Rani početak kroničnih tjelesnih multimorbiditeta u bolesnika s poremećajem iz shizofrenoga spektra i njihova povezanost s ishodom psihijatrijskoga liječenja

Šimunović Filipčić, Ivona

Doctoral thesis / Disertacija

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:846213

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

IVONA ŠIMUNOVIĆ FILIPČIĆ

RANI POČETAK KRONIČNIH TJELESNIH MULTIMORBIDITETA U BOLESNIKA S POREMEĆAJEM IZ SHIZOFRENOGA SPEKTRA I NJIHOVA POVEZANOST S ISHODOM PSIHIJATRIJSKOGA LIJEČENJA

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentorica: prof. dr. sc. Marina Šagud

Split, 2020.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

IVONA ŠIMUNOVIĆ FILIPČIĆ

RANI POČETAK KRONIČNIH TJELESNIH MULTIMORBIDITETA U BOLESNIKA S POREMEĆAJEM IZ SHIZOFRENOGA SPEKTRA I NJIHOVA POVEZANOST S ISHODOM PSIHIJATRIJSKOGA LIJEČENJA

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentorica: prof. dr. sc. Marina Šagud

Split, 2020.

Ova doktorska disertacija izrađena je u Psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan“ u Zagrebu.

Voditeljica rada: prof. dr. sc. Marina Šagud

ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Marini Šagud na podršci, znanstvenim i prijateljskim savjetima u izradi ove disertacije.

Ovaj rad posvećujem svojoj obitelji.

Hvala mojima - Igoru, Mati, Juraju, Kristijanu i Ani te roditeljima Slavici i Marku - na nesebičnoj ljubavi, razumijevanju i podršci.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Poremećaji iz spektra shizofrenije i drugi psihotični poremećaji 1
1.2. Klasifikacija poremećaja iz spektra shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja .. 4
1.3. Shizofrenija 5
1.3.1. Epidemiologija 6
1.3.2. Etiologija i patogeneza 7
1.3.3. Klasifikacija, dijagnostički kriteriji 13
1.3.4. Klinička slika, tijek, ishodi 16
1.4. Ostali psihotični poremećaji iz spektra shizofrenije 17
1.4.1. Shizoafektivni poremećaj 17
1.4.2. Sumanuti poremećaj 19
1.4.3. Shizofreniformni poremećaj 20
1.4.4. Akutni i prolazni psihotični poremećaj 21
1.4.5. Shizotipni poremećaj 22
1.4.6. Ostali psihotični poremećaji 23
1.5. Liječenje shizofrenije i psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije 24
1.6. Tjelesno zdravlje oboljelih od psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije 29
1.6.1. Preuranjena smrtnost 29
1.6.2. Kronične tjelesne bolesti i multimorbiditet 30
1.7. Mehanizmi povezanosti kroničnih tjelesnih bolesti i poremećaja iz spektra shizofrenije 44
1.7.1. Prenatalni rast i neurorazvoj 45
1.7.2. Genetski mehanizmi 46
1.7.3. Biološki mehanizmi 47
1.7.4. Bihevioralni mehanizmi 53
1.7.5. Psihološki mehanizmi 54
1.8. Učinak kroničnih tjelesnih bolesti i multimorbiditeta na ishode liječenja poremećaja iz spektra shizofrenije 55
1.9. Problematika istraživanja 56

2. CILJEVI I HIPOTEZE 57

2.1. Cilj rada 57
2.2. Hipoteze 57

3. METODE I MATERIJAL 59

3.1. Ustroj istraživanja 59
3.2. Etička načela 59
3.3. Ispitanici 59
3.3.1. Ciljana populacija 59
3.3.2. Kontrolna populacija 60
3.4. Potrebna veličina uzorka 60
3.5. Ishod istraživanja 61
3.5.1. Glavni ishod 61
3.5.2. Sporedni ishodi 61
3.6. Postupci 61
3.7. Statistička raščlamba 62

4. REZULTATI 65

4.1. Opis uzoraka sudionika 65
4.1.1. Promjena definicije ciljane populacije 65
4.1.2. Tijek uključivanja sudionika 66
4.1.3. Sociodemografske, vitalne i kliničke karakteristike sudionika 69
4.1.4. Kliničke karakteristike sudionika s poremećajima iz spektra shizofrenije 72
4.1.5. Psihijatrijska terapija pri prijamu 74
4.1.6. Psihijatrijska terapija pri otpustu 77
4.2. Kronične tjelesne bolesti 81
4.2.1. Prevalencija u populaciji dobi < 35 godina 81
4.2.2. Spolne razlike u prevalenciji 86
4.2.4. Razlike u prevalenciji kroničnih tjelesnih bolesti 94
4.2.5. Stratifikacija prema spolu 96
4.2.6. Broj kroničnih tjelesnih bolesti 99
4.3. Povezanost kroničnog tjelesnog multimorbiditeta s antipsihotičkom terapijom . 101
4.3.1. Bivarijabilne analize 101
4.3.2. Multivarijabilne analize 102
4.4. Povezanost kroničnog tjelesnog multimorbiditeta s brojem psihijatrijskih rehospitalizacija 104
4.4.1. Moderatorski učinak spola 105
4.4.2. Moderatorski učinak psihijatrijskih komorbiditeta 106
4.5. Povezanost kroničnog tjelesnog multimorbiditeta s upotrebom klozapina 107
4.5.1. Moderatorski učinak spola 107
4.5.2. Moderatorski učinak psihijatrijskih komorbiditeta 107
4.6. Povezanost kroničnog tjelesnog multimorbiditeta s kombiniranom terapijom antipsihoticima 108

5. RASPRAVA 109

5.1. Kratak pregled najvažnijih rezultata 109
5.2. Usporedbe učestalosti kroničnih tjelesnih bolesti i multimorbiditeta u općoj populaciji i u populaciji s poremećajima iz spektra shizofrenije 110
5.3. Povezanost dobi s razvojem kroničnih tjelesnih bolesti i multimorbiditeta 111
5.4. Učinak kroničnog tjelesnog multimorbiditeta na ishode liječenja poremećaja iz spektra shizofrenije 115
5.5. Povezanost spola s razvojem kroničnog tjelesnog multimorbiditeta 119
5.6. Ograničenja istraživanja 121

6. ZAKLJUČCI 123

7. SAŽETAK 124

8. SUMMARY 125

9. POPIS LITERATURE 126

10. ŽIVOTOPIS 159

Popis kratica, pokrata i znakova[1]

A.s.	Aritmetička sredina
BPRS	Kratka psihijatrijska ocjenska ljestvica (od engl. *brief psychiatric rating scale*)
CGI	Ljestvice težine Općega kliničkog dojma (od engl. *Clinical global impression - severity scale*)
CNV	Varijacije u broju kopija (od engl. *copy number variations*)
CRP	C-reaktivni protein
DA	Dopaminski antagonisti
DALY	Godina zdravoga života izgubljena zbog bolesti (od engl. *disability-adjusted life years*)
DR	Dopaminski receptor
DSM-5	Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje Američkoga psihijatrijskog društva (od engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)*
DUP	Vrijeme neliječene psihoze (od engl. *duration of untreated psychosis*)
EHIS	Europska zdravstvena anketa (od engl. *European Health Interview Survey*)
EHIS-PAQ	Europska zdravstvena anketa - Upitnik tjelesne aktivnosti (od engl. *European Health Interview Survey - Physical Activity Questio*nnaire)
GABA	Gama-aminomaslačna kiselina; 4-aminobutanska kiselina
GŽI	Godine života s invalidnošću (od engl. *Years lived with disability; YLD*)
GWAS	Cjelogenetske asocijacijske studije (od engl. *genome-wide association study*)
HHN	Hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda os
HL	Hodges-Lehman „pseudo-medijan“ estimator
HLA	Ljudski leukocitni antigen (od engl. *human leukocyte antigen*)
HRV	Varijabilnosti srčane frekvencije (od engl. *heart rate variability*)
IKR	Interkvartilni raspon
IP	Interval pouzdanosti
ITM	Indeks tjelesne mase
KOPB	Kronična opstruktivna plućna bolest
KTB	Kronična tjelesna bolest

[1] U ovoj će se disertaciji koristi brojne pokrate kako bi se izbjeglo često ponavljanje višerječnog stručnog nazivlja. Većina je pojmova/termina engleskog podrijetla zato što u hrvatskoj literaturi i praksi ne postoje adekvatni termini i pokrate hrvatskog podrijetla. Navedene pokrate rabit će se u skladu s hrvatskom pravopisnom normom.

KTM	Kronični tjelesni multimorbiditet
KVB	Kardiovaskularne bolesti
KVR	Kardiovaskularni rizik
MARTA	Multireceptorski antagonisti (engl. *multi-acting receptor-targeted antipsychotics)*
MetS	Metabolički sindrom
MHC	Glavni kompleks tkivne podudarnosti (od engl. *major histocompatibility complex*)
MKB	Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema
MKB-10	Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja, Klinički opisi i dijagnostičke smjernice - Deseta revizija
MKB-11	Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja, Klinički opisi i dijagnostičke smjernice - Jedanaesta revizija Međunarodne klasifikacije bolesti
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
OI	Omjer izgleda
OOI	Omjer omjera izgleda
OP	Opća populacija
OSI	Omjer stopa incidencije
p	Statistička značajnost
PANSS	Ljestvica pozitivnog i negativnog sindroma (od engl. *positive and negative syndrome scale*)
$p_{B\text{-}D}$	Statistička značajnost Breslow-Day testa homogenosti omjera izgleda u stratificiranoj analizi
PEP	Prva epizoda psihoze
PSS	Psihotični poremećaji iz spektra shizofrenije
PRS	Poligenski rezultat rizika (od eng. *polygenic risk score*)
RR	Relativni rizik
SLO	Stopa lažnih otkrića (izračunata Benjamini-Hochbergovom metodom)
SNP	Polimorfizam pojedinačnih nukleotida (od engl. *single-nucleotide polymorphism*)
ss	Stupnjevi slobode
TRS	Terapijski rezistentna shizofrenija
T2DM	Tip 2 šećerne bolesti (od engl. *Typ 2 diabetes mellitus*)
X^2	Hi-kvadrat
Δ	Razlika medijana, izračunata kvantilnom regresijom

1. UVOD

Prepoznavanje i pravodobno liječenje istodobno prisutnih tjelesnih i psihičkih poremećaja u međuovisnom komorbiditetu jedan je od najvećih izazova medicine 21. stoljeća kako u znanstvenim istraživanjima i medicinskoj nozologiji, tako i u svakodnevnoj kliničkoj praksi i liječenju. (1,2) Komorbiditet je istovremeno prisustvo dviju bolesti u iste osobe bez obzira na kronološki poredak u kojem su se dogodile ili put kauzalnosti koji ih povezuje.

Preranu smrtnost osoba sa psihičkim poremećajima prepoznala je medicinska zajednica već više od stoljeća. (3,4) Psihijatrijski bolesnici općenito, a posebice osobe s poremećajima iz spektra shizofrenije (PSS-a), imaju veću incidenciju i povećan rizik nastanka kronične tjelesne bolesti (KTB-a) i kroničnoga tjelesnog multimorbiditeta (KTM-a; određenih kao ≥ 2 KTB-a) u usporedbi s općom populacijom. (5) Visoka stopa, kasno prepoznavanje, neadekvatno liječenje KTB-a i KTM-a u oboljelih uz smanjen pristup adekvatnoj medicinskoj skrbi značajno pridonosi povećanju osobnoga, socijalnog i ekonomskog tereta tijekom života te skraćuju životni vijek oboljelih i do 20 godina. (6–11) Posebice je zabrinjavajuće da zamijećeni trend smanjivanja stopa smrtnosti u općoj populaciji nije praćen i smanjenjem stope smrtnosti bolesnika s PSS-om, već se razlika u smrtnosti između ovih dviju populacija i dalje povećava. (10,12–15) Iako suicid znatno doprinosi preuranjenoj smrtnosti, glavni je uzrok loše tjelesno zdravlje, odnosno KTB i zarazne bolesti koje je danas moguće prevenirati i/ili učinkovito liječiti. (13,16–19)

Unatoč povećanoj pozornosti i broju istraživanja vezanih uz tjelesno zdravlje oboljelih, još se uvijek vrlo malo zna o vremenu nastanka i obrascima KTB-a i KTM-a te njihovom učinku na pojavu, tijek, liječenje i ishode PSS-a. (6,20) Postojeći dokazi o povezanosti KTB-a i KTM-a s ishodima liječenja PSS-a kontradiktorni su. Neka istraživanja povezuju KTB i KTM s negativnim ishodima liječenja (povećanim rizikom relapsa bolesti i rehospitalizacija, nižom kvalitetom života, pogoršanjem negativnih simptoma), no druga istraživanja nisu pronašla značajnu povezanost s negativnim ishodima ili su pronašla suprotne rezultate. (6,21)

1.1. Poremećaji iz spektra shizofrenije i drugi psihotični poremećaji

Psihotični poremećaji iz spektra shizofrenije i drugi psihotični poremećaji jesu: shizofrenija, perzistirajući sumanuti poremećaj, shizoafektivni poremećaj, shizotipni poremećaj, akutni psihotični poremećaj, shizofreniformni poremećaj, psihotični poremećaj uzrokovan psihoaktivnim tvarima,

organski sumanuti poremećaj, katatonija te nespecificirani i neorganski psihotični poremećaj (Tablica 1). (22)

Tablica 1. Klasifikacija poremećaja iz spektra shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja, MKB-10, DSM-5 i MKB-11

MKB-10: SHIZOFRENIJA, SHIZOTIPNI I SUMANUTI POREMEĆAJ	**DSM-5: POREMEĆAJI IZ SPEKTRA SHIZOFRENIJE I DRUGI PSIHOTIČNI POREMEĆAJI**	**MKB-11: POREMEĆAJI IZ SPEKTRA SHIZOFRENIJE I OSTALI PRIMARNO PSIHOTIČNI POREMEĆAJI**
Shizofrenija (F20)	Shizofrenija	Shizofrenija
	Shizofreniformni poremećaj	
Shizotipni poremećaj (F21)	Shizotipni poremećaj (ličnost)	Shizotipni poremećaj
Perzistirajući sumanuti poremećaj (F22)	Sumanuti poremećaj	Sumanuti poremećaj
Akutni i prolazni psihotični poremećaji (F23)	Kratkotrajni psihotični poremećaj	Akutni i prolazni psihotični poremećaj
Inducirani sumanuti poremećaj (F24)		*Udružen pod sumanuti poremećaj organski duševni poremećaji*
Shizoafektivni poremećaj (F25)	Shizoafektivni poremećaj	Shizoafektivni poremećaj
Drugi neorganski psihotični poremećaji (F28)	Drugi specificirani poremećaji iz spektra shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja	Ostali primarni psihotični poremećaji
Neodređena neorganska psihoza (F29)	Nespecificirani poremećaji iz spektra shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja	Nespecificirani primarni psihotični poremećaji
	Psihotični poremećaj zbog drugoga zdravstvenog stanja	*Navedeno pod organski duševni poremećaji*
	Psihotični poremećaj prouzročen psihoaktivnom tvari/lijekom	*Navedeno pod duševni poremećaji uzrokovani uporabom psihoaktivnih tvari*

Psihotični poremećaji iz spektra shizofrenije (PSS-a) karakterizirani su iskrivljenim osjećajem stvarnosti, a definirani su abnormalnostima u jednoj ili više od navedenih pet domena: sumanutosti, halucinacije, dezorganizirano ponašanje (govor), jako dezorganizirano ili abnormalno motoričko ponašanje (uključujući katatoniju) i negativni simptomi. Kognitivni poremećaj i poremećaj

raspoloženja (manični i depresivni simptomi) također čine dimenzije simptoma u psihotičnim poremećajima. (23)

Koncept PSS-a zasnovan je na zapažanjima koja ukazuju na prisutnost različitih poremećaja među biološkim srodnicima pojedinaca sa shizofrenijom. (24) Ova su zapažanja potkrijepljena epidemiološkim i obiteljskim istraživanjima koja pokazuju međusobna preklapanja genetske podloge shizofrenije i ostalih povezanih sindroma PSS-a. (23) Nepostojanje kvalitativnih razlika psihopatologije, etiologije, liječenja i ishoda liječenja među oboljelima od PSS-a dobro je potkrijepljeno podatcima iz literature. (25) Trenutno prevladava mišljenje da niti jedan psihotični simptom nije „patognomoničan“, tj. specifičan za određeni psihotični poremećaj. (23) Pojmu *poremećaji iz spektra shizofrenije i drugi psihotični poremećaji* daje se prednost u odnosu na druge pojmove, kao što je na primjer *psihotični poremećaj*, jer psihotični simptomi nisu isključivi za psihotične poremećaje, dok se negativni simptomi ne smatraju uvijek dijelom psihoze iako su vrlo relevantni u PSS-u. (26) Psihotični su poremećaji sindromi, kao i svi drugi psihički poremećaji, definirani strukturom simptoma određenoga trajanja. Možemo reći da je psihoza klinički sindrom, a ne nozološki entitet. (27)

Varijacije u tijeku, trajanju i težini PSS-a značajne su. Trajanje poremećaja iz PSS-a kreće se od kratkotrajnoga psihotičnog poremećaja mjerenog u danima do kronične bolesti kao što je shizofrenija koja traje desetljećima. Pojava bolesti može biti postupna, s jasnom fazom prodromalnih simptoma uključujući npr. simptome depresije i anksioznosti te pad svakodnevnoga funkcioniranja, ili iznenadna s brzim pomakom u psihozu. Slične varijacije vrijede i za oporavak koji je raspona od brzog oporavka s povratkom na premorbidne razine funkcioniranja do trajne prisutnosti simptoma koji značajno utječu na funkcionalnost oboljelih i njihov svakodnevni osobni, obiteljski te profesionalni život. Prema rezultatima nedavne metaanalize, 38 % osoba s prvom epizodom psihoze (PEP-om) i nakon prosječno sedam godina praćenja ima odsustvo simptoma i dobru razinu funkcioniranja. (28) Međutim, značajni udio pojedinaca s PEP-om ima ponavljajuće epizode s nepovoljnim posljedicama na sposobnost postizanja ciljeva u životu i tjelesnom zdravlju.

Poremećaji iz spektra shizofrenije (PSS) spadaju u teške psihičke poremećaje (od engl. *severe mental illnes)* prema subjektivnom iskustvu pojedinaca, poremećaju osobnog i socijalnog funkcioniranja, ali i preuranjenoj smrtnosti u odnosu na opću populaciju te ekonomskim troškovima za pojedinca i društvo općenito. Prema studiji globalnog opterećenja bolestima procjenjuje se da shizofrenija, kao najčešći psihotični poremećaj, značajno pridonosi zdravstvenom opterećenju, mjereno izgubljenim godinama života zbog invalidnosti (DALY od engl. *disability-adjusted life years*) u čiji izračun ulaze

izgubljene godine života zbog prijevremenog umiranja i godine onesposobljenosti zbog bolesti. Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije za ukupno opterećenje bolestima u Hrvatskoj, mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja na trećem su mjestu vodećih skupina, iza kardiovaskularnih i malignih bolesti, s udjelom od 11,7 %. Shizofrenija je vodeća bolest prema broju korištenih dana bolničkoga liječenja u Republici Hrvatskoj u 2016. godini s udjelom od 28,2 % te predstavlja značajan teret za sustav zdravstvene zaštite. (29)

1.2. Klasifikacija poremećaja iz spektra shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja

Dijagnozu PSS-a u kliničkoj praksi postavljamo na temelju simptoma i kriterija definiranih u važećim klasifikacijama. Najznačajnije su dvije klasifikacije: Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB) i njezin sastavni dio Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja, Klinički opisi i dijagnostičke smjernice - Deseta revizija (MKB-10) Svjetske zdravstvene organizacije te Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje (od engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; DSM-5) Američkoga psihijatrijskog društva. (30,31) U Hrvatskoj je od 1993. godine u uporabi službena klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije MKB-10, dok se DSM-5 uglavnom koristi u znanstvenoistraživačkom radu. Jedanaesta je revizija Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-11) nakon usvajanja na skupštini Svjetske zdravstvene organizacije, 25. svibnja 2019. godine, dostupna za uvođenje u kliničku praksu, a trebala bi stupiti na snagu 1. siječnja 2022. godine. Engleska je verzija MKB-11 dostupna na internetskoj stranici Svjetske zdravstvene organizacije (https://icd.who.int/en).

Psihotični poremećaji iz spektra shizofrenije (PSS) opisani su kao skupina dijagnoza koja je definirana abnormalnostima u jednoj ili više od navedenih pet domena: sumanutosti, halucinacije, dezorganizirano ponašanje (govor), jako dezorganizirano ili abnormalno motoričko ponašanje (uključujući katatoniju) i negativne simptome.
Zamjerke su trenutno važećoj MKB-10 da je opisna, neprecizna i neprikladna za znanstvena istraživanja, dok je DSM-5 klasifikacijski sustav posvećen prepoznavanju simptoma koji su lako mjerljivi, prepoznatljivi, a ključni za postavljenje dijagnoze nekog psihičkog poremećaja. U MKB-10 važeće je načelo patognomičnost simptoma, dok DSM-5 prepoznaje jednostavne lako mjerljive simptome i kriterije koje može pobrojiti i manje iskusni ocjenjivač. Tijekom procesa izrade MKB-11 autori su nastojali usuglasiti dijagnostičke kriterije s onima u DSM-5 kako bi olakšali komunikaciju među stručnjacima iz različitih zemalja. (32) Ipak, i dalje su ostale određene razlike koje su opisane u Tablica 1.

Psihotični su poremećaji iz spektra shizofrenije u MKB-10 klasifikaciji opisani u poglavlju „Shizofrenija, shizotipni i sumanuti poremećaj“ (šifre F20 - F29). (31) To je poglavlje u MKB-11 preimenovano u „Poremećaji iz spektra shizofrenije i ostali primarno psihotični poremećaji“ (kodovi 6A2-), dok je u DSM-5 naziv „Poremećaji iz spektra shizofrenije i drugi psihotični poremećaji“. (30,33) Uvođenjem pojma *primarni* psihotični poremećaji u MKB-11 autori su nastojali jasno označiti psihotične procese kao temeljno obilježje ovih poremećaja, za razliku od psihotičnih simptoma koji se mogu pojaviti u sklopu ostalih poremećaja (npr. afektivnih poremećaja). Ujedno su PPS htjeli razgraničiti od *sekundarnih psihotičnih poremećaja uzrokovanih psihoaktivnim tvarima/lijekovima* i od *sekundarnih psihotičnih sindroma uzrokovanih drugim zdravstvenim stanjem*, koji su u MKB-11 svrstani u zasebna poglavlja. (33) U DSM-5 i MKB-11 također je uveden novi pojam *spektar shizofrenije*. (30) Uvođenje ovog pojma odražava trend dimenzionalnoga pristupa psihotičnim poremećajima. Također, oba klasifikacijska sustava, za razliku od MKB-10, donose i preporuku dimenzionalnog ocjenjivanja simptoma u skladu s trenutnim dokazima, s ciljem boljeg opisa kliničke slike, usklađenosti s pristupom temeljenom na oporavku te učinkovitijeg bilježenja promjena tijekom vremena. (34,35) Zbog kliničkoga tijeka PSS-a koji je izrazito vremenski varijabilan (trajanje pojedinih epizoda, učestalost epizoda, vremenska duljina među pojedinim epizodama), a s ciljem što točnijeg opisa pojedinoga bolesnika u MKB-11, kao i u DSM-5, uvedene su dvije vrste odrednica. Prva je odrednica tijeka za čiju je procjenu potrebno vrijeme praćenja od najmanje godine dana i može biti: prva epizoda, višestruke epizode. Druga je odrednica težine bolesti koja se odnosi na trenutno stanje bolesti i može biti: akutna epizoda, parcijalna ili potpuna remisija. Razlike između MKB-10 i MKB-11 navedene su u Tablica 1, dok su specifične promjene po potkategorijama opisane u odgovarajućim poglavljima.

1.3. Shizofrenija

Shizofrenija je težak i često značajno onesposobljavajući psihički poremećaj koji pretežito nastaje u kasnoj adolescenciji ili mlađoj odrasloj dobi. (Slika 1) Iako se o shizofreniji često govori kao da je riječ o jednoj bolesti, ona vjerojatno obuhvaća skupinu poremećaja heterogene i nejasne etiologije. Sam termin *shizofrenija* uključuje bolesnike čije kliničke prezentacije, odgovor na liječenje i tijek bolesti značajno variraju, stoga se ponekad naziva sindromom kao skupinom shizofrenija, ili kao u DSM-5 *poremećajem iz spektra shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja*. Danas važeće dijagnostičke klasifikacije (DSM-5 i MKB-10) donose relativno jasne odrednice koji zadovoljavaju kriterije dobre kliničke prakse u dijagnostici ili potencijalnim istraživanjima. (22) Osnovne simptome shizofrenije dijelimo u pet glavnih domena: pozitivnu, negativnu, afektivnu, agresivnu i

neurokognitivnu. Znakovi i simptomi su promjenjivi i uključuju promjene u percepciji, emocijama, kogniciji, mišljenju i ponašanju. Simptome shizofrenije čine psihotični simptomi: pozitivni (halucinacije, sumanutosti), negativni (nedostatak nagona i socijalno povlačenje) i kognitivni simptomi te izrazito oštećenje socijalnoga, profesionalnog i obiteljskog funkcioniranja. Do danas nema objektivnih neurobioloških markera tako da je shizofrenija bolest koja se dijagnosticira temeljem dogovorenih kriterija i simptoma. Klinička je prezentacija različita kod pojedinih bolesnika i tijekom vremena, ali učinak je bolesti uvijek ozbiljan i najčešće dugotrajan. Postoje značajne razlike među spolovima kada je riječ o dobi početka bolesti, premorbidnom funkcioniranju, psihopatologiji, tijeku bolesti, odgovoru na liječenje te neželjenim događajima. Najčešće se dijagnosticira u dobi od 25. do 35. godine života pojavom PEP-a. Kod muškaraca se javlja nešto ranije, s vrhuncem pojavnosti između 15. i 25., a kod žena od 25. do 35. godine života. Pojavnost shizofrenije prije 10. i nakon 60. godine života izrazito je rijetka. Bolest traje cijeli život i pogađa osobe iz svih društvenih slojeva. Brojni dokazi ukazuju da patogeneza započinje rano u neurorazvoju. (36) Pojava bolesti velik je izazov za oboljelu osobu i njezine najbliže te je jedna od ekonomski najskupljih bolesti za društvo općenito. Unatoč relativno niskoj prevalenciji, shizofrenija značajno pridonosi ekonomskom teretu društva te se prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije nalazi u prvih deset bolesti prema ukupnom trošku. (37) Štoviše, oboljeli i njihove obitelji često su izloženi lošoj socijalnoj skrbi i stigmi zbog rasprostranjenoga neznanja i zabluda o ovom poremećaju.

1.3.1. Epidemiologija

Podatci o incidenciji i prevalenciji shizofrenije značajno variraju ovisno o zemljopisnim, sociokulturnim te spolnim razlikama. Shizofrenija je duševni poremećaj s relativno niskom prevalencijom za koju se procjenjuje da tijekom života u općoj populaciji iznosi 0,6 - 1,9 %. Najdetaljnija studija prevalencije shizofrenije provedena je u Finskoj i ustanovila je stopu od 0,87 %. (38) Prema podatcima, dobno standardizirana trenutna prevalencija (od engl. *age-standardized point prevalence*) shizofrenije u 2016. godini iznosila je 0,28 % (95 % interval pouzdanosti (IP) 0,24 - 0,31). Također je zamjetan globalni porast prevalencije s 13,1 (95 % IP 11,6 - 14,8) milijuna slučajeva u 1990. godini na 20,9 (95 % IP 18,5 - 23,4) milijuna u 2016. godini. Rezultati istraživanja „Globalno opterećenje bolestima" pokazuju da shizofrenija pridonosi s 13,4 (95 % IP 9,9 - 16,7) milijuna godina života s invalidnošću u ukupnom globalnom opterećenju bolestima. (39) U Republici Hrvatskoj prema podatcima za 2017. godinu ovaj doprinos iznosi 1,8 % (95 % IP 1,36 - 2,39) od ukupnih godina života s invalidnošću. Shizofrenija je 1,44 puta učestalija u muškaraca (40) te 1,41 puta učestalija u migranata i etničkih manjina. (41) Učestalost također varira ovisno o urbaniziranosti prebivališta, ekonomskom statusu i zemljopisnoj širini. Prema dostupnim istraživanjima razina urbaniziranosti

povezana je s povećanim rizikom obolijevanja od shizofrenije i drugih neafektivnih psihoza. Utjecaj nepovoljnih socijalnih okolnosti na rizik nastanka psihoze, indiciranih zemljopisnim čimbenicima kao što su gustoća naseljenosti, socijalna fragmentacija i deprivacija, objašnjen je zbunjujućim učinkom ili modificirajućim čimbenicima na individualnoj razini (upotrebom kanabisa, socijalnim problemima, isključenošću i diskriminacijom). (42) Stope prevalencije zemljopisno se razlikuju i do pet puta. (43)

1.3.2. Etiologija i patogeneza

Etiologija shizofrenije kao ni ostalih PSS-a nije poznata i predstavlja jedan od najvećih izazova psihijatrije. Kao što je shizofrenija heterogeni poremećaj (ili skup poremećaja), složene su i etiološke hipoteze i patofiziološki modeli kojima se pokušava objasniti. Smatra se multifaktorijalno uzrokovanom bolešću ili grupom bolesti u čijem nastanku i razvoju sudjeluju različiti biološki, psihološki i socijalni čimbenici. S obzirom na heterogenost kliničke slike, tijeka bolesti i ishoda liječenja, istraživanje etiologije ovoga sindroma prilično je složeno, i vrlo vjerojatno odražava interakcije između specifične vulnerabilnosti (dijateze) i različitih stresnih zbivanja: biologijskih (tjelesna trauma, tjelesna bolest, različiti infektivni čimbenici tijekom ranog razvoja) ili psiholoških (psihotrauma, zlostavljanje, gubitak bliske osobe ili sigurnosti). U skladu s biopsihosocijalnim konceptom možemo podijeliti etiologiju shizofrenije na biološku, psihološku i socijalnu.

1.3.2.1. Genetske i epigenetske teorije

U posljednjem desetljeću nove molekularne, tehnološke i statističke metode te napori uloženi u genetska istraživanja doveli su do novih otkrića koja ulijevaju optimizam u otkrivanju biološke podloge shizofrenije. Danas se smatra kako je shizofrenija složeni poligenski poremećaj za čiji nastanak ne postoji jedan gen i koji ne slijedi Mendelov način nasljeđivanja. (44) Nasljednu komponentu shizofrenije zamijetio je već i Bleuler (1911.), a potvrđena je brojnim obiteljskim istraživanjima, istraživanjima posvojenja te istraživanjima blizanaca, ali i istraživanjima usmjerenima na jedan ili više genskih polimorfizama. Obiteljskim studijama dokazan je i do 10 puta veći rizik za obolijevanja među rođacima u prvom koljenu nego u općoj populaciji. Ujedno je u obiteljima u kojima se pojavljuje shizofrenija zamijećena povećana učestalost i ostalih PSS-a. Shizofrenija se smatra visoko nasljednim poremećajem u kojem je oko 79 % varijacija fenotipa uvjetovano genetskim čimbenicima. (45) Studije blizanaca (od engl. *twin studies*) također su potvrdile ulogu nasljeđa u razvoju shizofrenije. Utvrđeno je kako među jednojajčanim blizancima postoji podudarnost za obolijevanje od 44 %, dok u dvojajčanih blizanaca ona iznosi oko 17 %. Životna prevalencija

shizofrenije, koja raste od 1 % u općoj populaciji do 44 % u jednojajčanih blizanaca, jasno govori u prilog nasljeđivanju genetske predispozicije. (44) Slične zaključke pronašla su i istraživanja koja su dokumentirala veću pojavnost PSS-a u posvojene djece roditelja oboljelih od shizofrenije, dok istraživanja provedena na djeci zdravih roditelja posvojenih u obitelji u kojima je jedan od roditelja obolio od shizofrenije nisu pronašle povećan rizik obolijevanja. (44) Ipak, prevalencija od 44 % u jednojajčanih blizanaca, koji su genetski identični, govori u prilog da nasljedna komponenta, iako vrlo važna, nije jedini čimbenik, odnosno da je shizofrenija uzrokovana utjecajem mnogih gena, ali i različitih okolišnih stresora i psihosocijalnih čimbenika. (46)

Epidemiološke studije također su nam ponudile uvid u brojne okolišne čimbenike koji u interakciji s genetskom predispozicijom mogu pridonijeti riziku pojave shizofrenije. Kao što je već prethodno spomenuto, shizofrenija je učestalija u urbanim i razvijenijim područjima, kao i u migrantskim zajednicama. (41,43) Pronađena je pozitivna povezanost sa sezonom rođenja, naime opažen je povećani rizik obolijevanja u osoba rođenih zimi ili u rano proljeće. Također je utvrđena povezanost prenatalne izloženosti infekciji (npr. gripi) te porođajnih komplikacija koje uključuju i komplikacije tijekom trudnoće (npr. dijabetes, preeklampsija, abnormalni razvoj fetusa).

Tijekom prošlih desetljeća brojna su genetska istraživanja bila usmjerena u dva pravca: studije povezanosti (od engl. *linkage studies*) i asocijacijske studije (od engl. *genetic association studies*). Istraživanja su se temeljila na analizi utjecaja rijetkih polimorfizama pojedinačnih nukleotida (SNP, od engl. *single-nucleotide polymorphism*), rijetkih varijacija u broju kopija (CNV, od engl. *copy number variations*) kromosomskih aberacija i novonastalih mutacija u oboljelih. (44,47) Studije povezanosti, koje istražuju udruženost pojedinih varijanta gena (alela) s pojavom određene bolesti u nekoj obitelji, istaknule su više zajedničkih genskih lokusa (1q, 6q, 13q, 18, i 22q) povezanih s povećanim rizikom obolijevanja od PSS-a. (44,46) Asocijacijske su studije istraživale gene kandidate ili predispozicijske gene koji kodiraju različite proteine, a pretpostavlja se da su promijenjeni u shizofreniji. Najčešće istraživani geni kandidati vezani su uz: dopaminergički sustav (npr. gen za katehol-O-metil transferazu (COMT), dopaminske receptore (DR): DRD2, DRD3 i DRD4); glutamatni sustav (npr. DAOA od engl. *D-amino acid oxidase activator*, GABRB2 od engl. *Gamma-Aminobutyric Acid Type A Receptor Subunit Beta2*, gen za neuregulin 1 (NRG1 od engl. *Neuregulin 1 gene*)); serotoninergički sustav (npr. HTR2A od engl. *5-Hydroxytryptamine Receptor 2A*, SLC6A4 od engl. *Solute Carrier Family 6 Member 4*, TPH1 od engl. *Tryptophan 5-hydroxylase 1*); imunološki sustav (npr. interleukin 1β). (44,46)

Ipak, rezultati ovih istraživanja pokazali su se vrlo nekonzistentnim i nedostatnim za objašnjenje nasljednosti shizofrenije. Danas se velikim internacionalnim istraživanjima temeljenim na cjelogenomskom pristupu (GWAS od engl. *genome-wide association study*), a koja se smatraju najboljim načinom za istraživanje poligenetskih nasljednih bolesti, pokušavaju premostiti ograničenja prijašnjih istraživanja. GWAS studije dosad su identificirale više od 100 genetskih varijacija u 108 regija genoma (od kojih su 83 bila novopronađena) povezanih s visokim rizikom obolijevanja od shizofrenije. (44,46,48) Najkonzistentniji su rezultati vezani za glavni kompleks tkivne podudarnosti (MHC od engl. *major histocompatibility complex*) smješten na 6. kromosomu, koji bi mogli ponuditi i objašnjenje uloge imunološkoga sustava u razvoju shizofrenije. (44,46,48) Ova su istraživanja pružila snažne dokaze da su shizofrenija i PSS izrazito poligenetske bolesti s genetskom arhitekturom koja se sastoji od niza uobičajenih genetskih varijanata. Dok svaki polimorfizam jednog nukleotida (SNP od engl. *single-nucleotide polymorphism*) nosi samo suptilan porast rizika shizofrenije (omjer izgleda (OI) = 1,1 – 1,2), njihova kombinacija u poligenskom rezultatu rizika (PRS od eng. *polygenic risk score*) pruža snažniji prediktor bolesti. (49) Ukratko, predmolekularna i molekularna genetika nedvojbeno je dokazala da genetsko nasljeđe predstavlja snažan čimbenik rizika za shizofreniju. Za razliku od početnih monogenih i oligogenih modela genetskoga prijenosa, danas postoje dokazi da je genetska arhitektura shizofrenije vrlo složena, heterogena i poligena te da se rizik bolesti sastoji od brojnih uobičajenih genetskih varijanta vrlo malih pojedinačnih učinaka (npr. SNP-ovi) i neuobičajenih, duboko prodirućih varijacija u broju kopija većeg učinka (npr. CNV). (44,46,48)

1.3.2.2. Neurobiološke i neurotransmitorske teorije

Danas je više nego jasno da su PSS-i posljedica složene disfunkcije i deregulacije brojnih povezanih sustava neurotransmitera. Dopaminska hipoteza prema kojoj je osnova nastanka shizofrenije prekomjerno oslobađanje dopamina, jedna je od najstarijih hipoteza te je godinama bila dominantna teorija razvoja shizofrenije, a još je i danas vrlo aktualna. Ova hipoteza počiva na dva zapažanja: kliničkom učinku antipsihotika zasnovanom na afinitetu i blokadi dopaminskih receptora (antipsihotici su većinom antagonisti dopaminskih D2 receptora) te djelovanju dopaminskih agonista i stimulansa (npr. amfetamini, kokain, levodopa) na pogoršanje psihotičnih simptoma u oboljelih, ali i mogućnost razvoja psihotičnih simptoma u prethodno zdravih pojedinaca. (50–52) Tijekom vremena ova se hipoteza temeljem brojnih istraživanja mijenjala i nadopunjavala, a potvrđena je i genetskim istraživanjima. Moderna dopaminska hipoteza povezuje i prepoznaje više puteva (okolišnih, genetskih, neurorazvojnih) koji dovode do konačnoga zajedničkog puta i dopaminergičke hiperaktivnosti u mezostrijatalnom putu (deregulirano povećanje razine presinaptičkoga dopamina koji se oslobađa i u odsutnosti odgovarajućih poticaja) i odgovorna je za pozitivne simptome

shizofrenije te smanjene aktivnosti u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu zbog disfunkcije D1 receptora, odnosno u mezokortikalnom dopaminskom putu što se povezuje s pojavom negativnih i kognitivnih simptoma shizofrenije. (50,53)

Serotoninska hipoteza shizofrenije najstarija je teorija shizofrenije koja datira još iz 1952. godine. Postavljena je na temelju zapažanja da agonisti serotoninskih receptora poput dietilamid lizergične kiseline (LSD), koja je agonist 5-HT2A/2C receptora, mogu svojim djelovanjem uzrokovati psihotične simptome poput psihotičnih simptoma shizofrenije. (50,54) Upravo je na poništenju ovoga mehanizma i konceptualizirana učinkovitost tzv. atipičnih antipsihotika. Do danas je otkriveno 15 podskupina serotoninskih receptora za koje se smatra da imaju važnu ulogu u regulaciji ponašanja, ali i neuromodularni učinak na dopaminski sustav. Većina su antipsihotika ligandi za serotoninske receptore na kojima mogu biti antagonisti, agonisti, parcijalni ili inverzni agonisti te modulacijom serotoninskoga sustava utječu na negativne, kognitivne i afektivne simptome, kao i na ublažavanje ektrapiramidnih nuspojava. (50)

Glutamatna hipoteza posljednjih je godina postala ključna hipoteza u razumijevanju patofiziologije shizofrenije. (50,55) Glutamat je najraširenij i glavni ekscitatorni neurotransmiter središnjega živčanog sustava. Ova je hipoteza posljedica nadopune dopaminske teorije te je prema njoj primarni neurokemijski poremećaj u shizofreniji glutamatni poremećaj, a tek posljedično njemu nastaje dopaminski. Hipoteza predlaže da u razvoju shizofrenije glavnu ulogu ima smanjena glutamatna aktivnost na N-Metil-D-Aspartat (NMDA) receptorima zbog abnormalnosti u razvoju glutamatnih NMDA sinapsa preko kojih glutamat direktno ili indirektno (putem GABA interneurona) utječe na dopaminski sustav i razvoj pozitivnih, ~~tj.~~ negativnih i kognitivnih simptoma shizofrenije. Sama se uloga glutamata u shizofreniji počela istraživati na temelju sljedećih zapažanja. NMDA antagonisti, primjerice fenciklidin (ilegalni spoj halucinogenoga djelovanja), i anestetik ketamin mogu uzrokovati simptome slične shizofreniji (uključujući pozitivne, ali i negativne i kognitivne simptome). Glutamatni sustav regulira oslobađanje dopamina i ima značajnu ulogu u modulaciji drugih neurotransmiterskih sustava. Abnormalnosti glutamatnoga sustava mozga oboljelih od shizofrenije pronađene u postmortalnim studijama.

