±0.4	1.3-1.5	1.3±0.4	1.2-1.4	0.697	0.500	--
GUK (mmol/l)	5.2±0.7	4.9-5.4	5.7±1.8	5.2-6.2	5.6±1.6	5.2-5.9	2.378	0.096	--
RR sistolički	130.4±9.6	127.9-132.9	128.3±13.5	124.8-131.7	126.2±12.1	123.1-129.2	1.940	0.147	--
RR dijastolički	83.0±7.2	81.2-84.9	83.3±8.9	81.0-85.6	82.2±6.3	80.6-83.8	0.363	0.696	--
Homocistein	10.8±4.4	9.6-11.9	15.0±10.5	12.3-17.8	11.71±5.3	10.4-13.0	5.8487	0.003	0.06
Kortizol	394.8±121.6	363.1-426.5	460±138.5	425.1-496.6	467±149.0	430.3-505.3	5.173	0.007	0.06
DHEA	5.9±2.23	5.4-6.5	4.9±2.40	4.4-5.6	5.5±2.29	4.9-6.1	2.803	0.063	

* Standardna devijacija

† 95% interval pouzdanosti

‡ F-omjer (ANOVA) sa razinom statističke značajnosti (P)

5. RASPRAVA

5.1. Sociodemografska i klinička obilježja ispitanika

Bipolarna skupina je nešto starija u odnosu na ostale dvije skupine. Uznapredovalija dob bipolarnih bolesnika vjerojatno najvećim dijelom proizlazi iz činjenice da se BP još uvijek dijagnosticira relativno kasno jer većina slučajeva započinje depresivnom epizodom (Baldessarini) i biva dijagnosticirana kao unipolarna depresija.

Treba napomeuti važnost uporabe upitnika za poremećaj raspoloženja (MDQ) koji je kratak samocjenski instrument koji se može upotrijebiti za prepoznavanje pacijenata za koje postoji sumnja da imaju BP (Hirschfeld, 2002).

Kliničke skupine ispitanika ne razlikuju se obzirom na duljinu trajanja bolesti.

Glede bračnog i radnog statusa, najmanje zaposlenih i u braku je u skupini shizofrenih bolesnika, što je i očekivano.

Među kliničkim skupinama (BP i sch) gotovo je dvostruko više pušača što je u skladu s podacima iz literature (Newcomer, 2007). Nadalje, problem zlouporabe ili ovisnosti o alkoholu pojavljuje se u gotovo trećine bolesnika sa BP-om i sch što ukazuje na čestu komorbidnost psihotičnih poremećaja i alkoholizma što negativno utječe na tijek i prognozu primarne bolesti.

Od somatskog komorbiditeta (osobni i obiteljski) najviše su prisutne KVB, endokrinološke i degenerativne bolesti koštano-mišićnog sustava..

Glede farmakoterapije shizofrenih i bipolarnih istraživanje je potvrdilo rezultate ranijih studija da se antipsihotici novije generacije vrlo često rabe i kao stabilizatori raspoloženja te da su olanzapin, kvetiapin i klozapin u gotovo jednakim proporcijama upotrebljavani u oba poremećaja (Corell i sur, 2008). Ovo je osobito važno u procjeni MS imajući u vidu činjenicu da se s antipsihoticima novije generacije dovode u vezu metaboličke promjene karakteristične

za MS (Newcomer, 2007; Mc Intyre i sur, 2006). Nadalje, stabilizatori raspoloženja, osobito litij i Na-valproat, često se koriste i u liječenju shizofrenije, a i oni se također dovode u vezu s nastankom metaboličkih nuspojava (Yumru i sur, 2008).

Otprilike 10% bolesnika sa sch i BP-om je barem jednom u životu konzumiralo različita sredstva ovisnosti (droge) što se može dovesti u kontekst automedikacije, ali i trigger učinka za početak bolesti.

Premda se BP u literaturi spominje kao poremećaj s najvećom stopom suicida i najvišim stupnjem letalnosti suicidalnih pokušaja (Baldessarini i Tondo, 2003) u našem uzorku shizofreni su bolesnici imali veću stopu suicidalnih pokušaja tijekom života.

Sukladno studiji Kilbourn i sur iz 2007 bolesnici s BP-om imali su češće patološki EKG nalaz u odnosu bolesnike sa sch što govori u prilog višeg kardiovaskularnog rizika kod te skupine bolesnika. Ta se razlika, u literaturi, pripisuje većem stupnju alostatskog opterećenja koji proizlazi iz stalnih izmjena faza hiper i hipoaktivnosti i posljedičnih prilagodbi fizioloških sustava (MC Ewan, 2002).

Glede BMI (body mass indexa) nije bilo razlike u skupini bolesnika s BP-om i sch, a BMI u kontrolnoj skupini je značajno niži u odnosu na ove dvije skupine.

Za napomenuti je da je u obje kliničke skupine srednja vrijednost BMI iznad 25. U skupini BP i sch preko 20 % bolesnika spada u kategoriju pretilih što je razlog za zabrinutost i veći angažman zdravstvenih radnika u preventivnim strategijama, ali i terapijskim intervencijama kod pretilih psihijatrijskih bolesnika.

5.1.2. Povezanost kliničkih, biologijskih parametara i životnih navika među skupinama ispitanika

Inicijalno smo ispitali povezanost pojedinih biologijskih parametara s pušenjem i konzumacijom alkohola u skupini bipolarnih bolesnika. Nema statistički značajne povezanosti između pušenja i konzumacije alkohola s razinom GUK-a i kolesterola te BMI i nalazom EKG među bolesnicima sa BP.

Povećana razina GUK-a je statistički značajno povezana s povišenom razinom kolesterola, patološkim nalazom EKG-a i većim BMI-om kod bolesnika s BP-om.

Povećana razina kolesterola je statistički značajno povezana s patološkim nalazom EKG-a i većim BMI-om. Navedeni su rezultati u skladu s podacima iz literature (Liebermann 2004; Lindenmayer i sur, 2003)

5.2 Metabolički sindrom

U našem uzorku prevalencija MS je u skupini shizofrenih bolesnika bila 37%, u skupini bipolarnih bolesnika 31%, a kod zdravih kontrola 15%.

Ovi rezultati upućuju da je prevalencija MS u skupini bipolarnih bolesnika usporediva s onom u shizofrenoj skupini što ukazuje na to da MS nije vezan za specifičnu psihijatrijsku dijagnozu, nego za duševni (psihotični) poremećaj koji per se nosi povećani rizik od koronarne bolesti i dijabetesa. Iako psihofarmaci, osobito antipsihotici novije generacije, svakako mogu utjecati na rezultate, u ovom slučaju je ta razlika svedena na minimum obzirom da je velika većina (84%) bipolarnih bolesnika također primala antipsihotik novije generacije u odnosu na shizofrene bolesnike (100%, sam ili u kombinaciji s klasičnim antipsihotikom).

Time smo potvrdili istraživanja (Birkenaes i sur, 2007; Corell i sur, 2008) koja govore u prilog, u najmanju ruku, jednakog rizika za razvoj MS kod bipolarnih bolesnika u odnosu na bolesnike sa shizofrenijom.

To je još jedna u nizu sličnosti između BP-a i shizofrenije, pored otprilike jednake prevalencije, često preklapajućih kliničkih slika te slične farmakoterapije koja govori u prilog kontinuumu psihijatrijskih poremećaja. Iako je kategorizacija psihoza po Kraepelinu bila praktična, moderne genetske i neurofiziološke studije ne podržavaju dihotomnu subtipizaciju i konceptualizaciju psihoza. Rezultati studija ukazuju da shizofrenija i BP predstavljaju klinički kontinuum s djelomično preklapajućim dimenzijama simptoma, neurofiziologijom, genetikom i preklapajućim terapijskim odgovorom (Ivleva i sur, 2009). U skladu s tim brojni su autori koji predlažu napuštanje dihotomne kategorizacije. S druge strane, rezultati nekih drugih studija nisu jednoznačni i ukazuju da Kraepelin nije bio ni u potpunosti u pravu, ali ni u potpunosti u krivu budući genetski rizični faktori za shizofreniju i BP imaju specifične endofenotipove u sivoj tvari, a zajedničke endofenotipove u bijeloj tvari (Mc Donald i sur, 2004).

Prevalencija MS u našem uzorku bipolarnih bolesnika bila je niža u odnosu na istu skupinu bolesnika u SAD-u (49%)(Cardenas i sur, 2008), a viša u odnosu na bipolarne bolesnike u Španjolskoj (22.4) (Garcia-Portilla i sur, 2007). Može se zaključiti da postoje razlike u prevalenciji MS prema podneblju, vjerojatno povezane s vrstom prehrane (mediteranska – kontinentalna). Među pojedinim parametrima MS u skupini bipolarnih bolesnika najviše su zastupljeni povišeni trigliceridi (50%), potom povišeni krvni tlak (40%), abdominalna debljina (35%), hiperglikemija (23,7%) i sniženi HDL (25%). Naši se rezultati razlikuju od rezultata na populaciji bipolarnih bolesnika u Španjolskoj gdje su najzastupljeniji kriteriji bili

abdominalna debljina, potom hipertrigliceridemija, sniženi HDL, hipertenzija i, na kraju, hiperglikemija (Garcia-Portilla i sur, 2007).

Prevalencija MS u kontrolnoj skupini od 15% je značajno viša u odnosu na opću populaciju (Zagreb 8,4%, kontinentalna Hrvatska 8,2%) (AMZH, 2003). Tako velika razlika možda bi se mogla dijelom objasniti vremenskom razlikom (2003-2009) između dvaju istraživanja obzirom na činjenicu da prevalencija MS raste, ali i većom stopom morbiditeta zdravstvenih djelatnika zbog pojačanog stresa na poslu te ukazuje na potrebu boljih preventivnih mjera u svrhu očuvanja zdravlja medicinskih profesionalaca (Rodwell i sur, 2009).

Glede spolnih razlika na razini kliničke skupine (sch +BP) nismo našli razlike u prevalenciji MS, ali u kontrolnoj skupini postoji statistički značajno viša prevalencija MS kod muških ispitanika. Postavlja se pitanje da li je spolna distribucija MS različita u općoj i psihijatrijskoj populaciji? Podaci iz literature ukazuju na podjednaku ili nešto veću prevalenciju MS kod muškog spola u općoj populaciji (Regitz-Zagrosek, 2006) s čime su naši rezultati u suglasju.