Prema gabaergičkoj hipotezi NMDA hipofunkcija na GABA interneuronima dovoljna je da uzrokuje kliničku sliku sličnu shizofreniji. (56) GABA je jedan od najvažnijih inhibicijskih neurotransmitorskih sustava u mozgu pa se smatra da smanjena gabaergička aktivnost može imati za posljedicu hiperdopaminergičku aktivnost. Ova je teorija proizišla iz ranih otkrića koja su ukazala na smanjenu koncentraciju GABA u korteksu i smanjenu aktivnost sintetizirajućeg enzima glutamat dekarboksilaze (GAD). (57) Hipoteza je potkrijepljena i proširena životinjskim modelima i

postmortem studijama u kojima je kod nekih bolesnika sa shizofrenijom smanjen broj gabaergičkih neurona u prefrontalnom korteksu, amigdalama i hipokampusu. (58,59) Najkonzistentniji nalaz iz postmortem studija je redukcija GABA sintetizirajućih enzima, mRNA i proteina izoforme 67 enzima deksarboksilaze glutamičke kiseline (GAD_{67}) u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu. (59,60) Udruženi dokazi ukazuju na promjene u presinaptičkoj i postsinaptičkoj komponenti GABA neurotransmisije koja ima važnu ulogu u patofiziologiji shizofrenije. (59,60) Nedavno istraživanje koje je ispitivalo povezanost koncentracije GABA u cerebrospinalnoj tekućini, pronašlo je značajno nižu koncentraciju GABA u oboljelih od PEP-a te povezanost s ukupnom težinom psihotičnih simptoma i lošim rezultatom na testu pozornosti. (61)

1.3.2.3. Imunološka hipoteza

U posljednjem smo desetljeću svjedoci sve većeg interesa za istraživanja koja povezuju PSS i promijenjene imunološke funkcije. (62) Imunološku hipotezu shizofrenije prvi je postavio njemački psihijatar Hermann Lehmann-Facius 1937. godine, a dalje ju je proširio P. R. J. Burch 60.-ih godina prošloga stoljeća. U novije su vrijeme znanstvenici proširili ovu teoriju potaknuti nizom opetovanih nalaza povišenih proupalnih markera u oboljelih od shizofrenije. Ova hipoteza sugerira kako pod određenim uvjetima tijekom ranog razvoja poremećaj imunološkoga sustava, kao što je autoimuna disfunkcija ili infekcije, može dugoročno povećati imunološku reakciju te pridonijeti etiologiji shizofrenije. (63) Različiti dokazi potvrđuju ovu hipotezu. Povišene razine nespecifičnih serumskih markera, poput prostangladina E 2 i C reaktivnoga proteina (CRP), zamijećene su u mnogim istraživanjima oboljelih od PSS-a kao i povišene vrijednosti upalnih citokina poput interleukina 6 (IL-6), interleukina 8 (IL-8) i čimbenika nekroze tumora-alpha (TNF_{α} od engl. *tumor necrosis factor alpha*). Postoje dokazi da oboljeli od shizofrenije imaju imunološke abnormalnosti u krvi, cerebrospinalnoj tekućini i središnjem živčanom sustavu, uključujući broj imunoloških stanica, markere upale, oksidativni stres i titra antitijela. (64) Genetske studije dosljedno upućuju na najjaču povezanost shizofrenije s glavnim područjem MHC-a na kromosomu 6p21.3 - 22.1. (48,65) MHC i shizofrenija povezani su sustavom komplemenata posebice s komplementom 4 (C4), odnosno stvaranjem povećanih razina C4A i C4B u središnjem živčanom sustavu. (Sekar et al., 2016) Kod miševa C4 je zaslužan za postnatalno propadanje sinapse što implicira ulogu C4 u smanjenom broju sinapsa koje su pronađene u bolesnika sa shizofrenijom. (66) S obzirom na jasno utvrđenu ulogu komplementarnoga sustava u sinaptičkom pruningu/obrezivanju, utvrđivanje gena C4 značajno pridonosi hipotezi o važnosti upalnih puteva u PSS-u. (62) Deficit u sustavu komplemenata povezan je s povećanjem bakterijskih i virusnih infekcija te se smatra da upravo disfunkcija komplemenata leži u patogenezi više vrsta zaraznih bolesti. (67)

Dodatni dokazi dolaze iz nacionalnih epidemioloških istraživanja te upućuju na klinička, epidemiološka i genetska preklapanja između shizofrenije i nekih autoimunih bolesti, odnosno povećan rizik nastanka psihoze u obiteljima s autoimunim bolestima, i obrnuto. (68–70) Već je dugo poznato da je prenatalno i perinatalno izlaganje infekciji povezano s povećanim rizikom razvoja shizofrenije. (70,71). Također se zna da prekomjerna aktivacija imunološkoga mehanizma može oštetiti tkiva domaćina pretjeranom produkcijom dušikovoga monoksida i superoksidnog aniona, koji su toksični za zdrave proteine, mitohondrije i deoksiribonukleinske kiseline. Povišene razine proupalnih posrednika također mogu prijeći krvno-moždanu barijeru gdje oštećuju polinezasićene masne neuronske membrane. Osim s etiologijom shizofrenije neravnoteža u imunološkom sustavu povezuje se s relapsom bolesti, lošijim kognitivnim funkcioniranjem, negativnim simptomima, ali i smanjenjem volumena moždanih struktura. (64)

1.3.2.4. Hipoteza dijateza-stres modela

Ovaj je model izvorno formuliran prije više od dvadeset godina, a nedavno ažuriran sugerira da je HHN os (hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda) središnji fiziološki mehanizam koji povezuje stres s pojavom i pogoršanjem simptoma shizofrenije i ostalih PSS-a. Stres, kao prijetnja homeostazi organizma, može biti psihološki ili biološki. Model se oslanja na dokaze koji ukazuju da aktivacija HHN osi preko glukokortikoida može imati značajan učinak na strukture i funkciju mozga. Pokazalo se da glukokortikoidi utječu na funkciju neurona i pojačavaju aktivnost neurotrasmiterskih sustava i puteva koji su uključeni u patofiziologiju PSS-a (npr. povećanje dopamina uzrokovano lučenjem glukokortikoida). Prema Walkeru i suradnicima, nalazi koji potvrđuju ovu hipotezu su sljedeći: 1) povišena bazalna/početna HHN aktivnost (povećana razina kortizola i adrenokortikotropnoga hormona) u oboljelih od PSS-a, posebice u neliječenih bolesnika s PEP-om; 2) učinak antipsihotika na sniženje vrijednosti kortizola; ovo je sniženje izraženije u bolesnika s terapijskim odgovorom; 3) povišena aktivnost HHN osi zbog učinka različitih lijekova i psihoaktivne tvari koji dovode do egzacerbacije ili indukcije psihotičnih simptoma također povisuju i aktivnost HHN osi; 4) bolesti i poremećaji u kojima postoji povišena sekrecija kortizola (npr. Cushingov sindrom), pokazuju povezanost s višim rizikom za psihotične simptome te PSS; 5) glukokortikoidni receptori su „down"-regulirani u osoba sa psihozom što pretpostavlja i smanjenu negativnu povratnu spregu na HHN os; 6) smanjen hipokampalni volumen, jedan od najkonzistentnijih nalaza abnormalnosti mozga u PSS-u, a povezuje se s hiperkortizolemijom; 7) porast bazalne sekrecije kortizola i aktivnosti HHN osi do koje dolazi tijekom adolescencije i rane odrasle dobi (u razdoblju najvećeg rizika razvoja PEP-a); 8)

porast izlučivanja kortizola prethodi PEP-u i može imati prediktivnu vrijednost u osoba pod visokim rizikom. (72,73)

1.3.2.5. Ostale hipoteze

Neurorazvojna hipoteza shizofrenije proizlazi iz bioloških i neuroloških abnormalnosti koje ukazuju na abnormalni neuralni razvoj u oboljelih od shizofrenije. (36,74,75) Prema ovoj teoriji tijekom prenatalnog i perinatalnoga razvoja ili rano tijekom djetinjstva i adolescencije, utjecaj nepovoljnih genetskih i okolišnih čimbenika uzrokuje promjene u strukturi i funkcioniranju mozga koje posljedično uzrokuju shizofreniju. (76–79) Neurodegerativna hipoteza shizofrenije sugerira da je u etiološkoj podlozi shizofrenije neurodegerativni proces s posljedičnim gubitkom živčanih stanica i njihove funkcije. Već je Kraepelin nagađao da je „dementie praecox" posljedica oštećenja moždane kore, ponajviše frontalnog i temporalnoga korteksa. No tek su nedavno dostupni alati za testiranje ove hipoteze. Prva morfološka istraživanja mozga oboljelih od shizofrenije, koja su se provodila i prije ere slikovnih prikaza, nisu pronašla značajne morfološke abnormalnosti u oboljelih od shizofrenije. Napretkom slikovnih prikaza, pojavom kompjutorizirane tomografije (CT) i magnetske rezonancije (MR) došlo je i do napretka u istraživanjima morfologije mozga. Istraživanja su ukazala na proširenje ventrikula, ukupno smanjenje moždanoga volumena, smanjenje amigdala, smanjenje sive tvari u prefrontalnoj regiji, hipokampusu i parahipokampalnom girusu, medijalnoj i superiornoj temporalnoj regiji. (79,80) Danas se zbog istraživanja koja govore u prilog objema teorijama, ali i njihovim nedostacima, predlaže novi teorijski koncept progresivnoga neurorazvojnog poremećaja. (81,82)

1.3.3. Klasifikacija, dijagnostički kriteriji

Dijagnozu shizofrenije postavljamo klinički na temelju opaženih simptoma i znakova u bolesnika. Kriteriji za postavljanje dijagnoze shizofrenije u obje važeće klasifikacije oslanjaju se na tradicionalni kategorijalni dijagnostički pristup. Opći dijagnostički kriteriji za shizofreniju prema MKB-10 klasifikaciji temelje se na Schneiderovim simptomima I. reda te je važeće načelo patognomičnosti. (Tablica 2). Prema ovim kriterijima dijagnoza shizofrenije može se postaviti i na temelju samo jednog simptoma iz kriterija I. reda pa je dovoljna prisutnost samo jednoga simptoma u trajanju od najmanje mjesec dana.

Dijagnostički kriteriji MKB-10 i DSM-5 klasifikacija nisu identični. Razlike su između važećih klasifikacija u vremenskom kriteriju potrebnom za postavljanje dijagnoze shizofrenije (Tablica 2).

Prema MKB-10, a što je zadržano i u MKB-11, simptomi trebaju trajati najmanje mjesec dana, dok DSM-5 zahtijeva trajanje simptoma od najmanje šest mjeseci. Također MKB-10 razlikuje podtipove shizofrenije, dok se podtipovi u DSM-5 klasifikaciji ne upotrebljavaju. Isti je slučaj s predloženom novom klasifikacijom MKB-11. Preporuka je da se u MKB-11, u skladu s DSM-5, izostavi devet podtipova shizofrenije opisanih u MKB-10 (paranoidna, hebefrena, katatona, nediferencirana, postshizofrena depresija, rezidualna, jednostavna (simplex) i nespecificirana shizofrenija). Ova se izmjena objašnjava nedostatkom prediktivne valjanosti i korisnosti u odabiru liječenja. (33) U MKB-10 katatonija je uključena kao jedan od podtipova shizofrenije (katatona shizofrenija) i kao jedan od organskih poremećaja (katatoni organski poremećaj), dok je u DSM-5 i MKB-11 dodana kao nova dijagnostička kategorija čime se uvažava činjenica da se sindrom katatonije može pojaviti zajedno s različitim psihičkim poremećajima. (35) Osim toga u MKB-11, u definiciji shizofrenije, poremećen doživljaj sebe istaknut je uz poremećaje mišljenja, percepcije, kognicije, motivacije i afekta. Kriterij trajanja tegoba od mjesec dana je zadržan, dok za razliku od DSM-5, narušena funkcionalnost nije nužan kriterij. Iako se u MKB-11 više ne naglašava važnost Schneiderovih simptoma I. reda za postavljanje dijagnoze shizofrenije, potrebno je prisustvo dva od osam simptoma, uključujući najmanje jedan glavni simptom kao što su sumanute ideje, nametanje ili oduzimanje misli, halucinacije i poremećaj mišljenja. Također su uvedene oznake vezane za tijek poremećaja kao i za ostale PSS-e. Odrednica tijeka, za čiju je procjenu potrebno vrijeme praćenja od najmanje godinu dana, može biti: prva epizoda, višestruke epizode, kontinuirano. Druga je odrednica težine bolesti koja se odnosi na trenutno stanje bolesti i može biti: akutna epizoda, djelomična ili potpuna remisija.

Tablica 2. Klasifikacija i dijagnostički kriteriji za shizofreniju prema MKB-10, DSM-5, MKB-11

MKB-10
Najmanje jedan jasno izražen simptom iz skupina navedenih pod (1) ili najmanje dva jasno izražena simptoma iz skupina navedenih pod (2) u trajanju od najmanje mjesec dana.
1.
a) jeka, umetanje, oduzimanje ili emitiranje misli
b) sumanute ideje upravljanja, utjecaja ili pasivnosti koje se jasno odnose na tijelo ili kretanje udova ili na specifične misli, postupke ili osjete; sumanuto percipiranje
c) halucinirani glasovi koji komentiraju bolesnikovo ponašanje ili komentiraju o njemu ili pak druge vrste haluciniranih glasova koje potječu iz nekoga dijela tijela
d) trajne sumanute ideje druge vrste, kulturno neprimjerene i sasvim nemoguće, kao npr. o vjerskom ili političkom identitetu, o nadljudskim moćima ili sposobnostima (npr. sposobnost upravljanja meteorološkim pojavama ili komuniciranje s izvanzemaljskim bićima)
2.
e) trajne halucinacije bilo kojeg modaliteta praćene prolaznim ili poluuobličenim sumanutim idejama bez jasnog afektivnoga sadržaja, precijenjenim idejama ili uz uporno svakodnevno javljanje tjednima ili mjesecima
f) prekid misli ili umetanje u tijek misli, što ima kao posljedicu nepovezan ili irelevantan govor ili neologizme
g) katatono ponašanje, kao npr. uzbuđenje, zauzimanje neprirodnoga položaja, „voštana savitljivost“, negativizam, mutizam ili stupor

h) „negativni“ simptomi kao što su izrazita apatija, oskudan govor, tupost ili nesklad emocija što obično uzrokuje socijalno povlačenje i pad socijalne efikasnosti; mora biti jasno da nije riječ o posljedici depresije ili neuroleptičke terapije
i) dosljednja promjena ukupne kvalitete nekih aspekata osobnoga ponašanja koja se izražava kao bitan gubitak interesa, besciljnost, pasivnost, zaokupljenost sobom ili povlačenje iz društva.

DSM-5

A. Dva (ili više) od sljedećih, svaki prisutan značajan dio vremena tijekom jednomjesečnoga razdoblja (ili manje ako su bili uspješno liječeni). Barem jedan mora biti (1), (2) ili (3):

1. sumanutosti
2. halucinacije
3. disocirani govor (npr. učestalo labavljenje asocijacija ili inkoherentnost)
4. izraženo dezorganizirano ili katatono ponašanje.

B. Značajan dio vremena od pojave ove smetnje, razina funkcioniranja u jednom ili više glavnih područja, poput rada, međuljudskih odnosa ili brige o samom sebi, upadljivo je ispod razine postignutoga funkcioniranja prije pojavljivanja (ili ako se javilo u djetinjstvu ili u adolescenciji, ne postiže se očekivana razina međuljudskog, akademskog ili radnog funkcioniranja).

C. Kontinuirani znakovi ove smetnje traju najmanje 6 mjeseci. To šestomjesečno razdoblje mora uključivati najmanje mjesec dana trajanja simptoma (ili kraće, ako su uspješno liječeni) koji zadovoljavaju Kriterije A (tj. Simptomi aktivne faze) i može uključivati i razdoblja prodromalnih ili rezidualnih simptoma. Tijekom prodromalnih ili rezidualnih razdoblja, znakovi poremećaja mogu se manifestirati samo negativnim simptomima ili s dva ili više simptoma navedenih u Kriteriji A koji su prisutni u oslabljenom obliku (npr. čudna vjerovanja, neobična perceptivna iskustva).

D. Shizoafektivni poremećaj i depresivni ili bipolarni poremećaj sa psihotičnim obilježjima isključeni su zato što: 1) nije se javila epizoda velike depresije ili manije istovremeno sa simptomima aktivne faze, ili 2) ako su se tijekom simptoma aktivne faze javile epizode vezane uz raspoloženje, one su bile prisutne manji dio vremena u odnosu na cjelokupno trajanje aktivnih i rezidualnih razdoblja ove bolesti.

E. Ova se smetnja ne može pripisati fiziološkim učincima neke psihoaktivne tvari (npr. neke droge ili nekog lijeka) ili drugoga zdravstvenog stanja.

F. Ako postoji anamneza poremećaja iz spektra autizma ili neki komunikacijski poremećaj s početkom u djetinjstvu, dodatna dijagnoza shizofrenije postavlja se samo ako su prominentne sumanutosti ili halucinacije, uz ostale obavezne simptome za shizofreniju, bile prisutne najmanje mjesec dana (ili kraće, ako je uspješno liječenje).

MKB-11

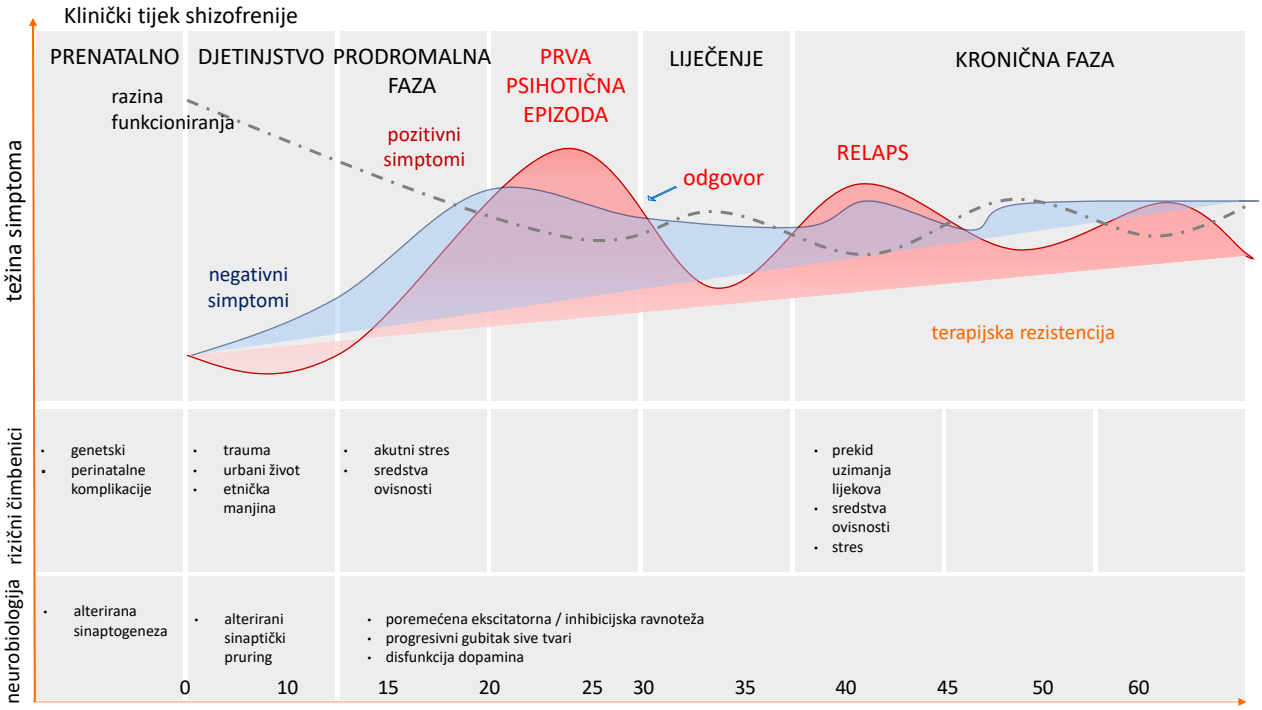
Najmanje dva od sljedećih (jedan mora biti od (a) do (d) većinu vremena tijekom mjesec dana):

a) perzistirajuće sumanutosti
b) perzistirajuće halucinacije
c) dezorganizirano mišljenje
d) sumanute ideje upravljanja, utjecaja ili pasivnosti
e) negativni simptomi
f) izraženo dezorganizirano ponašanje
g) poremećaj psihomotorike (npr. katatoni nemir, agitacija, mutizam, stupor…).

1.3.4. Klinička slika, tijek, ishodi

Kao što je već prethodno napomenuto, klinička prezentacija shizofrenije različita je kod pojedinih bolesnika i tijekom vremena, ali učinak bolesti je gotovo uvijek ozbiljan i najčešće dugotrajan. Ishod liječenja je izrazito heterogen i često nepredvidiv. Osobe koje će oboljeti od shizofrenije (premorbidna faza) tijekom djetinjstva, mogu imati suptilne motoričke i kognitivne deficite, ali ne pokazuju izražena razvojna kašnjenja koja su povezana s nekim drugim neurorazvojnim poremećajima kao što su autizam i intelektualne poteškoće. Početak bolesti, iako često neprepoznat kao takav, naziva se prodromalna faza. (Slika 1) Tijekom kasne adolescencije ili rane odrasle dobi prodromalna faza bolesti često je karakterizirana atenuiranim psihotičnim, negativnim i kognitivnim simptomima te funkcionalnim oštećenjima. U 80 % oboljelih od PEP-a prethode: promjene percepcije, prepsihotičan sadržaj misli (psihotični sadržaj koji nije punoga psihotičnog intenziteta), pad kognitivnog i društvenog funkcioniranja. Navedeni znakovi mogu započeti i trajati i do deset godina prije PEP-a. (83,84) Unatoč prepsihotičnim simptomima oboljeli najčešće ne traže pomoć sve do pojave PEP-a tijekom kasne adolescencije ili rane odrasle dobi. (84) Ovo razdoblje u kojem je bolesnik bio psihotičan, a neliječen, u literaturi se naziva vrijeme neliječene psihoze *(DUP* od engl. *duration of untreated psychosis).* Bolest rjeđe započinje naglo, u nekoliko dana ili tjedana, jasnim, vidljivim i ozbiljnim simptomima.

Dijagnoza shizofrenije postavlja se kada simptomi svojim intenzitetom jasno remete funkcioniranje bolesnika te su dostatni za postavljanje kliničke dijagnoze. Suvremeno liječenje shizofrenije omogućilo je ishod liječenja u rasponu od oporavka do kronične faze u kojoj je neophodna kontinuirana skrb. (85) Iako je i klinički tijek shizofrenije izrazito varijabilan, možemo ga podijeliti u nekoliko faza. Rana faza bolesti karakterizirana je ponavljajućim psihotičnim epizodama s djelomičnim i varijabilnim remisijama između pojedinih psihotičnih epizoda. Funkcionalno propadanje je najizraženije tijekom prvih pet godina od pojave PEP-a, a svaka nova epizoda pridonosi daljnjem invaliditetu. Stabilna faza bolesti karakterizirana je manjom izraženošću pozitivnih simptoma te postepenom dominacijom negativnih i kognitivnih simptoma. Oporavak različitoga stupnja može se pojaviti u bilo kojem stadiju bolesti, a suprotno izvornoj Kraepelinskoj perspektivi, u značajnog udjela oboljelih dolazi do poboljšanja (Slika 1). (85)



Slika 1. Klinički tijek shizofrenije; prilagođeno iz McCutcheon i sur. (2019.) (86)

1.4. Ostali psihotični poremećaji iz spektra shizofrenije

1.4.1. Shizoafektivni poremećaj

Pojam shizoafektivni poremećaj prvi je uveo Jacob Kasanin 1933. godine kako bi opisao skupinu bolesnika sa simptomima shizofrenije i afektivnoga poremećaja. (87) Shizoafektivni poremećaj smatra se sindromom na kontinuumu između shizofrenije i afektivnih poremećaja te se prezentira simptomima obaju poremećaja. (88) MKB-10 određuje ovaj poremećaj kao epizodični poremećaj u kojem su prisutni simptomi shizofrenije i afektivnoga poremećaja unutar iste epizode, najčešće istodobno ili u razmaku od nekoliko dana, ali ne zadovoljavaju kriterije za dijagnosticiranje niti jednog od ovih dvaju poremećaja. Dok po DSM-5 klasifikaciji treba biti velika epizoda vezana uz raspoloženje uz zadovoljene Kriterije A za shizofreniju, Kriteriji B (socijalna disfunkcija) i F (isključenje iz poremećaja spektra autizma ili drugoga komunikacijskoga poremećaja s početkom u djetinjstvu) ne moraju biti zadovoljeni. Kako bi se razlikovao shizoafektivni poremećaj od depresivnoga ili bipolaranoga poremećaja s psihotičnim obilježjima, u nekom trenutku tijekom cjelokupnoga trajanja bolesti, sumanutost ili halucinacije moraju biti prisutne barem dva tjedna. Odrednice se tijeka koriste tek nakon jednogodišnjega trajanja poremećaja. Težina se procjenjuje kvantitativnom procjenom primarnih simptoma psihoze.

Važno je istaknuti da, iako je u važećim klasifikacijama shizoafektivni poremećaj zasebni poremećaj, postoje dugogodišnje kontroverze je li ovaj poremećaj zaseban ili međuporemećaj ili tek odražava nedostatak specifičnosti mnogih kriterija za afektivni i neafektivni psihotični poremećaj. (89) Najviše kontroverzi vezano je uz dijagnostičku stabilnost ovoga poremećaja, izraženih razlika između dijagnostičkih klasifikacijskih sustava, nepostojanja jasnih granica između shizofrenije, shizoafektivnih i afektivnih poremećaja te postojanja zajedničkih neurobioloških čimbenika. (90,91) Iako je karakteriziran isključivo presječnim pristupom, nova MKB-11 klasifikacija donosi znatno preciznije i restriktivnije dijagnostičke kriterije shizoafektivnoga poremećaja. Shizoafektivni se poremećaj prema MKB-11 definira kao stanje u kojem su dijagnostički kriteriji za shizofreniju i afektivnu epizodu zadovoljeni unutar iste epizode bolesti, ili istodobno ili unutar nekoliko dana. Psihotični simptomi i simptomi poremećaja raspoloženja moraju biti prisutni barem četiri tjedna te ih nije moguće objasniti drugim poremećajem. (33) Očekuje se da će ova promjena dovesti do smanjenja učestalosti dijagnosticiranja, uz istovremeno povećanje dijagnostičke stabilnosti. (91) Dijagnostički kriteriji DSM-5 i MKB-10 uglavnom su usuglašeni, s tim da je u DSM-5 dijagnostički kriteriji uzet kao longitudinalna, a ne epizodna dijagnostička kategorija.

1.4.1.1. Epidemiologija i prognoza shizoafektivnoga poremećaja

Istraživanja ukazuju da se shizoafektivni poremećaj vrlo često dijagnosticira u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Između 10 % i 30 % bolesnika zaprimljenih na liječenje radi psihotičnoga poremećaja čine bolesnici sa shizoafektivnim poremećajem. Procijenjena životna prevalencija shizoafektivnoga poremećaja je između 0,5 % i 0,8 %, a bolest obično ima epizodni tijek. (92) Pojava shizoafektivnoga poremećaja češća je u žena nego u muškaraca. Uobičajena dob početka poremećaja je mlađa odrasla dob, iako poremećaj može započeti bilo kada od adolescencije do starije dobi.

S obzirom na definiciju dijagnoze, za bolesnike sa shizoafektivnim poremećajem može se očekivati tijek sličan epizodnom poremećaju raspoloženja, kroničnom tijeku shizofrenije ili neki međuishod. Pretpostavlja se da veća prisutnost simptoma shizofrenije znači lošiju prognozu. U naturalističkim praćenjima nakon jedne godine, oboljeli sa shizoafektivnim poremećajem imali su različite ishode, ovisno o tome jesu li prevladavali afektivni (bolja prognoza) ili simptomi shizofrenije (lošija prognoza). (93) Prediktivni čimbenici dobrog ishoda liječenja su premorbidno funkcioniranje, broj epizoda, trajnost psihotičkih simptoma i stupanj oštećenja kognitivnih funkcija. (93) Unatoč ograničenim podatcima, izravni i neizravni dokazi iz kliničkih ispitivanja podržavaju farmakološke i psihoedukacijske intervencije u liječenju shizoafektivnoga poremećaja. Kod shizoafektivnoga

poremećaja maničnoga tipa dokazi podupiru uporabu antipsihotika druge generacije i stabilizatora raspoloženja. U depresivnom tipu poremećaja kombinacija antipsihotika i antidepresiva vjerojatno je najbolji izbor, ali može se upotrijebiti antipsihotik i stabilizator raspoloženja. (93)

1.4.2. Sumanuti poremećaj

Koncept sumanutoga poremećaja ima dugu povijest. Definicije datiraju još od doba Karla Jaspersa koji je tvrdio da su sumanute ideje često zablude u koje osoba vjeruje s tolikim uvjerenjem da se ne mogu otkloniti bez obzira na iskustvene dokaze i protuargumente te su često bizarne. Prema MKB-10 perzistirajući sumanuti poremećaj uključuje različite poremećaje kod kojih su dugotrajne sumanute ideje jedino ili najočitije kliničko obilježje, a ne mogu se uvrstiti u druge poremećaje. U klasifikacijskoj podskupini perzistirajućega sumanutog poremećaja razlikuju se dva podtipa:

- *Sumanuti poremećaj* karakteriziran razvojem jedne sumanute misli ili skupa sistematiziranih sumanutih ideja koje su obično trajne, a katkad i doživotne. Sadržaj sumanute ideje ili ideja je promjenjiv. Često su persekutorne, hipohondrijske ili grandiozne. Ostali karakteristični psihopatološki fenomeni obično su odsutni, ali se povremeno mogu pojaviti depresivni simptomi te olfaktorne i taktilne halucinacije.
- *Drugi perzistirajući sumanuti poremećaji* kategorija je koja ne zadovoljava kriterije za sumanuti poremećaj. Karakteriziran je kliničkom slikom u kojoj su sumanute ideje ili misli praćene upornim slušnim halucinacijama ili simptomima shizofrenije, a koji nisu dovoljno izraženi da se postavi dijagnoza shizofrenije.

Prema DSM-5 sumanuti se poremećaj dijagnosticira kada sumanute ideje traju najmanje mjesec dana bez prisustva drugih psihotičnih simptoma (Kriteriji A za shizofreniju nikada nisu bili zadovoljeni) (Tablica 2). Halucinacije mogu biti prisutne, ali nisu dominantne i povezane su samo s temom sumanute ideje. Podtipovi su ovisni o središnjoj temi sumanutosti (erotomanski, grandiozni, ljubomorni, proganjajući, somatski, mješoviti, nespecificirani tip). Odrednice tijeka kao i u drugim PSS-ima određuje se tek nakon godine praćenja, a težina se određuje kvantitativnom procjenom primarnih simptoma psihoze. Ovisno o sadržaju može se odrediti jesu li sumanutosti bizarnoga sadržaja ili ne. U MKB-11 perzistirajući sumanuti poremećaj, inducirani sumanuti poremećaj i ostali akutni dominantno sumanuti psihotični poremećaji udruženi su u zajedničku kategoriju *sumanuti poremećaj* s ciljem pojednostavljenja klasifikacije. (33)

1.4.2.1. Epidemiologija, prognoza i liječenje sumanutoga poremećaja

Točna procjena epidemiologije poremećaja otežana je njegovom relativnom rijetkošću, promjenom definicija u novijoj povijesti te činjenicom da ova skupina bolesnika rijetko samoinicijativno traži pomoć. Bez obzira na prethodno, procjenjuje se da je prevalencija stabilna te iznosi oko 0,2 - 0,3 %, a najčešće su sumanutosti proganjajućega tipa. (94)

Dijagnostička stabilnost za sumanuti poremećaj umjerena je i iznosi oko 60 % u dugoročnim praćenjima. (95,96) Najčešća je promjena tijekom vremena razvoj shizofrenije, i u dugoročnim praćenjima iznosi oko 20 %. U prosjeku, opće je funkcioniranje bolje nego u oboljelih od shizofrenije. Remisiju postiže oko trećine bolesnika. Prediktivni su čimbenici kratko trajanje poremećaja prije započinjanja liječenja ili jasno postojanje precipitirajućih čimbenika tijekom razvoja psihoze. (96) U većine oboljelih sa stabilnim sumanutim poremećajem sumanute ideje s vremenom imaju tendenciju slabljenja, ali postoji i grupa bolesnika u kojih je intenzitet sumanutih ideja nepromijenjen godinama. (97) Iako se može pojaviti bilo kada u odrasloj dobi, čini se da je ovo stanje češće u srednjoj životnoj dobi. Učestalost je nešto veća u žena, dok muškarci imaju veću vjerojatnost razvoja sumanutosti proganjajućega tipa. (94)

Sumanuti se poremećaj općenito smatra tvrdokornim za liječenje. Liječenje se provodi primjenom psihoterapije i farmakoterapije. S obzirom na to da većina oboljelih ne dolazi na liječenje samoinicijativno, prvi cilj liječenja je uspostaviti terapijski savez. Većina kliničara smatra antipsihotike terapijom izbora unatoč malom broju kvalitetno provedenih kliničkih istraživanja. (94)

1.4.3. Shizofreniformni poremećaj

Koncept shizofreniformnog poremećaja uveo je 1939. godine Gabriel Langfeldt kako bi opisao psihičko stanje s iznenadnim početkom i povoljnim tijekom povezanim sa simptomima raspoloženja i smetenošću. (94) U važećim klasifikacijama ovaj je poremećaj klasificiran u DSM-5, dok ga nema u MKB-10, a nije predložen za uključivanje u MKB-11. Prema DSM-5 shizofreniformni poremećaj klasificira se kao teški psihički poremećaj sa simptomima istovjetnim simptomima shizofrenije (Kriteriji A) (Tablica 2) te se razlikuje po trajanju: ukupno je trajanje bolesti, uključujući prodromalnu, aktivnu i rezidualnu fazu, najmanje mjesec dana, ali kraće od šest mjeseci (Kriteriji B) (Tablica 2). Za razliku od shizofrenije prodromalni simptomi u shizofreniformnom poremećaju brzo se razvijaju te razdoblje od njihove pojave do kliničke slike, koja zadovoljava kriterije za postavljanje dijagnoze shizofrenije (osim trajanja i deterioracije), traje kraće od šest mjeseci.