Ispitanici koji su bili na terapiji antipsihoticima druge generacije (sch i bipolarni) imali su višu prevalenciju MS u odnosu na one koji su bili na terapiji klasičnim antipsihotikom, ali razlika nije bila statistički značajna. Time su potvrđeni podaci iz literature (Newcomer 2007; McIntyre i sur, 2006), a nedostatak statističke značajnosti vjerojatno se može objasniti veličinom uzorka.

5.2.1. Opseg struka

Rezultati našeg istraživanja nisu pokazali statistički značajne razlike u srednjim vrijednostima opsega struka kod bipolarnih bolesnika u odnosu na sch bolesnike i zdrave kontrole. Kad se opseg struka promatra kao kategorička varijabla (povećan da/ne) 35% bipolarnih, 33% shizofrenih bolesnika te 20% zdravih kontrola ima povećan opseg struka.

U našem uzorku bipolarnih bolesnika bilo je manje ispitanika sa zadovoljenim kriterijem abdominalne debljine u odnosu na bipolarne bolesnike u SAD-u i Španjolskoj (70% i 54%).

Debljina je glavni uzrok inzulinske rezistencije, a centralna ili abdominalna debljina koja se mjeri opsegom struka metabolički je štetnija od iste količine masti uskladištene na udovima (Vague, 1953, BNF, 2000). Povezana je s povećanjem koncentracije slobodnih masnih kiselina u portalnoj veni, utječe na lučenje kortizola, spolnih hormona i hormona rasta. Većina studija govori u prilog usporedivog BMI psihotičnih pacijenata i opće populacije, ali je jedno istraživanje pokazalo da sch bolesnici/drug naive i drug free/ imaju veći opseg struka i tri puta više visceralne masti na CT-u abdomena/u odnosu na zdravu kontrolu. Također se brojnim studijama povećani opseg struka povezuje s povećanom incidencijom infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta.

U našem istraživanju pronašli smo značajnu povezanost opsega struka i srednjih vrijednosti homocisteina kod pacijenata s BP-om, ali ne i kod zdravih kontrola. Dosadašnje studije (Budak i sur, 2009; Husemonen i sur, 2009) pokazale su inkonzistentne rezultate glede povezanosti ovih dvaju parametara, a sve su provedene na općoj populaciji. Nismo u dostupnoj literaturi pronašli studije koje su proučavale povezanost opsega struka i homocisteina kod bolesnika s BP-om, osim jedne studije koja je pronašla povezanost između homocisteina i BMI kod shizofrenih bolesnika (Akanji i sur, 2009).

Nadalje, naši rezultati potvrđuju značajnu povezanost opsega struka i CRP-a kod bolesnika s BP-om, ali ne i kod zdravih kontrola. Mnogi autori smatraju da MS predstavlja stanje blage kronične upale, a brojne su studije pokazale povezanost opsega struka i CRP-a u općoj populaciji (Kao i sur, 2009; Bochud i sur, 2009). Međutim nismo našli studije koje istražuju povezanost ovih parametara kod bolesnika s BP-om, pa je očito da su potrebna daljnja istraživanja povezanosti ovih dvaju parametara u populaciji psihijatrijskih bolesnika.

5.2.2. Šećer u krvi

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da nema statistički značajne razlike između srednjih vrijednosti GUK-a kod bolesnika s BP u odnosu na sch bolesnike i zdrave kontrole. Kad se vrijednost glukoze u krvi promatra kao kategorička varijabla (povišen GUK da/ ne) 24% bolesnika s BP –om ima povišen šećer, što je statistički značajno više u odnosu na 9% zdravih kontrola. 33% bolesnika sa sch ima povišen GUK, bez značajne razlike u odnosu na prevalenciju hiperglikemije u skupini bipolarnih bolesnika.

Povezanost povišenog šećera u krvi i psihijatrijskih poremećaja zamijećena je još prije uvođenja antipsihotika. U jednom istraživanju pokazalo se da obiteljska anamneza za šećernu bolest postoji u 18-30% shizofrenih bolesnika u usporedbi s obiteljskom anamnezom šećerne bolesti u 4,6% zdravih, odraslih ispitanika. Nekoliko je mogućih objašnjenja povezanosti psihijatrijskih poremećaja i šećerne bolesti- genetska povezanost ova dva poremećaja, debljina, antipsihotici te pojačana aktivnost HPA osovine i simpatičkog sustava u okviru psihijatrijskog poremećaja.

U našem istraživanju je prevalencija hiperglikemije kod bolesnika s BP-om viša negoli u španjolskoj (12.2%)(Garcia i Portilla, 2007), a niža u odnosu na američku i belgijsku populaciju bipolarnih bolesnika (30%)(Cardenas i sur, 2008; van Winkel i sur, 2008).

Naši rezultati ukazuju na povezanost GUK-a i homocisteina kod bolesnika s BP-om za razliku od zdravih kontrola kod kojih nismo našli povezanost između ta dva parametra. U skupini zdravih kontrola postoji povezanost između GUK i kortizola. Ovi rezultati otvaraju pitanje da li je možda inicijalni poremećaj, kasniji redosljed i povezanost metaboličkih abnormalnosti kod psihijatrijskih bolesnika različit u odnosu na nepsihijatrijsku populaciju?

5.2.3. Lipidi

Rezultati istraživanja ukazuju da nema statistički značajnih razlika u srednjim vrijednostima HDL-a i kolesterola između ispitivanih skupina.. Srednje vrijednosti LDL-a su značajno niže u kontrolnoj skupini u odnosu na skupinu bipolarnih bolesnika dok je srednja vrijednost triglicerida, neočekivano, viša u kontrolnoj skupini u odnosu na bipolarnu skupinu.

Kad se ukupni kolesterol promatra kao kategorička varijabla (povišen da/ ne) 63% bipolarnih pacijenata ima povišen kolesterol u odnosu na 48% zdravih kontrola. Povišene trigliceride ima 71% kontrola u odnosu na 50% bipolarnih bolesnika.

Studije koje su istraživale metaboličke abnormalnosti kod drug-naive pacijenata su malobrojne i pokazale su kontradiktorne rezultate. Jedna recentna studija je pokazala da su težina, BMI, serumske razine ukupnog kolesterola i LDL kolesterola bile više u kontrolnoj

skupini u odnosu na pacijente s prvom epizodom psihoze. Međutim pacijenti su značajno više imali šećernu bolest u odnosu na kontrole (Verma i sur, 2009). Zaključno se može reći da povezanost šećerne bolesti i psihotičnih poremećaja ranije opisana kod rođaka shizofrenih pacijenata i kod drug-naive pacijenata implicira moguću genetsku povezanost shizofrenije i poremećaja metabolizma glukoze. Međutim, nalaz niske prevalencije pretilosti i dislipidemije na početku bolesti sugerira da je povećana učestalost tih poremećaja kasnije tijekom bolesti posljedica antipsihotičke medikacije.

Postoje razlike među antipsihoticima prema promjenama u lipidnom profilu koje izazivaju. Usporedna studija pacijenata liječenih klopazinom i starim antipsihoticima pokazuje da klopazin povisuje trigliceride, a klasični antipsihotici kolesterol (Spivac i sur 1999). Rezultati recentne CAFE studije kazuju da je risperidon izazivao najmanji porast triglicerida i ukupnog kolesterola (Pattel i sur, 2009).

Povezanost između lijekovima izazvanog porasta TT i dislipidemije nije do kraja razjašnjena. Recentna poprečna, naturalistička studija Birkenaes i sur (2007) uključila je pacijente s psihotičnim poremećajem koji su bili na monoterapiji olanzapinom ili klopazinom i one bez terapije. Rezultati su pokazali da nije bilo razlike u prevalenciji MS, pretilosti, hipertenziji i hiperglikemiji između triju skupina. Unatoč sličnom BMI pacijenti na olanzapinu i klopazinu su imali više trigliceride i niži HDL. Ovi rezultati ukazuju na primaran učinak antipsihotika druge generacije na regulaciju lipida.

Naši su ispitanici (bipolarni i shizofreni) tijekom studije bili na psihofarmakološkoj terapiji, velika većina na antipsihotičnoj terapiji i srednja vrijednost trajanja bolesti za obje kliničke skupine bila je oko deset godina. Važno je napomenuti da su svi bolesnici bili hospitalizirani tako da je i bolnički dijetni režim mogao također ujecati na rezultate. Vjerojatno je različiti

režim prehrane između kontrola i bolesnika dijelom utjecao na razlike u razini triglicerida u korist zdravih kontrola.

U skupini bipolarnih bolesnika nađena je povezanost između triglicerida i homocisteina, dok ta povezanost nije nađena kod zdravih kontrola. Postoje studije na humanim i animalnim modelima koje potvrđuju povezanost homocisteina i triglicerida (Mikael i sur, 2009; Poouya i sur, 2009) ali i one koje nisu našle takvu povezanost (Budak i sur, 2009).

5.2.4. Krvni tlak

Rezultati istraživanja pokazuju da nema statistički značajne razlike u srednjim vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u sve tri ispitivane skupine. Kad se tlak gleda kao kategorička varijabla (povišen da/ne) povišene vrijednosti krvnog tlaka prema NCEP-III kriterijima ima 44% kontrola, 40% BP-bolesnika i 30% shizofrenih bolesnika. Ovakvi rezultati vjerojatno su dijelom i posljedica psihofarmakološke terapije /antipsihotične/ s hipotenzivnim učinkom.

Inače se u studijama koje istražuju prevalenciju MS kod bipolarnih bolesnika i njegovih pojedinih sastavnica povišeni krvni tlak, uz hipertrigliceridemiju, spominje kao jedna od najčešćih sastavnica (Kilbourne i sur, 2007; Fagiollini i sur, 2005). U prvom navedenom istraživanju prevalencija hipertenzije među ispitanicima sa sch, BP-om i shizoafektivnom psihozom iznosi oko 35 % i otprilike se poklapa s našim rezultatima.