1.4.3.1. Epidemiologija, prognoza i liječenje shizofreniformnoga poremećaja

Pretpostavlja se da su incidencija i prevalencija shizofreniformnoga poremećaja u različitim sociokulturnim okruženjima slične onima kod shizofrenije iako trenutno ne postoje podatci o stopi učestalosti ovoga poremećaja. Poremećaj je podjednako distribuiran među spolovima, s vrhuncem pojavnosti u muškaraca između 18. i 24. godine te u žena između 24. i 35. godine života. Sam tijek poremećaja je definiran kriterijem vremena (psihotični poremećaj koji traje više od mjesec dana, a manje od šest mjeseci). Do progresije bolesti u shizofreniju dolazi u 60 - 80 % bolesnika, a što se događa s ostalim bolesnicima nije poznato. Bolesnici se u načelu liječe slično kao i oboljeli od shizofrenije, terapija izbora su antipsihotici. Povoljni prognostički čimbenici za shizofreniformni poremećaj uključuju epizodnu bolest, ponavljajući tijek i obiteljsku anamnezu afektivnoga poremećaja. (94,98)

1.4.4. Akutni i prolazni psihotični poremećaj

Kod ovog poremećaja često postoji brz i nagao početak te se vrlo brzo razvija floridna, akutna klinička slika. Isto tako poremećaj uz terapijsku intervenciju može naglo prestati nakon nekoliko dana ili tjedana bez ikakvih rezidua i posljedica. Obično je prisutan intenzivni stresni događaj koji provocira nastanak ovoga poremećaja. Za razliku od shizofrenije tema sumanutosti u ovom poremećaju često se mijenja. Bolesnici mogu imati emocionalne turbulencije s intenzivnim osjećajem sreće ili ekstaze, ili anksioznosti i razdražljivosti te prateće psihomotorne simptome. (22)

Dijagnoza se postavlja prema kriterijima MKB-10 ili DSM-5 klasifikacije. U DSM-5 klasifikaciji poremećaj se naziva *kratkotrajni psihotični poremećaj* i trajanje mu je ograničeno na mjesec dana, dok je u MKB-10 trajanje ograničeno na tri mjeseca. Prema DSM-5 u ovu se skupinu ubrajaju i postpartalne psihoze, za razliku od MKB-10 gdje se one posebno klasificiraju. U objema klasifikacijama poremećaj se može dodatno okarakterizirati kao psihotični poremećaj bez simptoma shizofrenije, nalik shizofreniji ili sa simptomima shizofrenije. Prema MKB-11 klasifikaciji sadašnji podtipovi, akutni polimorfni psihotični poremećaj i akutni psihotični poremećaj nalik shizofreniji, bit će udruženi u nespecificirani primarni psihotični poremećaj ako poremećaj traje kraće od četiriju tjedana. Ukoliko je vrijeme trajanja dulje, preporuča se postavljenje dijagnoze shizofrenije. Koncept i klinička slika razlikuju se od kratkotrajnoga psihotičnog poremećaja u DSM-5 klasifikaciji koja koristi 4 od 5 kliničkih simptoma, ali ne polimorfne i fluktuirajuće prirode (Tablica 3). (33)

Tablica 3. Akutni i prolazni psihotični poremećaj prema MKB-10 klasifikaciji i kratkotrajni psihotični poremećaj prema DSM-5 klasifikaciji

	MKB-10	DSM-5
Početak	Akutni početak unutar 2 tjedna[a]	Nije specificirano
Simptomi	Polimorfni, shizofreni, dominantne sumanutosti[b]	Sumanutosti, halucinacije, dezorganizirani govor, dezorganizirano ili katatono ponašanje
Trajanje	Kraće od 1 do 3 mjeseca	Od jednog dana do jednog mjeseca s potpunim povratkom na premorbidnu razinu funkcioniranja
Specificirati ako	Akutni stres unutar 2 tjedna	Značajan stres ili porod unutar 4 tjedna
Isključiti	Psihoza inducirana zlouporabom psihoaktivnih tvari, organski poremećaj, manični i depresivni poremećaj	Afektivni poremećaj, psihoza inducirana zlouporabom psihoaktivnih tvari, psihoza zbog drugoga medicinskog stanja, nespecificirani psihotični poremećaj

[a] Akutna epizoda definira se kao promjena iz stanja bez psihotičnih obilježja u jasno psihotično stanje unutar 2 tjedna ili manje. Također je moguće odrediti izrazito nagao početak unutar 48 sati.

[b] Uključuje šest podtipova: „akutni polimorfni psihotični poremećaj bez simptoma shizofrenije ili sa simptomima shizofrenije“, „akutni psihotični poremećaj sličan shizofreniji“, „drugi akutno psihotični poremećaji pretežno sa sumanutošću“, „drugi akutni i prolazni psihotični poremećaji“

1.4.4.1. Epidemiologija, prognoza i liječenje akutnog i prolaznoga psihotičnog poremećaja

Postojeća istraživanja pokazuju da su akutni i prolazni psihotični poremećaj i kratkotrajni psihotični poremećaj rijetki psihički poremećaji koji se češće pojavljuju u žena u ranoj odrasloj dobi. Na češću dijagnosticiranost utječe i stigma od shizofrenije te se ova dijagnoza često koristi kako se ne bi postavila dijagnoza shizofrenije. (99) Daljnji dokazi ukazuju da ovi poremećaji nisu povezani niti s premorbidnim funkcioniranjem niti s karakterističnim predispozicijama.

1.4.5. Shizotipni poremećaj

Shizotipni poremećaj obilježen je ekscentričnim ponašanjem i poremećajem mišljenja koji nalikuje na shizofreniju, no niti u jednom trenutku nisu jasno zadovoljeni kriteriji za shizofreniju. Prema MKB-10 i DSM-5, pervazivni obrazac socijalnih i interpersonalnih deficita obilježen je akutnom nelagodom u bliskim odnosima i smanjenim kapacitetom za njih te kognitivnim ili perceptivnim iskrivljenjima i ekscentričnošću ponašanja, što počinje u ranoj odrasloj dobi i prisutno je u različitim okolnostima, a očituje se kao pet (ili više) od sljedećeg:

- neadekvatan ili hladan afekt
- čudno ponašanje ili vanjski izgled, ekscentričan ili neuobičajen

- siromašni socijalni kontakti, sklonost socijalnom povlačenju
- ideje odnosa (isključujući sumanutosti odnosa)
- čudna uvjerenja ili magična mišljena koja utječu na ponašanje i koja su u neskladu sa supkulturnim pravilima (npr. praznovjerje, vjerovanje u vidovitost, telepatiju ili „šesto osjetilo“; kod djece i adolescenata bizarne fantazije ili zaokupljenosti)
- opsesivne ruminacije bez unutarnjeg otpora, često s dismorfobičnim, seksualnim ili agresivnim sadržajem
- čudno mišljenje i govor (npr. nejasan, okolišan, metaforičan, opširan ili stereotipan), ali bez naglašene inkoherentnosti
- neuobičajena perceptivna iskustva, uključujući tjelesne iluzije, auditivne ili druge halucinacije.

Prevalencija ovoga poremećaja kreće se između 0,9 % i 1,9 %. Poremećaj ima razmjerno stabilan kronični tijek s promjenjivim intenzitetom. Mali će udio oboljelih razviti shizofreniju ili drugi psihotični poremećaj. Poremećaj je vidljiv u djetinjstvu i adolescenciji. Terapija prvog izbora je psihoterapija, a antipsihotici i drugi psihotropni lijekovi primjenjuju se ovisno o težini simptoma.

1.4.6. Ostali psihotični poremećaji

Bitna su obilježja psihotičnoga poremećaja prouzročenog psihoaktivnom tvari/lijekom prominentne sumanutosti i/ili halucinacije (Kriteriji A), za koje se smatra da nastaju kao neposredni fiziološki učinak te tvari/lijeka (Kriteriji B). Psihotični poremećaji prouzročeni psihoaktivnom tvari/lijekom razlikuju se od primarnoga psihotičnog poremećaja na temelju početka, tijeka i drugih čimbenika. Ovaj se poremećaj pojavljuje tijekom ili kratko nakon izloženosti tvari/lijeku ili nakon intoksikacije ili tijekom sindroma sustezanja, a mogu trajati tjednima. Psihotični se poremećaji mogu javiti zbog intoksikacije sljedećim skupinama tvari: alkoholom, kanabisom, halucinogenima, hlapljivim tvarima, sedativima, hipnoticima, stimulansima i drugim ili nepoznatim tvarima. Ujedno se mogu javiti i zbog sindroma sustezanja od sljedećih skupina psihoaktivnih tvari: alkohola, sedativa, hipnotika i anksiolitika te drugih ili nepoznatih psihoaktivnih tvari. Prevalencija psihotičnih poremećaja induciranih psihoaktivnim tvarima/lijekovima u općoj je populaciji nepoznata. Neki podatci upućuju da između 7 % i 25 % osoba s PEP-om ima psihotični poremećaj prouzročen psihoaktivnim tvarima/lijekovima. Početak poremećaja značajno se razlikuje ovisno o vrsti psihoaktivne tvari. (94)

Osnovna su obilježja psihotičnih poremećaja povezanih s općim somatskim stanjem prominentne sumanutosti ili halucinacije za koje je ocijenjeno da su povezane s fiziološkim učincima drugoga zdravstvenog stanja i da se ne mogu bolje objasniti drugim psihičkim poremećajem. Najznačajnija potvrda da su sumanutosti ili halucinacije vezane uz zdravstveno stanje, njihova je vremenska povezanost s početkom ili pogoršanjem toga zdravstvenog stanja. Vrlo je teško odrediti prevalenciju s obzirom na raznolikost zdravstvenih uzročnika. Cjeloživotna prevalencija procijenjena je od 0,21 do 0,54, a veća je u osoba starijih od 65 godina (0,74 %). Zdravstvena stanja koja se najčešće vežu uz psihozu neliječeni su endokrini i metabolički poremećaji ili epilepsija temporalnoga režnja. Psihotični poremećaj povezan s općim somatskim stanjem može biti jednokratno prolazno stanje ili može biti ponavljajuće, ciklički s egzacerbacijama i remisijama osnovnoga zdravstvenog stanja. (94)

1.5. Liječenje shizofrenije i psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije

Rana personalizirana farmakoterapija i psihoterapija PEP-a ključ su dugoročno uspješnoga liječenja shizofrenije, ali i ostalih PSS-a. Samo liječenje treba uključivati načela dobre medicinske prakse: opsežnu procjenu medicinskih, socijalnih i psiholoških obilježja, uključivanje bolesnika i obitelji u odluke o liječenju te pružanje jasnih informacija bolesniku o bolesti i liječenju. Antipsihotici su lijekovi koji su zbog dokazane učinkovitosti u redukciji akutnih simptoma, prevenciji relapsa, smanjenju hospitalizacija i mortaliteta u kliničkim studijama i svakodnevnoj kliničkoj praksi, temelj liječenja psihotičnih simptoma. (100–105) Njihov izbor ovisi o vrsti i intenzitetu psihotičnih simptoma te ostalim specifičnim obilježjima pojedinoga bolesnika, fazi bolesti te profilu antipsihotika. Prekretnica u liječenju PSS-a započinje s otkrićem antipsihotičkog učinka rezerpina i klorpromazina 1950. godine, a rezultiralo je unaprjeđenjem tijeka i ishoda većine velikih psihijatrijskih poremećaja. Otkriće antipsihotika dovelo je do masovnog otpuštanja bolesnika iz psihijatrijskih ustanova, tj. deinstitucionalizacije psihijatrijskih bolesnika i njihove integracije u obitelj i društvo. Liječenje se najčešće provodi ambulantno, a nužne hospitalizacije svedene su na kratkotrajno, vremenski ograničeno bolničko liječenje.

Napretkom farmakologije otkrivene su brojne molekule s antipsihotičkim učinkom koje su dalje unaprijedile liječenje oboljelih od shizofrenije i dovele do značajnog pomaka u samim ciljevima liječenja. Dok je u prošlosti naglasak bio na smanjivanju pozitivnih simptoma i agresije, danas je cilj liječenja prevencija relapsa i oporavak oboljelih. Osim revolucije u liječenju psihotičnih poremećaja, ovi su se lijekovi pokazali i vrlo korisnima u istraživanju patofiziologije shizofrenije i drugih psihoza te su značajno pridonijeli razumijevanju fiziologije i farmakologije središnjega živčanog sustava. Primjerice, otkriće da je antipsihotični učinak klorpromazina povezan s blokadom dopaminskih

receptora, dovelo je do formiranja dopaminske teorije shizofrenije što je bio prvi pokušaj objašnjenja bolesti na temelju poremećaja neurotransmitora, ali više se ne smatra dostatnim za objašnjenje svih njezinih aspekata. S obzirom na to da se izbor lijeka za pojedinoga bolesnika temelji uglavnom na razlikama u štetnim učincima i mogućim razlikama djelotvornosti, noviji su antipsihotici pozicionirani kao prva linija izbora u liječenju PEP-a, shizofrenije te općenito u liječenju PSS-a zbog bolje učinkovitosti na negativne i kognitivne simptome te boljeg profila podnošljivosti. (50,106)

Antipsihotici su lijekovi vrlo različite kemijske strukture i vrlo široke indikacije. Naime, antipsihotici osim antipsihotičkog učinka u užem smislu (učinka na halucinacije i sumanute ideje) imaju i niz drugih učinaka kao što su: sedativni, anksiolitički, antidepresivni, antimanični, stabilizacijski, anitiagresivni, antisuicidalni učinak i druge. Postoji više različitih podjela antipsihotika koje se temelje na kemijskoj strukturi te farmakološkim i kliničkim svojstvima pojedinog antipsihotika. Neke od podjela koje se danas upotrebljavaju:

- prema vremenskom slijedu pojavljivanja
    - prve generacije: *klorpromazin, haloperidol, perfenazin, flufenazin, promazin, levomepromazin, zuklopentiksol*
    - druge generacije: *klozapin, olanzapin, kvetiapin, asenapin, zotepin, risperidon, paliperidon, ziprasidon, iloperidon, lurasidon, sertindol)*
    - treće generacije: *aripiprazol, kariprazin, brekspiprazol*
- prema farmakološkom profilu antipsihotika
    - selektivne antagoniste dopamina: *sulpirid i amisulprid*
    - snažne blokatore DR -a (dopaminski antagonisti): *haloperidol i flufenazin*
    - serotoninsko dopaminske antagoniste (SDA, blokada 5-HT2-receptora prevladava nad blokadom DR-a: *risperidon, paliperidon*
    - multireceptorske antagoniste (MARTA od engl. *multi-acting receptor-targeted antipsychotics*): *klozapin, olanzapin, kvetiapin*
    - dopaminske parcijalne agoniste (DPA): *aripiprazol, kariprazin, brekspiprazol*
- prema afinitetu za dopaminske receptore i kliničkom profilu
    - tipične: *klorpromazin, promazin, haloperidol, flufenazin*
    - atipične: *klozapin, amisulprid, risperidon, olanzapin, paliperidon, kvetiapin, aripiprazol, ziprasidon, lurasidon, kariprazin, iloperidon, asenapin, brekspiprazol.*

Mehanizam djelovanja antipsihotika nije još posve razjašnjen premda se, zahvaljujući napretku medicine te PET (pozitronska emisijska tomografija) i SPECT (jednofotonska emisijska

kompjutorizirana tomografija) studijama, količina znanja o etiologiji pa time i učincima ove skupine lijekova na različite procese u središnjem živčanom sustavu značajno povećala. Mehanizam je djelovanja antipsihotika među najsloženijima farmakološkim mehanizmima kliničke farmakologije. Terapijski i neželjeni učinci antipsihotika povezani su s njihovim djelovanjem na različite tipove receptora. (50) Antipsihotici se međusobno razlikuju prema intenzitetu blokade dopaminskih i drugih receptora, brzini disocijacije s receptora i prema afinitetu spram drugih sustava: serotoninskog, histaminskog, adrenergičkog, kolinergičkog, gabaergičkog i glutamatnog. (50) Učinkovitost liječenja shizofrenije temelji se na smanjenju dopamina u asocijativnom strijatumu, povećanju dopamina u prefrontalnom korteksu, izostanku učinka na dopamin u hipotalamusu i hipofizi te u ventralnom i motornom strijatumu. (50)

Svi antipsihotici ostvaruju učinak na pozitivne simptome sličnim mehanizmom, a to je smanjenje učinka viška dopamina na dopaminske D2 receptore u asocijativnom strijatumu. (50) Antipsihotici se međusobno razlikuju prema intrinzičnoj aktivnosti na D2 receptore, na kojima mogu biti antagonisti ili parcijalni agonisti. Antipsihotici ne blokiraju selektivno D2 receptore samo u strijatumu, već to čine u svim dopaminskim sinapsama što dovodi do neželjenih učinaka. Snažna blokada D2 receptora u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu, gdje je u oboljelih od shizofrenije već smanjeno otpuštanje dopamina, dovodi do daljnjega pogoršanja kognitivnih simptoma. Slično, snažna blokada D2 receptora u motornom strijatumu može uzrokovati ekstrapiramidne nuspojave, a u tubuloinfudibularnom putu hiperprolaktinemiju. Zauzetost oko 65 % D2 receptora antipsihotikom u asocijativnom strijatumu smatra se optimalnom za antipsihotički učinak. Okupiranost receptora veća od 80 % ne dovodi do veće učinkovitosti antipsihotika, već do povećanja nuspojava. Antipsihotici se natječu s endogenim dopaminom za dopaminske receptore, stoga se i njihov učinak razlikuje s obzirom na količinu endogenoga dopamina. Naime, u bolesnika u akutnoj psihotičnoj epizodi dolazi do ekscesivnog oslobađanja dopamina te su potrebne i veće doze antipsihotika, nego u remisiji kada nema hiperdopaminergije. Klasični antipsihotici pokazuju 20 do 30 puta veći afinitet za D2 nego za D3 receptore, dok novi antipsihotici imaju 2 do 3 puta veći afinitet za D3 nego za D2 receptore. Atipični antipsihotici imaju konstantu disocijacije s D2 receptora manju od endogenoga dopamina, što je vrlo bitno jer antipsihotici koji se kraće vrijeme nalaze na D2 receptoru omogućuju djelovanje i endogenoga dopamina te na taj način oponašaju fiziološko funkcioniranje dopaminskih neurona. Upravo zbog brze disocijacije imaju i manje ekstrapiramidnih nuspojava te hiperprolaktinemije (50).

U načinu djelovanja na simptome shizofrenije, osim učinka na D2 receptore, afinitet antipsihotika na ostale receptorske sustave pokazao se vrlo značajan. Serotonin u mozgu ima važnu ulogu u regulaciji

kontrole impulsa, agresije i apetita. Većina su antipsihotika i ligandi za serotoninske receptore, na kojima mogu djelovati kao antagonisti, agonisti i parcijalni ili inverzni agonisti. Modulacija serotoninskoga sustava bitna je za negativne, kognitivne i afektivne simptome te ublažavanje ekstrapiramidnih nuspojava. Učinak na 14 serotoninskih receptora nije u potpunosti razjašnjen. Upravo se prema djelovanju na 5HT2A receptore antipsihotici dijele na antipsihotike prve i druge generacije. U antipsihotika druge generacije blokiranje serotoninskih receptora jače je izraženo od blokiranja dopaminskih receptora. Važna je i selektivnost za određena područja u mozgu te afinitet za druge neurotransmitorske sustave kao što su: noradrenergički, acetilkolinski, histaminski, dopaminski i druge podtipove receptora. (50)

Tijekom primjene antipsihotika mogu se javiti brojne i vrlo različite nuspojave koje predstavljaju značajan problem tijekom liječenja zbog negativnog utjecaja na suradljivost bolesnika te tjelesno zdravlje. Nuspojave antipsihotika najčešće su posljedica mehanizma djelovanja antipsihotika. Dugoročni učinci nuspojava antipsihotika koji se odnose na tjelesno zdravlje, izvor su zabrinutosti, a široko se mogu podijeliti na sljedeće kategorije: kardiometaboličke, endokrine, neuromotorne te ostale nuspojave. Kardiometaboličke nuspojave antipsihotika (povećanje tjelesne težine, metabolički sindrom (MetS)) uzrokovane su djelovanjem na histaminske H1 receptore, D2 dopaminske receptore, blokadu 5HT2C i disregulaciju glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1). (107,108) Povećanje tjelesne težine značajna je nuspojava zbog posredovanja u drugim kardiometaboličkim ishodima kao što su dijabetes melitus tipa 2 (T2DM) i kardiovaskularne bolesti (KVB). Hiperprolaktinemija inducirana antipsihoticima najčešća je endokrina nuspojava. Antipsihotici blokadom dopamina u tubuloinfudinularnom putu uzrokuju smanjenje inhibicije sinteze i povećanoga lučenja prolaktina. Hiperprolaktinemiju najčešće uzrokuju antipsihotici prve generacije te risperidon, paliperidon i amisulprid. U bolesnika hiperprolaktinemija često može biti asimptomatska, ali može izazvati i nuspojave kao što su promjene u menstrualnom ciklusu te seksualne poremećaje (uključujući smanjeni libido, erektilnu disfunkciju, vaginalnu suhoću te poremećaje orgazma) tijekom kratkoročne ili osteopeniju tijekom dugoročne terapije antipsihoticima. Iako mnogi psihoaktivni lijekovi mogu uzrokovati neželjene motoričke simptome (primjerice, antidepresivi valproat i litij mogu inducirati tremor), poremećaji pokreta uzrokovani lijekovima najčešće se povezuju s antipsihoticima, pogotovo s prvom generacijom antipsihotika koji svoj učinak ostvaruju blokadom dopaminskih D2 receptora. Detaljan mehanizam nastanka ekstrapiramidnih nuspojava još uvijek nije u potpunosti poznat, ali se povezuje s blokadom dopamina u nigristrijaltalnom putu. (109) Ekstrapiramidni poremećaji motorike uključuju: akutnu distoniju, akatiziju (subjektivni nemir), parkinsonizam (tremor, rigidnost i bradikineziju), tardivnu diskineziju (abnormalni nevoljni pokreti) te maligni neuroleptički sindrom (rijetka, ali potencijalno smrtonosna komplikacija liječenja antipsihoticima). Ekstrapiramidne su

nuspojave često socijalno stigmatizirajuće i povezane sa smanjenjem kvalitete života, nezadovoljstvom liječenjem te nesuradljivošću. (110) Od ostalih nuspojava važno je izdvojiti povezanost antipsihotika s produljenjem QT intervala, Torsades de Pointes i naglom srčanom smrti.

Klozapin je sintetiziran 1956. godine u Wanderovim laboratorijima u Bernu u Švicarskoj, svega nekoliko godina nakon klorpromazina kao prvog antipsihotika. NICE (od engl. *National Institute for Health and Care Excellence*) kliničke smjernice CG178 „Psihoza i shizofrenija u odraslih: prevencija i liječenje“ iz 2014. godine, odnosno standard kvalitete QS80 iz 2015. godine te Europska medicinska agencija preporučuju započinjanje liječenja klozapinom nakon što bolesnik nije zadovoljavajuće odgovorio na prethodno liječenje s najmanje dvama antipsihoticima zato što je klozapin jedini lijek utvrđene djelotvornosti u terapijski rezistentnoj shizofreniji (TRS-u), ali povišenoga rizika za agranulocitozu. Takva ograničena upotreba omogućava korištenje liječenja klozapinom kao zamjenske mjere nezadovoljavajućeg učinka liječenja PSS-a.

Primjena klozapina u istraživanjima često se koristi kao „surogat“ kod postojanja TRS-a. Brojna su istraživanja tako definirala bolesnike s TRS-om kao one koji su koristili klozapin u posljednjih godinu dana (111) ili one koji su ga uzimali bilo kada tijekom liječenja. (112,113) Pri tome je vrijeme kada je prvi put propisan klozapin, procijenjeno kao vrijeme postavljanja dijagnoze TRS-a. (113) Jedno je istraživanje kao kriterij za TRS definiralo bolesnike koji su preuzeli propisani klozapin u ljekarni (prema bazi podataka) ili koji su bili hospitalizirani nakon što su liječeni s dvjema različitim monoterapijama antipsihoticima. (114) Neki su autori proširili ovu definiciju pa su uveli pojam i ultra-TRS kako bi izdvojili bolesnike koji su rezistentni i na klozapin, pri čemu su takvima smatrali bolesnike koji trenutno uzimaju klozapin i imaju rezultat na Ljestvici pozitivnog i negativnog sindroma (PANSS od engl. *Positive and Negative Symptoms Scale*) ≥ 70. (115) Ovakva definicija korištenja klozapina kao pokazatelja TRS-a ima svoje prednosti, ali i nedostatke. Ona je vrlo lako primjenjiva i precizna budući da se korištenje klozapina može utvrditi iz različitih baza podataka. Klozapin je jedini antipsihotik koji je odobren za liječenje TRS-a te je opravdano smatrati da velika većina pacijenata na klozapinu ima TRS. Međutim, takva definicija može precijeniti stvarnu prevalenciju TRS-a budući da se klozapin primjenjuje i kod osoba koje imaju nedostatni terapijski odgovor na antipsihotike, ekstrapiramidne nuspojave, te također i kod suicidalnih osoba. S druge strane, ne dobivaju sve osobe s TRS-om klozapin, primjerice zbog odbijanja uzimanja klozapina, postojanja kontraindikacija ili odbijanja kontrole leukocita.

1.6. Tjelesno zdravlje oboljelih od psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije

Istodobna ili sekvencijalna pojava različitih patoloških stanja i bolesti više je pravilo nego izuzetak, posebice u oboljelih od psihičkih poremećaja. Poznato je da se psihički poremećaji češće javljaju u pojedinaca s KTB-om, i obrnuto, da je učestalost KTB-a značajno veća u osoba sa psihičkim poremećajima. (116) Do danas u literaturi za pojmove komorbiditet i multimorbiditet nema jednoznačnih definicija, a često se ovi pojmovi koriste i kao sinonimi, ali s različitim specifičnim značenjima. Sam koncept komorbiditeta u medicinu je uveo Alvan Feinstein 1970. godine kako bi označio istovremeno postojanje dviju ili više bolesti, patoloških stanja ili kliničkih entiteta u iste osobe. (117) Koncept je nastao iz potrebe za razumijevanjem učinka različitih bolesti na ishode istraživanja pomakom istraživanja s infektivnih bolesti prema kroničnim bolestima. Prema Feinsteinu (1970.) komorbiditet predstavlja postojanje bilo kojeg patološki relevantnoga fenomena odvojenoga od primarne bolesti koji se javlja istovremeno s primarnom bolešću, pa čak i ako se radi o nekom sekundarnom fenomenu koji ne ispunjava kriterije za bolest *per se*. Prema Valderasu i suradnicima (2009.) pojam komorbiditet označava postojanje dodatne bolesti uz osnovnu bolest, dok se pojam multimorbiditet odnosi na istovremenu prisutnost više bolesti. (118) U ovoj disertaciji pojam *komorbiditet* definirali smo kao istovremeno prisustvo PSS-a i KTB-a u iste osobe bez obzira na vremenski poredak u kojem su se dogodili ili put kauzalnosti koji ih povezuje, dakle, u skladu s definicijom Valderasa i suradnika. Pojam *kronični tjelesni multimorbiditet* (KTM) definirali smo kao istovremenu prisutnost PSS-a i dvaju ili više KTB-a u iste osobe bez obzira na kronološki poredak u kojem su se dogodili ili put kauzalnosti koji ih povezuje.

1.6.1. Preuranjena smrtnost

Više od pola stoljeća medicinska zajednica upoznata je s preranom smrtnošću osoba oboljelih od shizofrenije. (3,4) Već početkom 20. stoljeća Odegard je dokazao značajno povišen rizik smrtnosti u ovoj skupini bolesnika u odnosu na opću populaciju (4), a od tada su ovi rezultati replicirani nebrojeno puta. (119,120) Činjenice govore da je očekivani životni vijek muškaraca oboljelih od PSS-a kraći i do 20 godina, a žena do 15 godina u odnosu na opću populaciju. Unatoč povećanom broju istraživanja vezanih uz ovu temu te napretke u zdravstvu i medicini, posljedice lošega tjelesnog zdravlja oboljelih od shizofrenije nisu se poboljšale. (6,14,105) Štoviše, postoje jasne naznake da se jaz u mortalitetu između oboljelih od shizofrenije i opće populacije povećava. (9,14,15,105) Iako suicid znatnim udjelom pridonosi preuranjenoj smrtnosti (s otprilike 17 % udjela smrtnosti u oboljelih od duševnih poremećaja) (13,19), većina izgubljenih godina života povezana je s lošim tjelesnim zdravljem, posebice s komorbiditetom KTB-a i zaraznih bolesti. (6,16,17,121,122) Razlike u smrtnosti u odnosu

na opću populaciju postoje ovisno o ispitivanoj populaciji: veća razlika u smrtnosti vidljiva je u istraživanjima baziranima na populaciji u sekundarnim zdravstvenim ustanovama, u odnosu na primarne. (123) Nadalje, različite zemlje imaju različite razlike smrtnosti oboljelih u odnosu na opću populaciju (124,125), a različite dobne skupine imaju veće ili manje razlike. (120,126) Bez obzira na ove različitosti, povećan mortalitet potvrđen je u svim istraživanjima. Neka istraživanja, posebice ona koja koriste podatke iz nacionalnih registara, ispitivala su i vremenske trendove preuranjene smrtnosti te su pronašla slične rezultate. Pregledom literature koja je ispitivala preuranjenu smrtnost, prije i nakon 1970. godine, pronađena je jasna tendencija da je razlika smrtnosti nakon 1970. godine bila veća nego prije 1970. godine. (12) Rezultati velikih sustavnih pregleda i metaanaliza nisu pronašli dokaze o smanjenju razlike u smrtnosti između pojedinaca s PSS-om u odnosu na opću populaciju tijekom vremena. (105) Populacijske studije provedene u Finskoj i Danskoj utvrdile su konstantnost omjera smrtnosti oboljelih od PSS-a i opće populacije, odnosno da stope smrtnosti u oboljelih od shizofrenije slijede približno iste trendove kao i opća populacija. (14,105) U usporedbi s općom populacijom, kod osoba sa shizofrenijom opaženo je značajno smanjenje udjela samoubojstava i nezgoda u uzrocima mortaliteta, ali je ovo poboljšanje stope smrtnosti zbog „neprirodnih" uzroka poništeno porastom smrtnosti zbog kroničnih tjelesnih bolesti i poremećaja (i to bolesti kardiovaskularnoga sustava i karcinoma). (14) Globalno postoji konsenzus o neprihvatljivo visokoj smrtnosti oboljelih od PSS-a koja u velikoj mjeri ukazuje na diskriminaciju oboljelih od psihičkih bolesti, što se opravdano može smatrati kršenjem temeljnih ljudskih, tj. prava na zdravlje. (8,120) Važno je napomenuti da je ovaj problem globalan, višeslojan i transdijagnostički te se smatra jednim od najvećih izazova medicine 21. stoljeća. (1)

1.6.2. Kronične tjelesne bolesti i multimorbiditet

Spoznaja o sklonosti osoba s PSS-om raznim tjelesnim bolestima stara je već više od 100 godina, ali unatoč svim dokazima do danas nije došlo do zadovoljavajuće implementacije ove spoznaje u svakodnevnu kliničku praksu. (6) Kao što je već prethodno napomenuto, brojni dokazi upućuju da su upravo KTB, koje je danas moguće prevenirati i/ili učinkovito liječiti, glavni uzrok prerane smrti bolesnika s PSS-om. (6,18) Oko 60 % smrti u oboljelih od PSS-a uzrokovano je KTB-om i zaraznim bolestima od čega najveći udio otpada na kardiovaskularne bolesti (KVB) i malignome povezane s pretilošću. (6). Rezultati recentnih istraživanja ukazuju ne samo na povećanu incidenciju i povećan rizik nastanka KTB-a u osoba s PSS-om, već i na povećanu incidenciju i rizik nastanka KTM-a u usporedbi s općom populacijom. (16,17,127–130) Istraživanje Jonesa i suradnika (2004.) utvrdilo je da 74 % oboljelih od shizofrenije u komorbiditetu ima najmanje jednu KTB, a 50 % ima KTM. (131) U istraživanju provedenom u Republici Hrvatskoj 49,5 % oboljelih od PSS-a bolovalo je i od KTB-

a, dok je njih 22,6 % imalo KTM. (132) Rizik obolijevanja od KVB-a i metaboličkih bolesti povećan je za 1,4 do 2,0 puta u ovoj populaciji u odnosu na opću populaciju. (6) Nadalje, smatra se da 90 % oboljelih od shizofrenije ima najmanje jedan od glavnih metaboličkih rizičnih čimbenika. (133)

Utvrđeni su brojni obrasci povezanosti između psihičkih poremećaja i različitih tjelesnih poremećaja i stanja koja uključuju više organskih sustava. U studiji Kugathasana i suradnika, u bolesnika s PSS-om najčešće opažene kombinacije bolesti bile su sljedeće: neurološko-endokrinološki sustav (28 %), neurološko-respiratorni sustav (25 %) i virusna infekcija-neurološki sustav (25 %). (134) Druga studija otkrila je 52 % više kombinacija pojedinih medicinskih poremećaja kod psihijatrijskih bolesnika nego u općoj populaciji, ali se obrasci multimorbidnosti nisu značajno razlikovali između ovih dviju skupina. (135) Autori su identificirali četiri latentna razreda s multimorbidnošću i nazvali ih „relativno zdravim“, „mišićno-koštanim“, „hipertenzijom i pretilošću“ i „složenom multimorbidnošću“.

Iako su stope učestalosti KTB-a i KTM-a u ovoj populaciji utvrđene u različitim istraživanjima značajno više u odnosu na opću populaciju, smatra se da su i dalje podcijenjene. Kasno otkrivanje i neadekvatno liječenje tjelesnih poremećaja u psihijatrijskih bolesnika općenito su pravilo, a ne iznimka. (136) Posljedica je to niza čimbenika od kojih izdvajamo fragmentaciju zdravstvenoga sustava, povijesnu razdvojenost psihijatrije od tjelesne medicine te globalno prisutnu stigmatizaciju oboljelih od psihičkih poremećaja, a posebice psihotičnih. (1,137,138) U literaturi možemo naći niz dokaza o neadekvatnoj uporabi primarne i sekundarne zaštite oboljelih, čak i u zemljama koje imaju univerzalnu zdravstvenu pokrivenost. (137–139) Stoga je, usprkos povišenoj učestalosti KTB-a, dostupnost i kvaliteta prevencije tjelesnih bolesti i zdravstvene skrbi manja u populaciji oboljelih od PSS-a u odnosu na opću populaciju. Prema podatcima recentnoga istraživanja provedenog u Republici Hrvatskoj, uporaba sekundarne zdravstvene zaštite oboljelih od PSS-a podjednaka je uporabi u općoj populaciji, a značajno manja u odnosu na oboljele od velikoga depresivnog poremećaja i posttraumatskoga stresnog poremećaja. (140) S obzirom na utvrđenu povećanu učestalost KTB-a u ovoj populaciji, podatci ukazuju na neadekvatnu sekundarnu zdravstvenu zaštitu oboljelih od PSS-a. Opisani problem komorbiditeta i multimorbiditeta s PSS-om pogoršava dominantna paradigma medicinske edukacije, organizacija zdravstvene zaštite i kliničkih istraživanja, odnosno fokus samo na jednu bolest ili poremećaj. (141) Kliničke smjernice (142), zdravstveni radnici i istraživači, često zanemaruju složenost ovakvih kliničkih slika (143), posebice kada se radi o komorbiditetu psihičkih i tjelesnih bolesti. (1)

1.6.2.1. Spolne razlike

Spolne razlike u psihopatologiji, životnim navikama, upotrebi općih medicinskih usluga i biološkim karakteristikama mogu rezultirati razlikama u pojavnosti KTB-a ili različitim ishodima liječenja kada se KTB dogodi i dijagnosticira. Muškarci pokazuju više rizičnih ponašanja, kao što su pušenje ili zloporaba alkohola, te češće doživljavaju različite traume. Osim toga, muškarci ranije razvijaju neke KTB-e (144), djelomično zbog načina života, ali i zbog bioloških obilježja koja još nisu u potpunosti opisana i određena. Međutim, mnoge studije ukazuju na povećanu incidenciju KTB-a kod žena i različite obrasce KTM-a između dvaju spolova. (145) Pojedini autori tu povećanu incidenciju u žena objašnjavaju duljim životnim vijekom, lošijim zdravstvenim stanjem, češćom upotrebom zdravstvenih usluga, ali i zbunjujućim učinkom izbora pojedinih KTB-a koji su uključeni u pojedine studije. Žene s PSS-om imaju veći rizik od metaboličkih i endokrinih nuspojava antipsihotičke terapije (146), vjerojatnije je da će razviti pretilost, MetS, KVB i tardivnu diskineziju nakon dugotrajnoga liječenja antipsihoticima. (147) Ukoliko su točne hipoteze o nepovoljnom djelovanju KTM-a na ishode psihijatrijskoga liječenja, razumno je pretpostaviti da bi spol na to mogao imati važan moderacijski učinak. Konačno, razumna je i pretpostavka o postojanju interakcije spola i dobi, odnosno o različitom moderacijskom učinku spola na povezanost KTM-a s ishodima psihijatrijskoga liječenja upravo kod mlađih bolesnica i bolesnika s PSS-om.

1.6.2.2. Kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne bolesti (KVB) glavni su uzrok smrti oboljelih od PSS-a. Jedna od tri smrti u populaciji oboljelih od psihotičnih poremećaja povezanih s KTB-om uzrokovana je KVB-om, a od toga više od pola ishemijskom bolešću srca. (148) Nacionalna studija provedena u Norveškoj pronašla je značajnu poddijagnosticiranost KVB-a prije smrti, uzrokovane KVB-om u pojedinaca sa shizofrenijom (OI = 1,66; 95 % IP 1,39 - 1,98), a posebno je bila izražena u najmlađih dobnih skupina. (149) Jasno je da oboljeli od PSS-a čine populaciju koja ima vrlo visoku stopu ranog i značajnoga kardiovaskularnog rizika (KVR-a). (150) Metaanaliza 92 presječna ili kohortna istraživanja, provedena na više od tri milijuna bolesnika s teškim psihičkim poremećajem i više od 113 milijuna sudionika iz psihički zdrave kontrolne populacije, ukazala je na 59 % veći rizik razvoja KVB-a u populaciji s teškim psihičkim poremećajem. Rizik razvoja KVB-a u odnosu na opću populaciju u oboljelih od shizofrenije povećan je između 1,2 i 3,6 puta (151–153). Prema rezultatima metaanaliza oboljeli od shizofrenije u odnosu na opću populaciju imaju ukupno povećani KVR (RR = 1,53, 95 % IP 1,27 - 1,86). Ukupno povećani KVR uključuje: povećan rizik moždanog udara (do RR = 1,71, 95 % IP 1,19 - 2,46) i srčano zatajenje (RR = 1,81, 95 % IP 1,42 - 2,29), ali ne i koronarnu

bolest srca (RR = 1,20, 95 % IP 0,93 - 1,53). Prema rezultatima recentne metaanalize prevalencija KVB-a u oboljelih od shizofrenije iznosi 11,8 % (95 % IP 7,1 - 19,0, 13 istraživanja, n = 191 982). (154) Pregled povezanosti pojedinih KVB-a i PSS-a prikazan je u Tablici 4.

Tablica 4. Rizik pojave kroničnih tjelesnih bolesti u oboljelih od PSS-a (metaanalize)

Ciljani KTB	**Rezultati**	**Populacija**/uzorak/ ustroj	**Studija**
Kardiovaskularne bolesti	KVB RR = 1,53 (95 % IP 1,27 - 1,86) Srčana bolest RR = 1,20 (95 % IP, 0,93 – 1,53)	422 698 ishoda KVB-a n = 13; zdrave kontrole i oboljeli od shizofrenije N = 3 549 950	Fan i sur., 2013. (155)
	Dugoročne studije KVB OH= 1,95 (95 % IP 1,41 - 2,70)	n = 14	Correll i sur., 2017.
	Srčana bolest OH = 1,59 (95 % IP 1,08 - 2,35)	n = 5	(154)
	Cerebrovaskularne bolesti OH = 1,57 (95 % IP 1,09 - 2,25)	n = 5	
Dijabetes	Prevalencija T2DM = 9,5 % (95 % IP 7,0 - 12,8); RR = 1,82 (95 % IP 1,56– 2,13)	n=25; shizofrenija N=145 718, kontrola N = 4 343 407 N= 4 489 125	Vancampfort i sur., 2015. (156)
Metabolički sindrom	Prevalencija MetS = 32.5 % (95 % IP, 30,1 – 35, 0)	N=77; N = 525 692	Mitchell i sur., 2013. (157)
Cerebrovaskularni inzult	RR=1,71 (95 % IP 1,19 – 2, 46)	n=13 N=3 549 950; 422 698 ishoda KVB-a	Fan i sur., 2013. (155)
Rak	Malo, ali značajno smanjenje RR = 0,90 (95 % IP 0,81 – 0,99)	n=16; shizofrenija N=480 356; 41 999 slučaja karcinoma	Li i sur., 2018. (158)
Kolorektalni	Značajno smanjena incidencija, RR = 0,82 (95 % IP 0,69 – 0,98)		Li i sur., 2018. (158)
Pluća	Značajno povećanje u oboljelih žena RR = 1,12 (95 % IP 1,01 – 1,25)		
Prostata	Značajno smanjena incidencija RR = 0, 55 (95 % IP 0,42 – 0,71)		Zhuo i Triplett, 2018. (159)
Dojka	Značajno povećan rizik u žena RR = 1,31 (95 % IP 1,14 – 1,50; P < .001)		
Autoimune bolesti	OI = 1,43 (95 % IP 1,04–1,95); n = 10	Teški psihički poremećaji	

Ciljani KTB	Rezultati	Populacija/uzorak/ ustroj	Studija
	OI = 1,26 (95 % IP 1,12 – 1,41)	PSS	Cullen i sur., 2019. (160)
Perniciozna anemija	OI = 1,91 (95 % IP 1,29 – 2,84)	PSS	Cullen i sur.,
Bulozni pemfigoid	OI = 1,90 (95 % IP 1,62 – 2,24)		2019.
Psorijaza	OI = 1,70 (95 % IP 1,51 – 1,91)		(160)
Celijakija	OI = 1,53 (95 % IP 1,12 – 2,10)		
Gravesova bolest	OI = 1,33 (95 % IP 1,03 – 1,72)	n=10; shizofrenija N=145 901	
Ankilozirajući spondilitis	OI = 0,72 (95 % IP 0,54 – 0,98)	kontrola N=4 485 088	Euesden i sur.,
Reumatoidni artritis	OI = 0,48 (95 % IP 0,34 – 0,67, p < 0.001)		2015. (161)

Kratice, pokrate i znakovi: KVB = kardiovaskularne bolesti; IP = interval pouzdanosti; RR = relativni rizik; OH = omjer hazarda; OI = omjer izgleda; n = broj uključenih metaanaliza; N = broj ispitanika

Desetljeća istraživanja otkrila su više, ponekad i iznenađujućih mehanizama povezanosti KVB-a i psihičkih poremećaja, upućujući da se ovi poremećaji mogu i međusobno uzrokovati. Međutim, precizne prirode ovih složenih veza nisu u potpunosti razjašnjenje. (162) Vjerojatni mehanizmi, koji dovode do povećanoga rizika razvoja KVB-a u ovoj populaciji, spadaju u sljedeće kategorije: bihevioralni, vezani uz liječenje, biološki, psihološki, genetski i epigenetski. Promjenjivi čimbenici rizika povezani sa životnim stilom, kao što su pušenje, nezdrava prehrana, neaktivnost, sjedilački način života, zlouporaba alkohola i ostalih sredstava ovisnosti, jasno su povezani s povećanim kardiometaboličkim rizikom, ali i s drugim aspektima tjelesnoga zdravlja oboljelih. (6) Smatra se da na povećanje rizika utječe i nedostatak emocionalne i socijalne podrške, siromaštvo te nezadovoljavajuća prevencija i zdravstvena zaštita (8,139,140,149,163–165). Literatura također jasno ukazuje kako unatoč čestim kontaktima s primarnom i sekundarnom zdravstvenom zaštitom, KVB-i su u ovoj populaciji poddijagnosticirani te samim time loše i nezadovoljavajuće liječeni. (149)

Primjena psihotropnih lijekova ima značajan učinak na kardiovaskularni sustav. (6,18) Od svojeg otkrića antipsihotici su zbog dokazane djelotvornosti u prevenciji psihotične epizode temelj farmakološkoga liječenja PSS-a, ali njihova se primjena ovisno o mehanizmu djelovanja razlikuje i prema utjecaju na kardiovaskularni sustav. (18) Druga su skupina psihotropnih lijekova, koja se često primjenjuje u liječenju oboljelih od PSS-a, antidepresivi. Različite skupine antidepresiva mogu također izazvati različite kardiološke nuspojave. (18,166) U literaturi se mogu naći kontradiktorni dokazi povezanosti PSS-a i hipertenzije, kao najučestalijeg KVB-a. Recentno veliko istraživanje na

Tajvanu pronašlo je značajan rizik od hipertenzije u premorbidnoj fazi bolesti u odnosu na kontrolnu skupinu (prilagođeni RR = 1,93; p = 0,001) i ponovilo rezultat dobiven u istraživanju Pérez-Piñar i suradnika. (167,168) Neke studije, kao i prethodno navedene, ukazuju na blago povećanu učestalost hipertenzije u ovoj populaciji, no neke ukazuju na smanjenu učestalost. (169,170) Rezultati nedavnoga sustavnog pregleda ukazuju da rizik nastanka hipertenzije u oboljelih od shizofrenije nije povećan za razliku od oboljelih od bipolarnoga poremećaja. (171) Omjer stopa incidencije kod bipolarnoga poremećaja iznosio je 1,27 (95 % IP 1,15 - 1,40), a ukupni omjer stopa incidencije hipertenzije kod oboljelih od shizofrenije 0,94 (95 % IP 0,75 - 1,14). Međutim, dokazi iz ovih istraživanja jasno ukazuju da oboljeli od shizofrenije ili bipolarnoga poremećaja imaju lošiju skrb o hipertenziji u odnosu na kontrolne skupine. (164,171) Iako su antipsihotici jasno povezani s povećanjem indeksa tjelesne mase (ITM-a) i pretilošću, njihov učinak na povećanje krvnoga tlaka manje je izražen od očekivanoga, što je vjerojatno rezultat blokade alfa-1 receptora koja uzrokuje sniženje krvnoga tlaka. (172) Ipak, oboljeli od shizofrenije češće zadovoljavaju kriterije za hipertenziju u sklopu MetS-a u odnosu na opću populaciju (OI = 1,36, 95 % IP 1,21 - 1,53). (173) Ovaj je rezultat potvrđen u kroničnim fazama bolesti (39,7 %) u oboljelih koji su liječeni antipsihoticima, u PEP-u (30,4 %) i u bolesnika neliječenih antipsihoticima (24,3 %). (174) Povezanost antipsihotika i MetS-a, koji je značajan čimbenik kardiovaskularnoga rizika, dobro je utvrđena. Različiti antidepresivi, ovisno o mehanizmu djelovanja i receptorskomu profilu, također imaju različit utjecaj na krvni tlak. Velafaksin se najčešće povezuje sa značajnim povećanjem krvnoga tlaka. (175) Za mirtazapin je pronađena manja povezanost s hipertenzijom u odnosu na tricikličke antidepresive. (176) Općenito se smatra da stabilizatori raspoloženja, skupina psihotropnih lijekova koja se također koristi u liječenju psihotičnih poremećaja, ne utječu na vrijednosti krvnoga tlaka. (172)

Produljenje QTc intervala s rizikom napredovanja do Torsades de Pointes moguća je opasna nuspojava nekih antipsihotika, tricikličkih antidepresiva i selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina koja može dovest do iznenadne srčane smrti. (18,177) Epidemiološke studije ukazuju na povećan rizik iznenadne srčane smrti koja se također povezuje i s ostalim promjenjivim i nepromjenjivim čimbenicima rizika. Procjenjuje se da se 20 % smrtnosti oboljelih od PSS-a može pripisati iznenadnoj srčanoj smrti koja je povezana s primjenom antipsihotika prve i druge generacije te je ovisna o dozi primijenjenoga antipsihotika. (178) Antidepresivi su također povezani s promjenama bazalne srčane frekvencije. Većina selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina povezana je sa smanjenjem bazalne srčane frekvencije, dok su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina povezani s njezinim povećanjem. Psihofarmaci također mogu utjecati na smanjenje varijabilnosti srčane frekvencije (HRV od engl. *heart rate variability*), a poznato je da je

snižena varijabilnost značajan prediktor kardiovaskularnih događaja. (172,179,180) Potencijalno ozbiljne kardiovaskularne nuspojave klozapina su miokarditis (incidencija tijekom prva dva mjeseca od uvođenja klozapina 0,03 % - 1,00 %) i kardiomiopatija (incidencija od 0,06 % tijekom prve godine liječenja, odnosno 0,12 % tijekom prve dvije godine). (6) Nadalje, neki antipsihotici mogu povećavati rizik od kortikalne venske tromboze ili plućne embolije. Mogući su biološki mehanizmi: pojačana agregacija trombocita, povišena koncentracija antikardiolipinskih antitijela te pogoršanje venske staze. (181)

Iako su uzroci povećanog kardiovaskularnoga rizika složeni i uključuju čimbenike povezane s PSS-om, nepovoljan socioekonomski status, nezdrav životni stil, tjelesna neaktivnost, pušenje i zlouporaba alkohola i ostalih sredstava ovisnosti, metaboličke nuspojave antipsihotika, neadekvatna prevencija te nepravodobno otkrivanje i liječenje KVB-a, neki su od modificirajućih čimbenika rizika s jasnom povezanošću. Sve je više dokaza koji ukazuju na zajedničke patofiziološke značajke PSS-a i KVB-a uključujući disfunkciju HHN osi, mitohondrijsku disfunkciju, perifernu aktivaciju imunološkoga sustava, neuroupalu, oksidativni i nitrosativni stres, kao i zajedničke genetske veze te epigenetske interakcije (182).

Većina rezultata istraživanja kardiovaskularnih rizika u populaciji oboljelih s PEP-om ukazuje na povećan rizik već u ranim fazama bolesti, pa i prije pojave PEP-a, (183) te u bliskih srodnika osoba s psihotičnim poremećajima što ukazuje na mogućnost da psihoza i KVB mogu dijeliti obiteljske faktore rizika (184). Nedavna velika tajvanska populacijska studija utvrdila je u pojedinaca u prodromalnoj fazi psihotičnoga poremećaja povećani rizik hipertenzije ($RR = 1,93$; $p = 0,001$), ostalih srčanih bolesti ($RR = 2,07$; $p < 0,001$) te cerebrovaskularnih bolesti ($RR = 2,96$; $p = 0,001$). (167) Ova bi ranjivost mogla biti posljedica uobičajenih čimbenika rizika koji povezuju KVB i psihozu, poput zajedničke genetske podloge, zajedničkih okolišnih čimbenika i epigenetskih interakcija. Zajedničku genetsku podlogu potvrđuje i recentna literatura o zajedničkim lokusima shizofrenije, teških psihičkih poremećaja i KVB-a. (185,186)

Uz pretpostavljene genetske i metaboličke veze, daljnja povezanost nalazi se u odnosu autonomne disfunkcije razvoja KVB-a. Disfunkcija autonomne živčane funkcije pronađena je u bolesnika u akutnoj i kroničnoj fazi shizofrenije. (187) Uzrok disfunkcije tradicionalno se pripisuje antipsihotičkoj terapiji, ali nedavna su istraživanja utvrdila da je disfunkcija autonomnoga živčanog sustava prisutna i u pojedinaca s PSS-om i u neliječenih bolesnika. (188) Istraživanja su ukazala da su ubrzani rad srca u mirovanju te srčane autonomne promjene čimbenici rizika za smanjenje očekivanoga trajanja života kako u općoj populaciji, tako i u populaciji s KVB-om. (179,180) Osim

toga, smanjena vagalna modulacija povećava rizik smrtnosti nakon infarkta miokarda te je povezana s ozbiljnim ventrikularnim aritmijama. (189,190) Još je Kraepelin 1899. opisao opsežne autonomne promjene u bolesnika sa shizofrenijom, uključujući povećani broj otkucaja srca, promijenjenu zjeničnu funkciju, pojačano znojenje i lučenje sline, kao i promjene temperature. (191) Neliječeni bolesnici u akutnoj epizodi imaju povećani srčani puls i smanjeni HRV u odnosu na zdrave kontrole. (188) Autonomna srčana disfunkcija zamijećena je u akutnih i kroničnih bolesnika oboljelih od PSS -a neovisno o liječenju. (187)

Disregulacija imunološkoga sustava također bi mogla biti razlog zajedničkoga razvoja kardiometaboličkoga sindroma i psihoze. (6) Dokazi upućuju na uključenost oksidativnoga stresa i upale u razvoju PSS-a. (64,192,193) Promjene u oksidativnom stresu ili upali pripisuju se KVB-u i PSS-u. (192) Kronična je upala povezana sa stvaranjem aterosklerotskih plakova, inzulinskom rezistencijom te povećanim kardiovaskularnim rizikom. Citokini stvoreni upalnim procesima uključeni su u razvoj i KVB-a i PSS-a. (194)

1.6.2.3. Debljina

Debljina se u odrasloj populaciji definira kao prekomjerno nakupljanje masnoga tkiva rizičnoga za zdravlje. Debljina je globalno prihvaćena kao važan promjenljiv rizični čimbenik za mnoge kronične bolesti uključujući T2DM, koronarne bolesti srca, dislipidemije, arterijske hipertenzije, moždani udar, apneju u snu, osteoartritis i neke solidne tumore te povećani mortalitet. (195) Od 2000. godine došlo je do povećanja prevalencije debljine u gotovo svim državama Europske unije, pa je u odrasloj populaciji u 2014. godini ona iznosila 16 % (15 % u žena, 11 % u muškaraca). (196) Prema podatcima Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo u Hrvatskoj je s prekomjernom tjelesnom masom i debljinom 57,4 % osoba starijih od 18 godina, od čega prekomjernu tjelesnu masu ima 38,7 % stanovnika Hrvatske, dok debljinu ima njih 18,7 %. (197)

U usporedbi s općom populacijom, oboljeli od shizofrenije u ranim fazama bolesti te prethodno neliječeni imaju značajno povećan rizik prekomjerne tjelesne mase (ITM = 25 – 30 kg/m2), debljine (ITM ≥ 30 kg/m2), ili imaju centralnu debljinu (opseg struka > 102 cm u muškaraca i > 88 cm u žena). (137,198–200) Podatci ukazuju na gotovo dvostruko veću učestalost debljine u oboljelih od shizofrenije u odnosu na opću populaciju (58,5 % vs. 27 %; $p < 0.001$). (200) U populaciji je oboljelih od PSS-a uzrok povećane prevalencije metabolički najopasnijega tipa debljine, centralne debljine, multifaktorijalan. Rizične čimbenike čine psihotropni lijekovi te nezdrav životni stil. (199)

Antipsihotici imaju različit utjecaj na povećanje tjelesne težine (definirano kao najmanje 7 % povećanje tjelesne težine). Druga generacija antipsihotika, posebice olanzapin i klozapin, povezani su s pet puta povećanim rizikom nastanka MetS-a nakon tri godine liječenja. (201) Najveći rizik za porast tjelesne težine zamjetan je primjenom druge generacije antipsihotika, klozapina i olanzapina, a slijede ih kvetiapin, risperidon i paliperidon. (199,202,203) Samo tri lijeka - haloperidol, jedan od najpropisivanijih antipsihotika prve generacije, i dva druge generacije, ziprazidon i lurasidon - nemaju rizik povećanja ITM-a u odnosu na placebo. (203,204) Ipak, ni jedan se antipsihotik ne bi u potpunosti trebao smatrati neutralnim u odnosu na tjelesnu težinu. (5,18,205) Bolesnici koji nisu liječeni antipsihoticima ili oni s PEP-om vulnerabilniji su na povećanje tjelesne težine u odnosu na bolesnike u kroničnim fazama bolesti. (205,206) Antidepresivi, poput amitriptilina i mirtazapina, te stabilizatori raspoloženja, poput litija i valproata, također su povezani s povećanjem tjelesne težine. (18,207,208) Međutim, debljanje je uglavnom umjerenije ili blaže kod antidepresiva i stabilizatora raspoloženja. (18)

Podatci iz kliničkih studija i istraživanja na životinjskim modelima ukazuju na to da su povećan apetit i unos hrane, kao i odgođena signalizacija sitosti, ključne promjene u ponašanju povećanja tjelesne težine/pretilosti inducirane antipsihoticima. (205,209,210) Čini se da je antagonizam na 5HT2C i H1 receptorima uključen u povećanje tjelesne težine izazvano antipsihoticima. Među antipsihoticima, klozapin i olanzapin, koji imaju najveći porast tjelesne težine/rizik od pretilosti, također imaju najveći afinitet prema 5HT2C i H1 receptorima. (18,205,209,210) Ujedno, navedeni antipsihotici utječu i na ekspresiju imunoloških gena i induciraju promjene u serumskoj razini citokina kako bi u konačnici regulirali neuroupalu. Budući da su upalni citokini normalno uključeni u anoreksigene odgovore, pokazalo se da smanjena upala posreduje promjenama u ponašanju hranjenja i drugim metaboličkim parametrima, što rezultira pretilošću. Genetska varijacija proupalnih citokina također je povezana s općom pretilošću i promjenom težine tijekom liječenja antipsihoticima te stoga može biti uključena u farmakogenetiku povećanja tjelesne težine uzrokovanog antipsihoticima. U ovom trenutku preliminarni podatci podržavaju model citokinima posredovanoga povećanja tjelesne težine uzrokovanog antipsihoticima. (211) Zapažanja o značajnim individualnim razlikama u povećanju tjelesne težine, bez obzira na propisane antipsihotike (209), zajedno s rezultatima ispitivanja monozigotskih blizanaca te braće i sestara, sugeriraju da genetski faktori igraju važnu ulogu u povećanju tjelesne težine izazvanoga lijekovima. (212–214) Procjenjuje se da su genetske varijacije odgovorne za 60 % do 80 % povećanja tjelesne težine uzrokovanog antipsihoticima. (215)

1.6.2.4. Metabolički sindrom

Metabolički sindrom (MetS) definiran je kombinacijom abdominalne pretilosti, povišenoga krvnog tlaka, dislipidemijom te poremećenom tolerancijom glukoze. MetS povećava rizik obolijevanja od različitih bolesti, a najznačajnije među njima su T2DM, KVB, bolesti bubrega te karcinomi. (216) Također, osobe koje imaju MetS, imaju i povećani rizik smrti od KVB-a, ali i povećanu razinu ukupne smrtnosti. (217) Predložene su različite definicije MetS-a koje su sve namijenjene jednostavnoj primjeni u kliničkoj praksi i sve dijele slične dijagnostičke pragove. (218) Važno je imati na umu da je MetS heterogeni koncept; hipertenzija, dislipidemija i hiperglikemija vrlo su komorbidne i međusobno povezane, ali se njihove patofiziologije ne moraju nužno preklapati. Međutim, kao prevladavajuće stanje i prediktor KVB-a, dijagnoza MetS-a omogućuje nam prepoznavanje visoko rizične populacije i prevenciju napredovanja glavnih uzroka morbiditeta i smrtnosti. (219) Metaanaliza Vancampforta i suradnika (2013.) u oboljelih je od shizofrenije pokazala značajno veći rizik abdominalne pretilosti (OI = 4,43), hipertenzije (OI = 1,36), niskoga HDL-C (OI = 2,35), hipertrigliceridemije (OI = 2,73) i MetS-a (OI = 2,35). (173) Utvrđeno je da se metabolički poremećaji u oboljelih povećavaju s trajanjem bolesti (163), dobi (220) i brojem psihotičnih epizoda. (221) Podatci u literaturi ukazuju na nešto veću stopu MetS-a u oboljelih od shizoafektivnoga poremećaja u odnosu na oboljele od shizofrenije. (222) Ukupna prevalencija MetS-a iznosi oko 33,4 % (95 % IP 30,8 % - 36,0 %; $p < 0,001$) u bolesnika sa shizofrenijom i 34,6 % (95 % IP 29,3 % - 40,0 %; $p < 0,001$) u bolesnika s ostalim PSS-ima. (221)

Jasni su dokazi utjecaja antipsihotika na nastanak MetS-a, dok su podatci o utjecaju same shizofrenije i dalje kontradiktorni iako zapažanja o povezanosti same shizofrenije i poremećaja metabolizma glukoze datiraju još od prefarmakološkoga doba. Većina recentnih nalaza jasno upućuje na povezanost same psihičke bolesti, posebice shizofrenije, s metaboličkim promjenama. Pokazalo se da su homeostaza glukoze (223), omjer struka i kuka (220) i visceralna masnoća (220) promijenjene od početka bolesti te prije primjene antipsihotika, a metaboličke promjene zamijećene su već i u populaciji visokoga rizika za razvoj psihoze. (163) Značajan broj studija istraživao je utjecaj antipsihotika na metaboličke promjene. Recentna metaanaliza pokazala je da bolesnici liječeni svim antipsihoticima imaju značajno veći rizik MetS-a u odnosu na bolesnike neliječene antipsihoticima. (221) U tom istraživanju rizik MetS-a bio je značajno veći za klozapin i olanzapin u odnosu na druge antipsihotike. Također je utvrđen značajno manji rizik za aripiprazol u odnosu na sve ostale antipsihotike uključujući i antipsihotike prve generacije. (221) Iako su antipsihotici druge generacije jasno povezani i sa značajnim porastom tjelesne težine, neka su istraživanja ukazala na pojavu metaboličkih promjena i u odsustvu povećane tjelesne težine. (224)

Mehanizmi povezanosti povećane prevalencije MetS-a i oboljelih od PSS-a nisu još uvijek u potpunosti razjašnjeni. Uz učinak antipsihotika, istraživanja su jasno ukazala i na važnost životnoga stila i ostalih okolišnih čimbenika, s genetskim čimbenicima ili bez njih, na učestalost MetS-a. (221). Noviji dokazi ukazuju da PSS i MetS dijele patofiziološke značajke, uključujući disfunkciju HHN osi, disfunkciju mitohondrija, neuroupalu, zajedničke genetske veze i epigenetske interakcije. (182,225–227)

1.6.2.5. Šećerna bolest

Sir Henry Maudsley još je 1879. godine zapisao: „Dijabetes je bolest koja se često pokazuje u obiteljima u kojima vlada ludilo.“ Također su još u prošlom stoljeću vodeći istraživači, poput Kraepelina i Bleulera, vodili rasprave treba li promijenjeni energetski metabolizam biti dio kliničke slike shizofrenije. (228) Studije provedene prije otkrića antipsihotika izvještavale su o povećanoj prevalenciji šećerne bolesti tipa 2 (T2DM od engl. *type 2 diabetes mellitus*), poremećenoj toleranciji glukoze i povećanoj inzulinskoj rezistenciji u oboljelih. (229,230) Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća pronalazak i klinička primjena antipsihotika druge generacije, koji imaju značajne metaboličke nuspojave, ponovno je usmjerila fokus istraživanja na komorbiditet T2DM-a i PSS-a. Smatra se da je prevalencija T2DM-a dva puta češća u oboljelih od shizofrenije u odnosu na opću populaciju. (5,231) Oboljeli pojedinci s komorbiditetom ovih dvaju poremećaja imaju tri do četiri puta veći mortalitet u odnosu na opću populaciju. (232) Danska populacijska kohortna studija utvrdila je značajan kumulativni rizik smrti nakon dijagnoze T2DM-a za osobe oboljele od teških psihičkih poremećaja (uglavnom shizofrenije): 15 % mlađih od 50 godina umire u razdoblju od sedam godina od postavljanja dijagnoze. (232) Mlađe osobe sa shizofrenijom, dobi ispod 40 godina, izložene su visokom riziku (233) ranog početka T2DM-a, brzo napredujućeg podtipa s povećanim rizikom mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija. (234–237) Poremećen metabolizam glukoze je učestaliji u oboljelih od shizofrenije neliječenih antipsihoticima u odnosu na zdrave kontrole, a ova povezanost je neovisna o učinku ITM-a i loših zdravstvenih navika. (238–240) Povećana prevalencija dijabetesa, zapažena u rodbine prvoga stupnja oboljelih od shizofrenije, ukazuje na potencijalne genetske veze između shizofrenije i dijabetesa. (241,242) TCF7L2 (od engl. *Transcription Factor 7 Like 2*) i IGF2BP2 (od engl. *insulin like growth factor 2 mRNA binding protein 2*) dva su najrepliciranija povezana gena za T2DM sa shizofrenijom. (243,244) Na primjer, Liu i suradnici proveli su genetsku analizu rizika za T2DM i shizofreniju identificirajući nekoliko 'proteina hub', kao što su GRB2 (od engl. *Growth factor receptor-bound protein 2*) i PLCG1 (od engl. *Phospholipase C Gamma 1*), koji mogu komunicirati s mrežama proteina u oba poremećaja. (245) Asocijacijske

studije, studije genetske povezanosti i analize puteva podržale su zajedničke genetske rizike ovih dvaju poremećaja. (245–247)

Kratko po početku primjene prvog antipsihotika klorpromazina 1952. godine, pojavljuju se prvi izvještaji o povezanosti psihotičnoga poremećaja s dijabetesom i intolerancijom glukoze, a tek početkom primjene druge generacije antipsihotika, započinje sustavnije istraživanje njihove povezanosti. (202,248,249) Rezultati metaanalize Smitha i suradnika (2008.) pokazali su da primjena druge generacije antipsihotika ima veći rizik za dijabetes u odnosu na prvu generaciju. Važno je uzeti u obzir da u ovoj metaanalizi nisu bili uključeni svi noviji antipsihotici (npr. aripirazol, ziprazidon, amisulpirid). (250) Longitudinalne studije ukazale su pak da obje generacije antipsihotika povećavaju rizik za dijabetes, a da druga generacija antipsihotika kao cijela klasa ima značajno manju incidenciju u odnosu na prvu generaciju. (251) Pojedini antipsihotici prve i druge generacije značajno se razlikuju prema riziku za dijabetes. (251–253). Od druge generacije antipsihotika klozapin ima najveći rizik za dijabetes. (252,254) Učinak ovisan o dozi (251) i nekoliko plauzibilnih mehanizama ukazuju na uzročnu vezu antipsihotika i dijabetesa. (247) Antagonizam na centralne i periferne M3, H1 i 5HT2C, ostale serotonergičke i adrenergičke receptore može imati direktan dijabetogeni učinak ili može povećati rizik indirektnim mehanizmima kao što je povećanje tjelesne težine i smanjenje inzulinske osjetljivosti. (247,252,255) Recentna Danska populacijska kohortna studija (2017.) pokazuje da shizofrenija ima vrlo visok endogeni rizik za dijabetes. (256) Prije primjene antipsihotika, oboljeli od shizofrenije imaju tri puta veći rizik za razvoj dijabetesa, a dodatno se povećava 3,6 puta po započinjanju liječenja antipsihoticima. (256) Podatci jasno pokazuju da je dijabetes u oboljelih od shizofrenije povezan i s bolešću i s liječenjem antipsihoticima. Važno je napomenuti da povećani rizik započinje rano, već između 15. i 19. godine života. (256) Štoviše, u spomenutoj je studiji utvrđeno da nema značajne razlike u riziku nastanka dijabetesa između prve i druge generacije antipsihotika. Ujedno je i dokumentirano da se stopa dijabetesa u oboljelih, koji su liječeni različitim antipsihoticima, višestruko povećava uvođenjem klozapina u liječenje. (256)

1.6.2.6. Karcinomi

Povezanost psihičkih poremećaja i rizika za karcinom još uvijek nije jasna. (257) Iako su neka pregledna istraživanja utvrdila da su PSS-i povezani s malim porastom ukupnoga rizika za karcinom, u drugim pregledima je utvrđeno da nema rizika ili da je on smanjen. (158,258–260) Općenito mišljenje je da je rizik za karcinom kod psihijatrijskih bolesnika različit ovisno o različitim tipovima karcinoma i sijelu. Na primjer, u oboljelih od teških psihičkih poremećaja studije su ukazale na povećan rizik raka pluća i dojke, a isti ili sličan rizik kolorektalnoga karcinoma i karcinoma jetre u

odnosu na opću populaciju. (158,259,261) Ujedno je i recentna cijelogenomska asocijacijska studija utvrdila djelomičnu povezanost karcinoma pluća i shizofrenije. (262) Čak su i rezultati smrtnosti povezane s karcinomima u literaturi kontradiktorni. Ipak, najnovija metaanaliza utvrdila je višu standardiziranu stopu smrtnosti od karcinoma 1,40 (95 % IP 1,29 - 1,52; $p < 0,001$), i omjere rizika 1,51 (95 % IP 1,13 - 2,03; $p = 0,006$) u odnosu na opću populaciju. (263)

Moguća objašnjenja niske učestalosti su činjenice: kraći životni vijek (što rezultira smanjenom životnom stopom karcinoma) te niska stopa probira (što za rezultat ima nižu stopu postavljenih dijagnoza i liječenja). (6,137,264) Ujedno su neka istraživanja utvrdila kemoterapijski učinak pojedinih antipsihotika. (265–267) Ipak, za razumijevanje odnosa karcinoma i PSS-a neophodna su daljnja kvalitetnija istraživanja.

1.6.2.7. Kronične respiratorne bolesti

Unatoč spoznaji o visokoj stopi pušenja i debljine u populaciji oboljelih od PSS-a, koji su predisponirajući čimbenici za respiratorne simptome i bolesti, nema mnogo istraživanja iz ovoga područja. Neka su istraživanja prijavila povišenu smrtnost zbog respiratornih bolesti u oboljelih od shizofrenije. (268–270) Iako većina studija nije odredila pojedinačne respiratorne uzroke smrti, čini se da je jedini ponovljeni nalaz povišena smrtnost od upale pluća. (268,269) Prema preglednim studijama prevalencija kroničnih opstruktivnih plućnih bolesti (KOPB) kreće se u rasponu od 22,6 do 31 %. (139) Studija provedena na američkom registru shizofrenih bolesnika pronašla je prevalenciju od 10,2 % za KOPB, emfizem i astmu. (271) Nedavni sustavni pregled utvrdio je povećani rizik KOPB-a u oboljelih od shizofrenije u odnosu na opću populaciju (OR 1,573, 1,439 – 1,720). (272) Nadalje, velika tajvanska nacionalna studija utvrdila je u pojedinaca u prodromalnoj fazi psihotičnoga poremećaja povećani rizik opstruktivne bolesti pluća (RR = 1,50 P = .005) i astme (RR = 1,76, P = .003) u odnosu na kontrolu. (167) Ujedno su rezultati ovog istraživanja otkrili značajnu povezanost KOPB-a i astme s rizikom nastanka shizofrenije. (167) Već su ranije neka istraživanja otkrila povezanost između autoimunih bolesti, posebice astme i KOPB-a i povećanoga rizika shizofrenije. (273,274)

1.6.2.8. Autoimune bolesti

Povezanost imunoloških procesa i psihičkih bolesti zamijećena je stoljećima prije otkrića imunološkoga sustava. Polovinom 20. stoljeća uočena je češća pojava celijakije u pojedinaca oboljelih od shizofrenije u odnosu na opću populaciju te rjeđa učestalost shizofrenije u oboljelih od

reumatoidnog artritisa. (275,276). Većina epidemioloških studija utvrdila je povezanost između određenih autoimunih bolesti i psihotičnih poremećaja. (70,273,277–279) Velika danska populacijska studija pronašla je da se 6 % oboljelih od shizofrenije ujedno liječi i od autoimunih bolesti (70,278). Rezultati danske studije zasnovane na 7704 oboljela od shizofrenije i tajvanskoga populacijskog istraživanja sugeriraju oko 45 % povećanu prevalenciju pojave autoimunih bolesti u ovoj populaciji (273,280). Nadalje, rizik nastanka psihoze nakon dijagnoze autoimune bolesti povećava se za 45 %, a ukoliko se isključi učinak infekcija, rizik se smanjuje na 29 % (70).

Stratificirana je analiza pokazala da postoji ne samo povećan komorbiditet između autoimunih poremećaja i psihoze, već da autoimuni poremećaji povećavaju rizik nastanka psihoze, i obrnuto. (160) Nedavna metaanaliza utvrdila je da dijagnoza autoimune bolesti, koja nije neurološka, povećava rizik dijagnoze PSS-a za 43 %. (160) Uz to, prisustvo shizofrenije povećava životnu prevalenciju autoimunih bolesti. Dvije studije utemeljene na danskom registru utvrdile su povišeni rizik autoimune bolesti za 50-ak % u PSS-u. (278,280) U prilog tome idu i rezultati nedavne metaanalize koji su utvrdili povećan rizik od 55 % u pojedinaca sa shizofrenijom u odnosu na opću populaciju. (160) Povezanost s PSS-om pronađena je za širok spektar autoimunih bolesti. Pregled povezanosti između pojedinih autoimunih bolesti i PSS-a naveden je u Tablici 4. Značajna pozitivna povezanost pronađena je za perniciozu anemiju (OI = 1,91; 95 % IP 1,29 - 2,84), pemfigus (OI = 1,90; 95 % IP 1,62 - 2,24), psorijazu (OI = 1,70; 95 % IP 1,51 - 1,91), celijakiju (OI = 1,53; 95 % IP 1,12 - 2,10) i Gravesovu bolest (OI = 1,33; 95 % IP 1,03 - 1,72), dok je značajna negativna povezanost pronađena za ankilozirajući spondilitis (OI = 0,72; 95 % IP 0,54 - 0,98) i reumatoidni artritis (OI = 0,65; 95 % IP 0,50 - 0,84).

Više je čimbenika predloženo kako bi objasnilo opaženu povezanost između autoimunih poremećaja i PSS-a, uključujući upalu, zajedničku genetsku vulnerabilnost, predispozicijske infekcije i protutijela koja reagiraju na mozak. (69,281) Povećana aktivnost cjelokupnog imunološkog sustava zapažena je i u shizofreniji i autoimunim bolestima. (282) Iako je aktivacija imunološkoga sustava temeljno obilježje svih autoimunih poremećaja, razlike u silaznim molekularnim imunološkim putevima aktiviranima u različitim autoimunim bolestima mogu djelomično objasniti zašto su primijećene značajne povezanosti nekih, ali ne svih, autoimunih poremećaja. Istraživanjima o povezanosti genoma, koja pokazuju da su imunološki regulatorni geni značajno povezani sa shizofrenijom, indiciraju mogućnost zajedničkih genetskih veza između autoimunih poremećaja i psihoza. (48) Uloga zaraznih bolesti u etiologiji shizofrenije i autoimunih bolesti još uvijek nije u potpunosti razjašnjenja. Podatci ukazuju da izloženost zaraznim bolestima povećava rizik nastanka i autoimunih bolesti i shizofrenije. (70,71)

1.6.2.9. Oralno zdravlje

Oboljeli od PSS-a imaju više čimbenika rizika razvoja dentalnih bolesti: zanemarivanje oralne higijene, suha usta zbog upotrebe antikolinergičkih lijekova, pušenje, nezdrava prehrana prezasićena šećerom, ekonomski troškovi, nemotiviranost. (283–285) Dugoročna upotreba antipsihotika uzrokuje nuspojave kao što su suha usta i smanjena salivacija koje su povezane s lošim oralnim zdravljem. (286,287) Postoje dokazi o povezanosti negativnih simptoma i lošeg oralnog zdravlja. (288) Zbog nakupljanja zubnog plaka i kamenca s vremenom se povećava učestalost oralnih poremećaja u bolesnika sa shizofrenijom, poput karijesa, gingivitisa i parodontitisa. Prema rezultatima metaanalize Kiselyja i suradnika (2015.) oboljeli od teških psihičkih poremećaja imaju 2,8 (95 % IP 1,7 - 4,6) veće izglede za gubitak svih zuba u odnosu na opću populaciju. (289) Ovi su rezultati potvrđeni i u novijoj metaanalizi Yanga i suradnika (2018.). Oboljeli od shizofrenije imali su značajno viši ukupan broj karijesa, izgubljenih ili pokvarenih zuba u odnosu na kontrolu. Nasuprot tomu, imali su niži ukupan broj nadomještenih zuba što ukazuje na smanjenu upotrebu dentalne zaštite i zanemarivanje oralnoga zdravlja oboljelih. (290)

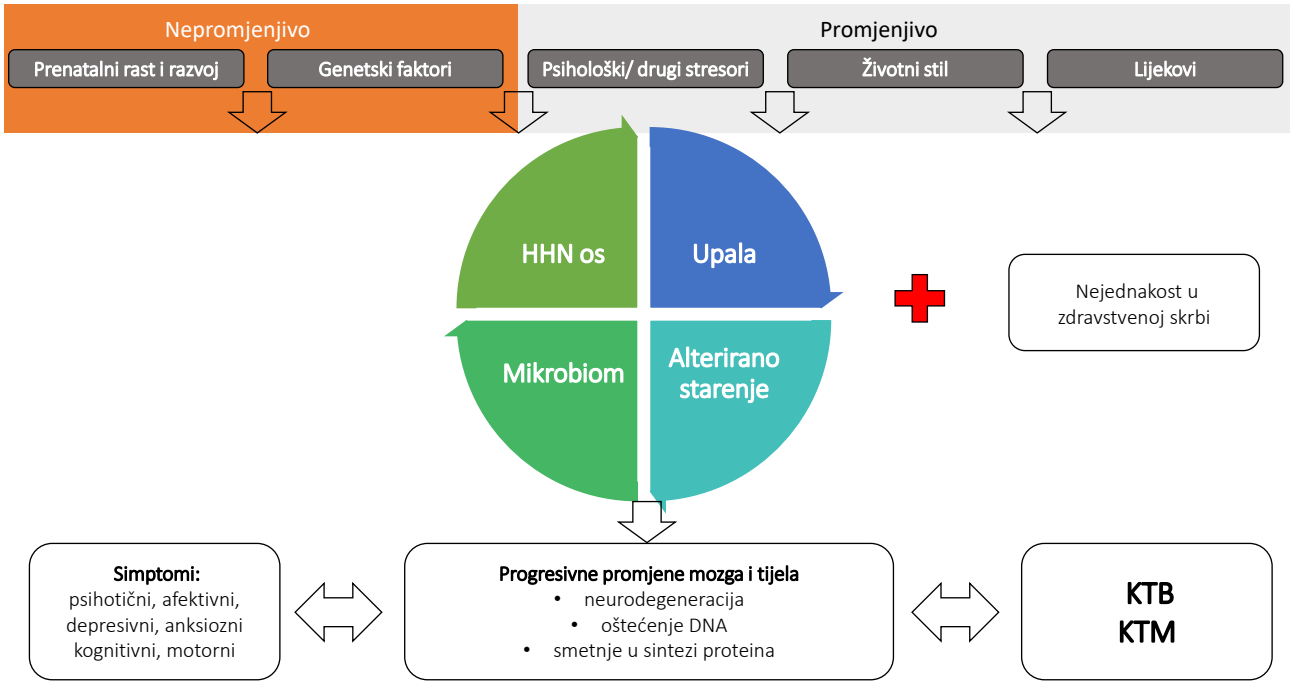
Važno je uzeti u obzir da loše oralno zdravlje utječe na bolesnikove prehrambene navike, funkcije govora i socijalne interakcije, ali može povećati i rizik nastanka MetS-a, KVB-a, respiratornih i drugih sistemskih poremećaja. (289,291)

1.7. Mehanizmi povezanosti kroničnih tjelesnih bolesti i poremećaja iz spektra shizofrenije

Tradicionalno se kao glavni uzrok lošega tjelesnog zdravlja oboljelih od PSS-a okrivljuju sekundarni učinci same bolesti (primjerice negativni simptomi zbog kojih bolesnici imaju nezdrav životni stil) (283) ili posljedice samoga liječenja (primjerice nuspojave antipsihotika). (157) Međutim, istraživanja su posljednjih godina pokazala disfunkcije u kardiometaboličkom i imunološkom sustavu te HHN osi. Sama etiologija međuovisnosti PSS-a i tjelesnih bolesti i poremećaja nije u cijelosti razjašnjena i uključuje složena dvosmjerna međudjelovanja genetskih i okolišnih čimbenika (Slika 2). Dokazi ukazuju na slijed zbivanja koja uključuju pretjeranu aktivaciju imunološkoga sustava, oskidativni i nitrostivni stres te smanjenje neurotrofne podrške, što dovodi do neuroprogresivnih promjena. Isti biološki mehanizmi utječu na mozak i tijelo, a uključuju: preklapanje gena između shizofrenije i tjelesnih bolesti, prenatalne rizične čimbenike kao što su hipoksija i infekcije te povećani kardiovaskularni rizik i u bolesnika koji nisu liječeni psihofarmacima. (292) Izloženost ranoj traumi i kroničnom stresu još je jedan od zajedničkih rizičnih čimbenika povezan sa slabljenjem

imunološkoga sustava te povećanjem razine imunološkog odgovora. (293–295) Postoje teorije koje upućuju da se fiziološke promjene normalne za starenje događaju u ranijoj dobi u oboljelih od shizofrenije. (296)

.