Ponovno se uočavaju razlike u povezanosti pojedinih sastavnica MS s ispitivanim biološkim parametrima u skupini bipolarnih bolesnika i zdravim kontrolama. U skupini bipolarnih bolesnika nađena je povezanost sistoličkog i dijastoličkog tlaka s homocisteinom što se poklapa s podacima iz literature gdje se navodi da je homocistein nezavisni rizični čimbenik za KVB, ali i zasebno hipertenziju (Garcin i sur, 2006). U kontrolnoj skupini postoji povezanost dijastoličkog, ali ne i sistoličkog tlaka s homocisteinom.

5.3 Homocistein

Srednja vrijednost serumskog homocisteina u skupini bipolarnih bolesnika bila je statistički viša u odnosu na kontrolnu skupinu, dok između skupine shizofrenih i bipolarnih, te shizofrene i kontrolne skupine nije bilo statistički značajnih razlika. Kad se homocistein promatra kao kategorijska varijabla (povišen da/ ne) 33% bipolarnih, 25% shizofrenih bolesnika i 22% zdravih kontrola ima povišen homocistein u serumu.

Rezultati većine studija govore u prilog hiperhomocisteinemije u afektivnim poremećajima (Reif i sur, 2005; Dittman i sur, 2007). Naši rezultati su u skladu s tim jer se registrira trend viših razina homocisteina u bipolarnoj skupini u odnosu na shizofrenu i kontrolnu skupinu. Srednja vrijednost homocisteina u shizofrenoj skupini slična je rezultatima iz studije Reifa i sur iz 2005 g. U našem uzorku bipolarnih bolesnika srednja vrijednost homocisteina bila je nešto viša negoli u spomenutom istraživanju, vjerojatno jer se ispitivana grupa u tom istraživanju sastojala od bipolarnih i unipolarnih depresivnih pacijenata. Vrijedno je spomena da je srednja vrijednost homocisteina jedino u bipolarnoj skupini bila iznad referentnih vrijednosti od 15 $\mu\text{mol/l}$.

Studije koje su istraživale homocistein u velikim psihijatrijskim poremećajima pokazale su kontradiktorne rezultate. Većina studija pokazala je da su razine homocisteina više kod shizofrenih (Applebaum i sur, 2004; Levine i sur, 2005; Ma i sur, 2009) i bipolarnih bolesnika (Dittmann i sur, 2007; Osher i sur, 2004, 2008; Ozbek i sur, 2008) u usporedbi sa zdravim kontrolama, dok je jedna recentna studija (Bromberg i sur, 2009) našla da nema razlika između bipolarnih pacijenata i zdravih kontrola. Očito je da su potrebna daljnja istraživanja glede uloge homocisteina u psihijatrijskim poremećajima.

U suprotnosti s prethodnim studijama (Applebaum i sur, 2004; Levine i sur, 2002, 2005; Reif i sur, 2005) u kojima je nađen viši homocistein kod muškaraca u odnosu na žene, u našem uzorku nije bilo spolnih razlika u razini homocisteina niti na razini cijelog uzorka, niti posebno po skupinama.

U skupini BP bolesnika 15% je imalo TT varijantu za MTHFR, ali u toj skupini ispitanika nije bilo statistički značajno više onih s hiperhomocisteinemijom, iako trend u tom smislu postoji. Navedeni rezultati potvrđuju navode iz literature da je polimorfizam gena za MTHFR samo jedan od faktora ,uz način prehrane i životne navike, koji utječu na razinu homocisteina u serumu.

5.4. Kortizol

Srednje vrijednosti bazalnog (jutarnjeg) kortizola bile su statistički značajno više u skupini shizofrenih i bipolarnih pacijenata u odnosu na zdrave kontrole, dok između shizofrenih i bipolarnih nije bilo značajne razlike.

Kad se kortizol izrazi kao kategorička varijabla (povišen da/ ne) samo 5% sch pacijenata je imalo povišen bazalni kortizol, dok u skupini bipolarnih i zdravih kontrola nije bilo ispitanika s povišenim bazalnim kortizolom.

Jedno od ograničenja istraživanja je što je kortizol, zbog tehničkih razloga, mjereno samo ujutro obzirom na poznatu činjenicu o cirkadijanom ritmu izlučivanja kortizola.

Istraživanje Mondellija i sur, 2009, pokazalo je da antipsihotici normaliziraju dijalnu hipersekreciju kortizola jer su pacijenti koji su bili manje od dva tjedna na AP terapiji imali viši dijalni kortizol u odnosu na zdrave kontrole i pacijente koji su više od dva tjedna bili na AP terapiji. Kako su pacijenti u našem istraživanju također na AP terapiji dulje vrijeme, vjerojatno se time može objasniti da samo 5% pacijenata, i to iz skupine sch, ima povišen bazalni kortizol. Vjerojatno tome doprinosi i činjenica da su pacijenti (sch i bipolarni) bili u stabilnim fazama, a ne u akutnim fazama bolesti.

5.5. C-reaktivni protein

Srednje vrijednosti CRP-a ne razlikuju se značajno u sve tri ispitivane skupine. Kad se CRP gleda kao kategorička varijabla (>5, da/ ne) u skupini BP bolesnika ima značajno više ispitanika (33%) s povišenim CRP-om u odnosu na skupinu sch (22%) bolesnika i zdrave kontrole (14%). Premda bez statističke značajnosti, vjerojatno zbog veličine uzorka, ipak se u kliničkim skupinama zamjećuje trend višeg CRP-a u odnosu na zdrave kontrole. To je u skladu s rezultatima recentnih studija (Akanji i sur, 2009; Hope i sur, 2009) gdje su nađene više vrijednosti CRP-a kod bipolarnih i shizofrenih bolesnika u odnosu na zdrave kontrole, neovisno o medikaciji, te da nema razlika između ta dva poremećaja.

U istraživanju CATIE, pored ostaloga, mjereno je utjecaj različitih antipsihotika na vrijednosti upalnih faktora. U cjelini, pacijenti na kvetiapinu i olanzapinu imali su najviše srednje vrijednosti CRP-a (Meyer i sur, 2009). Rezultati ukazuju na različitu sklonost antipsihotika za

izazivanje promjena u imunološkom odgovoru. Također se nameće zaključak da bi CRP mogao biti koristan pokazatelj kardiovaskularnog rizika kod pacijenata na antipsihotičnoj terapiji.

Studija Akanjia i sur (2009) ukazuje na povišene vrijednosti CRP kod klinički stabilnih shizofrenih pacijenata i da bi povišene vrijednosti CRP korelirale s nekim kliničkim obilježjima bolesti sugerirajući tako da postoji inflamatorna komponenta bolesti koja je u korelaciji s kliničkim fenotipom. U studiji Cariza i sur (2008) pokazalo se da pacijenti na klasičnim antipsihoticima imaju viši CRP od onih na antipsihoticima novije generacije, iako autori to pripisuju lošijim životnim uvjetima, a ne samo utjecaju terapije. Iako nije bilo statistički značajnih razlika, naši rezultati pokazuju trend viših vrijednosti CRP-a kod pacijenata na novim antipsihoticima što je u suprotnosti s rezultatima studije Cariza i sur (2008).

Naši rezultati ukazuju da u skupini bipolarnih bolesnika nije postojala statistički značajna razlika u CRP-u obzirom na karakter zadnje epizode (manična, depresivna, miješana), iako se zamjećuje trend višeg CRP-a nakon manične epizode što je u suglasju s podacima iz literature (Dickerson i sur, 2008; Huang i Lin, 2008). Nepostojanje statističke značajnosti vjerojatno se može objasniti time što su naši ispitanici bili aktuelno u fazi eutimije, dok su spomenuta istraživanja provedena tijekom akutnih faza manije i depresije.

5.6. DHEA

Premda je srednja vrijednost DHEA kao „hormona zdravlja“ apsolutno najviša u skupini zdravih kontrola, ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih skupina. Kad se DHEA gleda kao kategorička varijabla (<3 , da/ne) onda u skupini bipolarnih pacijenata ima značajno više ispitanika sa sniženim DHEA u odnosu na shizofrene bolesnike i zdrave kontrole. U literaturi postoji malo podataka o razini steroida i njihovom omjeru u shizofreniji i bipolarnom poremećaju. Istraživanje Gallagera i sur, 2007 pokazalo je nešto drugačije rezultate u odnosu na naše- vrijednosti kortizola su bile više u skupini bipolarnih i shizofrenih bolesnika u odnosu na zdrave kontrole, ali vrijednosti DHEA više kod shizofrenih bolesnika u odnosu na bipolarnu bolesnike i zdrave kontrole. Većina studija (Ritsner i sur, 2007) ukazuje na opravdanost mjerenja omjera kortizol /DHEA(S) kao mogućeg prediktora odgovora na antipsihotičku terapiju, te da bi povišenje tih omjera moglo biti trait marker za različite psihijatrijske poremećaje. U našem uzorku je omjer kortizol/DHEA bio značajno viši kod BP bolesnika u odnosu na zdrave kontrole. Nadalje, nije bilo razlike u razini DHEA kod ispitanika sa zadnjom maničnom, depresivnom i miješanom epizodom ukazujući tako da nema razlike u „težini bolesti“ i metaboličkim posljedicama koje epizoda BP uzrokuje bez obzira na njezin karakter.

5.7. Povezanost homocisteina, kortizola, CRP-a i DHEA s MS u BP

Prema rezultatima iz našeg istraživanja kod bolesnika s BP-om postoji povezanost homocisteina i CRP-a s MS čime su potvrđeni navodi iz literature (Bellia i sur, 2008; Devaraj i sur, 2009). U skupini zdravih kontrola postoji povezanost homocisteina i MS, ali ne i CRP-a i MS. Glede pojedinih parametara MS, homocistein značajno pozitivno korelira s opsegom

struka, vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog tlaka, GUK-om i trigliceridima. Naši rezultati su dijelom u skladu s rezultatima iz studije Garcina i sur (2006) koja je potvrdila povezanost hiperhomocisteinemije i sistoličkog i dijastoličkog tlaka, klirensa kreatinina, pušenja, kolesterolemije, trigliceridemije i slobodnih masnih kiselina.

CRP značajno pozitivno korelira s opsegom struka i dijastoličkim tlakom. Naši rezultati su ponovno samo dijelom u skladu s dosadašnjim istraživanjima (Devaraj i sur, 2009) gdje je nađeno da CRP korelira s pretilošću, ali i inzulinskom rezistencijom. U našem istraživanju nismo našli korelaciju CRP-a i razine GUK-a.

Kortizol i DHEAu našem uzorku ne pokazuju značajne povezanosti ni s jednim parametrom MS. Ti rezultati su iznenađujući obzirom na obilje podataka o povezanosti metaboličkih abnormalnosti (inzulinska rezistencija, abdominalna pretilost, hipertenzija, dislipidemija) s visokim razinama glukokortikoida u krvi (Morton , 2009; Anagnostis i sur, 2009). Zajedničke karakteristike MS i hiperkortizolemičkih stanja kao što je Cushingov sindrom ukazuju da patogeneza MS i abdominalne pretilosti može biti posljedica produljene i ekscesivne izloženosti glukokortikoidima. Pacijenti s MS pokazuju hiperaktivnost HPA osi koja vodi u stanje funkcionalnog hiperkortizolizma. Razlog aktivacije HPA osi je najčešće povezan s kroničnim stresom. Hiperkortizolemija doprinosi pojačanoj kumulaciji masti u visceralnim depoima. Međutim metabolizam kortizola nije samo centralno reguliran, nego i aktivnost 11 beta –hidroksisteroid dehidrogenaze na nivou tkiva također modulira njegov metabolizam.

Činjenica da je u našem istraživanju samo 5% sch pacijenata imalo povišen bazalni kortizol možda utječe na izostanak povezanosti kortizola i parametara MS.

5.7. 1. Razlike u prosječnim vrijednostima sastavnica MS s obzirom na povišen ili normalan homocistein kod bolesnika s BP-om

Kako je homocistein pokazao povezanost s najvećim brojem parametara MS odlučili smo se istražiti razlike u prosječnim vrijednostima pojedinih parametara MS u odnosu na homocistein prikazan kao kategorička varijabla (> 15 $\mu\text{mol/L}$, da/ne). Ispitanici s povišenim homocisteinom imaju značajno veći opseg struka u odnosu na ispitanike s normalnim razinama homocisteina u serumu. Ispitanici s povišenim homocisteinom imaju statistički značajno veću razinu GUK-a, sistoličkog i dijastoličkog tlaka te ukupnog kolesterola u odnosu na ispitanike s homocisteinom <15 $\mu\text{mol/L}$. To je u skladu s navodima iz literature (Husemonen i sur, 2009; Shidfar i sur, 2009; Shen i sur, 2009; Papandreou i sur, 2009.) gdje se inače s hiperhomocisteinijom povezuju manje zdrave životne navike i nepovoljni biološki rizični faktori. Nadalje, homocisteinija korelira s promjenama u brojnim navedenim biološkim rizičnim faktorima, tako da bi razina homocisteina mogla biti valjan prediktor ili marker različitih bolesti. Zanimljivo je da se u spomenutoj literaturi hiperhomocisteinija spominje kao nezavisni prediktor ne samo kardiovaskularnih bolesti nego i hipertenzije. Razlika u HDL-c, LDL-c i trigliceridima između ispitanika s povišenim i normalnim homocisteinom nije statistički značajna, ali pokazuje trend višeg LDL i triglicerida u skupini s povišenim homocisteinom. U literaturi se napominje da je hiperhomocisteinija povezana s niskim HDL-om i da je ta povezanost osobito bitna kod pacijenata s dijabetesom i MS. Učinak homocisteina na HDL-c je vjerojatno u svezi s inhibicijom brojnih enzima koji sudjeluju u združivanju HDL partikula (Obeid i Herrmann, 2007).

5.8. Rizik razvoja tjelesnih bolesti kod bolesnika s BP-om

Rezultati serije univarijatnih logističkih regresija sa MS kao zavisnom varijablom (kriterij), a homocisteinom, CRP-om, kortizolom i DHEA kao prediktorima pokazuju da su značajni prediktori homocistein i CRP. Oni su potom ubačeni u multivarijatnu logističku regresiju. Jedini statistički značajan prediktor MS u kliničkoj populaciji (sch +bipolarni) jest homocistein—ispitanici s povišenim homocisteinom imaju 8.4 puta veću šansu da imaju MS u odnosu na ispitanike s normalnim homocisteinom. Gledano posebno po skupinama, u bipolarnoj skupini ispitanici s povišenim homocisteinom imaju 12.5 puta veću šansu da imaju MS u odnosu na ispitanike s normalnim homocisteinom, dok u schizofrenih ispitanika oni s povišenim homocisteinom imaju 6.5 puta veću šansu da imaju MS u odnosu na ispitanike s normalnim homocisteinom. BP ispitanici s povišenim CRP-om imaju 2.6 puta veću šansu da imaju MS u odnosu na BP ispitanike s normalnim CRP-om.

Ovdje se ponovno potvrđuje uska povezanost homocisteina, CRP-a i metaboličkih promjena karakterističnih za MS. Kliničko značenje navedenih rezultata očituje se u činjenici da su i homocistein, CRP, i MS nezavisni prediktori ranijeg nastanka KVB te da ako su prisutni istovremeno višestruko povećavaju kardiovaskularni rizik (Bellia i sur, 2007; Obeid i Herrman, 2007)

Hipoteza br.2 je potvrđena samo djelomično.u smislu da povišeni homocistein i CRP pridonose povećanju rizika za razvoj MS kod bolesnika sa i BP. Kortizol i DHEA nisu povezani s povećanim rizikom za razvoj MS—a kod navedene skupine bolesnika.

5. 9. Alostatsko opterećenje i metabolički sindrom

U recentnoj literaturi se stupanj alostatskog opterećenja iskazuje kao indeks alostatskog opterećenja, a on se definira s otprilike 12-14 mogućih parametara alostatskog opterećenja. Kao najviše indikativni parametri upotrebljavaju se serumski kortizol i DHEA. U našem uzorku otprilike polovina bolesnika s BP-om pripada u skupinu s visokim stupnjem alostatskog opterećenja.

Nadalje se potvrđuje da duljina bolesti pozitivno korelira sa stupnjem alostatskog opterećenja što je u skladu s podacima iz literature (Mc Ewan, 2002). Model alostatskog opterećenja predstavlja kaskadu multisistemskih fizioloških disregulacija koje u konačnici doprinose nastanku različitih tjelesnih bolesti. S druge strane i metabolički sindrom pridonosi većem morbiditetu i mortalitetu, konceptualno je blizak pojmu alostatskog opterećenja, a i većina parametara MS je istovjetna parametrima alostatskog opterećenja.

Naši rezultati potvrđuju povezanost MS s alostatskim opterećenjem, istina bez statističke značajnosti vjerojatno zbog veličine uzorka. Veći stupanj alostatskog opterećenja i MS-a vode k većem stupnju tjelesnog komorbiditeta kod bolesnika s BP-om.

Potrebna su daljnja istraživanja koja će rasvijetliti eventualne zajedničke etiološke procese u nastanku psihijatrijskih i tjelesnih poremećaja.

6. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA

Radi se o presječnoj studiji koja istražuje navedene biološke parametre u jednom trenutku, te bi svakako bilo vrijedno pratiti promjene tih parametara tijekom vremena obzirom na terapiju, fazu bolesti i sl.

Nismo mjerili razinu tjelesne aktivnosti te količinu i vrstu hrane koju su bolesnici uzimali. Također je poznato da redovna konzumacija alkohola povisuje koncentraciju HDL i homocisteina (Sillanauke i sur, 2001). Podaci o unosu alkohola kod naših ispitanika dobiveni su anamnestički, stoga ne moraju biti do kraja pouzdani. Nismo nadalje mjerili unos vitamina B- skupine, kao ni njihovu razinu budući hiperhomocisteinemija može biti direktna posljedica deficita vitamina B skupine. Izrazite hiperhomocisteinemije su obično rezultat polimorfizma gena za MTHFR (TT varijanta). Iako smo na ovom uzorku radili spomenuti polimorfizam, uzorak nije dovoljan za specifičnije analize i zaključke te ćemo taj dio istraživanja nastaviti dok se ne postigne zadovoljavajući uzorak za genetičke studije.

Zbog tehničkih razloga mjereno je samo bazalni kortizol premda bi dnevni uzorak sekrecije kortizola vjerojatno dao bolji uvid u aktivnost HPA osi i povezanost s razvojem MS. Također nisu mjereni drugi parametri alostatskog opterećenja kao što su adrenalin, noradrenalin, glikozilirani hemoglobin, interleukin -6 što bi dalo više informacija o povezanosti alostatskog opterećenja i MS kao prediktora tjelesnih bolesti.

Ispitanici iz kliničke skupine nisu bili drug-free pa je ta činjenica svakako mogla utjecati na rezultate, ali budući je velika većina i sch i bipolarnih ispitanika bila na terapiji antipsihoticima nove generacije, mogući različit utjecaj terapije je sveden na minimum.

Ograničenje istraživanja je i relativno mali broj ispitanika. Kriterij uključivanja za bipolarnu bolesnike bila je faza eutimije što je bio razlog sporijeg uključivanja ispitanika. Sličan je kriterij (stabilna faza) vrijedio i za sch bolesnike. Ograničena veličina uzorka je razlog

nemogućnosti generalizacije rezultata. Rezultate možemo smatrati preliminarnima i za sada na razini indikativnosti.