Slika 2. Mehanizmi povezanosti kroničnih tjelesnih bolesti i psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije

1.7.1. Prenatalni rast i neurorazvoj

Prenatalni stres može inducirati dugoročne neurobiološke i bihevioralne učinke koji imaju posljedice na psihičko stanje odrasle osobe kroz mehanizme disfunkcije majčine HHN osi, prekomjernog izlučivanja glukokortikoida i upale. (297) Neurorazvojna hipoteza shizofrenije konceptualni je okvir u kojem se pretpostavlja da rana oštećenja (poput prenatalne infekcije, gladovanja majke, ograničenja u intrauterinom rastu, poroda carskim rezom, prenatalne i perinatalne hipoksije) dovode do promijenjenoga neurorazvoja te povećanoga rizika od shizofrenije kasnije u životu, što je potvrđeno epidemiološkim i kliničkim istraživanjima, slikovnim prikazima mozga i studijama na životinjama. (298,299) Podrijetlo fetalne hipoteze o zdravlju (Barkerova hipoteza) kaže da intrauterina pothranjenost može trajno izmijeniti metabolizam i dovesti do kardiovaskularnih i metaboličkih bolesti. Ova se hipoteza temelji na velikim opservacijskim studijama koje su pokazale povećanu stopu kardiovaskularne smrtnosti u osoba s niskom porođajnom težinom. (300) Studije na životinjama upućuju na biološke mehanizme na kojima počiva ova povezanost, uključujući poremećenu

prenatalnu funkciju renin-angiotenzinskoga sustava, poremećenu funkciju placente ili prenatalnu pothranjenost vezanu uz epigenetsku regulaciju ekspresije gena. (301) Točni biološki mehanizmi nisu jasni. Poznato je da su neki od gena uključenih u prenatalni razvoj, koji se povezuju sa shizofrenijom, regulirani hipoksijom i/ili izraženi u vaskularnom sustavu. (302) Osim toga, citokinski upalni odgovor na prenatalnu infekciju može dovesti do nenormalnoga razvoja mozga i razvoja psihoze, a u istraživanjima na miševima zapažena je promijenjena glikemijska regulacija i nakupljanje abdominalne i visceralne masnoće u odraslih jedinka. (303) Prenatalno podrijetlo hipoteze o zdravlju odraslih sugerira važnu biološku vezu između abnormalnoga prenatalnog razvoja, rizika shizofrenije i tjelesnih poremećaja koji prethode ponašajnim čimbenicima rizika i upotrebi psihotropnih lijekova kasnije u životu. (292)

1.7.2. Genetski mehanizmi

Hipoteza o zajedničkoj genetskoj strukturi nekih kroničnih nezaraznih bolesti i shizofrenije zasnovana je na istraživanjima koja su otkrila pleotropiju između shizofrenije i dislipidemije (185) te predloženoj genetskoj povezanosti shizofrenije i autoimunih bolesti, KVB-a i T2DM-a. Dobro je utvrđeno da KVB i shizofrenija imaju značajnu heritabilnost. Otkriveni rizični geni za shizofreniju (48), uključeni u signalne puteve ionskih kanala, povezani su s KVB-om te se smatraju obećavajućim farmakološkim ciljem u liječenju hipertenzije i srčanoga zatajenja. (48,304–307) Dokazi o genetskoj povezanosti ITM-a i shizofrenije su kontradiktorni. U nedavnoj analizi poligenetske procjene rizika, So i suradnici (2019.) utvrdili su inverznu povezanost ITM-a i shizofrenije (308), dok su dva prethodna velika istraživanja utvrdila da bolesnici s nižim ITM-om imaju povećan rizik za shizofreniju. Nedavna GWAS analiza preklapanja genskih lokusa psihičkih poremećaja i ITM-a otkrila je opsežno poligensko preklapanje lokusa između ITM-a i shizofrenije, bipolarnoga poremećaja i velikoga depresivnog poremećaja (309). U studiji Soa i suradnika također su opažene okvirne poligenske povezanosti shizofrenije s poremećajem glukoze, nepovoljnim profilom adipokina, centralnom pretilošću i povećanom visceralnom debljinom. (308) Poremećena ekspresija gena koji sudjeluju u metabolizmu glukoze u moždanom tkivu i povišena razina inzulina u perifernoj krvi pronađena je u bolesnika s PEP-om. (310,311) Prethodni rezultati, uz podatke da neliječeni bolesnici s PEP-om imaju 3 puta veći rizik za razvoj T2DM-a u odnosu na zdravu populaciju, te rezultati sustavnih pregleda i metaanaliza jasno govore u prilog da je oslabljena homeostaza glukoze prisutna i prije započinjanja liječenja antipsihoticima. (223,256) Nedavna su istraživanja izvijestila o povezanosti polimorfizma DRD2 receptora sa značajnim povećanjem razine glukoze, te da najjači rizični gen za T2DM , TCF7L2 (od engl. *transcription factor 7-like 2*), značajno pridonosi riziku za shizofreniju. (244) Moguće je da su opažena preklapanja T2DM-a i shizofrenije posljedica

zajedničkih polimorfizama. (246) Obje su bolesti izrazito poligenetske, a dosadašnja GWAS istraživanja uspješno su identificirala znatan broj lokusa rizika za oba poremećaja. (312)

Poznato je da su i shizofrenija i autoimune bolesti visoko nasljedne. Najdosljedniji nalazi u genetskim studijama pojedinaca sa shizofrenijom jesu razlike u genima za koje je poznato da su povezani s imunološkim sustavom (48), a pronađeno je i nekoliko genetskih lokusa koji povećavaju rizik za autoimune bolesti. (313) Kao što smo već prethodno spominjali, od posebne su važnosti geni humanih leukocita, koji kodiraju molekule uključene u prezentaciju antigena, upalu, sustav komplementa i imunološki odgovor, a povezani su sa shizofrenijom u cijelogenomskim studijama. (48,313) Kao i u shizofreniji, neke od regija genoma povezanih s autoimunim bolestima smještene su u MHC regiji. (48,313) Međutim, dok je jedno istraživanje utvrdilo značajno preklapanje gena između multiple skleroze i shizofrenije, drugo istraživanje nije otkrilo genetsku povezanost između 25 različitih autoimunih bolesti i shizofrenije. (314,315) Hipotezom genetske pleotropije pokušava se objasniti dio negativne povezanosti reumatoidnog artritisa i shizofrenije, odnosno da polimorfizam određenoga nukelotida može dovesti do različitoga rizika za shizofreniju i reumatoidni artritis. (316) Nasljedna podložnost zajedničkim rizičnim čimbenicima mogla bi biti druga moguća uloga genetike u povezanosti KTB-a i PSS-a. Pretpostavlja se da neki genetski nalazi povezani sa shizofrenijom mogu povećati vjerojatnost od infekcija koje potom mogu povećati rizik za KTB. (317,318) Također, postoje teorije prema kojima oboljeli od shizofrenije i PSS-a imaju genetsku predispoziciju za abnormalni imunološki odgovor na uobičajene infekcije i strane patogene, npr. putem razlika u regiji ljudskog leukocitnog antigena (HLA od engl. *Human Leukocyte Antigen*) i sustavu komplemenata, što bi moglo povećati rizik za nastanak autoimunih bolesti, ali i drugih KTB-a. (66,67)

1.7.3. Biološki mehanizmi

Niz je predloženih bioloških mehanizama kojima se u literaturi pokušava objasniti povezanost između psihičkih i tjelesnih poremećaja. Psihički su poremećaji povezani s disfunkcijom autonomnoga živčanog sustava, poremećajem regulacije HHN osi, upalom, abnormalnostima lipidnog uzorka, oksidativnim stresom, povećanom reaktivnošću trombocita, mikrobiomom te alteriranim starenjem. Svi su ovi fiziološki procesi ujedno uključeni i u razvoj KVB-a te ostalih KTB-a. (162)

1.7.3.1. Hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda

Sve je više dokaza o disfunkciji HHN osi u oboljelih od PSS-a. (72,319) Oboljeli od PEP-a i shizofrenije imaju povećanu bazalnu razinu kortizola, dok je ovaj nalaz manje konzistentan u

bolesnika liječenih atipičnim antipsihoticima zbog njihovog utjecaja na razinu kortizola. (72) Smatra se da je odgovor kortizola na buđenje (CAR od engl. *cortisol awakening response*) zasebna komponenta HHN osi, a rezultati ukazuju na oslabljenu funkciju u oboljelih. (320,321) Disregulacija HHN-a i hiperkortizolemija povezani su s velikim brojem patoloških stanja, uključujući hipertenziju, inzulinsku rezistenciju, hiperglikemiju, centralnu pretilost i vaskularno oštećenje te zastoj srca. (322,323) Kao što je prethodno već spomenuto, disregulacija HHN osi dovodi do „down"-regulacije glukokortikoidnih receptora u osoba s psihozom što pretpostavlja smanjenu negativnu povratnu spregu unutar HHN osi.

U posljednjem su desetljeću istraživanja pokazala da, ovisno o fiziološkom kontekstu (npr. spol, stanje bolesti itd.), vrsti i trajanju stresa (npr. okolišnom, psihološkom, akutnom ili kroničnom) i mehanizmima signalizacije (preko glukokortikoidnih ili mineralokortikoidnih), glukokortikoidi imaju brojne učinke na srce. (324) Klinički podaci ukazuju da je smanjena sistemska signalizacija glukokortikoidnih receptora povezana sa smanjenjem srčane kontraktilne sile, sistoličkom disfunkcijom, koronarnom bolešću arterija, proširenom kardiomiopatijom i napredovanjem do zatajenja srca. (324–327) Slično tome, pokazalo se da prekomjerno aktivirana glukokortikoidna signalizacija također dovodi do negativnih srčanih ishoda. Na primjer, prenatalna izloženost glukokortikoidima, zbog povećane razine stresa tijekom trudnoće, povećava rizik od razvoja KVB-a u odrasloj dobi. (327,328) Uz to, prekomjerna razina glukokortikoida, zbog endokrinih poremećaja ili farmakološkoga liječenja, povezana je s glavnim čimbenicima rizika za KVB, uključujući MetS i hipertenziju, te s patološkom srčanom hipertrofijom i zatajenjem. (324,327)

1.7.3.2. Upala

Povezanost imunoloških procesa i psihičkih bolesti zamijećena je stoljećima prije otkrića imunološkoga sustava. Nastanak psihoze pojavom ili nestankom povišenja tjelesne temperature opisivana je još od doba Hipokrata. Tijekom tridesetih godina 20. stoljeća Hermann Lehmann-Facius postavio je hipotezu da je shizofrenija rezultat autoimune reakcije. Danas rastući broj dokaza upućuje na važnu ulogu imunološke i upalne disfunkcije na predispoziciju, pojavu te progresiju shizofrenije i PSS-a (329,330) podržavajući mišljenje kako je shizofrenija poremećaj s proupalnim i prooksidativnim fenotipom, i to ne samo centralno, već i na periferiji. (331) Noviji dokazi upućuju na to da bi upala mogla biti jedan od uzroka shizofrenije, a ne samo posljedica bolesti ili posljedica životnoga stila i ostalih čimbenika. (182)

Ovakav je pogled u skladu s hipotezom da je shizofrenija multisistemska bolest i može pomoći u objašnjenju visoke razine KTB-a u ovoj populaciji. (331,332) Složene interakcije između upale i PSS-a, koje imaju značajnu ulogu u etiologiji samoga poremećaja, ali i povezanosti s multifaktorijalnim kroničnim nezaraznim tjelesnim bolestima, poznate su već više od stoljeća. Upala ima ključnu ulogu u razvoju složenih tjelesnih bolesti kao što su KVB, T2DM, ali i psihičkih poremećaja kao što je shizofrenija. (333) Aktivirani imuno-upalni putevi, oksidativni i nitrostivni stres te posljedične mitohondrijske aberacije (uključeni u patofiziologiju psihičkih poremećaja) neovisno i zajednički pridonose tjelesnom komorbiditetu. (331) Smatra se da bi upala mogla biti zajednički etiološki čimbenik psihičkih poremećaja i KVB-a. Mnogobrojna su istraživanja utvrdila da osobe sa shizofrenijom imaju povećanu koncentraciju C-reaktivnoga proteina (CRP-a) (proteina akutne faze i arhetipskog upalnog markera) te upalnih citokina (kao što je interleukin 6 (IL6) u perifernoj krvi), koji se normaliziraju tijekom oporavka, ali imaju tedenciju povećanja u TRS-u. (194,334,335).

Mendelskom randomizacijom Lin i suradnici pronašli su da bi CRP mogao biti kauzalno povezan sa shizofrenijom (povećana razina CRP-a ima zaštitni učinak), ali malo je vjerojatno da je shizofrenija kauzalno povezana s koncentracijom/aktivnošću CRP-a. (336,337) Protektivni učinak viših razina CRP-a na nastanak shizofrenije u kontradikciji je s povišenim razinama ovoga parametra u osoba oboljelih od shizofrenije, a u odnosu na osobe koje nemaju shizofreniju. (338) Moguće objašnjenje ove razlike jest pretpostavka da prije nastanka shizofrenije povišene razine CRP-a štite od upale, dok su kod već oboljelih osoba povezane s upalom. Nadalje, rezultati metaanaliza ukazuju na povećanu razinu ukupnih bijeli krvnih stanica (leukocita), neutrofila i monocita u oboljelih od shizofrenije, uključujući i oboljele od PEP-a u odnosu na kontrolnu populaciju, te poremećene upalne omjere, posebice omjere neutrifili/limfociti i monociti/limfociti. (339,340) Disregulacija imunosnoga sustava mogla bi biti odgovorna za zajednički razvoj psihoze i kardiometaboličkih bolesti. Predklinička ispitivanja pokazuju da periferna upala može izazvati neuroupalu (341,342), što potencijalno može doprinijeti patogenezi psihoze. (343) Postoje i dokazi modulacije upalnim citokinima dopaminergičke i glutamatergičke neurotransmisije, (344,345) a kako je upravo disfunkcija tih neurotransmitera uključena u razvoj psihoze, to bi mogla biti poveznica promjene citokina s razvojem psihoze. S obzirom na to da je kronična upala povezana s ubrzanim stvaranjem aterosklerotskoga plaka, inzulinskom rezistencijom i povećanim rizikom KVB-a (346), povišeni proupalni citokini u psihozi također bi mogli igrati ulogu u povećanom riziku od kardiovaskularnih bolesti u ovoj populaciji (332). Izmijenjeni promet lipida, periferno i centralno, također može biti posljedica upalnog procesa u PEP-u. Ukupni i LDL kolesterol sniženi su u bolesnika s neliječenim PEP-om u usporedbi sa zdravim kontrolama. Pretpostavljeno je da je proupalno stanje PEP-a odgovorno za „paradoksalno“ smanjenje kolesterola putem sličnog mehanizma koji se primjećuje u upalnim

artritisima. Ostaje nejasno modulira li sličan mehanizam metabolizam lipida u autonomnome živčanom sustavu u shizofreniji te ima li ulogu u patogenezi bolesti kroz rezultirajuću sinaptičku disfunkciju. (332,347)

1.7.3.3. Mikrobiom

Posljednih smo godina svjedoci brzoga porasta interesa za razumijevanjem učinka mikrobioma crijeva u patofiziologiji ljudskoga zdravlja i bolesti. Mikrobiom je dinamična ekološka zajednica mikroorganizama (uključujući uglavnom bakterije, ali također i arheje, mikrobne eukarije, gljivice i viruse) i njihovih genoma (tj. gena), koji se nastanjuju u ljudskome tijelu, a uglavnom su raspoređeni na koži, u usnoj šupljini i crijevima. (348,349) Mikrobne stanice brojčano nadmašuju stanice nositelja (domaćina, čovjeka) za jedan red veličine, zato je lako zaključiti da ti simbioti igraju važnu ulogu u našem zdravlju. (348,349) Mikrobiota stupa u interakciju s nositeljem na mnoge načine, stoga sastav mikrobioma može utjecati na ravnotežu cijeloga sustava, a promjene u mikrobnim zajednicama mogu ispoljiti značajne utjecaje na homeostazu pojedinca. Mikrobne zajednice, primjerice u crijevima, utječu na metabolizam i preradu nutrijenata te na funkcije imunološkoga sustava, a s druge strane nositelj, okoliš i interakcije među mikroorganizmima utječu na kvalitativni i kvantitativni sastav mikrobiota. (350)

Mikrobiom crijeva ima središnju ulogu u regulaciji metaboličkih puteva u mnogim KTB-ima. Promjene u mikrobnim zajednicama probavnoga sustava mogu biti povezane s gastrointestinalnim bolestima (kroničnim upalnim bolestima crijeva: Crohnova bolest, ulcerozni kolitis), metaboličkim bolestima, pretilosti, karcinomima, kroničnim plućnim bolestima. (351–355) Sve je više dokaza o utjecaju gastrointestinalnoga mikrobioma crijeva na mozak i ponašanje. (356,357) Brojne studije na životinjama sugeriraju da promjene u mikrobioti crijeva mogu potaknuti fiziološka i bihevioralna obilježja koja nalikuju psihijatrijskim poremećajima. (358) Stres i emocije mogu utjecati na sastav gastrointestinalnoga mikrobiota otpuštanjem hormona stresa ili simpatičkim neurotransmiterima koji utječu na fiziologiju crijeva i mijenjaju stanište mikrobiote. Hormoni stresa (među njima i noradrenalin) utječu na bakterijsku gensku ekspresiju ili signalizaciju među bakterijama. Kako je komunikacija dvosmjerna, mikrobiote isto tako utječu na nositelja i njegov živčani sustav sintezom lokalnih neurotransmitera i biološki aktivnih katekolamina, kratkolančanih masnih kiselina, biološki aktivnih peptida i drugih čime se utječe na peristaltiku, stres, emocionalno stanje nositelja i modulira bol. (356,359,360) Mikrobiota u gastrointestinalnom sustavu ima: metaboličku ulogu (npr. sudjeluje u regulaciji metabolizma ugljikohidrata, bjelančevina i lipida, ekspresijom svojih enzima, utjecajem na domaćinove enzime, fermentacijom), antimikrobnu zaštitnu ulogu te imunološku ulogu (pridonosi

modulaciji imunološkoga sustava, utječe na oblikovanje crijevima pridruženoga limfoidnoga tkiva sudjelujući u razvoju i djelovanju regulacijskih T limfocita te regulira prirođene limfoidne stanice). (361)

Mikrobiom ima značajnu ulogu u razvoju funkcionalnoga imunološkog sustava. U slučaju izostanka djelovanja funkcionalnih mikrobiota (zbog disbioze, smanjene raznolikosti), imunološki se odgovor pomiče prema hiperreaktivnom odgovoru s posljedicama na zdravlje. Interakcija mikrobiota i imunološkoga sustava igra važnu ulogu u razvoju imunološkoga sustava u ranoj dobi pa ometanje te interakcije rezultira potencijalno stalnim imunološkim poremećajima. (362) S obzirom na navedeno, vrijedi pretpostaviti kako ranoživotno izlaganje mikroorganizmima ima utjecaj na osjetljivost na bolesti u starijoj životnoj dobi. Dosadašnja istraživanja, iako u povojima, ukazuju na ulogu mikrobioma u etipatogenezi shizofrenije i PSS-a. (363) Do sada dostupni podatci jasno ukazuju na promjene crijevnoga mikrobioma u oboljelih od shizofrenije u odnosu na zdrave kontrole. (364–366)

1.7.3.4. Alterirano starenje

1968. godine dvojica su psihijatara napisala: „Među psihijatrima postoji prilično uobičajeno mišljenje da oboljeli od shizofrenije izgledaju mlađe od svoje kronološke dobi.“ Ipak, nakon što su autori testirali svoju hipotezu, pronašli su upravo suprotno: osobe sa shizofrenijom ocijenjene su da izgledaju starije u odnosu na zdrave ispitanike. Ovo se istraživanje smatra prvim koje je sugeriralo da je shizofrenija povezana s ubrzanim starenjem. Gotovo trideset godina kasnije DeLisi je predložila da je shizofrenija „doživotni poremećaj plastičnosti, rasta i starenja mozga“, (367) no usredotočila se na abnormalno starenje u mozgu i nije predložila proširenje teorije na ostatak tijela. Kasnije su Kirkpatrick i suradnici (2008.) u svojim radovima istaknuli i nalaze koji su ukazivali da se abnormalno starenje događa i na periferiji, odnosno u cijelom organizmu. (296,367,368)

Iako za sada nema dokaza dovoljne kvalitete, hipoteza o ubrzanom starenju bolesnika s PSS-om testirana je i djelomično potvrđena u mnogim studijama. (368,369) Nedavni sustavni pregled ispitivanja bioloških biljega povezanih s dobi, kao što su upalna citotoksičnost, oksidativni stres, metaboličko zdravlje, genska ekspresija ili receptorske/sinaptičke funkcije, nije rezultirao definitivnim odgovorom, ali je ukazao na mogućnost ubrzanoga starenja kod bolesnika s PSS-om iako glavni kauzalni put, pa čak ni njegov osnovni smjer, i dalje nije jasan (368–370). S normalnim, biološkim starenjem dolazi do porasta incidencije različitih KTB-a, prije svega malignih, kardiovaskularnih, neurodegenerativnih i metaboličkih bolesti. Uzrok leži u duljem djelovanju rizičnih čimbenika, smanjenju reparativnog i regenerativnog potencijala u tkivima i organima,

smanjenju fiziološke, homeostatične rezerve, homeostenozi djelovanja gena povezanih sa starenjem i pojedinim KTB-om zbog prirodnih progresivnih promjena imunološkoga sustava. (371–373) Serumski proteini (a uključuju inhibitor aktivatora plazminogena (PAI-1 od engl. *plasminogen activator inhibitor-1*) , tkivni inhibitori metaloproteinaza matriksa (TIMP od engl. *tissue inhibitor of metalloproteinase*), čimbenik rasta i diferencijacije (GDF15 od engl. *growth/differentiation factor 15*), cistatin, beta-2 mikroglobulin i adrenomedulin) povećavaju se s dobi i prediktori su mortaliteta, a također su povećani u oboljelih od PSS-a. (374)

Kao što je već napomenuto, oboljeli od PSS-a u relativnoj mlađoj dobi dijele mnoge karakteristike povezane s normalnim starenjem u gotovo svim organskim sustavima:

- živčani sustav (smanjenje sive tvari u hipokampusu, temporalnom i frontalnom korteksu, povećanje volumena ventrikularnoga sustava, hipofrontalnost, neurokognitivni deficit poput izvršnih funkcija, radne memorije i pažnje; neurofiziološki (niske amplitude evociranih potencijala)
- muskuloskeletalni sustav (abnormalnosti u mišićnim vlaknima; promijenjena brzina provođenja živaca; smanjena gustoća kostiju)
- koža (starenje kože)
- oči (povećana stopa katarakte koja nije uzrokovana lijekovima)
- endokrini sustav (abnormalne razine gonadalnih hormona; nizak estrogen; niski androgeni; disfunkcija štitnjače, povišen kortizol)
- metabolizam (povećana stopa pretilosti; disregulacija glukoze čak i prije antipsihotičkoga liječenja; povećana inzulinska rezistencija; poremećaj tolerancije glukoze; smanjena razina faktora rasta 1 nalik inzulinu)
- imunološki sustav (povećanje serumskih koncentracija proupalnih citokina, a posebice IL-6; niže koncentracije vitamina D i protuupalnih citokina)
- kardiovaskularni sustav (sistolička hipertenzija, HRV)
- oksidativni stres i mitohondrijalna disfunkcija (porast reaktivnih vrsta kisika u moždanome tkivu i povećani markeri oksidacije DNA i RNA)
- telomere (značajno veće stope gubitka telomera). (375,376)

Razumijevanje promjena u procesu starenja istraživački je imperativ, ali je do danas većina pokušaja bila neuspješna zbog nedostatka specifičnih i osjetljivih bioloških biljega u shizofreniji. (369,377) Postoji više teorija kojima se pokušava objasniti alterirano starenje u oboljelih od PSS-a kao što je mitohondrijalna teorija starenja. Podrijetlo ove teorije, nastale prije više od dva desetljeća,

pronalazimo u djelu Denhama Harmana u kojem je predložio vezu između slobodnih radikala i starenja, koja je povezana s mutacijama stanica i rakom. (378) Predložio je da mitohondrijalna DNK nije zaštićena histonima kao što je DNK u jezgri te bi ona mogla biti glavna meta slobodnih radikala, čineći mitohondrije osjetljivijima na oksidacijska oštećenja. Stoga je moguće da bi visoki oksidativni stres shizofrenije mogao pridonijeti mitohondrijskoj disfunkciji, što dovodi do daljnje erozije telomera. (379) Recentna literatura ukazuje na multifaktorijalni uzrok promijenjenoga starenja. Obrazac starenja u bolesnika sa shizofrenijom vjerojatno je rezultat patofiziologije same bolesti i često utvrđene povezanosti s trajanjem bolesti. Organizam se ubrzano troši zbog čimbenika povezanih s bolešću kao što su: čimbenici povezani sa stilom života, učinak psihofarmaka, slaba socijalna podrška i loša zdravstvena skrb. (368,369,377)

1.7.4. Bihevioralni mehanizmi

Dokazi upućuju da su, pored bioloških mehanizama, bihevioralni mehanizmi bitno uključeni u odnos između PSS-a i KTB-a. Cijeli je niz bihevioralnih rizičnih čimbenika zajedničkih PSS-u i KTB-u. U promjenjive zajedničke rizične čimbenike, koji ubrzavaju propadanje tjelesnog zdravlja, spadaju nezdrav životni stil, loše prehrambene navike, pušenje, zlouporaba alkohola i sredstava ovisnosti te nuspojave psihofarmaka. (6) Osobe oboljele od teških duševnih poremećaja imaju povećan rizik za sve ponašajne rizične čimbenike, a to dalje povećava rizik razvoja KTB-a te lošeg ishoda liječenja i tjelesnog i psihičkog poremećaja. (6) Poznato je da već i visokorizična populacija za razvoj psihoze ima visoku stopu ponašajnih kardiometaboličkih rizičnih čimbenika kao što su povećana stopa pušenja i izražena tjelesna neaktivnost. Upravo životni stil, koji uključuje nezdrave prehrambene navike, pušenje, neaktivnost i sjedilački način života, promjenjivi su čimbenici rizika za nastanak većine kroničnih tjelesnih bolesti, a posebice KVB-a. Činjenica je da oboljeli od svih psihičkih poremećaja imaju nezdraviji način života u usporedbi s općom populacijom, a među njima oboljeli od shizofrenije i PSS-a imaju posebno visok rizik (Tablica 5). (6)

Tablica 5. Prevalencija bihevioralnih čimbenika rizika

	Alkohol	Pušenje	Tjelesna aktivnost	Sjedilačko ponašanje	Nezdrava ishrana	Spavanje
Shizofrenija	MA: 1od 5 bolesnika boluje ili je bolovao od poremećaja uzrokovanog uporabom alkohola	MA: značajno veća stopa pušenja, teškoga pušenja i ovisnosti o nikotinu	MA: većina oboljelih ne ispunjava smjernice za normalnu tjelesnu aktivnost	MA: Bolesnici sjede dulje od 10 sati na dan	MA: bolesnici konzumiraju oko 200 kalorija dnevno više u odnosu na opću populaciju	MA: oboljeli imaju značajno skraćeno vrijeme spavanja i smanjenu kvalitetu sna
PEP	MA: 27 % bolesnika ima ili je imalo poremećaj ili ovisnost uzrokovanu alkoholom	MA: 58 % bolesnika puši, što je značajno više u odnosu na kontrolu	MA: oboljeli su manje aktivni od oboljelih s dugogodišnjom shizofrenijom	MA bolesnici sjede oko 11 sati dnevno	MA: bolesnici konzumiraju oko 400 kalorija dnevno više u odnosu na opću populaciju	MA: oboljeli imaju značajno skraćeno vrijeme spavanja i smanjenu kvalitetu sna

Rezultati opisani kao značajni, imali su $p < 0,05$. Ako nije drukčije navedeno, usporedbe su s općom populacijom. MA = metaanaliza. Preuzeto i prilagođeno iz Firth i sur. 2019. (6)

1.7.5. Psihološki mehanizmi

Izloženost ranoj traumi i kroničnomu stresu (siromaštvo, konflikti u odnosima) također su zajednički rizični čimbenik koji je povezan sa slabljenjem imunološkoga sustava te povećanjem razine imunološkog odgovora, a posljedično i s razvojem kroničnih bolesti. (293,294) Socijalna izoliranost dobro je utvrđen čimbenik rizika rane smrti te ima niz štetnih učinaka na tjelesno i psihičko zdravlje te funkcioniranje mozga. (380)

Usamljene osobe imaju češće KTB (OI =1,41, 95 % IP 1,30 - 1,54), visoke razine kolesterola (OI=1,31, 95 % IP 1,18 – 1,45), dijabetes (OI = 1,40, 95 % IP 1,16 – 1,67), umjereni i visoki psihološki stres (OI= 3,74, 95 % IP 3,37 – 4,16), depresiju (OI= 2,78, 95 % IP 2,22 – 3,48) i nisko samopouzdanje - opaženo zdravstveno stanje (OI= 1,94, 95 % IP 1,74 – 2,16). Također je usamljenost značajno povezana s nezdravim životnim čimbenicima (npr. s pušenjem: OI= 1,13, 95 % IP 1,05 – 1,23). Prevalencija usamljenosti je značajno veća u oboljelih od PSS-a u odnosu na opću populaciju te je povezana s anhedonijom i poteškoćama u kognitivnom funkcioniranju. (381,382)

1.8. Učinak kroničnih tjelesnih bolesti i multimorbiditeta na ishode liječenja poremećaja iz spektra shizofrenije

Postoji više dokaza da kronične tjelesne bolesti mogu smanjiti učinkovitost liječenja PSS-a, ali znanstvena istraživanja toga predmeta još su uvijek rijetka i najčešće fokusirana na trenutnu epizodu bolesti, kratkih trajanja praćenja i fokusa samo na pojedine KTB-e. (6,21) Neke studije sugeriraju da KTB-i mogu pogoršati psihozu i dovesti do povećanoga rizika relapsa bolesti (64), učestalijih i duljih hospitalizacija (182,383,384), pogoršanja negativnih simptoma (385), niže kvalitete života (386,387), slabijega tjelesnog funkcioniranja (388), većih izgleda za usamljenost (389) i veće socioekonomske deprivacije. (390) Druga su istraživanja izvijestila o suprotnim rezultatima, neznačajnoj povezanosti između KTM-a i težine psihijatrijskih simptoma u bolesnika sa shizofrenijom (391), pozitivnom učinku KTB-a u bolesnika s PEP-om i značajno većem smanjenju težine simptoma u bolesnika s KTB-om (392) te boljem kognitivnom funkcioniranju u pojedinaca sa shizofrenijom. (393)

S obzirom na gore navedene rezultate i trenutne nedostatke u literaturi, u našem nedavnom narativnom pregledu literature pretražili smo istraživanja o učincima KTB-a i KTM-a na ishod liječenja u oboljelih od shizofrenije u publikacijama objavljenima tijekom 2017. i 2018. godine. Nakon probira 683 članka, prepoznato je svega šest studija dovoljne kvalitete od kojih je pet pronašlo povezanost KTB-a s učinkom liječenja shizofrenije, dok jedna nije. (21)

U opservacijskim istraživanjima učinaka liječenja PSS-a, broj rehospitalizacija jedan je od najčešće korištenih mjera ishoda. Njegova je vrijednost utemeljena na kroničnoj naravi PSS-a, čestim, višestrukim epizodama bolesti, činjenici da relaps najčešće zahtijeva rehospitalizaciju za ublažavanje psihotičnih simptoma te činjenici da su ponavljane hospitalizacije dokazano povezane s lošijim ishodima, duljim oporavkom, odnosno slabijim izgledima za oporavak. Međutim, radi se o zamjenskom ishodu čija valjanost ovisi o njegovoj povezanosti s relapsom PSS-a. Relaps PSS-a koji nije rezultirao prijamom bolesnika u bolnicu, neće ovim ishodom biti zabilježen. Također, ovim ishodom nemoguće je mjeriti težinu pogoršanja bolesti, kao i vrlo važan element oporavaka i uspjeha liječenja: socijalnu i funkcionalnu remisiju.

Usporedba rezultata istraživanja rađenih u različitim zemljama ili u istoj zemlji u različito vrijeme, otežana je i ovisnošću ovog ishoda o ustroju zdravstvenoga sustava te kriterijima za prijam bolesnika na bolničko liječenje. Konačno, vjerojatnost rehospitalizacije ne ovisi samo o težini relapsa, već i o većoj izraženosti pozitivnih simptoma, nedostatku uvida, nedostatku socijalne podrške, češćim

prethodnim epizodama bolesti i, neovisno o njihovoj težini, ovisnosti o psihoaktivnim tvarima te procijenjenom riziku za suicid.

1.9. Problematika istraživanja

U dosadašnjoj literaturi neistraženom je ostala hipoteza o povećanoj učestalosti KTM-a u komorbiditetu s PSS-om u mlađoj životnoj dobi. Ukoliko je hipoteza o ubrzanom starenju kod bolesnika s PSS-om točna, to bi za posljedicu osim povećane učestalosti KTB-a i KTM-a trebalo imati i raniju dob u kojoj se oni pojavljuju, odnosno veću učestalost u ranijoj dobi - to je utemeljenje prve hipoteze našeg istraživanja. Naša druga i treća hipoteza temelje se na dosad neistraženoj povezanosti KTM-a s ishodima psihijatrijskoga liječenja kod mlađih bolesnika.

2. CILJEVI I HIPOTEZE

2.1. Cilj rada

Glavni je cilj istraživanja bio ispitati razlike u izgledima za KTM u bolesnika s PSS-om mlađih od 35 godina u odnosu na opću populaciju iste dobi nakon prilagodbe za dob, spol, obrazovanje, radni i bračni status.

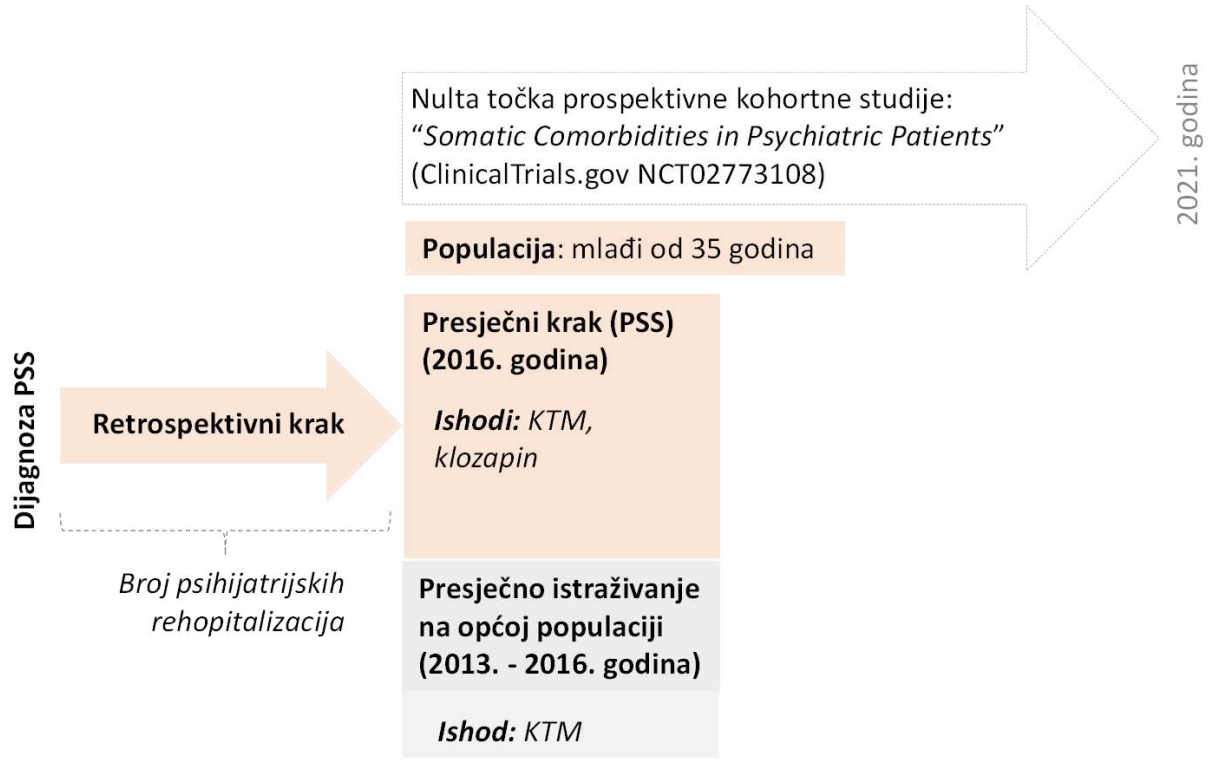
Sporedni je cilj istraživanja bio ispitati povezanost KTM-a s učinkom terapije za PSS mjerene brojem psihijatrijskih rehospitalizacija i upotrebom klozapina.

Tercijarni, eksplorativni ciljevi istraživanja bili su ispitati razliku:

1. u izgledima za KTM između muškaraca i žena s PSS-om mlađih od 35 godina i opće populacije muškaraca i žena iste dobi
2. u broju KTB-a između bolesnika s PSS-om i opće populacije mlađe od 35 godina
3. u izgledima za pojedine KTB-e između bolesnika s PSS-om mlađih od 35 godina i opće populacije iste dobi, nakon prilagodbe za dob, spol, obrazovanje, radni i bračni status
4. u eventualnom moderatorskom učinku spola na povezanost KTM-a s brojem psihijatrijskih rehospitalizacija i liječenja klozapinom između bolesnika s PSS-om mlađih od 35 godina u odnosu na starije bolesnice i bolesnike.

2.2. Hipoteze

1. Bolesnici s PSS-om mlađi od 35 godina imaju veće izglede za KTM nego opća populacija mlađa od 35 godina i nakon prilagodbe za dob, spol, obrazovanje, radni i bračni status.
2. Kronični tjelesni multimorbiditet povezan je s brojem psihijatrijskih rehospitalizacija u bolesnika s PSS-om mlađih od 35 godina.
3. Kronični tjelesni multimorbiditet povezan je s upotrebom klozapina u terapiji PSS-a kod bolesnika mlađih od 35 godina.



Slika 3. Konceptualni dijagram ustroja istraživanja

3. METODE I MATERIJAL

3.1. Ustroj istraživanja

Provedeno je istraživanje u dva kraka. Prvi dio doktorske disertacije činio je presječni krak ugniježđen u prvom mjerenju za potrebe prospektivne kohortne studije "*Somatic Comorbidities in Psychiatric Patients*" (ClinicalTrials.gov NCT02773108) te drugi, retrospektivni krak analizom elektronske medicinske dokumentacijeo broju rehospitalizacija zbog relapsa PSS-a. U presječnom kraku podatci su prikupljani tijekom 2016. godine u Psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan" u Zagrebu. Presječno istraživanje na kontrolnoj, općoj populaciji provedeno je od 2013. do 2015. godine u drugom valu „Europske zdravstvene ankete" (od engl. *European Health Interview Survey* (EHIS)". U retrospektivnom kraku podatci su prikupljani bez vremenskog ograničenja, od trenutka prve dijagnoze PSS-a do 2016. godine. (Slika 3)

3.2. Etička načela

Protokol istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Psihijatrijske bolnice „Sveti Ivan" u Zagrebu, u kojoj je provedeno istraživanje. Svi ispitanici koji su sudjelovali u istraživanju potpisali su informirani pristanak. Identitet sudionika bio je zaštićen numeričkim kodovima te odvojenim pohranjivanjem potpisanih obrazaca informiranog pristanka i instrumenata za prikupljanje podataka. Popunjene obrasce informiranog pristanka s osobnim podatcima ispitanika čuvali smo odvojeno od ispunjenih instrumenata za prikupljanje podataka. Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom Svjetske zdravstvene organizacije iz 2013. godine. (394)

3.3. Ispitanici

3.3.1. Ciljana populacija

Ciljanu populaciju činili su bolesnici s potvrđenom dijagnozom PSS-a (MKB-10: F20-F29) koji su prema procjeni psihijatara izišli iz akutne faze bolesti. Kriteriji uključivanja bili su potvrđena dijagnoza PSS-a te dob 18 - 64 godina. Kriteriji neuključivanja bili su: organski poremećaj mozga, intelektualne poteškoće, aktualna psihotična dekompenzacija te akutna intoksikacija. Susljedno smo uključili cijelu raspoloživu populaciju bolesnika koji su zadovoljili kriterije uključivanja i koji su tijekom provođenja ispitivanja bili hospitalizirani u Psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan" ili su tijekom razdoblja uključivanja bili u bolnici na ambulantnom pregledu.

3.3.2. Kontrolna populacija

Kontrolnu populaciju činila je opća populacija stanovnika grada Zagreba i Zagrebačke županije koji žive u privatnim kućanstvima, u sklopu EHIS istraživanja (kako je naprijed navedeno). Iz uzorka reprezentativnoga za cijelu populaciju Republike Hrvatske, odabran je ovaj geografski poduzorak zato što ova populacija gravitira Psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan“ u Zagrebu pa je time smanjen mogući zbunjujući učinak urbaniziranosti mjesta boravka i dostupnosti zdravstvenih usluga. Kriteriji uključivanja za uzorak iz opće populacije bili su starost ≥18 godina i stalno prebivalište u ciljanoj regiji. Kriterij neuključivanja bilo je prebivalište u kolektivnom kućanstvu (zatvori, samostani, bolnice itd.). Okvir uzorka bio je popis stanovništva proveden u Republici Hrvatskoj tijekom 2011. godine. Ustroj uzorka izradio je Hrvatski zavod za statistiku. Biran je dvoetapni, stratificirani slučajni uzorak. Primarna jedinica uzorkovanja bilo je kućanstvo. Unutar svakoga kućanstva anketirane su sve prisutne osobe koje stalno žive u tom kućanstvu. S obzirom na to da članovi istog kućanstva međusobno nisu neovisni s obzirom na primarni ishod našega istraživanja, trebalo je uzeti u obzir i učinak ustroja uzorka. Međutim, uzmemo li u obzir vrlo velik broj biranih primarnih jedinica uzorka (> 600 kućanstava), učinak ustroja uzorka na učinkovitu veličinu uzorka bio je zanemariv. Ukupna stopa odgovora u EHIS istraživanju iznosila je 83 %. Podatci o sociodemografskoj strukturi populacije, koja je odbila sudjelovanje u istraživanju, nije nam bila dostupna pa nismo bili u stanju egzaktnije procijeniti moguće učinke sustavnih pogrešaka uzorka uzrokovanih odbijanjem sudjelovanja.

Za uzorke iz obiju populacija zajednički kriterij neuključivanja bila je kognitivna ili tjelesna nesposobnost sudionika da samostalno odgovori na pitanja u upitniku.

3.4. Potrebna veličina uzorka

Potrebnu veličinu uzorka izračunali smo za potrebe provjere prve hipoteze zato što je za to bio potreban najveći broj sudionika. Izračunali smo je, dakle, za binarni nominalni ishod i binarni nominalni fokalni prediktor te uz prilagodbu za pet varijabla s mogućim zbunjujućim učinkom. Željenu razinu statističke značajnosti s dvosmjernim testiranjem odredili smo na $p < 0,05$, a ciljanu statističku snagu na 0,80. Pseudo Nagelkerke koeficijent višestruke determinacije KTM-a na temelju pet kovarijata procijenjen je pomoću multivarijabilne binarne logističke regresije na ${}_{pseudo}R^2 = 0,07$. Proporcija bolesnika s PSS-om u cijelom uzorku bolesnika s PSS-om i sudionika iz opće populacije iznosila je 0,37. Očekivana prevalencija KTM-a u uzorku iz kontrolne, opće populacije iznosila je

0,12. Minimalna razlika koju smatramo klinički i teorijski relevantnom određena je na +15 %, dakle na omjer izgleda za KTM OI = 2,71. Pod tim preduvjetima, završno je bilo potrebno 247 sudionika. S obzirom na to da je u prvom mjerenju prospektivne kohortne studije bilo 118 bolesnika s PSS-om i 200 sudionika iz opće populacije mlađih od 35 godina, na raspolaganju nam je za provjeru prve hipoteze bilo 318 sudionika. Potrebnu veličinu uzorka izračunali smo u programu G*Power 3.1.9.2, Franz Faul, Univserität Kiel, Germany.

3.5. Ishod istraživanja

3.5.1. Glavni ishod

1. Omjer izgleda za KTM kod bolesnika s PSS-om mlađih od 35 godina u odnosu na opću populaciju mlađu od 35, nakon prilagodbe za dob, spol, obrazovanje, radni i bračni status.
2. Broj psihijatrijskih rehospitalizacija od prve potvrđene dijagnoze PSS-a kao surogat-indikatora relapsa.
3. Liječenje klozapinom u trenutku uključivanja kao surogat-indikatora lošeg odgovora na terapiju antipsihoticima.

3.5.2. Sporedni ishodi

1. Homogenost omjera izgleda za KTM između muškarca i žena s PSS-om mlađih od 35 i opće populacije istih godina.
2. Razlika u broju KTB-a između bolesnika s PSS-om mlađih od 35 i opće populacije istih godina, nakon prilagodbe za dob, spol, obrazovanje, radni i bračni status.

3.6. Postupci

U mjerenju ishoda upotrijebljen je standardizirani upitnik konstruiran za EHIS studiju. (395) U tom upitniku ispitanici su pitani o 15 mogućih KTB-a prisutnih tijekom 12 mjeseci prije anketiranja: 1) astma (uključena alergijska astma), 2) kronični bronhitis, kronična opstruktivna plućna bolest, emfizem, 3) infarkt miokarda (srčani udar) ili kronične posljedice infarkta miokarda, 4) koronarna bolest srca ili angina pektoris, 5) visoki krvni tlak (hipertenzija), 6) cerebrovaskularni inzult (cerebralno krvarenje, cerebralna tromboza) ili kronične posljedice moždanog udara, 7) artroza (isključen artritis), 8) poremećaj donjeg dijela leđa ili drugi kronični defekti leđa, 9) poteškoće s vratnim dijelom kralježnice ili druge kronične tegobe s vratom, 10) šećerna bolest, 11) alergija (rinitis,

peludna groznica, upala očiju, dermatitis, alergija na hranu ili druge alergije (isključena alergijska astma), 12) ciroza jetre, 13) urinarna inkontinencija, problemi u kontroli mjehura, 14) bolesti bubrega i 15) pretilosti (indeks tjelesne mase (kg/m^2) ≥ 30,0). Tjelesna bolest određena je kao kronična u uvodu upitnika: "Ovdje je popis kroničnih bolesti ili stanja", uputom sudioniku uz ponuđene odgovore: "Označite s: ”da“ ili ”ne“ za svaku kroničnu bolest te nazivima koji sadrže pojam: ”kronična” kod bolesti kod kojih je moglo doći do zabune: ”kronični bronhitis”, “kronične posljedice infarkta miokarda”, ”kronične posljedice moždanog udara”, ”poremećaj donjeg dijela leđa ili drugi kronični defekt leđa“, “poremećaj vrata ili drugi kronični defekt vrata“. U uputi anketarima objašnjeno je da se pojam “kronični“ odnosi na bolesti koje su trajale najmanje šest mjeseci ili se može očekivati da će njihove posljedice ili liječenje trajati najmanje šest mjeseci.

3.7. Statistička raščlamba

Provjeru prve hipoteze proveli smo multivarijabilnom, binarnom logističkom regresijskom analizom u kojoj smo kao zavisnu varijablu uvrstili nominalni, binarni indikator postojanja KTM-a, kao fokalni prediktor dijagnozu PSS-a, kao referentnu kategoriju pripadnost uzorku iz opće populacije, a kao kovarijate, samo one čiji smo mogući zbunjujući učinak željeli statistički kontrolirati: dob, spol, obrazovanje operacionalizirano i mjereno kao najviša završena škola te kategorizirano u ordinalnu varijablu s tri kategorije: i) osnovna škola, ii) srednja škola, iii) viša ili visoka škola, radni status mjeren trima nominalnim kategorijama: i) zaposleni, ii) nezaposleni, iii) u mirovini, te postojanje stalnoga životnog partnera. Za potrebe našega glavnog ishoda, KTM je bio određen kao ≥ 2 KTB-a. Postojanje KTB-a ispitano je standardiziranim upitnikom konstruiranim i validiranim u više valova EHIS studije. (395) U oblikovanju našega glavnog ishoda, prvo smo zbrojili broj prijavljenih KTB-a za svakog sudionika, a zatim te vrijednosti podijelili u dvije kategorije: i) bez KTB-a ili jedan KTB, ii) ≥ 2 KTB-a kao indikator KTM-a. Kao glavni ishod koristili smo nominalnu, binarnu varijablu umjesto omjerne varijable (broj KTB-a) zato što se naše istraživanje i naše hipoteze bave postojanjem KTM-a. Rezultate smo prikazali kao omjer izgleda za KTM s 95 %-tnim intervalima pouzdanosti. Uvodno smo učinili bivarijabilnu binarnu logističku regresiju bez prilagodbe za pet kovarijata da bismo omogućili generalizacije uz drukčije odabrane zbunjujuće varijable. U tim smo analizama izračunali i prikazali neprilagođene omjere izgleda i 95 %-tne intervale pouzdanosti, ali bez testiranja statističke značajnosti. Izbor zbunjujućih varijabla također nismo mijenjali s obzirom na rezultat te bivarijabilne, uvodne analize, već smo u multivarijabilnu analizu uključili sve, unaprijed i teorijski odabrane varijable. Tako smo u analizi prve hipoteze interpretirali samo jednu i planiranu statističku značajnost.

Provjeru druge hipoteze o povezanosti KTM-a s brojem psihijatrijskih rehospitalizacija planirali smo provesti analizom kovarijance u koju smo kao zavisnu varijablu uvrstili broj psihijatrijskih rehospitalizacija, kao nezavisnu varijablu dijagnozu *poremećaji iz spektra shizofrenije,* a kao kovarijate: dob, spol, obrazovanje, radni i bračni status operacionalizirane za potrebe provjere prve hipoteze te uz to i broj članova kućanstva (koji su sudionici sami prijavili u odgovoru na EHIS upitnik kao indikator postojanja socijalne podrške koja može biti kauzalno povezana i s brojem psihijatrijskih rehospitalizacija i s pojavom, odnosno lošijom kontrolom i dužim trajanjem nekih KTB-a), samoprijavljene prosječne mjesečne prihode po glavi kućanstva (kao indikator socioekonomskoga statusa), redovito pušenje duhana u trenutku uključivanja, dovoljnu tjelesnu aktivnost (određenu kao aerobna tjelesna aktivnost ≥ 150 min/tjedno ili ≥ 2 treninga snage tjedno mjerenu pomoću upitnika EHIS-PAQ (od engl. *European Health Interview Survey - Physical Activity Questio*nnaire) te binariziranu na opisani način), samoprijavljenu zloporabu alkohola (određenu kao > 20 g/dnevno - dvije standardne jedinice za muškarce, odnosno > 10g/dnevno za žene), prehrambene navike (operacionalizirane kao samoprijavljena učestalost konzumiranja doručka, voća i povrća), trajanje PSS-a od postavljanja prve dijagnoze u godinama, rezultat Ljestvice težine Općega kliničkog dojma (od engl. *Clinical global impression - severity scale*) u vrijeme prve dijagnoze PSS-a, liječenje antipsihoticima (prve ili druge generacije, tj. klozapinom), antidepresivima i benzodiazepinima u trenutku uključivanja. Svi ovi podatci prikupljeni su iz elektronske medicinske dokumentacije Psihijatrijske bolnice „Sveti Ivan“. Prije provođenja analize provjerili smo homogenost nagiba regresijskih pravaca, homogenost varijanci Levenovim testom, normalnost raspodjela reziduala Shapiro-Wilk i D'Agostinovim omnibus K2 testom. S obzirom na to da u više analiza pojedini preduvjeti nisu bili zadovoljeni, analizu smo proveli kvantilnom (medijan) regresijskom analizom. U provjeri druge hipoteze također smo interpretirali samo jednu planiranu statističku značajnost.

Provjeru treće hipoteze o povezanosti KTM-a s upotrebom klozapina u terapiji PSS-a u trenutku uključivanja, proveli smo kao i u prvoj hipotezi, multivarijabilnom binarnom logističkom regresijom, samo što smo kao kovarijate, čiji smo potencijalni zbunjujući učinak željeli statistički kontrolirati, koristili sociodemografske i kliničke parametre navedene ranije kod provjere druge, a ne prve hipoteze.

Prvi sporedni, eksplorativni ishod homogenosti omjera izgleda za KTM između muškaraca i žena s PSS-om mlađih od 35 godina u odnosu na opću populaciju provjerili smo Breslow-Day testom. Analizu drugoga sporednog ishoda razlike u aritmetičkoj sredini broja KTB-a tijekom 12 mjeseci prije uključivanja između bolesnika s PSS-om mlađih od 35 godina u odnosu na opću populaciju, nakon prilagodbe za dob, spol, obrazovanje, radni i bračni status, proveli smo negativnom

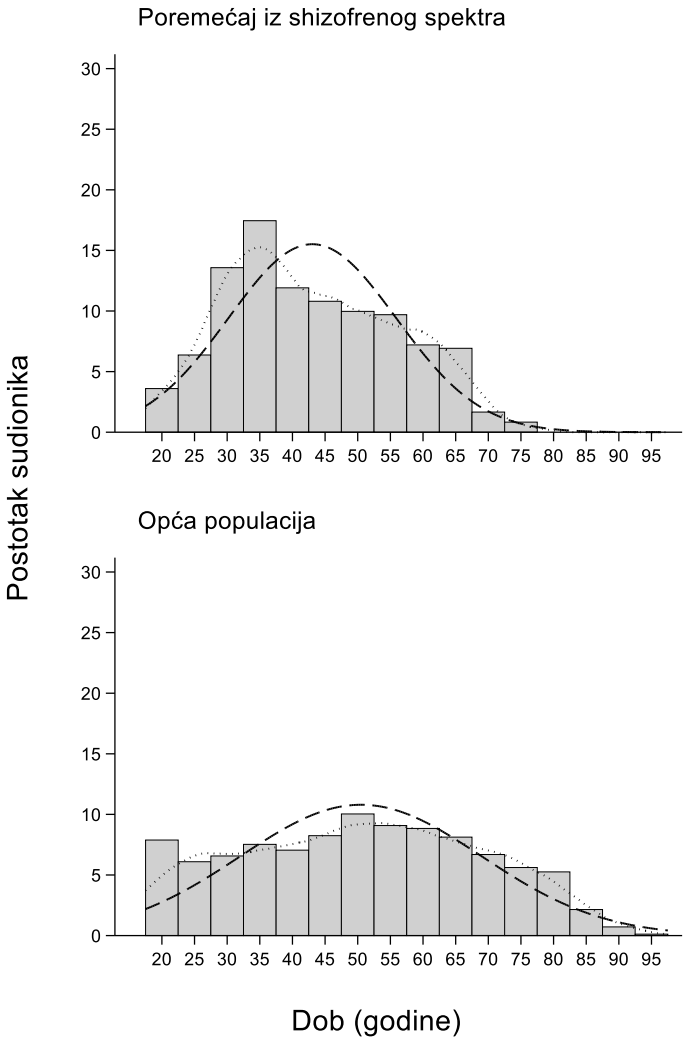
binomijalnom regresijom kao u provjeri druge hipoteze. U analizi trećega eksplorativnog cilja prikazali smo s 95 %-tnim intervalima pouzdanosti i bivarijabilnim testiranjima statističkih značajnosti razlika između bolesnika s PSS-om i uzorka iz opće populacije Hi-kvadrat testom. Analizu četvrtoga eksplorativnog cilja proveli smo kvantilnom regresijom kako je opisano ranije. Statističke značajnosti u analizi sporednih ishoda korigirali smo za inflaciju pogreške tipa I zbog višestrukih testiranja Benjamini-Hochbergovom metodom uz prihvatljivu stopu lažnih otkrića (SLO) unaprijed određenu na SLO < 10 %. Razinu statističke značajnosti odredili smo na $p < 0,05$, a sve intervale pouzdanosti izračunali na 95 %-noj razini. Analizu podataka proveli smo u statističkom programu StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC.

4. REZULTATI

4.1. Opis uzoraka sudionika

4.1.1. Promjena definicije ciljane populacije

U prijavi teme disertacije planirali smo uključiti uzorke iz cijelih populacija dobi ≥ 18 godina. Međutim, to bi bilo pogrešno. Dob je uzročno povezana s našim glavnim ishodom - izgledima za KTM. S druge strane, dob je uzročno povezana i s trajanjem bolesti te onda i s ishodima psihijatrijskoga liječenja. Utoliko je dob zbunjujuća varijabla u našoj analizi. Kao takvu smo je unaprijed i prepoznali te planirali kontrolirati njezin učinak multivarijabilnom statističkom analizom. Međutim, u prijavi teme disertacije propustili smo uvažiti činjenicu da osobe s PSS-om imaju 10 do 15 godina kraći očekivani životni vijek (270) pa da ih je u usporedbi s OP-om razmjerno malen broj živ u starijoj dobi. U originalnom uzorku iz populacije s PSS-om ≥ 35 godina, 17/243 (7 %) bilo je dobi od 65 do 75 godina, dok je sudionika iz OP-a u tom dobnom razredu bilo 117/637 (18 %). U dobnom razredu 75 do 84 godine bio je 1/243 (< 1 %) sudionik s PSS-om, a 82/637 (13 %) sudionika iz OP-a. Na koncu, starijih od 84 godine u uzorku bolesnika s PSS-om nije postojao niti jedan sudionik, dok ih je u uzorku iz OP-a bilo 18/637 (3 %) (Slika 4). Bez ograničenja gornje dobne granice, kako smo izvorno planirali, povećali bismo njezin zbunjujući učinak, zato smo u izradi disertacije ipak odlučili ograničiti gornju dobnu granicu na 64 godine.



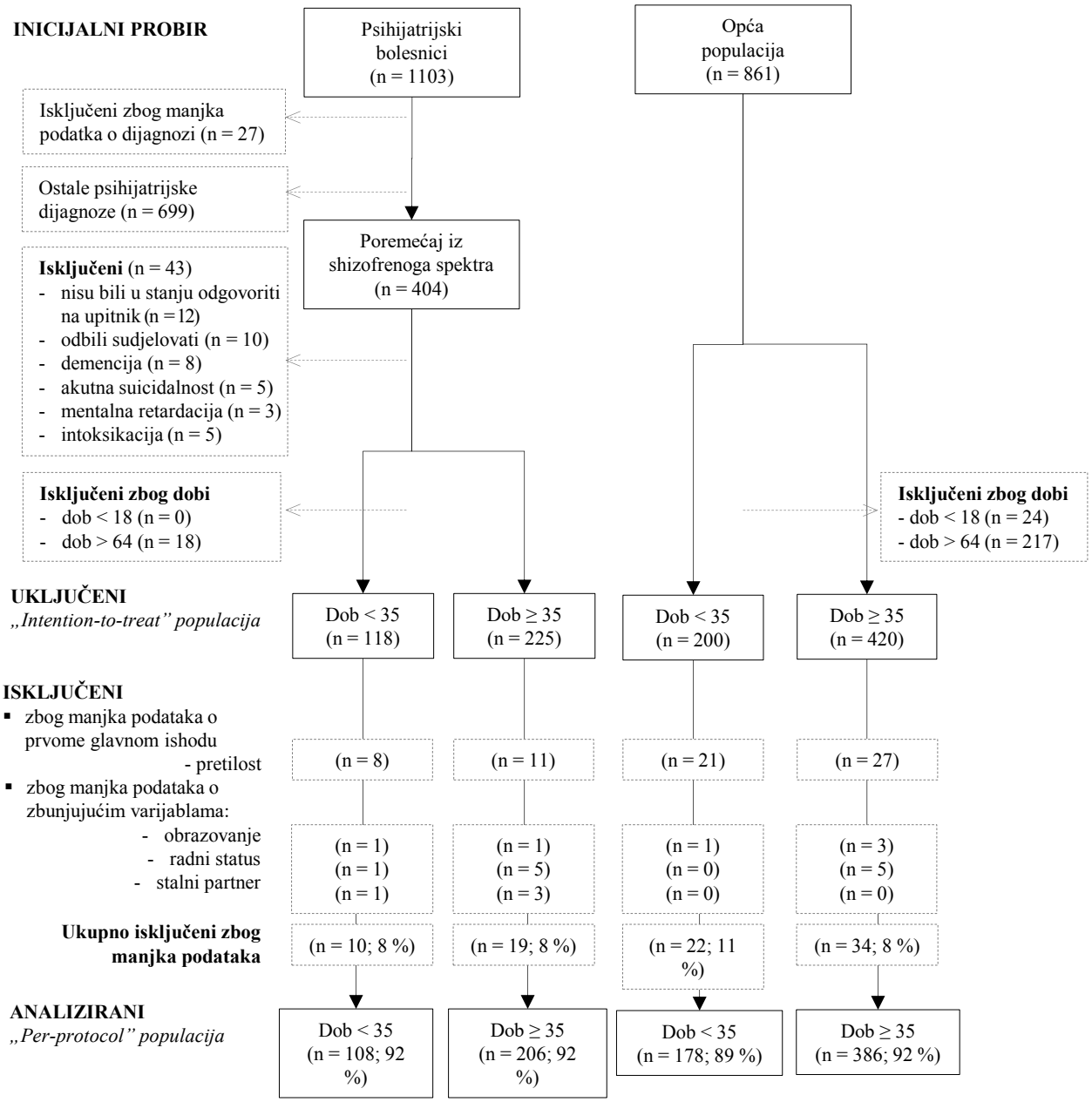
Slika 4. Histogrami raspodjele dobi u uzorcima iz ukupnih populacija dobi ≥ 18 godina; isprekidana krivulja predstavlja normalnu raspodjelu, točkasta krivulja predstavlja kernsel procjenu funkcije gustoće Epanechnikovom jezgrom; poremećaj iz shizofrenoga spektra, n = 361; opća populacija n = 837

4.1.2. Tijek uključivanja sudionika

Ukupno je probir učinjen na 1103 psihijatrijska bolesnika i 861 osobu iz OP-a (Slika 5). Kod 27 (2 %) bolesnika nedostajao je podatak o psihijatrijskoj dijagnozi pa su oni isključeni iz uzorka. Ukupno su za probir bila raspoloživa 404 bolesnika s PSS-om. Njih 10 odbilo je sudjelovati, a dodatno su 33 isključena iz drugih razloga: nisu bili u stanju samostalno odgovoriti na upitnik (n = 12), demencija (n = 8), akutna suicidalnost (n = 5), mentalna retardacija (n = 3) te intoksikacija (n = 5). Zbog dobi < 18 godina isključena su 24/861 (3 %) sudionika iz OP-a, a radi dobi ≥ 65 godina 18/361 (5 %) sudionika s PSS-om te 217/861 (25 %) iz OP-a. Završno uključenih bilo je 118, odnosno 225 iz populacije s PSS-om dobi < 35 te ≥ 35 godina prema redoslijedu navođenja, odnosno 200 i 420 iz

OP-a dobi < 35 te ≥ 35 godina (*per-protocol*). Svi su sudionici imali podatak o praćenim KTB-ima, ali je kod određenog broja sudionika nedostajao podatak o pretilosti koja je bila dijelom našega prvog glavnog ishoda. Taj je podatak nedostajao kod 8 (7 %) bolesnika s PSS-om mlađih od 35 godina, kod 11 (5 %) bolesnika s PSS-om dobi ≥ 35 godina, kod 21 (11 %) sudionika iz OP-a mlađih od 35 te kod 27 (6 %) sudionika iz OP-a dobi ≥ 35 (Slika 5). Ukupno je iz toga razloga u *per-protocol* populaciji isključeno 19 (6 %) sudionika s PSS-om i 48 (8 %) sudionika iz OP-a. Iako u prijavi teme disertacije to nismo predvidjeli, u originalnom planu istraživanja bilo je predviđeno da ćemo u slučaju da nedostaje > 5 % podataka, glavnu analizu ponoviti i na cijelom uzorku (*intention-to-treat* populacija) nakon višestrukoga nadomještavanja podataka koji nedostaju.

U uzorku iz OP-a i u uzorku bolesnika s PSS-om dobi ≥ 35 godina isključeno je podjednako muškaraca i žena. Međutim, u uzorku iz ciljane populacije bolesnika s PSS-om dobi < 35 godina, isključeno je četiri puta više žena 7/44 (16 %) nego muškaraca 3/74 (4 %) pa je spolna struktura uzorka iz te populacije u manjoj mjeri promijenjena. U završnom uzorku žena je bilo 37/108 (34 %) (Tablica 6), a da nije bilo isključenih, žena bi bilo 44/118 (37 %). Zbog isključivanja sudionika medijan dobi ostao je nepromijenjenim u uzorcima iz populacije s PSS-om, u uzorku iz OP-a dobi < 35 godina smanjen je za jednu, a u uzorku iz OP-a dobi ≥ 35 godina povećan za jednu godinu. Isključivanje bolesnika zbog manjka podataka na prvom glavnom ishodu i planiranim kovarijatima nije utjecalo na dobnu strukturu uzoraka. Nakon isključivanja sudionika, prevalencija KTB-a bez pretilosti, kao i prevalencija KTM-a bez pretilosti, ostale su identične.



Slika 5. Tijek uključivanja sudionika

4.1.3. Sociodemografske, vitalne i kliničke karakteristike sudionika

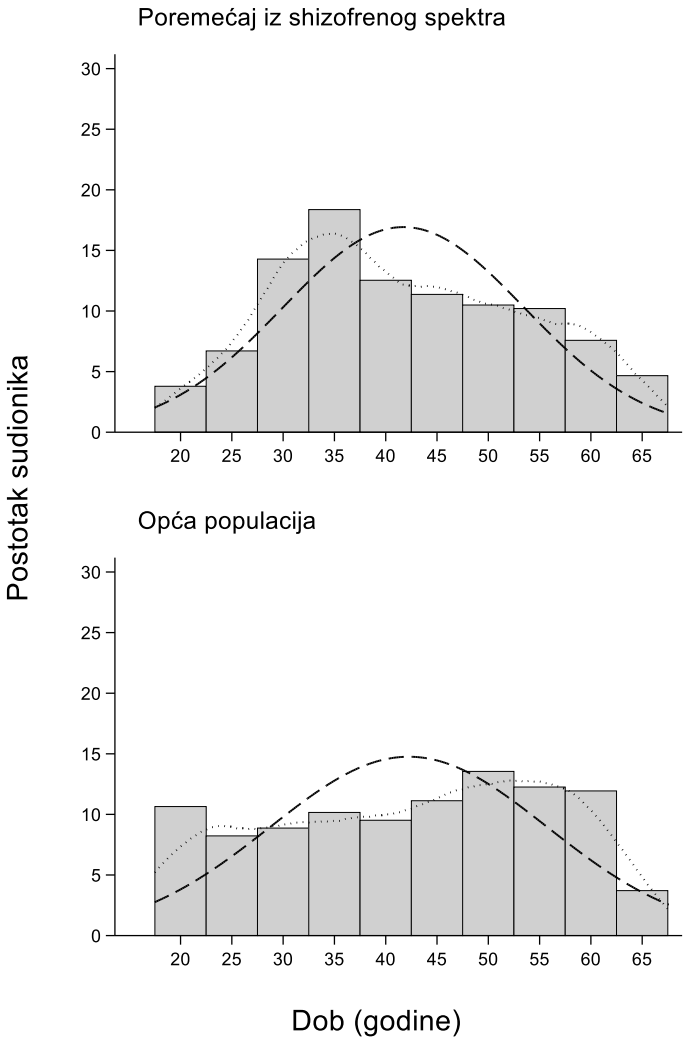
Spolna struktura dvaju uzoraka iz OP-a bila je gotovo jednaka (Tablica 6). Međutim, udio žena u uzorcima iz populacije s PSS-om bio je nezanemarivo niži, pogotovo u uzorku iz populacije s PSS-om dobi < 35 godina, 31/108 (34 %). Sudionici iz populacije s PSS-om i OP-a dobi ≥ 35 godina bili su dobno usporedivi, međutim, medijan dobi sudionika iz populacije s PSS-om mlađih od 35 godina bio je šest godina viši od medijana dobi sudionika iz OP-a mlađih od 35 godina (Slika 6). To znači da smo prilagodbu za dob morali raditi i u analizama unutar mlađega dobnog razreda. Sva četiri uzorka bila su usporediva prema razini obrazovanja. Sudionici s PSS-om mlađi od 35 godina rjeđe su imali stalnoga životnog partnera od kontrolne skupine iz OP-a mlađe od 35. Sukladno tome i sudionici s PSS-om dobi ≥ 35 godina gotovo su tri puta rjeđe imali stalnoga životnog partnera od kontrolne skupine iz OP-a dobi ≥ 35 godina. Očekivano, sudionici s PSS-om češće su bili nezaposleni ili umirovljeni od sudionika iz OP-a te gotovo dvostruko češće redoviti pušači duhana. Sudionici s PSS-om mlađi od 35 godina imali su viši medijan indeksa tjelesne mase od sudionika iz OP-a iz istog dobnog razreda. Učestalost konzumacije alkohola barem jednom tjedno i specijalistički zdravstveni pregledi tijekom posljednjih 12 mjeseci bili su usporedivi između svih četiriju uzoraka, ali su sudionici s PSS-om češće bili hospitalizirani zbog tjelesne bolesti tijekom 12 mjeseci prije uključivanja. Sudionici s PSS-om mlađi od 35 godina češće su uzimali nepsihijatrijske lijekove tijekom dva tjedna prije uključivanja u istraživanje od sudionika iz OP-a usporedive dobi.

Tablica 6. Sociodemografske, vitalne i karakteristike životnoga stila sudionika

	Poremećaj iz shizofrenoga spektra		Opća populacija	
	< 35 godina (n = 108)	≥ 35 godina (n = 206)	< 35 godina (n = 178)	≥ 35 godina (n = 386)
Spol				
muški	71 (66)	111 (54)	84 (47)	179 (46)
ženski	37 (34)	95 (46)	94 (53)	207 (54)
Dob (godine), medijan (IKR)	31 (26 - 33)	48 (41 - 56)	25 (21 - 30)	51 (43 - 57)
Dob (godine), kategorizirano				
18 - 24	23 (21)	0 (0)	82 (46)	0 (0)
25 - 34	85 (79)	0 (0)	96 (54)	0 (0)
35 - 44	0 (0)	80 (39)	0 (0)	111 (29)
45 - 54	0 (0)	70 (34)	0 (0)	142 (37)
55 - 64	0 (0)	56 (27)	0 (0)	133 (34)
Obrazovanje				
osnovna škola	13 (12)	30 (15)	16 (9)	47 (12)
srednja škola	65 (60)	127 (62)	114 (64)	226 (59)
viša ili visoka škola	30 (28)	49 (24)	48 (27)	113 (29)
Imaju stalnoga životnog partnera	9 (8)	58 (28)	48 (27)	302 (78)
Radni status				
zaposleni	57 (53)	79 (38)	150 (84)	249 (65)
nezaposleni	45 (42)	45 (22)	25 (14)	52 (13)
u mirovini	6 (6)	82 (40)	3 (2)	85 (22)
Pušenje	57 (56)	124 (63)	62 (35)	144 (37)
Indeks tjelesne mase (kg/m^2), medijan (IKR)	26 (23 - 28)	27 (24 - 30)	23 (21 - 26)	26 (24 - 30)
Indeks tjelesne mase				
normalan (< 25)	52 (48)	80 (39)	128 (72)	141 (37)
prekomjeran (25 - 29)	37 (34)	73 (35)	43 (24)	152 (39)
pretilost (≥ 30)	19 (18)	53 (26)	7 (4)	93 (24)
Dovoljna tjelesna aktivnost	74 (63)	145 (64)	79 (40)	209 (50)
Konzumacija alkohola barem jednom tjedno	21 (18)	23 (11)	31 (17)	97 (24)
Hospitalizacija zbog tjelesne bolesti tijekom posljednjih 12 mjeseci	25 (21)	73 (32)	11 (6)	36 (9)
Specijalistički zdravstveni pregled tijekom posljednjih 12 mjeseci	52 (46)	114 (53)	78 (40)	221 (53)
Uzimanje nepsihijatrijskih lijekova tijekom posljednja dva tjedna	32 (28)	81 (38)	33 (18)	211 (53)

Podatci su prikazani kao broj (postotak) sudionika ako nije drukčije navedeno.