7. ZAKLJUČCI

1. Rezultati ovog istraživanja doprinjet će daljnjem razjašnjenju povezanosti (komorbiditeta) tjelesnih bolesti i psihijatrijskih poremećaja, točnije bipolarnog poremećaja i metaboličkog sindroma. Nadalje ispituju se mogućnosti biološke tipizacije bipolarnog poremećaja glede ispitivanih parametara (homocisteina, bazalnog kortizola, CRP-a i DHEA) i mogućeg utjecaja tih parametara na rizik za razvoj metaboličkog sindroma što bi moglo imati ne samo teorijske, nego i praktične terapijske implikacije kao što je terapija B vitaminima za regulaciju povišene razine homocisteina.
2. Prevalencija metaboličkog sindroma i u skupini bipolarnih i u skupini shizofrenih bolesnika bila je statistički značajno viša u odnosu na zdrave kontrole, dok između bipolarnih i shizofrenih nije bilo značajne razlike. Time smo potvrdili rezultate ranijih istraživanja koji govore u prilog usporedivih prevalencija MS u ta dva poremećaja, i na taj način potvrdili hipotezu br.1.
3. Nema spolnih razlika u prevalenciji MS u skupini bipolarnih i sch bolesnika, dok u kontrolnoj skupini postoji veća prevalencija MS kod muških ispitanika.
4. Nema statistički značajne razlike u prevalenciji MS obzirom na antipsihotičku terapiju (klasični –novije generacije) u skupini bipolarnih i shizofrenih bolesnika.
5. Razina homocisteina kod bipolarnih bolesnika je statistički značajno viša u odnosu na zdrave kontrole čime smo potvrdili rezultate koji govore u prilog viših razina homocisteina u afektivnim poremećajima. Nije bilo spolnih razlika u razini homocisteina u cijelom uzorku.
6. Razina bazalnog kortizola je statistički značajno viša u kliničkim skupinama (sch i bipolarni) u odnosu na zdravu kontrolu. Razlike u bazalnom kortizolu između bipolarne i sch skupine nije bilo.
7. Vrijednosti CRP-a su značajno više kod bipolarnih bolesnika u odnosu na shizofrene i zdrave kontrole.
8. Nije bilo statistički značajnih razlika u razinama DHEA između ispitivanih skupina.

9. Povišene razine homocisteina i CRP-a se povezuju s većim rizikom za razvoj tjelesnih bolesti kod shizofrenih i bipolarnih bolesnika. Time je hipoteza br.2 djelomično potvrđena za homocistein i CRP, dok za povišeni bazalni kortizol i sniženi DHEA u našem istraživanju nije potvrđeno da nose veći rizik za razvoj tjelesnih bolesti kod bipolarnih i shizofrenih bolesnika.

8. ZAVRŠNA RAZMATRANJA

Glavni poticaj našem istraživanju bila je činjenica veće stope tjelesnog morbiditeta kod pacijenata oboljelih od psihijatrijskih poremećaja u odnosu na opću populaciju. Zanimalo nas je postoje li i koji su eventualni zajednički etiološki procesi u nastanku tjelesnih i psihijatrijskih poremećaja. Poznato je da stres i s njim u svezi nastala hiperkortizolemija mogu igrati važnu ulogu u nastanku i tjelesnih i psihijatrijskih poremećaja. Nadalje, neki novootkriveni rizični čimbenici KVB poput homocisteina i CRP-a, prema najnovijoj literaturi, imaju važnu ulogu u etiologiji, tijekom te terapijskom ishodu psihijatrijskih poremećaja. DHEA kao „hormon zdravlja“ povezan je s „well-beingom“ i snižen je kod tjelesnih, ali i psihijatrijskih poremećaja.

Metabolički sindrom kao najznačajniji prediktor KVB, u našem je istraživanju statistički značajno češći u skupini bipolarnih i shizofrenih bolesnika (31%; 37%) u odnosu na kontrolnu skupinu (15%). Nije bilo spolnih razlika u prevalenciji MS među sve tri ispitivane skupine, iako je prema literaturi MS nešto češći kod muškog spola. Ti podaci vrijede za opću populaciju, pa se postavlja pitanje da li je spolna distribucija MS drugačija kod psihijatrijskih bolesnika?

U skupini bipolarnih bolesnika najzastupljeniji parametri MS su hipertrigliceridemija (50%), povišen krvni tlak (40,4%) i abdominalna debljina (35%). Kod shizofrenih bolesnika najzastupljeniji parametri su redom hipertrigliceridemija (44,4%), povišen GUK(33,3%) te povišen krvni tlak (30%). Ovi rezultati upućuju na zaključak da možda postoje razlike u redosljedu

nastanka te zastupljenosti pojedinih parametara MS u BP i shizofreniji, odnosno da postoji hipertenzivni, hiperglikemijski ili hiperlipidemični tip MS koji mogu biti različito zastupljeni kod shizofrenije i BP-

Obzirom na antipsihotičku th (antipsihotici prve, druge i treće generacije) nije bilo statistički značajne razlike u prevalenciji MS što ukazuje na činjenicu da i sama bolest s pripadajućim genetskim faktorima te načinom života utječu na MS, neovisno o terapiji.

Niti kad se opseg struka promatra kao kategorička varijabla (da/ne) niti između srednjih vrijednosti opsega struka nema statistički značajnih razlika između tri ispitine skupine.

Srednje vrijednosti GUK-a ne razlikuju se značajno među skupinama, ali kad se GUK promatra kao kategorička varijabla u skupini sch bolesnika je značajno više ispitanika s povišenim GUK-om. U skupini bipolarnih bolesnika nema značajne razlike u srednjim vrijednostima GUK-a obzirom na karakter zadnje epizode (depresivna, manična, miješana).

Nije bilo značajnih razlika u HDL između ispitivanih skupina niti kad se HDL promatra kao kategorička varijabla (snižen da/ne) niti u srednjim vrijednostima HDL-a.

Srednja vrijednost kao i postotak povišenih TG bili su značajno viši u kontrolnoj skupini u odnosu na bipolarnu i sch bolesnike, vjerojatno zbog različitih režima prehrane.

Međutim, kad se promatraju aterogeni indeksi po Fridericksonu nije pronađena značajna razlika u indeksima (TG/HDL i kol/ HDL), ali jest u omjeru LDL/ HDL u korist bolesnika (BP i sch) u odnosu na kontrolnu skupinu. Možda bi upravo omjer LDL/ HDL mogao biti pokazatelj povišenog kardiovaskularnog rizika kod psihijatrijskih bolesnika?

Srednje vrijednosti kao i postotak povišenog homocisteina (da/ne >15) bio je značajno viši u skupini bipolarnih bolesnika u odnosu na shizofrenu i kontrolnu skupinu. Time se potvrđuju podaci iz literature gdje se hiperhomocisteinemija povezuje s afektivnim poremećajima.

U našem uzorku nije bilo značajnih razlika u razini homocisteina obzirom na dob, iako je poznato da razina homocisteina općenito raste s dobi. Međutim postoji trend viših vrijednosti

homocisteina s dobi u skupini bipolarnih i sch bolesnika sugerirajući tako da psihijatrijski poremećaj i veća dob zajednički možda nose veći rizik za hiperhomocisteinemiju.

Postotak „hipofunkcionalne“ varijante (TT) polimorfizma gena za enzim MTHFR najveći je u skupini bipolarnih bolesnika (15%) u odnosu na sch (10%) i kontrolnu skupinu (11%).

Povezanost između TT polimorfizma i hiperhomocisteinemije nije zapažena u kontrolnoj skupini, ali postoji u bipolarnoj i sch skupini.

Srednje vrijednosti bazalnog kortizola značajno su više u bipolarnoj i sch skupini u odnosu na kontrolnu, iako samo 5% sch ispitanika ima bazalni kortizol iznad referentnih vrijednosti. U skupini bipolarnih bolesnika postoji povezanost između bazalnog kortizola i BMI-a, a takva povezanost nije nađena za opseg struka i kortizol. Ti rezultati upućuju da bi možda BMI, a ne opseg struka, bio adekvatnija mjera izražavanja pretilosti kod bipolarnih bolesnika?

Srednje vrijednosti CRP-a nisu se značajno razlikovale među ispitivanim skupinama, ali je postotak povišenog CRP-a bio značajno viši u bipolarnoj u odnosu na sch i kontrolnu skupinu. Nije bilo spolnih razlika u vrijednostima CRP-a u sve tri ispitivane skupine. U skupini bipolarnih bolesnika srednja vrijednost CRP-a bila je viša u skupini sa zadnjom maničnom epizodom u odnosu na one sa zadnjom depresivnom i miješanom epizodom, iako bez statističke značajnosti. Terapija antipsihoticima druge i treće generacije bila je značajno povezana s većim vrijednostima CRP-a u skupini bolesnika s BP i shizofrenijom.

Srednje vrijednosti DHEA nisu se značajno razlikovale između ispitivanih skupina, ali je postotak ispitanika sa sniženim DHEA značajno viši u bipolarnoj skupini u odnosu na sch i kontrolnu skupinu. Nije bilo razlike u srednjim vrijednostima DHEA obzirom na karakter zadnje epizode kod bipolarnih bolesnika. Omjer kortizol/DHEA značajno je viši u bipolarnoj skupini u odnosu na kontrolnu skupinu pokazujući tako veći stupanj distresa i/ ili manji stupanj „well-beinga“ kod bipolarnih bolesnika.

U našem istraživanju u skupini bipolarnih bolesnika koji imaju zadovoljene kriterije za MS ima 58% ispitanika s hiperhomocisteinijom, a u skupini bez MS samo 14% s hiperhomocisteinijom ukazujući tako da postoji značajna povezanost između MS i hiperhomocisteinije kod bolesnika s BP. Prema pojedinim parametrima MS-a, postoji povezanost između opsega struka, GUK-a, triglicerida i sistoličkog i dijastoličkog tlaka kod bolesnika s BP-om. Također postoji povezanost između ukupnog kolesterola i homocisteina kod bolesnika s BP.

40% bipolarnih bolesnika sa MS imaju povišen CRP, dok gotovo upola manje (21%) bipolarnih bolesnika bez MS ima povišen CRP. Ti rezultati ukazuju na povezanost između MS i povišenih vrijednosti CRP, potvrđujući hipotezu da MS predstavlja stanje kronične blage upale. Prema pojedinim parametrima MS-a, postoji povezanost između opsega struka, dijastoličkog tlaka i CRP-a.

Postoji također i značajna povezanost između homocisteina i CRP-a kod bolesnika s BP.

Homocistein i CRP su se pokazali kao značajni prediktori nastanka MS kod bolesnika s BP.

Ispitanici s povišenim homocisteinom imaju 12.5 puta veću šansu da razviju MS u odnosu na ispitanike s normalnim homocisteinom, dok ispitanici s povišenim CRP-om imaju 2.6 puta veću šansu da razviju MS u odnosu na ispitanike s normalnim CRP-om.

Kad se ispitanici s BP podijele u skupine s visokim, srednjim i niskim stupnjem alostatskog opterećenja 53% ima visoki, 24% srednji i 33% niski stupanj alostatskog opterećenja.

Povezanost MS i alostatskog stupnja nije statistički značajna, ali trend u tom smislu postoji.