Pokrate: IKR = interkvartilni raspon



Slika 6. Histogrami raspodjele dobi u uzorcima iz populacija dobi 18 - 64 godine; isprekidana krivulja predstavlja normalnu raspodjelu, točkasta krivulja predstavlja kernel procjenu funkcije gustoće Epanechnikovom jezgrom; poremećaj iz shizofrenoga spektra, n = 346; opća populacija n = 633

4.1.4. Kliničke karakteristike sudionika s poremećajima iz spektra shizofrenije

Uzorci iz dviju dobno različitih populacija s PSS-om bili su usporedivi prema vrsti liječenja u trenutku uključivanja, udjelu shizofrenije (MKB-10: F20), neorganskih, nespecifičnih psihoza (MBK-10: F29), shizotipnoga poremećaja (MKB-10: F21) i, u nešto manjoj mjeri, prema općoj kliničkoj procjeni težine poremećaja (Tablica 7). Mlađi sudionici dvostruko su češće bili liječeni zbog akutnoga psihotičnog poremećaja (MKB-10: F23), rjeđe radi shizoafektivnoga poremećaja (MKB-10: F25) i stalnih sumanutih stanja (MKB-10: F22). Trajanje PSS-a kao i broj prethodnih hospitalizacija, prirodno, bili su kraći u skupini mlađih od 35 godina. Udjeli sudionika sa psihijatrijskim komorbiditetom bili su slični između dviju dobnih skupina, a slična je bila i klinička opća procjena težine poremećaja. Sudionici iz mlađe dobne skupine nešto su češće u komorbiditetu s PSS-om imali poremećaj ličnosti i poremećaj ponašanja odraslih (MKB-10: F60 - F69), a nešto rjeđe afektivne poremećaje (MKB-10: F30 - F39).

Tablica 7. Kliničke karakteristike sudionika s PSS-om u trenutku uključivanja

	Poremećaj iz shizofrenoga spektra	
	< 35 godina (n = 108)	≥ 35 godina (n = 206)
Liječenje u trenutku uključivanja		
ambulantno	48 (45)	93 (46)
bolničko	49 (46)	102 (50)
dnevna bolnica	10 (9)	9 (4)
Dijagnoza		
shizofrenija (F20)	36 (33)	78 (38)
akutni psihotični poremećaj (F23)	40 (37)	31 (15)
shizoafektivni poremećaj (F25)	11 (10)	36 (17)
neorganske psihoze, nespecifično (F29)	20 (19)	44 (21)
stalna sumanuta stanja (F22)	0 (0)	12 (6)
shizotipni poremećaj (F21)	1 (1)	5 (2)
Trajanje PSS-a (godine), medijan (IKR)	4 (1 - 8)	10 (3 - 21)
Broj prethodnih psihijatrijskih hospitalizacija, medijan (IKR)	2 (1 - 5)	4 (1 - 8)
Psihijatrijski komorbiditeti	43 (40)	75 (36)
Poremećaji ličnosti i poremećaji ponašanja odraslih (F60 - F69)	19 (18)	23 (11)
Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja uzorkovani upotrebom psihoaktivnih tvari (F10 - F19)	14 (13)	18 (9)
Neurotski i somatoformni poremećaji i poremećaji izazvani stresom (F40 - F49)	8 (7)	14 (7)
Poremećaji raspoloženja (F30 - F39)	4 (4)	21 (10)
Bihevioralni sindromi vezani uz fiziološke poremećaje (F50 - F59)	2 (2)	3 (1)
Organski i simptomatski mentalni poremećaji (F00 - F09)	1 (1)	8 (4)
Poremećaji ponašanja i emocionalni poremećaji s nastankom u djetinjstvu i adolescenciji (F90 - F99)	1 (1)	0 (0)
Namjerno samoozljeđivanje (X60 - X84)	1 (1)	1 (0)
Poremećaji psihološkoga razvoja (F80 - F89)	0 (0)	1 (0)
Klinička opća procjena težine poremećaja (CGI-S)		
do blaga	19 (18)	30 (15)
umjerena	37 (34)	59 (29)
značajna	32 (30)	80 (39)
teška	20 (19)	34 (17)

Podatci su prikazani kao broj (postotak) sudionika ako nije drukčije navedeno.

Pokrate: IKR = interkvartilni raspon

Podatci su nedostajali za liječenje u trenutku uključivanja kod 1 (1 %) sudionika mlađih od 35 godina i kod 2 (1 %) sudionika dobi ≥ 35 godina.

4.1.5. Psihijatrijska terapija pri prijamu

Pri prijamu u bolnicu, odnosno dolasku na ambulantni pregled, nisu između dviju dobnih skupina uočene relevantne razlike u antipsihotičkoj terapiji (Tablica 8). Razmjerno slična bila je i terapija antidepresivima i stabilizatorima raspoloženja (Tablica 10). U starijoj dobnoj skupini bila je nešto učestalija upotreba benzodiazepina, hipnotika i sedativa.

Tablica 8. Antipsihotička terapija pri prijamu u bolnicu, odnosno dolasku na ambulantni pregled

	Poremećaj iz shizofrenoga spektra	
	< 35 godina (n = 108)	≥ 35 godina (n = 206)
Antipsihotici		
bez antipsihotika	9 (8)	15 (7)
monoterapija	54 (50)	91 (44)
dva antipsihotika	33 (31)	73 (35)
tri antipsihotika	11 (10)	24 (12)
četiri antipsihotika	1 (1)	3 (1)
Prema generaciji		
prva generacija	33 (31)	79 (38)
druga generacija	81 (75)	159 (77)
klozapin	18 (17)	34 (17)
Prema načinu primjene		
tablete	90 (83)	177 (86)
dugodjelujući	28 (26)	55 (27)
Pojedini lijekovi		
Prva generacija		
flufenazin	15 (14)	24 (12)
promazin	8 (7)	29 (14)
haloperidol	7 (6)	11 (5)
haloperidol depo	4 (4)	6 (3)
zuklopentiksol	3 (3)	3 (1)
flufenazin depo	2 (2)	11 (5)
levomepromazin	0 (0)	8 (4)
Druga generacija		
olanzapin	26 (24)	46 (22)
kvetiapin	16 (15)	32 (16)
aripiprazol	12 (11)	19 (9)
risperidon	12 (11)	33 (16)
paliperidon depo	11 (10)	16 (8)
olanzapin depo	9 (8)	11 (5)
amisulpirid	3 (3)	4 (2)
ziprasidon	3 (3)	6 (3)
risperidon depo	3 (3)	5 (2)
sulpirid	2 (2)	15 (7)
zuklopentiksol depo	2 (2)	4 (2)
sertindol	1 (1)	1 (0)
aripiprazol	0 (0)	3 (1)
klozapin	18 (17)	34 (17)

Podatci su prikazani kao broj (postotak) sudionika ako nije drukčije navedeno

Tablica 9. Dnevne doze antipsihotika (mg) pri prijamu u bolnicu, odnosno dolasku na ambulantni pregled

	Poremećaj iz shizofrenoga spektra							
	< 35 godina (n = 108)			≥ 35 godina (n = 206)				
	n	M	(IKR)	n	M	(IKR)	Δ	Δ %
Prva generacija								
flufenazin	13	3	(2 - 5)	20	5	(3 - 8)	-2	(-40)
promazin	13	100	(50 - 100)	27	100	(50 - 125)	0	(0)
haloperidol	6	10	(5 - 25)	12	6	(4 - 10)	4	(67)
haloperidol depo	1	2,4	(2,4 - 2,4)	6	1,7	(1,6 - 1,7)	0,7	(41)
zuklopentiksol	2	20	(20 - 20)	4	13	(8 - 33)	7	(54)
flufenazin depo	3	1,2	(1,2 - 1,7)	8	0,8	(0,8 - 2,0)	0,4	(50)
levomepromazin	2	63	(25 - 100)	10	25	(25 -75)	38	(152)
Druga generacija								
olanzapin	22	10	(5 - 10)	47	10	(10 - 15)	0	(0)
kvetiapin	15	200	(150-400)	31	300	(150-550)	-100	(-33)
aripiprazol	8	15	(10 - 20)	23	15	(10 - 20)	0	(0)
risperidon	12	4	(2 - 4,5)	36	2,5	(2 - 4,5)	1,5	(60)
paliperidon depo	12	3,3	(2,5 - 4,2)	9	5	(3,3 - 5)	-1,7	(-34)
olanzapin depo	9	14	(10 - 14)	11	14	(10 - 14)	0	(0)
amisulpirid	2	350	(300-400)	5	400	(100-600)	-50	(-13)
ziprasidon	3	140	(40 - 160)	6	100	(40 - 160)	40	(40)
risperidon depo	2	3,1	(2,7 - 3,6)	4	2,7	(2,7 - 3,1)	0,4	(15)
sulpirid	2	75	(50 - 100)	11	100	(25 - 125)	-25	(-25)
zuklopentiksol depo	4	10	(7 - 16)	4	7	(7 - 8)	3	(43)
sertindol	0	-		1	4	-		
aripiprazol	8	15	(10 - 20)	23	15	(10 - 20)	0	(0)
klozapin	25	63	(50 - 100)	38	100	(50 - 150)	-37	(-37)

Podatci su prikazani kao medijan (IKR) dnevne doze u mg.

Kratice, pokrate i znakovi: n = broj sudionika; M = medijan; IKR = interkvartilni raspon; - = statistik nije bilo moguće izračunati; Δ = apsolutna razlika; Δ % = relativna razlika u odnosu na dozu u skupini dobi ≥ 35 godina

Tablica 10. Ostala psihijatrijska terapija pri prijamu u bolnicu, odnosno dolasku na ambulantni pregled

	Poremećaj iz shizofrenoga spektra	
	< 35 godina (n = 108)	≥ 35 godina (n = 206)
Antidepresivi		
bez antidepresiva	66 (61)	118 (57)
monoterapija	39 (36)	71 (34)
kombinacija dvaju antidepresiva	3 (3)	16 (8)
kombinacija triju antidepresiva	0 (0)	1 (0)
Prema farmakoterapijskim klasama		
SSRI	28 (26)	44 (21)
SNRI	8 (7)	23 (11)
TCA	2 (2)	4 (2)
TeCA	3 (3)	14 (7)
SMS	0 (0)	4 (2)
NDRI	0 (0)	4 (2)
Pojedini lijekovi		
fluvoksamin	7 (6)	12 (6)
fenlafaksin	6 (6)	19 (9)
sertralin	6 (6)	8 (4)
paroksetin	6 (6)	5 (2)
fluoksetin	6 (6)	2 (1)
escitalopram	4 (4)	17 (8)
mirtazapin	3 (3)	11 (5)
duloksetin	3 (3)	4 (2)
tianeptin	1 (1)	1 (0)
amitriptilin	1 (1)	3 (1)
vortioksetin	0 (0)	4 (2)
maprotilin	0 (0)	3 (1)
bupropion	0 (0)	4 (2)
Benzodiazepini	67 (62)	148 (72)
Pojedini lijekovi		
diazepam	39 (36)	98 (48)
alprazolam	10 (9)	25 (12)
lorazepam	10 (9)	12 (6)
klonazepam	9 (8)	19 (9)
flurazepam	2 (2)	13 (6)
oksazepam	2 (2)	4 (2)
nitrazepam	0 (0)	2 (1)
Hipnotici i sedativi	13 (12)	63 (31)
Stabilizatori raspoloženja	26 (24)	50 (24)

Podatci su prikazani kao broj (postotak) sudionika ako nije drukčije navedeno.

Pokrate: SSRI = selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina; SNRI = inhibitori ponovne pohrane serotonina-norepinefrina; TCA = triciklički antidepresivi; TeCA = tetraciklički antidepresivi; SMS = modulatori serotonina; NDRI = inhibitori ponovne pohrane norepinefrina-dopamina

4.1.6. Psihijatrijska terapija pri otpustu

Pri otpustu iz bolnice, odnosno pri završetku ambulantnoga pregleda, između dviju dobnih skupina također nisu uočene relevantne razlike u antipsihotičkoj terapiji (Tablica 11) te terapiji stabilizatorima raspoloženja (Tablica 13). Zamijećeno je značajno smanjenje upotrebe antidepresiva (Tablica 13).

Tablica 11. Antipsihotička terapija pri otpustu iz bolnice, odnosno preporučena tijekom ambulantnoga pregleda

	Poremećaj iz shizofrenoga spektra	
	< 35 godina (n = 108)	≥ 35 godina (n = 206)
Antipsihotici		
monoterapija	52 (44)	100 (41)
kombinacija dvaju antipsihotika	44 (41)	75 (36)
kombinacija triju antipsihotika	12 (11)	25 (12)
kombinacija četiriju antipsihotika	0 (0)	6 (3)
Prema generaciji		
prva generacija	35 (32)	72 (35)
druga generacija	87 (81)	169 (82)
klozapin	24 (22)	35 (17)
Prema načinu primjene		
tablete	101 (94)	181 (88)
dugodjelujući	32 (30)	60 (29)
Pojedini lijekovi		
Prva generacija		
flufenazin	13 (12)	21 (10)
promazin	7 (6)	29 (14)
haloperidol	10 (9)	10 (5)
haloperidol depo	2 (2)	6 (3)
zuklopentiksol	5 (5)	4 (2)
flufenazin depo	2 (2)	7 (3)
levomepromazin	0 (0)	8 (4)
Druga generacija		
olanzapin	24 (22)	46 (22)
kvetiapin	13 (12)	33 (16)
aripiprazol	14 (13)	26 (13)
risperidon	2 (19)	39 (19)
paliperidon depo	15 (14)	22 (11)
olanzapin depo	1 (9)	15 (7)
amisulpirid	3 (3)	5 (2)
ziprasidon	5 (5)	6 (3)
risperidon depo	1 (1)	4 (2)
sulpirid	2 (2)	14 (7)
zuklopentiksol depo	1 (1)	5 (2)
sertindol	1 (1)	1
aripiprazol	14 (13)	26 (13)
klozapin	24 (22)	35 (17)

Podatci su prikazani kao broj (postotak) sudionika ako nije drukčije navedeno.

Tablica 12. Dnevne doze antipsihotika (mg) pri otpustu iz bolnice, odnosno preporučena tijekom ambulantnoga pregleda

	Poremećaj iz shizofrenoga spektra							
	< 35 godina (n = 108)			≥ 35 godina (n = 206)				
	n	M	(IKR)	n	M	(IKR)	Δ	Δ %
Prva generacija								
flufenazin	9	5	(3-5)	20	5	(2-7)	0	(0)
promazin	11	100	(50-200)	27	100	(50-175)	0	(0)
haloperidol	9	6	(4-8)	11	4	(4-6)	2	(50)
haloperidol depo	2	1,7	(1,7-1,7)	5	1,7	(1,7-1,7)	0	(0)
zuklopentiksol	4	20	(8-33)	5	20	(20-30)	0	(0)
flufenazin depo	2	1,5	(1,3-1,7)	6	0,8	(0,8-2,3)	0,7	(88)
levomepromazin	2	38	(25-50)	12	25	(25-50)	13	(52)
Druga generacija								
olanzapin	25	10	(5-15)	42	10	(10-15)	0	(0)
kvetiapin	13	200	(100-300)	36	300	(200-400)	-100	(-33)
aripiprazol	15	15	(10-20)	22	15	(10-20)	0	(0)
risperidon	17	3	(2-4)	37	2	(2-4)	1	(50)
paliperidon depo	19	3,3	(3,3-5)	20	3,3	(3,3-4,2)	0	(0)
olanzapin depo	8	14	(10-14)	17	14	(14-14)	0	(0)
amisulpirid	4	450	(400-550)	2	550	(500-600)	-100	(-18)
ziprasidon	4	140	(90-150)	5	80	(40-160)	60	(75)
risperidon depo	2	3,6	(3,6-3,6)	5	3,6	(2,7-3,6)	0	(0)
sulpirid	1	25	-	13	50	(50-100)	-25	(-50)
zuklopentiksol depo	4	8	(7-14)	4	7	(7-8)	1	(14)
sertindol	1	20	-	1	8	-	12	(150)
aripiprazol	15	15	(10-20)	22	15	(10-20)	0	(0)
klozapin	34	100	(50-150)	49	100	(50-150)	0	(0)

Podatci su prikazani kao medijan (IKR) dnevne doze u mg.

Kratice, pokrate i znakovi: n = broj sudionika; M = medijan; IKR = interkvartilni raspon; - = statistički nije bilo moguće izračunati; Δ = apsolutna razlika; Δ % = relativna razlika u odnosu na dozu u skupini dobi ≥ 35 godina

Tablica 13. Ostala psihijatrijska terapija pri otpustu iz bolnice, odnosno preporučena tijekom ambulantnoga pregleda

	Poremećaj iz shizofrenoga spektra	
	< 35 godina (n = 108)	≥ 35 godina (n = 206)
Antidepresivi	0 (0)	6 (3)
Benzodiazepini	70 (65)	157 (76)
Pojedini lijekovi		
diazepam	46 (43)	102 (50)
alprazolam	9 (8)	26 (13)
lorazepam	8 (7)	16 (8)
klonazepam	8 (7)	18 (9)
flurazepam	1 (1)	15 (7)
oksazepam	1 (1)	3 (1)
nitrazepam	0 (0)	3 (1)
Hipnotici i sedativi	15 (14)	65 (32)
Stabilizatori raspoloženja	29 (27)	58 (28)

Podatci su prikazani kao broj (postotak) sudionika ako nije drukčije navedeno.

4.2. Kronične tjelesne bolesti

Prevalencija KTB-a u cijelom uzorku sudionika s PSS-om bilo koje dobi iznosila je 207/314 (66 %; 95 % IP 60 % - 71 %), a u cijelom uzorku iz kontrolne populacije 321/564 (57 %; 95 % IP 53 % - 61 %). Prevalencija KTM-a u cijelom uzorku sudionika s PSS-om iznosila je 125/314 (40 %; 95 % IP 35 % - 45 %), a u cijelom uzorku iz kontrolne populacije 196/564 (35 %; 95 % IP 31 % - 39 %).

4.2.1. Prevalencija u populaciji dobi < 35 godina

Prevalencija KTB-a bila je statistički značajno različita između dvaju uzoraka dobi < 35 godina (Tablica 14). U uzorku sudionika s PSS-om njih 59/108 (55 %; 95 % IP 45 % - 64 %), a u uzorku iz OP-a njih 57/178 (32 %; 95 % IP 25 % - 39 %) imalo je barem jednu kroničnu tjelesnu bolest, stoga se s dovoljno visokom pouzdanošću može zaključiti kako je prevalencija KTB-a u vrijeme provođenja istraživanja viša u populaciji bolesnika s PSS-om nego u OP-u. Sudionici s PSS-om imali su statistički značajno veće izglede za KTB (OI=2,56; 95 % IP 1,56 - 4,18; p < 0,001; SLO < 10 %), odnosno 72 % veću vjerojatnost KTB-a od sudionika iz OP-a.

Na razini ovoga konkretnog uzorka, razlika u prevalenciji KTM-a bila je čak nešto veća. Sudionici s PSS-om imali su KTM u 33/108 (31 %; 95 % IP 22 % - 40 %) slučajeva, a sudionici iz OP-a u 23/178 (13 %; 95 % IP 8 % - 19 %). Omjer izgleda za KTM bio je statistički značajno i klinički relevantno veći u uzorku iz populacije s PSS-om (OI=2,97; 95 % IP 1,63 - 5,40; p < 0,001; SLO < 10 %). Sudionici s PSS-om imali su 138 % veću vjerojatnost KTM-a od sudionika iz OP-a. Nakon prilagodbe za spol i dob unutar dobne skupine < 35 godina, izgledi za KTB i KTM ostali su statistički značajno različitima između uzoraka iz populacije s PSS-om i OP-a (Tablica 15). I nakon prilagodbe za dob, spol, obrazovanje, radni status i postojanje stalnoga životnog partnera razlike su ostale statistički značajne i klinički relevantne (Tablica 16). Sudionici s PSS-om mlađi od 35 godina imali su više od tri puta veće izglede za KTM nego sudionici iz OP-a mlađi od 35 godina (OI=3,36; 95 % IP 1,55 - 7,26; p = 0,002; SLO < 10 %). Time smo potvrdili prvu hipotezu ovog istraživanja.

Najveće, statistički značajne, razlike u prevalenciji KTM-a između sudionika s PSS-om i onih iz OP-a uočene su kod urinarne inkontinencije, pretilosti, bolesti i poremećaja kralježnice i leđa (Tablica 14). U sva tri slučaja sudionici s PSS-om imali su statistički značajno veće prevalencije KTM-a. Nakon prilagodbe za dob, unutar dobnog razreda < 35 godina, te za spol, razlika u izgledima za poremećaj kralježnice i bol u leđima nije više bila statistički značajno različita između sudionika s

PSS-om i onih iz OP-a (Tablica 15). Nakon prilagodbe za dob, spol, obrazovanje, radni status i postojanje stalnoga životnog partnera, u osoba < 35 godina statistički značajna razlika u izgledima za pojedine KTB-e uočena je kod urinarne inkontinencije, pretilosti, poremećaja vratne kralježnice, poremećaja kralježnice i boli u leđima (Tablica 16).

Tablica 14. Prevalencija kroničnih tjelesnih komorbiditeta u populaciji dobi < 35 godina, bivarijabilna analiza

	PSS (n = 108)	OP (n = 178)	Δ	OI	(95 % IP)	p
KTB	59 (55)	57 (32)	(23)	2,56	(1,56 - 4,18)	< 0,001
KTM (≥ 2 KTB)	33 (31)	23 (13)	(18)	2,97	(1,63 - 5,40)	< 0,001
Pojedina KTB						
urinarna inkontinencija	15 (14)	2 (1)	(13)	14,19	(3,18-63,40)	0,001
pretilost (ITM ≥ 30)	19 (18)	7 (4)	(14)	5,22	(2,11-12,87)	< 0,001
KOPB	8 (7)	5 (3)	(4)	2,77	(0,88-8,69)	0,081
bubrežne bolesti	4 (4)	3 (2)	(2)	2,24	(0,49-10,22)	0,296
kralježnica i leđa	20 (19)	17 (10)	(9)	2,15	(1,07-4,32)	0,031
vratna kralježnica	13 (12)	11 (6)	(6)	2,08	(0,90-4,82)	0,089
šećerna bolest	4 (4)	5 (3)	(1)	1,33	(0,35-5,07)	0,675
hipertenzija	7 (6)	9 (5)	(1)	1,30	(0,47-3,60)	0,612
astma	5 (5)	7 (4)	(1)	1,19	(0,37-3,83)	0,776
alergije	21 (19)	34 (19)	(0)	1,02	(0,56-1,87)	0,943
KVB	2 (2)	4 (2)	(0)	0,82	(0,15-4,56)	0,821
CVI	1 (1)	2 (1)	(0)	0,82	(0,07-9,18)	0,874
artroze	1 (1)	3 (2)	(-1)	0,55	(0,06-5,31)	0,601
ciroza jetre	0 (0)	3 (2)	(-2)	-		
infarkt miokarda	0 (0)	2 (1)	(-1)	-		

Podatci su prikazani kao broj (postotak) sudionika ako nije drukčije naznačeno; pojedine su KTB poredane prema omjeru izgleda za KTB kod sudionika s PSS-om.

Kratice, pokrate i znakovi: PSS = poremećaj iz shizofrenoga spektra; OP = opća populacija; KTB = kronična tjelesna bolest; ITM = indeks tjelesne mase; KOPB = kronična opstruktivna plućna bolest; CVI = cerebrovaskularni inzult; KVB = kardiovaskularna bolest; Δ = apsolutna razlika postotnih bodova; OI = omjer izgleda za CPI/KTM u skupini s PSS-om u odnosu na OP; OI = omjer izgleda za KTB u mlađoj skupini; IP = interval pouzdanosti; p = statistička značajnost omjera izgleda za KTB izračunata bivarijabilnom, binarnom logističkom regresijom; - = statistik nije bilo moguće izračunati

* Stopa lažnih otkrića < 10 % izračunata Benjamini-Hochbergovom metodom

Tablica 15. Prevalencija kroničnih tjelesnih komorbiditeta u populaciji dobi < 35 godina, multivarijabilna analiza uz prilagodbu za dob i spol

	PSS (n = 108)	OP (n = 178)	Δ	OI	(95 % IP)	p
KTB	[49] (40-59)	[34] (40-59)	(15)	1,98	(1,16-3,36)	0,012
KTM (≥ 2 KTB)	[29] (20-37)	[13] (8-19)	(16)	2,65	(1,38-5,09)	0,003
Pojedina KTB						
urinarna inkontinencija	[14] (7-22)	[1] (0-3)	(13)	15,72	(3,20-77,24)	0,001
pretilost (ITM ≥30)	[15] (8-22)	[4] (1-8)	(11)	3,99	(1,53-10,39)	0,005
KOPB	[7] (2-12)	[3] (0-5)	(4)	2,75	(0,78-9,68)	0,114
bubrežne bolesti	[4] (1-7)	[2] (0-3)	(2)	2,39	(0,44-12,86)	0,310
kralježnica i leđa	[17] (9-24)	[10] (5-15)	(7)	1,79	(0,84-3,82)	0,134
vratna kralježnica	[11] (5-17)	[7] (3-11)	(4)	1,72	(0,68-4,33)	0,251
šećerna bolest	[4] (0-7)	[3] (0-6)	(1)	1,26	(0,29-5,41)	0,755
hipertenzija	[6] (2-11)	[5] (2-9)	(1)	1,18	(0,39-3,51)	0,771
CVI	[1] (0-3)	[1] (0-2)	(0)	1,09	(0,07-16,01)	0,952
astma	[4] (1-8)	[4] (1-7)	(0)	1,03	(0,29-3,61)	0,963
artroze	[1] (0-4)	[1] (0-3)	(0)	1,01	(0,08-13,16)	0,994
alergije	[18] (11-25)	[20] (14-26)	(-2)	0,90	(0,47-1,72)	0,741
KVB	[2] (0-4)	[2] (0-5)	(0)	0,70	(0,11-4,38)	0,701
ciroza jetre	[0] (0-0)	[2] (0-4)	(-2)	-		
infarkt miokarda	[0] (0-0)	[1] (0-2)	(-1)	-		

Podatci su prikazani kao [postotak] prilagođen za dob i spol (95 % interval pouzdanosti) Poissonovom regresijom ako nije drukčije naznačeno; pojedine KTB su poredane prema omjeru izgleda za KTB kod sudionika s PSS-om.

Kratice, pokrate i znakovi: PSS = poremećaj iz shizofrenoga spektra; OP = opća populacija; KTB = kronična tjelesna bolest; ITM = indeks tjelesne mase; KOPB = kronična opstruktivna plućna bolest; CVI = cerebrovaskularni inzult; KVB = kardiovaskularna bolest; Δ = apsolutna razlika postotnih bodova; OI = omjer izgleda za CPI/KTM u skupini s PSS-om u odnosu na OP; OI = omjer izgleda za KTB u mlađoj skupini; IP = interval pouzdanosti; p = statistička značajnost omjera izgleda za KTB izračunata multivarijabilnom, binarnom logističkom regresijom uz prilagodbu za dob i spol

* Stopa lažnih otkrića < 10 % izračunata Benjamini-Hochbergovom metodom

Tablica 16. Prevalencija kroničnih tjelesnih komorbiditeta u populaciji dobi < 35 godina, multivarijabilna analiza uz prilagodbu za dob, spol, obrazovanje, radni status i postojanje stalnoga životnog partnera

	PSS (n = 108)	OP (n = 178)	Δ	OI	(95 % IP)	p
KTB	[51] (40-62)	[33] (26-41)	(18)	2,14	(1,16-3,95)	0,014
KTM (≥ 2 KTB)	[31] (20-43)	[13] (8-18)	(18)	3,36	(1,55-7,26)	0,002
Pojedina KTB						
urinarna inkontinencija	[12] (5-18)	[1] (0-3)	(11)	10,59	(1,95-57,50)	0,006
pretilost (ITM ≥30)	[18] (8-27)	[4] (1-7)	(14)	5,72	(1,81-18,11)	0,003
vratna kralježnica	[15] (6-24)	[6] (3-9)	(9)	3,39	(1,08-10,66)	0,037
kralježnica i leđa	[22] (11-33)	[9] (5-13)	(13)	3,24	(1,28-8,18)	0,013
šećerna bolest	[5] (0-12)	[2] (0-5)	(3)	2,36	(0,44-12,59)	0,315
KOPB	[6] (1-10)	[3] (0-6)	(3)	1,83	(0,42-7,86)	0,419
hipertenzija	[7] (3-12)	[5] (2-7)	(2)	1,63	(0,47-5,62)	0,440
artroze	[2] (0-5)	[1] (0-3)	(1)	1,57	(0,07-34,17)	0,773
CVI	[1] (0-4)	[1] (0-2)	(0)	1,52	(0,05-50,12)	0,815
bubrežne bolesti	[3] (1-5)	[2] (0-4)	(1)	1,50	(0,20-11,05)	0,690
KVB	[2] (0-6)	[2] (0-4)	(0)	1,27	(0,14-11,15)	0,831
astma	[4] (1-7)	[5] (1-8)	(-1)	0,82	(0,20-3,36)	0,779
alergije	[16] (10-23)	[22] (15-28)	(-6)	0,69	(0,32-1,48)	0,340
ciroza jetre	[0] (0-0)	[2] (0-4)	(-2)	-		
infarkt miokarda	[0] (0-0)	[1] (0-2)	(-1)	-		

Podatci su prikazani kao [postotak] prilagođen za dob, spol, obrazovanje, radni status i postojanje stalnoga životnog partnera (95 % interval pouzdanosti) Poissonovom regresijom ako nije drukčije naznačeno; pojedine KTB su poredane prema omjeru izgleda za KTB kod sudionika s PSS-om.

Kratice, pokrate i znakovi: PSS = poremećaj iz shizofrenoga spektra; OP = opća populacija; KTB = kronična tjelesna bolest; ITM = indeks tjelesne mase; KOPB = kronična opstruktivna plućna bolest; CVI = cerebrovaskularni inzult; KVB = kardiovaskularna bolest; Δ = apsolutna razlika postotnih bodova; OI = omjer izgleda za CPI/KTM u skupini s PSS-om u odnosu na OP; OI = omjer izgleda za KTB u mlađoj skupini; IP = interval pouzdanosti; p = statistička značajnost omjera izgleda za KTB izračunata bivarijabilnom, binarnom logističkom regresijom

* Stopa lažnih otkrića < 10 % izračunata Benjamini-Hochbergovom metodom

4.2.2. Spolne razlike u prevalenciji

4.2.2.1. Muškarci

U bivarijabilnoj analizi, prevalencija KTB-a između muškaraca mlađih od 35 godina s PSS-om i iz OP-a iste dobi bila je statistički značajna (Tablica 17), ali nakon prilagodbe za dob, odnosno prilagodbe za dob, obrazovanje, radni status i postojanje stalnoga životnog partnera, to više nije bila (Tablica 18, Tablica 19). U bivarijabilnoj analizi i nakon prilagodbe multivarijabilnom binarnom logističkom regresijom, muškarci s PSS-om imali su statistički značajno veću prevalenciju urinarne inkontinencije i pretilosti od muškaraca iz OP-a (Tablica 17, Tablica 18, Tablica 19). Osim u slučaju tih dviju kroničnih tjelesnih bolesti, na temelju ovog istraživanja nije moguće s dovoljnom pouzdanošću tvrditi da se prevalencija KTB-a i KTM-a razlikuje između muškaraca dobi < 35 godina s PSS-om i onih iz OP-a.

Tablica 17. Prevalencija kroničnih tjelesnih komorbiditeta u populaciji dobi < 35 godina, bivarijabilna analiza, samo muškarci

	PSS (n = 71)	OP (n = 84)	Δ	OI	(95 % IP)	p
KTB	36 (51)	28 (33)	(18)	2,06	(1,07-3,94)	0,030
KTM (≥ 2 KTB)	17 (24)	11 (13)	(11)	2,09	(0,91-4,82)	0,084
Pojedina KTB						
urinarna inkontinencija	8 (11)	0 (0)	(11)	14,39	(2,16-∞)	0,003
pretilost (ITM ≥ 30)	11 (15)	3 (4)	(11)	4,95	(1,32-18,52)	0,018
bubrežne bolesti	2 (3)	0 (0)	(3)	2,89	(0,22-∞)	0,416
hipertenzija	6 (8)	3 (4)	(4)	2,49	(0,60-10,35)	0,209
kralježnica i leđa	10 (14)	6 (7)	(7)	2,13	(0,73-6,19)	0,164
vratna kralježnica	5 (7)	3 (4)	(3)	2,05	(0,47-8,88)	0,339
KOPB	3 (4)	2 (2)	(2)	1,81	(0,29-11,14)	0,523
astma	4 (6)	3 (4)	(2)	1,61	(0,35-7,46)	0,541
KVB	0 (0)	1 (1)	(-1)	1,18	(0-46,14)	> 0,999
ciroza jetre	0 (0)	1 (1)	(-1)	1,18	(0-46,14)	> 0,999
šećerna bolest	1 (1)	2 (2)	(-1)	0,59	(0,05-6,60)	0,665
alergije	10 (14)	19 (23)	(-9)	0,56	(0,24-1,30)	0,178
CVI	0 (0)	0 (0)	(0)	-		
artroze	0 (0)	0 (0)	(0)	-		
infarkt miokarda	0 (0)	0 (0)	(0)	-		

Podatci su prikazani kao broj (postotak) sudionika ako nije drukčije naznačeno; pojedine KTB su poredane prema omjeru izgleda za KTB kod sudionika s PSS-om.

Kratice, pokrate i znakovi: PSS = poremećaj iz shizofrenog spektra; OP = opća populacija; KTB = kronična tjelesna bolest; ITM = indeks tjelesne mase; KOPB = kronična opstruktivna plućna bolest; CVI = cerebrovaskularni inzult; KVB = kardiovaskularna bolest; Δ = apsolutna razlika postotnih bodova; OI = omjer izgleda za CPI/KTM u skupini s PSS u odnosu na OP; OI = omjer izgleda za KTB u mlađoj skupini; IP = interval pouzdanosti; p = statistička značajnost omjera izgleda za KTB izračunata bivarijabilnom, binarnom logističkom regresijom; - = statistik nije bilo moguće izračunati

* Stopa lažnih otkrića < 10 % izračunata Benjamini-Hochbergovom metodom

Tablica 18. Prevalencija kroničnih tjelesnih komorbiditeta u populaciji dobi < 35 godina, multivarijabilna analiza uz prilagodbu za dob, samo muškarci

	PSS (n = 71)	OP (n = 84)	Δ	OI	(95 % IP)	p
KTB	[49] (37-61)	[34] (24-45)	(15)	1,84	(0,94-3,59)	0,074
KTM (≥2 KTB)	[23] (13-33)	[14] (6-21)	(9)	1,90	(0,81-4,49)	0,142
Pojedina KTB						
urinarna inkontinencija	[11] (4-19)	[0] (0-0)	(11)	14,39	(2,16-∞)	0,003
pretilost (ITM ≥ 30)	[15] (6-24)	[4] (0-8)	(11)	4,64	(1,21-17,82)	0,025
bubrežne bolesti	[2] (0-5)	[0] (0-0)	(2)	2,89	(0,22-∞)	0,416
hipertenzija	[9] (2-15)	[4] (0-7)	(5)	2,56	(0,59-11,09)	0,208
KOPB	[4] (0-9)	[2] (0-6)	(2)	1,84	(0,28-11,93	0,525
kralježnica i leđa	[13] (5-21)	[8] (2-14)	(5)	1,76	0,59-5,26)	0,314
vratna kralježnica	[6] (0-11)	[4] (0-9)	(2)	1,45	(0,32-6,58)	0,631
astma	[5] (0-10)	[4] (0-8)	(1)	1,43	(0,30-6,88)	0,659
KVB	[0] (0-0)	[1] (0-4)	(-1)	1,18	(0-46,1)	> 0,999
ciroza jetre	[0] (0-0)	[2] (0-5)	(-2)	1,18	(0-46,14)	> 0,999
šećerna bolest	[1] (0-4)	[2] (0-6)	(-1)	0,54	(0,05-6,48)	0,628
alergije	[14] (6-22)	[23] (14-33)	(-9)	0,52	(0,22-1,23)	0,136
CVI	[0] (0-0)	[0] (0-0)	(0)	-		
artroze	[0] (0-0)	[0] (0-0)	(0)	-		
infarkt miokarda	[0] (0-0)	[0] (0-0)	(0)	-		

Podatci su prikazani kao [postotak] prilagođen za dob (95 % interval pouzdanosti) Poissonovom regresijom ako nije drukčije naznačeno; pojedine KTB su poredane prema omjeru izgleda za KTB kod sudionika s PSS-om.

Kratice, pokrate i znakovi: PSS = poremećaj iz shizofrenoga spektra; OP = opća populacija; KTB = kronična tjelesna bolest; ITM = indeks tjelesne mase; KOPB = kronična opstruktivna plućna bolest; CVI = cerebrovaskularni inzult; KVB = kardiovaskularna bolest; Δ = apsolutna razlika postotnih bodova; OI = omjer izgleda za CPI/KTM u skupini s PSS-om u odnosu na OP; OI = omjer izgleda za KTB u mlađoj skupini; IP = interval pouzdanosti; p = statistička značajnost omjera izgleda za KTB izračunata multivarijabilnom, binarnom logističkom regresijom uz prilagodbu za dob i spol

* Stopa lažnih otkrića < 10 % izračunata Benjamini-Hochbergovom metodom

Tablica 19. Prevalencija kroničnih tjelesnih komorbiditeta u populaciji dobi < 35 godina, multivarijabilna analiza uz prilagodbu za dob, obrazovanje, radni status i postojanje stalnog životnog partnera, samo muškarci

	PSS (n = 71)	OP (n = 84)	Δ	OI	(95 % IP)	p
KTB	[51] (38-64)	[33] (23-44)	(18)	2,09	(0,98-4,49)	0,058
KTM (≥2 KTB)	[23] (12-34)	[14] (6-21)	(9)	1,96	(0,74-5,18)	0,173
Pojedina KTB						
urinarna inkontinencija	[9] (3-16)	[0] (0-0)	(9)	14,39	(2,16-∞)	0,003
pretilost (ITM ≥30)	[19] (7-30)	[3] (0-7)	(16)	7,66	(1,58-37,05)	0,011
vratna kralježnica	[10] (1-19)	[3] (0-6)	(7)	3,90	(0,57-26,44)	0,164
kralježnica i leđa	[16] (5-27)	[6] (1-11)	(10)	2,91	(0,79-10,67)	0,108
bubrežne bolesti	[2] ((0-4)	[0] (0-0)	(2)	2,89	(0,22-∞)	0,416
hipertenzija	[8] (2-14)	[4] (0-8)	(4)	2,39	(0,48-11,78)	0,285
KVB	[0] (0-0)	[1] (0-2)	(-1)	1,18	(0-46,14)	> 0,999
ciroza jetre	[0] (0-0)	[1] (0-2)	(-1)	1,18	(0-46,14)	> 0,999
šećerna bolest	[2] (0-7)	[2] (0-5)	(0)	1,17	(0,08-17,29)	0,910
KOPB	[3] (0-7)	[3] (0-8)	(0)	1,06	(0,14-8,03)	0,955
astma	[4] (0-8)	[5] (0-11)	(-1)	0,82	(0,13-5,06)	0,829
alergije	[14] (5-20)	[25] (15-36)	(-11)	0,40	(0,14-1,10)	0,075
CVI	[0] (0-0)	[0] (0-0)	(0)	-		
artroze	[0] (0-0)	[0] (0-0)	(0)	-		
infarkt miokarda	[0] (0-0)	[0] (0-0)	(0)	-		

Podatci su prikazani kao [postotak] prilagođen za dob, obrazovanje, radni status i postojanje stalnoga životnog partnera (95 % interval pouzdanosti) Poissonovom regresijom ako nije drukčije naznačeno; pojedine KTB su poredane prema omjeru izgleda za KTB kod sudionika s PSS-om.