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na opravdanost uključivanja mjerenja homocisteina i CRP-a u redovne dijagnostičke procedure u psihijatriji u svrhu bolje procjene metaboličkog profila i rizika za razvoj tjelesnih komorbidnih bolesti.

9.1. SAŽETAK

Komorbiditet tjelesnih i mentalnih poremećaja je jedan od najvećih znanstvenih i kliničkih izazova moderne psihijatrije. Pacijenti oboljeli od psihijatrijskih poremećaja imaju veću stopu smrtnosti i kraći životni vijek (10-25g) u odnosu na opću populaciju, ne samo zbog povećane stope suicida nego i tjelesnih komorbiditetnih bolesti, u prvom redu KVB i šećerne bolesti tipa 2.

Metabolički sindrom (MS), koji se se definira kao skup poremećaja u vidu dislipidemije, hipertenzije, intolerancije glukoze i pretilosti, najznačajniji je prediktor ranijeg nastanka KVB i rane smrtnosti i češći je kod psihijatrijskih bolesnika u odnosu na opću populaciju.

Cilj istraživanja je utvrditi prevalenciju MS i njegovih sastavnica u skupini bipolarnih pacijenata u usporedbi sa skupinom sch bolesnika i skupinom zdravih dragovoljaca iste dobi i spola. Daljnji ciljevi istraživanja su utvrditi prevalenciju povišenih vrijednosti homocisteina, kortizola, CRP-a i sniženih vrijednosti DHEA u ispitivanim skupinama te pokazati da li promijenjene vrijednosti navedenih parametara nose veći rizik za razvoj MS, odnosno tjelesnih komorbiditetnih bolesti.

U istraživanju je sudjelovalo 182 ispitanika, od čega 59 (32.4%) kontrolne skupine, 60 (33.0%) s dijagnozom bipolarnog poremećaja te 63 (34.6%) s dijagnozom shizofrenije.

Rezultati istraživanja ukazuju na usporedive prevalencije MS u skupini shizofrenih i bipolarnih bolesnika. U skupini bipolarnih bolesnika utvrđena je statistički značajno viša razina homocisteina u odnosu na zdrave kontrole, viši CRP-a u odnosu na shizofrene ispitanike i zdrave kontrole. Vrijednosti bazalnog kortizola bile su više u skupini shizofrenih i bipolarnih bolesnika u usporedbi sa zdravim kontrolama, dok nije bilo razlike u razini DHEA u ispitivanim skupinama. Povišene razine homocisteina i CRP-a se povezuju s većim rizikom za razvoj tjelesnih bolesti kod shizofrenih i bipolarnih bolesnika.

MS kao prediktor tjelesnih bolesti, u prvom redu kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tipa II, povezan je s psihijatrijskim poremećajem per se i nije specifično vezan za pojedinu

psihijatrijsku dijagnozu. Postoji mogućnost biološke tipizacije bipolarnog poremećaja glede ispitivanih parametara (homocisteina, bazalnog kortizola, CRP-a i DHEA) i mogućeg utjecaja tih parametara na rizik za razvoj metaboličkog sindroma, odnosno tjelesnog komorbiditeta, što bi moglo imati ne samo teorijske, nego i praktične terapijske implikacije.

9.2. SUMMARY

The comorbidity of somatic and mental illnesses is one of the greatest scientific and clinical challenges of modern psychiatry. Patient with mental illnesses such as schizophrenia and bipolar disorder have an increased mortality rate and shorter life span (10-25 years) compared to general population, not only due to the increased suicidality, but due to increased prevalence of somatic illnesses such as cardiovascular diseases and type 2 diabetes.

Metabolic syndrome, defined as cluster of symptoms like dyslipidemia, hypertension, glucose intolerance and obesity, is most important predictor of earlier onset of cardiovascular disease and premature mortality and it is more prevalent in psychiatric patients than in general population.

The main goal of the study was to determine the prevalence of the metabolic disorder and its subcomponents in bipolar disorder patients in comparison to patients with schizophrenia and healthy controls. Furthermore, the secondary goals were to determine the prevalence of increased homocysteine, C-reactive protein and basal cortisol and decrease DHEA serum levels in all three group of participants. We hypothesized that altered levels of aforementioned parameters could be related to the increased risk for development of metabolic syndrome and somatic illnesses.

The study sample consisted of 182 participants divided in the following three groups: 59 (32.4%) healthy controls, 60 (33.0%) bipolar disorder patients and 63 (34.6%) patients with schizophrenia. All participants have signed an informed consent document which was

approved by local Ethics Committee. All patients were diagnosed according to ICD –X classifications. Biochemical parameters were determined at Biochemical laboratory of University Hospital Center Zagreb.

Results of the study showed similar prevalence of metabolic syndrome in bipolar and schizophrenia. Serum homocysteine levels were higher in bipolar group compared to healthy controls, while CRP values were higher in bipolar group than in schizophrenia group and healthy controls. Patients had higher basal cortisol levels than controls. There was no difference in DHEA levels in all three examined groups. Elevated homocysteine and CRP levels are associated with increased risk for the development of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia.

Metabolic syndrome, the most important predictor for the development of cardiovascular disease and type II diabetes, is associated with psychiatric disorder per se and it is not exclusively connected with specific psychiatric diagnosis. Our results indicate the possibility for biological typization of bipolar disorder regarding these parameters (homocysteine, CRP, cortisol and DHEA) and evaluation of their influence to the development of metabolic disorder. This could be of, not only theoretical, but practical clinical importance since B-vitamins supplementation could normalize elevated homocysteine levels and thus probably decrease the risk for metabolic syndrome.

Literatura:

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske.(2003). Zaključci sa simpozija: Prostorna distribucija kardiovaskularnih rizika u Hrvatskoj.

Applebaum J, Shiron H, Sela BA, Belmaker RH, Levine J. Homocysteine levels in newly admitted schizophrenic patients. *J Psychiatry Res* 2004; 38(4):413-6.

[Anagnostis P](#), [Athyros VG](#), [Tziomalos K](#), [Karagiannis A](#), [Mikhailidis DP](#). Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. [J Clin Endocrinol Metab](#). 2009 Aug;94(8):2692-701.

Akanji AO, Ohaeri JU, Al-Shammri SA, Fatania HR. Associations of blood homocysteine concentrations in Arab schizophrenic patients. *Clin Biochem* 2007; 40 (13-14):1026-31.

Akanji AO, Ohaeri JU, Al-Shammri SA, Fatania HR. Association of blood levels of C-reactive protein with clinical phenotypes in Arab schizophrenic patients. [Psychiatry Res](#). 2009;169(1):56-61.

Assies J, Lok A, Bockting CL, Weverling GJ, Lieveise R, Visser I and al. Fatty acids and homocysteine levels in patients with recurrent depression: an explorative pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;70(4):349-56.

Bankier B, Barajas J, Martinez –Rumayor A, Januzzi J. Association between major depressive disorder and C-reactive protein levels in stable coronary heart disease patients. *Journal of Psychosomatics Research* 2009;66:189-194.

Bellia C, Bivona G, Scazzone C, Ciaccio M. Association between homocysteinemia and metabolic syndrome in patients with cardiovascular disease. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3(6): 999-1001.

Baldessarini RJ, Tondo L (2003). Suicide risk and treatments for patients with bipolar disorder. *JAMA*; 290: 1517-1519

[Birkenaes AB](#), [Birkeland KI](#), [Engh JA](#), [Faerden A](#), [Jonsdottir H](#), [Ringen PA](#), [Friis S](#), [Opjordsmoen S](#), [Andreassen OA](#). Dyslipidemia independent of body mass in antipsychotic-treated patients under real-life conditions. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 ; 28(2):132-7.

Bochud M, Marquant F, Marques-Vidal PM, Vollenweider P, Beckmann JS, Mooser V, Paccaud F, Rousson V. [Association between C-reactive protein and adiposity in women](#). *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(10):3969-77.

Bromberg A, Bersudsky Y, Levine J and Agam G. Global leukocyte DNA methylation is not altered in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord* 2009; 118(1-3):234-9.

Cardenas J, Frye MA, Marusak SL, Levander ME, Chirichigno WJ, Lewis S et al.. Modal subcomponents of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008; 106: 91-97

Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate and homocysteine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003;62-81.

Cortese C, Motti C. MTHFR polymorphism, homocysteine and cardiovascular disease. *Public Health Nutr* 2001; 4(2B):493-7.

[Carrizo E](#), [Fernández V](#), [Quintero J](#), [Connell L](#), [Rodríguez Z](#), [Mosquera M](#), [Acosta A](#), [Baptista T](#). Coagulation and inflammation markers during atypical or typical antipsychotic treatment in schizophrenia patients and drug-free first-degree relatives. *Schizophr Res*. 2008;103(1-3):83-93..

Corell CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics. *Bipolar Disord* 2008;10(7):788-97.

Cunha AB, Andreazza AC, Gomes FA, Frey BN, Silveira LE, Goncalves CA, Kapczinski F. Investigation of serum high-sensitive C-reactive protein levels across all mood states in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258:300-304.

[Daban C](#), [Vieta E](#), [Mackin P](#), [Young AH](#). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2005 ; 28(2):469-80.

De Berardis D, Serroni N, Campanella D , Carano A, Gambi F, Valchera A i sur. Alexithymia and its relationship with C-reactive protein and serum lipid levels among drug naive adult outpatients with major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2008; 1982-1986.

[Devaraj S](#), [Singh U](#), [Jialal I](#). Human C-reactive protein and the metabolic syndrome [Curr Opin Lipidol](#). 2009; 20(3):182-9.

Dickerson F., Stallings C., Origoni A., Boronow J, Yolken R. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania symptoms in outpatients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:952-955.

Dierkes J, Westphal S. Effect of drugs on homocysteine concentrations. *Semin Vasc Med* 2005; 5(2):124-39.

Dittmann S, Seemuller F, Schwarz MJ, Kleidendienst N, Stampfer R, Zach J et al. Association of cognitive deficits with elevated homocysteine levels in euthymic bipolar patients and its impact on psychosocial functioning: preliminary results . *Bipolar Disord* 2007; 9:63-70.

Dittman S, Seemuller F, Grunze HC, Schwarz MJ, Zach J, Fast K et al.. The impact of homocysteine levels on cognition in euthymic bipolar patients: a cross sectional study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(6):899-906. .

Expert Consensus Guidelines Series. Treatment of schizophrenia. Clin Psychiatry 1999.

Fagiollini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. Bipolar Disord 2005; 7: 424-430

Fagiollini A, Kupfer DJ, Houck PR, Novick DM, Frank E. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. Am J Psychiatry 2003; 160,112-11724.

Finset A, Graugard PK, Holgersen K. Salivary cortisol response after a medical interview: the impact of physician communication behaviour, depressed affect and alexithymia. Patient Educ Couns 2006; 60:115-24.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Personality Disorders (SCID-II) Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc 1996.

Ford ES, Giles W.H, Mokdad A.H.. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Diabetes Care 2004; 27(100): 2444-2449

Gallagher P, Malik N, Newham J, Young AH, Ferrier IN, Mackin P. Antiglucocorticoid treatments for mood disorders. Cochrane database Syst Rev. CD005168; 2008

Gallagher P, Watson S, Smith MS, Young AH, Ferrier IN. Plasma cortisol – dehydroepiandrosterone (DHEA) ratios in schizophrenia and bipolar disorder. Schizophr Res 2007; 90(1-3):258-65

Garcin JM, Cremadas S, Garcia-Hejl C, Bordier L, Dupuy O, Mayaudon H and al. Is hyperhomocysteinemia an additional risk factor of the metabolic syndrome?. Metab Syndr Relat Disord 2006; 4 (3):185-95.

Garcia –Portilla MP, Saiz PA, Benabarre A, Sierra P, Perez J, Rodriguez A et al.. The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. J Affect Disord 2008;106;197-201

Gilbody S, Lightfoot T, Sheldon T. Is low folate a risk factor for depression? A meta analysis and exploration of heterogeneity. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61(7):631-7.

Hamilton MA. Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62

Hermann W, Lorenzl S, Obeid R. Review of role of hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiency in neurological and psychiatric disorders-current evidence and preliminary recommendations. *Fortschr Neurol Psychiatry* 2007; 75(9):515-27.

[Howell MP](#), [Muglia LJ](#). Effects of genetically altered brain glucocorticoid receptor action on behavior and adrenal axis regulation in mice. [Front Neuroendocrinol](#). 2006 ; 27(3):275-84.

Hornig M, Goodman DB, Kamoun M. and Amsterdam JD. .Positive and negative acute phase proteins in affective subtypes. *J Affect Disord* 1998; 49(1):9-18

Huang TL., Lin FC. High sensitivity C-reactive protein levels in patient with major depression .*Prog in Neuropharmacol and Biol Psychiatry* 2007; 31(2):370-2

[Hope S](#), [Melle I](#), [Aukrust P](#), [Steen NE](#), [Birkenaes AB](#), [Lorentzen S](#), [Agartz I](#), [Ueland T](#), [Andreassen OA](#) Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and von Willebrand factor. [Bipolar Disord](#). 2009; 11(7):726-34.

[Husemoen LL](#), [Linneberg A](#), [Fenger M](#), [Thuesen BH](#), [Jørgensen T](#) Changes in lifestyle, biological risk factors and total homocysteine in relation to MTHFR C677T genotype: a 5-year follow-up study. [J Clin Nutr](#). 2009; 63(10):1233-40.

Kilbourne AM, Brar JS, Drayer Ra, Xu X, Post EP. [Cardiovascular disease and metabolic risk factors in male patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder](#). *Psychosomatics* 2007;48:412-7

[Ivleva EI](#), [Morris DW](#), [Moates AF](#), [Suppes T](#), [Thaker GK](#), [Tamminga CA](#). Genetics and intermediate phenotypes of the schizophrenia –bipolar disorder boundary. [Neurosci Biobehav Rev](#). 2009; 345-354.

[Juster RP](#), [McEwen BS](#), [Lupien SJ](#). Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. [Neurosci Biobehav Rev](#). 2009 Oct 12. [Epub ahead of print]

Kao TW, Lu IS, Liao KC, Lai HY, Loh CH, Kuo HK. [Associations between body mass index and serum levels of C-reactive protein](#). S Afr Med J. 2009;99(5):326-30.

[Knezevic B](#), [Milosevic M](#), [Golubic R](#), [Belosevic L](#), [Russo A](#), [Mustajbegovic J](#). Work-related stress and work ability among Croatian university hospital midwives. [Midwifery](#). 2009 Jul 7. [Epub ahead of print]

Levine J, Sela BA, Osher Y, Belmaker RH.. High homocystein serum levels in young male schizophrenia and bipolar patients and in animal model. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005; 29(7):1181-91

[Lindenmayer JP](#), [Czobor P](#), [Volavka J](#), [Citrome L](#), [Sheitman B](#), [McEvoy JP](#), [Cooper TB](#), [Chakos M](#), [Lieberman JA](#). Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. [Am J Psychiatry](#). 2003;160(2):290-6.

[Lieberman JA 3rd](#). Metabolic changes associated with antipsychotic use. [Prim Care Companion J Clin Psychiatry](#). 2004; 6(Suppl 2):8-13.

Liu HC, Yang YY, Chou YM, Chen KP, Shen WW, Leu SJ. Immunologic variables in acute mania of bipolar disorder. Neuroimmunology 2004; 150:116-22.

Liukkonen T, Silvennoinen-Kassinen S, Jokelainen J, Rasanen P, Leinonen M, Meyer Rochow VB. The association between C-reactive protein levels and depression: results from the northern Finland 1966 Birth Cohort Study. Biol Psychiatry 2006; 15: 825-30.

Mangoni AA, Jackson SH Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med* 2002; 112(7) :556-65.

[Markopoulou K](#), [Papadopoulos A](#), [Juruena MF](#), [Poon L](#), [Pariante CM](#), [Cleare AJ](#). The ratio of cortisol/DHEA in treatment resistant depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 ;34(1):19-26.

[Maninger N](#), [Wolkowitz OM](#), [Reus VI](#), [Epel ES](#), [Mellon SH](#). Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Front Neuroendocrinol*. 2009;30(1):65-91.

Martin JB, Pihl RO. The stress alexithymia hypothesis: theoretical and empirical considerations. *Psychother Psychosom* 1995;43:169-6.

[Meyer JM](#), [McEvoy JP](#), [Davis VG](#), [Goff DC](#), [Nasrallah HA](#), [Davis SM](#), [Hsiao JK](#), [Swartz MS](#), [Stroup TS](#), [Lieberman JA](#). Inflammatory markers in schizophrenia: comparing antipsychotic effects in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. *Biol Psychiatry*. 2009; 66(11):1013-22.

Mc Elroy SL, Kotwal R, Keck Jr PE: Comorbidity of eating disorders with bipolar disorder and treatment implications. *Bipolar Disord* 2006; 8(6):686-95.

Mc Ewan BS. Allostasis and Allostatic Load Implications for Neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2000;(22):108-119

[McDonald C](#), [Bullmore ET](#), [Sham PC](#), [Chitnis X](#), [Wickham H](#), [Bramon E](#), [Murray RM](#). Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(10):974-84.

Miller GE, Freedland KE, Carney RM. Depressive symptoms and the regulation of proinflammatory cytokine expression in patients with coronary heart disease. *J Psychosom Res* 2005; 59:231-6.

[Mondelli V](#), [Dazzan P](#), [Hepgul N](#), [Di Forti M](#), [Aas M](#), [D'Albenzio A](#), [Di Nicola M](#), [Fisher H](#), [Handley R](#), [Marques TR](#), [Morgan C](#), [Navari S](#), [Taylor H](#), [Papadopoulos A](#), [Aitchison KJ](#), [Murray RM](#), [Pariante CM](#). Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: The role of stress and of antipsychotic treatment. *Schizophr Res*. 2009 Sep 12. [Epub ahead of print]

[Morton NM](#). Obesity and corticosteroids: 11beta-Hydroxysteroid type 1 as a cause and therapeutic target in metabolic disease. *Mol Cell Endocrinol*. 2009 Oct 3. [Epub ahead of print]

National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults- Adults Treatment Panel III Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults- Adults Treatment Panel III .*JAMA* 2001;285.2486-2497.

Newcomer J.W. Metabolic syndrome and mental illness. *American Journal of managed care* 2007; (13), issue 11 suppl.7, S170-S 177

[Newcomer JW](#), [Nasrallah HA](#), [McIntyre RS](#), [McIntyre RS](#), [Vogel-Scibilia S](#): Elevating the standard of care in the management of cardiometabolic risk factors in patients with mental illness. Conclusion: summary and recommendations. *CNS Spectr*. 2008; (13):13-14

Neeman G, Blanaru M, Bloch B, Kremer I, Ermilov M, Javitt DC, Heresco-Levy U. Relation of plasma glycine, serine, and homocysteine levels to schizophrenia symptoms and medication type. *Am J Psychiatry* 2005; 162(9):1738-40.

Nuggent AP. The metabolic syndrome. *Nutrition Bulletin* 2004; 29;36

O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. *J Affect Disord* 2006;90:263-7

[Patel JK](#), [Buckley PF](#), [Woolson S](#), [Hamer RM](#), [McEvoy JP](#), [Perkins DO](#), [Lieberman JA](#), [CAFE Investigators](#). Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study. *Schizophr Res*. 2009 Jun;111(1-3):9-16. Epub 2009 Apr 26.

Obeid R, Herrmann W. Homocysteine and lipids ; S-adenosylmethionine as a key intermediate. *Clin Biochem* 2007; 40(13-14):1026-31.

Obeid R, Mc Caddon A, Herrman W. The role of hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiency in neurological and psychiatric diseases. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(12):1590-606

Ozbek Z, Kucukali CI, Ozkok E, Orhan N, Aydin M, Kilic G and al. Effect of the methylenetetra hydrofolate reductase gene polymorphisms on homocysteine, folate and vitamin B12 in patients with bipolar disorder and relatives. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32:1331-1337.

Osher Y, Sela BA, Levine J, Belmaker RH. Elevated homocysteine levels in euthymic bipolar disorder patients showing functional deterioration. *Bipolar Disord* 2004; 6(1):82-6.

[Papandreou D](#), [Malindretos P](#), [Arvanitidou M](#), [Makedou A](#), [Rouso I](#). Homocysteine lowering with folic acid supplements in children: Effects on blood pressure. *Int J Food Sci Nutr*. 2009; Nov 26. [Epub ahead of print]

Reif A, Pfuhlmann B and Lesch KP: Homocysteinemia as well as methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism are associated with affective psychoses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 1162-1168.

Ryan MCM and Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment; the metabolic syndrome (mini review). *Life sciences* 2002; (71); 239-57.

[Rodwell J](#), [Noblet A](#), [Demir D](#), [Steane P](#). The impact of the work conditions of allied health professionals on satisfaction, commitment and psychological distress. [Health Care Manage Rev.](#) 2009; 34(3):273-83.

[Ritsner M](#), [Gibel A](#), [Maayan R](#), [Ratner Y](#), [Ram E](#), [Modai I](#), [Weizman A](#). State and trait related predictors of serum cortisol to DHEA(S) molar ratios and hormone concentrations in schizophrenia patients. [Eur Neuropsychopharmacol.](#) 2007; 17(4):257-64. Epub 2006 Nov 14.

Schatzberg AF, Lindley S. Glucocorticoid antagonist in neuropsychiatric disorders. *Eur J Pharmacol* 2008; 7;583(2-3):358-64.

Stanger O, Fowler B, Piertzik K, Huemer M, Haschke-Becher E, Semmler A and al. Homocysteine, folate and vitamin B(12) in neuropsychiatric diseases: review and treatment recommendations. *Expert Rev Neurother* 2009; 9(9):1393-41.

Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH. Quantitation of total homocysteine, total cysteine and methionine in normal serum and urine using capillary gas chromatography- mass spectrometry. *Anal Biochem* 1987;162(1): 185-96

[Shidfar F](#), [Homayounfar R](#), [Fereshtehnejad SM](#), [Kalani A](#). Effect of folate supplementation on serum homocysteine and plasma total antioxidant capacity in hypercholesterolemic adults

under lovastatin treatment: a double-blind randomized controlled clinical trial. [Arch Med Res](#). 2009;40(5):380-6.

[Shen J](#), [Lai CQ](#), [Mattei J](#), [Ordovas JM](#), [Tucker KL](#). Association of vitamin B-6 status with inflammation, oxidative stress, and chronic inflammatory conditions: the Boston Puerto Rican Health Study. [Am J Clin Nutr](#). 2009 Dec 2. [Epub ahead of print]

Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savas E et al. Atypical antipsychotic related metabolic syndrome in bipolar patients. *J Affect Disord* 2007;98:247-252

Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler V.E. and Meyer D.A. A rating scale for mania :reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry* 1978;(133),149-435

Vacheron-Trystram MN, Cheref S, Gaillard J, Plas J. A case report of mania precipitated by use of DHEA. *Encephale* 2002; 28:563-66.

Vaccarino V, Johnson BD, Sheps DS, Reis SE, Kelsey SF, Bittner V, Rutledge T, Shaw LJ, Sopko G, Bairey Merz CN. National Heart , Lung and Blood Institute . Depression, inflammation and incident cardiovascular disease in woman with suspected coronary ischaemia :The National Heart, Lung and Blood Institute sponsored WISE study . *J AM Coll Cardiol* 2007; 50:2044-50.

Valtonen H, Suominen K, Mantere O, Leppamaki S, Arvilommi P, Isometsa E. Suicide ideation and attempts in bipolar I and II disorders. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1456-1462

[Verma SK](#), [Subramaniam M](#), [Liew A](#), [Poon LY](#). Metabolic risk factors in drug-naive patients with first-episode psychosis. [J Clin Psychiatry](#). 2009;70(7):997-1000. Epub 2009 Jun 2.

Vuksan-Ćusa B, Marčinko D, Nađ S, Jakovljević M. [Differences in cholesterol and metabolic syndrome between bipolar disorder men with and without suicide attempts.](#)

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008 Nov 12. [Epub ahead of print]

Zalsman G, Braun M, Arendt M, Grunebaum MF, Sher L, Burke et al. A comparison of the medical lethality of suicide attempts in bipolar and major depressive disorders. *Bipolar Disor* 2006; 8: 558-565.

[Zaluska M, Janota B.](#) [Dehydroepiandrosteron (DHEA) in the mechanisms of stress and depression][Psychiatr Pol.](#) 2009; 43(3):263-74.

Wadee AA, Kuschke RH, Wood LA, Berk M, Ichim L, Maes M. .Serological observations in patients suffering from acute manic episodes.*Hum Psychopharmacol* 2002;.17(4):175-9

ŽIVOTOPIS:

Bjanka Vuksan -Ćusa je rođena 1968. godine u Osijeku. Godine 1986. je upisala, a 1992. završila Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu s prosječnom ocjenom 4.21. Državni ispit položila je 1993.g., a specijalistički ispit iz psihijatrije 2002 g. Upisala Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo na našem Fakultetu 2004./2005. Zaposlena je kao liječnik specijalist na Klinici za psihijatriju KBC Zagreb. Udata, majka dvoje djece.

Radovi u svezi s doktoratom:

1. **Vuksan-Ćusa B**, Marčinko D, Nađ S, Jakovljević M. Differences in cholesterol and metabolic syndrome between bipolar disorder men with and without suicide attempts. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009;33(1):109-12.
2. Jakovljević M, Sarić M, Nađ S, Topić R, **Vuksan-Cusa B**. Metabolic syndrome, somatic and psychiatric comorbidity in war veterans with post-traumatic stress disorder: Preliminary findings. Psychiatr Danub. 2006; 18(3-4):169-76.
3. **Vuksan-Ćusa B**, Marčinko D, Jakovljević M: Homocistein i psihijatrijski poremećaji. Socijalna psihijatrija 2009;37:205-212.
4. **Vuksan-Cusa B**, Marčinko D, Sagud M, Jakovljević M. [The comorbidity of bipolar disorder and cardiovascular diseases from pharmacotherapy perspective](#). Psychiatr Danub. 2009; 21(3):382-5.

Ostali radovi:

1. Jakovljević M, Vuksan-Cusa B, Topic R. Some treatment dilemmas in rapidly developing dementia: a case report. World J Biol Psychiatry. 2008; 9(1): 64-8.
2. Nad S, Marcinko D, Vuksan-Aeusa B, Jakovljević M, Jakovljević G. Spiritual well-being, intrinsic religiosity and suicidal behaviour in predominantly Catholic Croatian war veterans with posttraumatic stress disorder: a case control study. J Nerv Ment Dis. 2008;196(1):79-83.
3. Marcinko D, Vuksan-Cusa B. [Borderline personality disorder and bipolar disorder comorbidity in suicidal patients: diagnostic and therapeutic challenges](#). Psychiatr Danub. 2009 Sep;21(3):386-90.
4. Sagud M, Mihaljević-Peles A, Mück-Seler D, Pivac N, Vuksan-Cusa B, Brataljenović T, Jakovljević M. [Smoking and schizophrenia](#). Psychiatr Danub. 2009 Sep;21(3):371-5. Review.
5. Marčinko D, Hotujac Lj, Đorđević V, Vuksan-Ćusa B, Filipčić I, Bolanča M, Marčinko A. Substance and Alcohol Dependence in Pregnancy. Alcoholism. 2004;40(1) :45-60.

Kongresna priopćenja:

1. Vuksan-Ćusa B. Psihofarmakoterapija agresivnosti kod psihotičnog bolesnika. Simpozij "Kako izbjeći nepovoljne ishode u liječenju psihoze". KBC Zagreb, travanj 2009.
2. Jakovljević M, Šagud M, Marčinko D, Vuksan-Ćusa B, Topić R. Kolesterol u psihijatriji. Simpozij "Kolesterol u zdravlju i bolesti." KBC Zagreb, listopad 2008.
3. Vuksan-Ćusa B, Nađ S, Marčinko D, Jakovljević M. Metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. Poster section. ENCP Consensus Meeting, Nice 9-12 March 2008.

4. Vuksan-Ćusa B, Marčinko D, Topić R, Jakovljević M. Bipolar disorder and borderline personality disorder: Comorbidity, overlapping or bipolar spectrum. Danube Symposium of Psychiatry. Mostar, 5-8 October, 2008.
5. Vuksan-Ćusa B. Uporaba antidepresiva u bipolarnom afektivnom poremećaju. Medix, lipanj 2008.
6. Vuksan-Ćusa, Jakovljević M, Mimica N, Šagud M, Sartorius N. Algorithms for pharmacotherapy of dementia. (Abstract). Central European Neuropsychopharmacological Symposium, Sarajevo 17-20 Oct 2007. Psychiatr Danub. 2007; 19:382-383.
7. Vuksan –Ćusa B, Nađ S, Topić R, Jakovljević M. Metabolički sindrom u bipolarnom afektivnom poremećaju. Četvrti hrvatski psihijatrijski kongres. Cavtat, 4-8 listopada 2006.
8. Vuksan-Ćusa B. Prodromi psihoze ili neurotski poremećaj-prikaz bolesnice. Prvi hrvatski psihijatrijski dani. Rovinj, 18-21 travanj 2004.
9. Marčinko D, Tomac A, Vuksan-Ćusa B, Kudlek – Mikulić S, Jakovljević M. Korelacija razine estrogena i testosterona sa suicidalnim ponašanjem u shizofreniji. Prvi hrvatski kongres o psihofarmakoterapiji s međunarodnim sudjelovanjem. Cavtat, 27.09.-01.10. 2003.
10. Vuksan-Ćusa B, Tentor B, Malnar Ž, Popović-Knapić V, Hotujac Lj, Štalekar V. PTSP i suicidalnost. Međunarodni simpozij “psihotrauma i rehabilitacija u zajednici”. Zagreb, 12-13 May, 2003.
11. Đorđević V, Blažić -Čop N, Mužinić L, Brataljenović T, Popović-Knapić V, Janović Š, Tomac A, Vuksan-Ćusa B. Smoking and mental illness. Neurologia Croatica Proceedings. International Neuropsychiatric Pula Symposium. Pula, 18-21 June 2003.

Stipendije i tečajevi

- Tijekom svibnja 2003. boravila na Cornell Seminars /Psychiatric Course/ u Salzburgu, Austria
- 2005-2006. završila dva stupnja Kognitivno –bihevioralne terapije u organizaciji Hrvatskog društva za KBT