Kratice, pokrate i znakovi: PSS = poremećaj iz shizofrenoga spektra; OP = opća populacija; KTB = kronična tjelesna bolest; ITM = indeks tjelesne mase; KOPB = kronična opstruktivna plućna bolest; CVI = cerebrovaskularni inzult; KVB = kardiovaskularna bolest; Δ = apsolutna razlika postotnih bodova; OI = omjer izgleda za CPI/KTM u skupini s PSS-om u odnosu na OP; OI = omjer izgleda za KTB u mlađoj skupini; IP = interval pouzdanosti; p = statistička značajnost omjera izgleda za KTB izračunata multivarijabilnom, binarnom logističkom regresijom uz prilagodbu za dob i spol

* Stopa lažnih otkrića < 10 % izračunata Benjamini-Hochbergovom metodom

4.2.2.2. Žene

U bivarijabilnoj analizi žene mlađe od 35 godina s PSS-om imale su statistički značajno veće izglede za KTB, KTM, urinarnu inkontinenciju, pretilost, KOPB, poremećaj vratne kralježnice, poremećaj kralježnice ili bol u leđima nego žene mlađe od 35 iz OP-a (Tablica 20). Nakon prilagodbe za dob unutar dobne skupine mlađe od 35 godina (Tablica 21) te nakon prilagodbe za dob, obrazovanje, radni status i postojanje stalnoga životnog partnera (Tablica 22), samo je prevalencija KTM-a ostala statistički značajnom. U potpuno prilagođenom modelu, žene s PSS-om imale su gotovo osam puta veće izglede za KTM (OI=7,77; 95 % IP 2,06 - 29,26; p = 0,002; SLO < 10 %) od žena iz OP-a (Tablica 22).

Tablica 20. Prevalencija kroničnih tjelesnih komorbiditeta u dobnoj populaciji < 35 godina, bivarijabilna analiza, samo žene

	PSS (n = 37)	OP (n = 94)	Δ	OI	(95 % IP)	p
KTB	23 (62)	29 (31)	(31)	3,68	(1,66-8,16)	0,001
KTM (≥ 2 KTB)	16 (43)	12 (13)	(30)	5,21	(2,14-12,66)	< 0,001
Pojedina KTB						
urinarna inkontinencija	7 (19)	2 (2)	(17)	10,73	(2,11-54,49)	0,004
pretilost (ITM ≥ 30)	8 (22)	4 (4)	(18)	6,21	(1,74-22,13)	0,005
KOPB	5 (14)	3 (3)	(11)	4,74	(1,07-20,97)	0,040
vratna kralježnica	8 (22)	8 (9)	(13)	2,97	(1,02-8,62)	0,046
kralježnica i leđa	10 (27)	11 (12)	(15)	2,79	(1,07-7,30)	0,036
šećerna bolest	3 (8)	3 (3)	(5)	2,68	(0,52-13,91)	0,242
alergije	11 (30)	15 (16)	(14)	2,23	(0,91-5,46)	0,079
KVB	2 (5)	3 (3)	(2)	1,73	(0,28-10,82)	0,556
bubrežne bolesti	2 (5)	3 (3)	(2)	1,73	(0,28-10,82)	0,556
CVI	1 (3)	2 (2)	(1)	1,28	(0,11-14,53)	0,843
ciroza jetre	0 (0)	2 (2)	(-2)	1,05	(0-13,60)	> 0,999
infarkt miokarda	0 (0)	2 (2)	(-2)	1,05	(0-13,60)	> 0,999
artroze	1 (3)	3 (3)	(0)	0,84	(0,08-8,37)	0,884
astma	1 (3)	4 (4)	(-1)	0,62	(0,07-5,78)	0,679
hipertenzija	1 (3)	6 (6)	(-3)	0,41	(0,05-3,51)	0,414

Podatci su prikazani kao broj (postotak) sudionika ako nije drukčije naznačeno; pojedine KTB su poredane prema omjeru izgleda za KTB kod sudionica s PSS-om.

Kratice, pokrate i znakovi: PSS = poremećaj iz shizofrenoga spektra; OP = opća populacija; KTB = kronična tjelesna bolest; ITM = indeks tjelesne mase; KOPB = kronična opstruktivna plućna bolest; CVI = cerebrovaskularni inzult; KVB = kardiovaskularna bolest; Δ = apsolutna razlika postotnih bodova; OI = omjer izgleda za CPI/KTM u skupini s PSS-om u odnosu na OP; OI = omjer izgleda za KTB u mlađoj skupini; IP = interval pouzdanosti; p = statistička značajnost omjera izgleda za KTB izračunata bivarijabilnom, binarnom logističkom regresijom; - = statistik nije bilo moguće izračunati

* Stopa lažnih otkrića < 10 % izračunata Benjamini-Hochbergovom metodom

Tablica 21. Prevalencija kroničnih tjelesnih komorbiditeta u populaciji dobi < 35 godina, multivarijabilna analiza uz prilagodbu za dob, samo žene

	PSS (n = 37)	OP (n = 94)	Δ	OI	(95 % IP)	p
KTB	[48] (34-62)	[35] (35-45)	(13)	2,05	(0,85-4,94)	0,110
KTM (≥ 2 KTB)	[36] (19-53)	[14] (6-21)	(22)	3,80	(1,43-10,11)	0,008
Pojedina KTB						
urinarna inkontinencija	[17] (2-31)	[2] (0-5)	(15)	8,65	(1,42-52,57)	0,019
KOPB	[11] (2-19)	[4] (0-7)	(7)	3,31	(0,64-17,19)	0,155
pretilost (ITM ≥ 30)	[13] (5-22)	[6] (0-11)	(7)	2,76	(0,71-10,71)	0,141
vratna kralježnica	[17] (5-29)	[10] (3-16)	(7)	1,99	(0,61-6,46)	0,252
šećerna bolest	[7] (0-15)	[3] (0-7)	(4)	1,99	(0,32-12,46)	0,464
alergije	[27] (13-41)	[17] (9-24)	(10)	1,88	(0,69-5,12)	0,216
kralježnica i leđa	[21] (7-35)	[13] (6-21)	(8)	1,81	(0,63-5,22)	0,271
bubrežne bolesti	[5] (0-13)	[3] (0-7)	(2)	1,78	(0,22-14,33)	0,590
CVI	[2] (0-7)	[2] (0-5)	(0)	1,09	(0,07-16,01)	0,952
ciroza jetre	[0] (0-0)	[2] (0-5)	(-2)	1,05	(0-13,60)	>0,999
infarkt miokarda	[0] (0-0)	[2] (0-5)	(-2)	1,05	(0-13,60)	>0,999
KVB	[4] (1-9)	[4] (0-8)	(0)	1,04	(0,14-7,49)	0,972
artroze	[3] (0-9)	[3] (0-6)	(0)	1,01	(0,08-13,16)	0,994
astma	[2] (0-7)	[4] (0-9)	(-2)	0,56	(0,05-6,11)	0,631
hipertenzija	[2] (0-6)	[7] (2-13)	(-5)	0,26	(0,03-2,49)	0,245

Podatci su prikazani kao [postotak] prilagođen za dob (95 % interval pouzdanosti) Poissonovom regresijom ako nije drukčije naznačeno; pojedine KTB su poredane prema omjeru izgleda za KTB kod sudionica s PSS-om.

Kratice, pokrate i znakovi: PSS = poremećaj iz shizofrenoga spektra; OP = opća populacija; KTB = kronična tjelesna bolest; ITM = indeks tjelesne mase; KOPB = kronična opstruktivna plućna bolest; CVI = cerebrovaskularni inzult; KVB = kardiovaskularna bolest; Δ = apsolutna razlika postotnih bodova; OI = omjer izgleda za CPI/KTM u skupini s PSS-om u odnosu na OP; OI = omjer izgleda za KTB u mlađoj skupini; IP = interval pouzdanosti; p = statistička značajnost omjera izgleda za KTB izračunata multivarijabilnom, binarnom logističkom regresijom uz prilagodbu za dob i spol

* Stopa lažnih otkrića < 10 % izračunata Benjamini-Hochbergovom metodom

Tablica 22. Prevalencija kroničnih tjelesnih komorbiditeta u populaciji dobi < 35 godina, multivarijabilna analiza uz prilagodbu za dob, obrazovanje, radni status i postojanje stalnoga životnog partnera, samo žene

	PSS (n = 37)	OP (n = 94)	Δ	OI	(95 % IP)	p
KTB	[48] (31-65)	[35] (24-46)	(13)	2,03	(0,72-5,72)	0,179
KTM (≥ 2 KTB)	[45] (20-69)	[13] (6-19)	(32)	7,77	(2,06-29,26)	0,002
Pojedina KTB						
urinarna inkontinencija	[11] (3-20)	[3] (0-6)	(8)	4,41	(0,55-35,57)	0,164
kralježnica i leđa	[29] (7-50)	[11] (5-18)	(18)	3,51	(0,91-13,57)	0,069
šećerna bolest	[10] (0-24)	[3] (0-6)	(7)	3,44	(0,42-28,09)	0,249
vratna kralježnica	[21] (5-38)	[9] (3-14)	(12)	3,36	(0,75-14,99)	0,112
pretilost (ITM ≥ 30)	[13] (2-24)	[6] (0-11)	(7)	3,29	(0,57-19,12)	0,185
KOPB	[9] (2-16)	[4] (0-8)	(5)	2,48	(0,31-20,05)	0,393
artroze	[4] (0-10)	[3] (0-6)	(1)	1,57	(0,07-34,17)	0,773
CVI	[3] (0-8)	[2] (0-5)	(1)	1,52	(0,05-50,12)	0,815
alergije	[24] (10-28)	[18] (10-26)	(6)	1,50	(0,44-5,13)	0,520
KVB	[5] (0-12)	[3] (0-7)	(2)	1,47	(0,14-15,21)	0,745
bubrežne bolesti	[4] (0-8)	[4] (0-7)	(0)	1,10	(0,09-13,95)	0,942
ciroza jetre	[0] (0-0)	[2] (0-4)	(-2)	1,05	0-13,60)	>0,999
infarkt miokarda	[0] (0-0)	[2] (0-4)	(-2)	1,05	(0-13,60)	>0,999
hipertenzija	[4] (0-8)	[6] (2-10)	(-2)	0,55	(0,04-7,23)	0,653
astma	[3] (0-6)	[4] (6-8)	(-1)	0,53	(0,03-8,62)	0,655

Podatci su prikazani kao [postotak] prilagođen za dob, obrazovanje, radni status i postojanje stalnoga životnog partnera (95 % interval pouzdanosti) Poissonovom regresijom ako nije drukčije naznačeno; pojedine KTB su poredane prema omjeru izgleda za KTB kod sudionica s PSS-om.

Kratice, pokrate i znakovi: PSS = poremećaj iz shizofrenoga spektra; OP = opća populacija; KTB = kronična tjelesna bolest; ITM = indeks tjelesne mase; KOPB = kronična opstruktivna plućna bolest; CVI = cerebrovaskularni inzult; KVB = kardiovaskularna bolest; Δ = apsolutna razlika postotnih bodova; OI = omjer izgleda za CPI/KTM u skupini s PSS-om u odnosu na OP; OI = omjer izgleda za KTB u mlađoj skupini; IP = interval pouzdanosti; p = statistička značajnost omjera izgleda za KTB izračunata multivarijabilnom, binarnom logističkom regresijom uz prilagodbu za dob i spol

* Stopa lažnih otkrića < 10 % izračunata Benjamini-Hochbergovom metodom

4.2.4. Razlike u prevalenciji kroničnih tjelesnih bolesti

U bivarijabilnoj analizi, omjeri izgleda za KTB i KTM između sudionika dobi < 35 godina i onih dobi ≥ 35 godina bili su statistički značajno različiti između uzorka iz populacije s PSS-om i uzorka iz OP-a (Tablica 23). U uzorku iz populacije s PSS-om omjer izgleda za KTB kod mlađih sudionika u odnosu na starije iznosio je OI = 0,47; 95 % IP 0,29 - 0,77; p = 0,002; FDF < 10 %, a u uzorku iz OP-a iznosio je OI = 0,22; 95 % IP 0,15 - 0,32; p < 0,001; FDR < 10 %. Breslow-Day test uz Taroneovu korekciju ukazao je na statistički značajnu heterogenost tih dvaju omjera izgleda. Mlađi sudionici s PSS-om u odnosu na starije sudionike s PSS-om imali su 2,17 puta veće izglede za KTB nego mlađi sudionici iz OP-a u odnosu na starije sudionike iz OP-a. Drugim riječima, prevalencija barem jednog KTB-a u skupini mlađih sudionika s PSS-om bila je statistički značajno veća nego što bismo je očekivali na temelju prevalencije u mlađih sudionika iz OP-a.

U uzorku iz populacije s PSS-om omjer izgleda za KTM kod mlađih sudionika u odnosu na starije iznosio je OI = 0,55; 95 % IP 0,33 - 0,89; p = 0,016; FDF < 10 %, a u uzorku iz OP-a OI = 0,18; 95 % IP 0,11 - 0,30; p < 0,001; FDR < 10 %. Breslow-Day test uz Taroneovu korekciju ukazao je na statistički značajnu heterogenost tih dvaju omjera izgleda. Mlađi sudionici s PSS-om u odnosu na starije sudionike s PSS-om imali su 2,98 puta veće izglede za KTM nego mlađi sudionici iz OP-a u odnosu na starije sudionike iz OP-a.

Razlike u omjerima izgleda za pojedine KTB-e kod mlađih sudionika u odnosu na starije, između uzorka s PSS-om i uzorka iz OP-a, bile su statistički značajne kod pretilosti, poremećaja kralježnice ili boli u leđima i astme. U slučaju astme omjeri izgleda bili su drukčijega smjera i veći kod mlađih sudionika iz OP-a u odnosu na starije sudionike iz OP-a, nego u mlađih sudionika s PSS-om u odnosu na starije sudionike s PSS-om.

Tablica 23. Prevalencija kroničnih tjelesnih komorbiditeta u četirima ispitivanim populacijama, bivarijabilna analiza

	Poremećaj iz shizofrenoga spektra						Opća populacija							
	<35 godina (n = 108)	≥35 godina (n = 206)	Δ	OI	(95 % IP)	p	<35 godina (n = 178)	≥35 godina (n = 386)	Δ	OI	(95% IP)	p	OOI	p_{B-D}
KTB	59 (55)	148 (72)	(-17)	0,47	(0.29-0,77)	0,002	57 (32)	264 (68)	(-36)	0,22	(0,15-0,32)	<0,001	2,17	0,014
KTM (≥ 2 KTB)	33 (31)	92 (45)	(-14)	0,55	(0,33-0,89)	0,016	23 (13)	173 (45)	(-32)	0,18	(0,11-0,30)	<0,001	2,98	0,002
Pojedina KTB														
pretilost (ITM ≥ 30)	19 (18)	53 (26)	(-8)	0,62	(0,34-1,11)	0,105	7 (4)	93 (24)	(-20)	0,13	(0,06-0,28)	<0,001	4,78	0,001
urinarna inkontinencija	15 (14)	36 (17)	(-3)	0,76	0,40-1,46)	0,414	2 (1)	17 (4)	(-3)	0,25	(0,06-1,08)	0,063	3,09	0,156
vratna kralježnica	13 (12)	53 (26)	(-14)	0,40	(0,20-0,76)	0,006	11 (6)	108 (28)	(-22)	0,17	(0,09-0,32)	<0,001	2,33	0,069
kralježnica i leđa	20 (19)	70 (34)	(-15)	0,44	(0,25-0,78)	0,005	17 (10)	136 (35)	(-25)	0,19	(0,11-0,33)	<0,001	2,27	0,038
hipertenzija	7 (6)	34 (17)	(-11)	0,35	(0,15-0,82)	0,016	9 (5)	90 (23)	(-18)	0,18	(0,09-0,36)	<0,001	2,00	0,215
artroze	1 (1)	10 (5)	(-4)	0,18	(0,02-1,45)	0,108	3 (2)	28 (7)	(-5)	0,22	(0,07-0,73)	0,014	1,20	0,883
alergije	21 (19)	31 (15)	(4)	1,36	(0,74-2,51)	0,321	34 (19)	64 (17)	(2)	1,19	(0,75-1,88)	0,463	1,15	0,725
KOPB	8 (7)	16 (8)	(-1)	0,95	(0,39-2,30)	0,909	5 (3)	13 (3)	(0)	0,83	(0,29-2,36)	0,726	1,15	0,846
KVB	2 (2)	7 (3)	(-1)	0,54	(0,11-2,63)	0,442	4 (2)	14 (4)	(-2)	0,61	(0,20-1,88)	0,391	1,14	0,896
bubrežne bolesti	4 (4)	16 (8)	(-4)	0,46	(0,15-1,40)	0,171	3 (2)	15 (4)	(-2)	0,42	(0,12-1,48)	0,179	1,08	0,931
šećerna bolest	4 (4)	19 (9)	(-5)	0,38	(0,13-1,14)	0,085	5 (3)	29 (8)	(-5)	0,36	(0,14-0,94)	0,036	1,06	0,934
CVI	1 (1)	4 (2)	(-1)	0,47	(0,05-4,28)	0,504	2 (1)	9 (2)	(-1)	0,48	(0,10-2,23)	0,346	1,01	0,995
astma	5 (5)	16 (8)	(-3)	0,58	(0,21-1,62)	0,296	7 (4)	4 (1)	(3)	3,91	(1,13-13,53)	0,031	0,15	0,015
ciroza jetre	0 (0)	3 (1)	(-1)	0,49†	(0-4,62)	0,562	3 (2)	0 (0)	(2)	8,42	(0,00-∞)	0,062	-	-
infarkt miokarda	0 (0)	11 (5)	(-5)	0,12†	(0-0,74)	0,018	2 (1)	8 (2)	(-1)	0,54	(0,11-2,55)	0,435	-	0,098

Podatci su prikazani kao broj (postotak) sudionika ako nije drukčije naznačeno; pojedine KTB su poredane prema omjeru omjera izgleda (OOI) za KTB.

Kratice, pokrate i znakovi: KTB = kronična tjelesna bolest; ITM = indeks tjelesne mase; KOPB = kronična opstruktivna plućna bolest; CVI = cerebrovaskularni inzult; KVB = kardiovaskularna bolest; OI = omjer izgleda za CPI/KTM u skupini mlađoj od 35 godina u odnosu na populaciju dobi ≥ 35 godina; Δ = apsolutna razlika postotnih bodova; OI = omjer izgleda za KTB u mlađoj skupini; IP = interval pouzdanosti; p = statistička značajnost omjera izgleda za KTB izračunata bivarijabilnom, binarnom logističkom regresijom; OOI = omjer omjera izgleda; p_{B-D} = statistička značajnost Breslow-Day - uz Taroneovu korekciju - testa homogenosti omjera izgleda za KTB u mlađoj skupini između uzorka s PSS-om i uzorka iz OP-a; - = statistik nije bilo moguće izračunati; ∞ = beskonačno

* Stopa lažnih otkrića < 10 % izračunata Benjamini-Hochbergovom metodom

† Zbog malog uzorka statistici i statistička značajnost OI izračunati su pomoću egzaktne binarne logističke regresije

4.2.5. Stratifikacija prema spolu

Uočeni obrasci nisu bili neovisni o spolu. U muškaraca omjer omjera izgleda (OOI) za KTB, kod mlađih u odnosu na starije, nije bio statistički značajno različit između uzoraka s PSS-om i onih iz OP-a (Tablica 24), dok kod žena jest (Tablica 25). Omjeri omjera izgleda za KTM bili su statistički značajno različiti između sudionika s PSS-om i onih iz OP-a i kod muškaraca i kod žena, ali je taj omjer kod žena bio veći: OOI = 3,75 u žena u odnosu na OOI = 2,82 kod muškaraca.

Tablica 24. Prevalencija kroničnih tjelesnih komorbiditeta u četirima ispitivanim populacijama, bivarijabilna analiza, samo muškarci

	Poremećaj iz shizofrenoga spektra						Opća populacija							
	<35 godina (n = 71)	≥35 godina (n = 111)	Δ	OI	(95 % IP)	p	<35 godina (n = 84)	≥35 godina (n = 179)	Δ	OI	(95 % IP)	p	OOI	p_{B-D}
KTB	36 (51)	78 (70)	(-19)	0,44	(0,23-0,81)	0,008	28 (33)	125 (70)	(-37)	0,22	(0,12-0,38)	<0,001	2,00	0,098
KTM (≥ 2 KTB)	17 (24)	44 (40)	(-16)	0,48	(0,25-0,93)	0,030	11 (13)	85 (47)	(-34)	0,17	(0,08-0,34)	<0,001	2,82	0,030
Pojedina KTB														
pretilost (ITM ≥ 30)	11 (15)	25 (23)	(-8)	0,63	(0,29-1,38)	0,248	3 (4)	52 (29)	(-25)	0,09	(0,03-0,30)	<0,001	7,00	0,004
CVI	0 (0)	1 (1)	(-1)	1,56†	(0-60,97)	>0,999	0 (0)	6 (3)	(-3)	0,25†	(0-1,80)	0,194	6,24	0,995‡
hipertenzija	6 (8)	16 (14)	(-6)	0,55	(0,20-1,47)	0,234	3 (4)	49 (27)	(-23)	0,10	(0,03-0,33)	<0,001	5,50	0,022
kralježnica i leđa	10 (14)	33 (30)	(-16)	0,39	(0,18-0,85)	<0,001	6 (7)	64 (36)	(-29)	0,14	(0,06-0,33)	<0,001	2,79	0,082
vratna kralježnica	5 (7)	24 (22)	(-15)	0,27	(0,10-0,76)	0,013	3 (4)	43 (24)	(-20)	0,12	(0,04-0,39)	<0,001	2,25	0,279
bubrežne bolesti	2 (3)	7 (6)	(-3)	0,43	(0,09-2,13)	0,302	0 (0)	6 (3)	(-3)	0,25†	(0-1,78)	0,194	1,72	0,278
artroze	0 (0)	6 (5)	(-5)	0,18†	(0-1,30)	0,098	0 (0)	11 (6)	(-6)	0,13†	(0-0,82)	0,026	1,38	0,883‡
KOPB	3 (4)	5 (5)	(-1)	0,94	(0,22-4,04)	0,929	2 (2)	6 (3)	(-1)	0,70	(0,14-3,56)	0,671	1,34	0,798
KVB	0 (0)	4 (4)	(-4)	0,29†	(0-2,35)	0,271	1 (1)	8 (4)	(-3)	0,26	(0,03-2,09)	0,204	1,12	0,428
šećerna bolest	1 (1)	7 (6)	(-5)	0,21	(0,03-1,76)	0,151	2 (2)	13 (7)	(-5)	0,31	(0,07-1,1)	0,131	0,68	0,772
infarkt miokarda	0 (0)	6 (5)	(-5)	0,18†	(0-1,30)	0,098	0 (0)	5 (3)	(-3)	0,31†	(0-2,32)	0,287	0,58	-
alergije	10 (14)	17 (15)	(-1)	0,91	(0,39-2,11)	0,820	19 (23)	24 (13)	(10)	1,89	(0,97-3,68)	0,062	0,48	0,180
ciroza jetre	0 (0)	2 (2)	(-2)	0,64†	(0-8,33)	0,741	1 (1)	0 (0)	(1)	2,13†	(0,05-∞)	0,639	0,30	0,059
astma	4 (6)	10 (9)	(-3)	0,60	(0,18-2,00)	0,409	3 (4)	1 (1)	(3)	6,59	(0,68-64,35)	0,105	0,09	0,044
urinarna inkontinencija	8 (11)	14 (13)	(-2)	0,88	(0,35-2,22)	0,786	0 (0)	9 (5)	(-5)	-		-	-	0,064

Podatci su prikazani kao broj (postotak) sudionika ako nije drukčije naznačeno; pojedine KTB su poredane prema omjeru omjera izgleda (OOI) za KTB.

Kratice, pokrate i znakovi: KTB = kronična tjelesna bolest; ITM = indeks tjelesne mase; KOPB = kronična opstruktivna plućna bolest; CVI = cerebrovaskularni inzult; KVB = kardiovaskularna bolest; Δ = apsolutna razlika postotnih bodova; OI = omjer izgleda za CPI/KTM u skupini mlađoj od

35 godina u odnosu na populaciju dobi ≥ 35 godina; Δ = apsolutna razlika postotnih bodova; OI = omjer izgleda za KTB u mlađoj skupini; IP = interval pouzdanosti; p = statistička značajnost omjera izgleda za KTB izračunata bivarijabilnom, binarnom logističkom regresijom; OOI = omjer omjera izgleda; $p_{B\text{-}D}$ = statistička značajnost Breslow-Day - uz Taroneovu korekciju - testa homogenosti omjera izgleda za KTB u mlađoj skupini između uzorka s PSS-om i uzorka iz OP-a; - = statistik nije bilo moguće izračunati; ∞ = beskonačno

* Stopa lažnih otkrića < 10 % izračunata Benjamini-Hochbergovom metodom

† Zbog malog uzorka statistici i statistička značajnost OI izračunati su pomoću egzaktne binarne logističke regresije

‡ Zbog malog uzorka prikazana je statistička značajnost interakcije dobi i populacije izračunata binarnom logističkom regresijom

Tablica 25. Prevalencija kroničnih tjelesnih komorbiditeta u četirima ispitivanim populacijama, bivarijabilna analiza, samo žene

	Poremećaj iz shizofrenoga spektra						Opća populacija							
	<35 godina (n = 37)	≥35 godina (n = 95)	Δ	OI	(95 % IP)	p	<35 godina (n = 94)	≥35 godina (n = 207)	Δ	OI	(95 % IP)	p	OOI	p_{B-D}
KTB	23 (62)	70 (74)	(-12)	0,59	(0,26-1,31)	0,195	29 (31)	139 (67)	(-36)	0,22	(0,13-0,37)	<0,001	2,68	0,043
KTM (≥ 2 KTB)	16 (43)	48 (51)	(-8)	0,75	(0,35-1,60)	0,453	12 (13)	88 (43)	(-30)	0,20	(0,10-0,38)	<0,001	3,75	0,009
Pojedina KTB														
pretilost (ITM ≥ 30)	8 (22)	28 (29)	(-7)	0,66	(0,27-1,62)	0,365	4 (4)	41 (20)	(-16)	0,18	(0,06-0,52)	0,001	3,67	0,059
vratna kralježnica	8 (22)	29 (31)	(-9)	0,63	(0,26-1,54)	0,309	8 (9)	65 (31)	(-22)	0,20	(0,09-0,44)	<0,001	3,15	0,059
kralježnica i leđa	10 (27)	37 (39)	(-12)	0,58	(0,25-1,34)	0,202	11 (12)	72 (35)	(-23)	0,25	(0,12-0,50)	<0,001	2,32	0,122
artroze	1 (3)	4 (4)	(-1)	0,63	(0,07-5,85)	0,686	3 (3)	17 (8)	(-5)	0,37	(0,11-1,29)	0,118	1,70	0,677
KVB	2 (5)	3 (3)	(2)	1,75	(0,28-10,94)	0,548	3 (3)	6 (3)	(0)	1,10	(0,27-4,51)	0,890	1,59	0,694
šećerna bolest	3 (8)	12 (13)	(-5)	0,61	(0,16-2,30)	0,466	3 (3)	16 (8)	(-5)	0,39	(0,11-1,38)	0,146	1,56	0,637
urinarna inkontinencija	7 (19)	22 (23)	(-4)	0,77	(0,30-2,00)	0,598	2 (2)	8 (4)	(-2)	0,54	(0,11-2,60)	0,443	1,43	0,701
KOPB	5 (14)	11 (12)	(2)	1,19	(0,38-3,70)	0,760	3 (3)	7 (3)	(0)	0,94	(0,24-3,73)	0,932	1,27	0,795
bubrežne bolesti	2 (5)	9 (9)	(-4)	0,55	(0,11-2,66)	0,453	3 (3)	9 (4)	(-1)	0,73	(0,19-2,74)	0,636	0,75	0,788
CVI	1 (3)	3 (3)	(0)	0,85	(0,09-8,46)	0,891	2 (2)	3 (1)	(1)	1,48	(0,24-9,00)	0,671	0,57	0,710
ciroza jetre	0 (0)	1 (1)	(-1)	2,57†	(0-100,14)	>0,999	2 (2)	0 (0)	(2)	5,36†	(0,45-∞)	0,194	0,48	0,094
hipertenzija	1 (3)	18 (19)	(-16)	0,12	(0,02-0,93)	0,042	6 (6)	41 (20)	(-14)	0,28	(0,11-0,68)	0,005	0,43	0,450
infarkt miokarda	0 (0)	5 (5)	(-5)	0,37†	(0-2,79)	0,375	2 (2)	3 (1)	(1)	1,48	(0,24-9,00)	0,671	0,25	0,131
astma	1 (3)	6 (6)	(-3)	0,41	(0,05-3,54)	0,419	4 (4)	3 (1)	(3)	3,02	(0,66-13,78)	0,153	0,14	0,118
alergije	11 (30)	14 (15)	(15)	2,45	(0,99-6,05)	0,053	15 (16)	40 (19)	(-3)	079	(0,41-1,52)	0,484	0,03	0,045

Podatci su prikazani kao broj (postotak) sudionika ako nije drukčije naznačeno; pojedine KTB su poredane prema omjeru omjera izgleda za KTB.

Kratice, pokrate i znakovi: KTB = kronična tjelesna bolest; ITM = indeks tjelesne mase; KOPB = kronična opstruktivna plućna bolest; CVI = cerebrovaskularni inzult; KVB = kardiovaskularna bolest; OI = omjer izgleda za CPI/KTM u skupini mlađoj od 35 godina u odnosu na populaciju dobi ≥35 godina; Δ = apsolutna razlika postotnih bodova; OI = omjer izgleda za KTB u mlađoj skupini; IP = interval pouzdanosti; p = statistička značajnost omjera izgleda za KTB izračunata bivarijabilnom, binarnom logističkom regresijom; OOI = omjer omjera izgleda; p_{B-D} = statistička značajnost Breslow-Day - uz Taroneovu korekciju - testa homogenosti omjera izgleda za KTB u mlađoj skupini između uzorka s PSS-om i uzorka iz OP-a; ∞ = beskonačno

* Stopa lažnih otkrića < 10 % izračunata Benjamini-Hochbergovom metodom

† Zbog malog uzorka statistici i statistička značajnost OI izračunati su pomoću egzaktne binarne logističke regresije

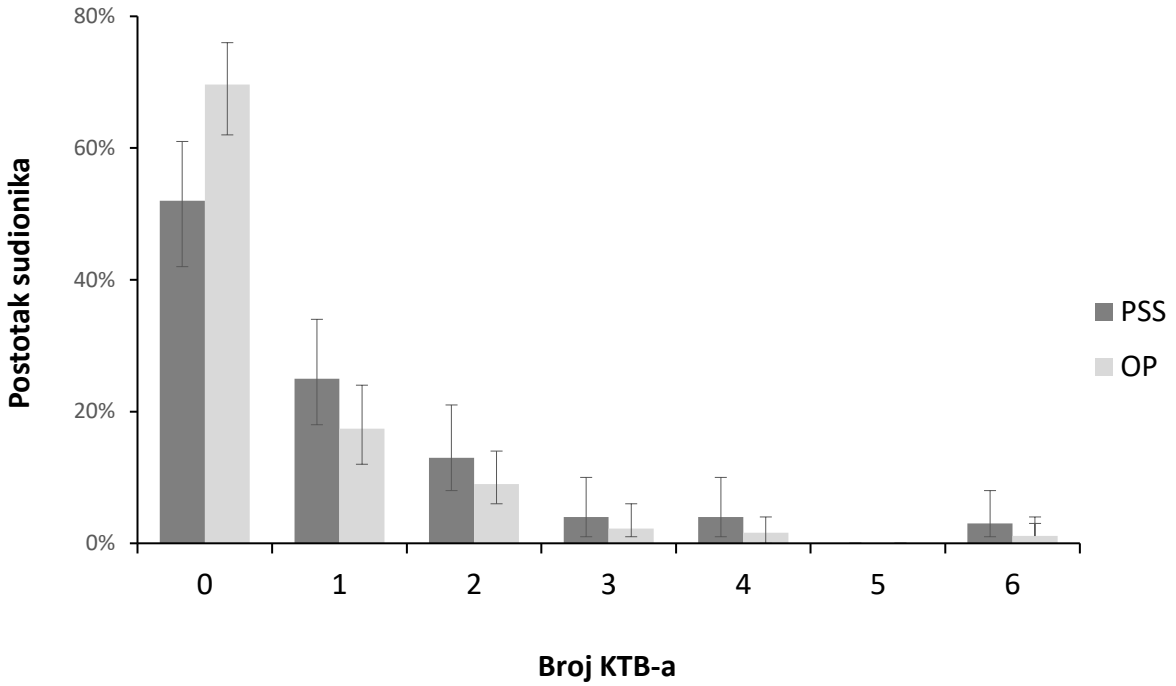
4.2.6. Broj kroničnih tjelesnih bolesti

Bivarijabilnom negativnom binomijalnom regresijskom analizom utvrđena je statistički značajna razlika u predviđenom broju KTB-a između sudionika s PSS-om i onih iz OP-a mlađih od 35 godina (OSI = 1,83; 95 % IP 1,23 - 2,72; p = 0,003; SLO < 10%). Predviđeni broj KTB-a bio je 0,51 (95 % IP 0,37 - 0,65) u uzorku iz OP-a, odnosno 0,94 (95 % IP 0,66 - 1,21) u uzorku iz populacije bolesnika s PSS-om (Tablica 26, Slika 7). Nakon prilagodbe za dob i spol ta je razlika ostala statistički značajnom (OSI = 1,56; 95 % IP 1,04 - 2,36; p = 0,033; SLO < 10 %). Nakon prilagodbe za dob i spol očekivani broj KTB-a bio je 0,51 (95 % IP 0,38 - 0,65) u uzorku iz OP-a te 0,80 (95 % IP 0,55 - 1,05) u uzorku iz populacije bolesnika s PSS-om. Razlika u predviđenom broju KTB-a ostala je statistički značajnom i nakon prilagodbe za dob, spol, obrazovanje, radni status i postojanje stalnoga životnog partnera (OSI = 1,73; 95 % IP 1,06 - 2,82; p = 0,029; SLO < 10 %). Nakon prilagodbe za sve navedene kovarijate, predviđeni broj KTB-a bio je 0,52 (95 % IP 0,37 - 0,68) u uzorku iz OP-a te 0,91 (95 % IP 0,60 - 1,21) u uzorku iz populacije bolesnika s PSS-om.

Tablica 26. Broj KTB-a

Broj KTB-a	Poremećaj iz shizofrenoga spektra		Opća populacija	
	< 35 godina (n = 108)	≥ 35 godina (n = 206)	< 35 godina (n = 178)	≥ 35 godina (n = 386)
0	56 (52)	74 (36)	124 (70)	148 (38)
1	27 (25)	50 (24)	31 (17)	90 (23)
2	14 (13)	35 (17)	16 (9)	67 (17)
3	4 (4)	20 (10)	4 (2)	43 (11)
4	4 (4)	10 (5)	1 (1)	22 (6)
5	0 (0)	7 (3)	0 (0)	6 (2)
6	3 (3)	6 (3)	2 (1)	6 (2)
7	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (1)
8	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
9	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
10	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)

Podatci su prikazani kao broj (postotak) sudionika.



Slika 7. Broj komobiditeta; PSS = poremećaj iz spektra shizofrenije; OP = opća populacija; crta pogreške predstavlja 95 %-tni interval pouzdanosti

4.3. Povezanost kroničnog tjelesnog multimorbiditeta s antipsihotičkom terapijom

4.3.1. Bivarijabilne analize

U bivarijabilnim analizama, između bolesnika s PSS-om mlađih od 35 godina i onih u dobi ≥ 35 godina uočene su razlike u povezanosti pojedinih antipsihotika s prevalencijom KTM-a u slučaju dugodjelujućih oblika primjene (OOR = 5,60; 95 % IP 1,90 - 16,50; p = 0,002; SLO < 10 %) te paliperidona (OOR = 9,48; 95 % IP 2,07 - 43,44; p = 0,004; SLO < 10 %) (Tablica 27).

Tablica 27. Bivarijabilna analiza omjera izgleda za KTM kod bolesnika liječenih pojedinom antipsihotičkom terapijom pri otpustu iz bolnice

	Poremećaj iz shizofrenoga spektra								Razlika OI		
	< 35 godina (n = 108)				≥ 35 godina (n = 206)						
	n	OI	(95 % IP)	p	n	OI	(95 % IP)	p	OOR	(95 % IP)	p
Antipsihotici											
monoterapija	52	1,00			100	1,00			1,00		
kombinacija dvaju lijekova	44	1,71	(0,71-4,13)	0,229	75	1,06	(0,58-1,93)	0,861	1,62	(0,56-4,71)	0,372
kombinacija triju lijekova	12	1,50	(0,39-5,81)	0,557	25	1,00	(0,41-2,42)	> 0,999	1,50	(0,30-7,56)	0,613
kombinacija četiriju lijekova	0	-			6	1,27	(0,24-6,62)	0,774	-		
Prema generaciji											
prva generacija	35	1,06	(0,44-2,54)	0,892	72	1,08	(0,60-1,91)	0,804	0,99	(0,35-2,81)	0,982
druga generacija	87	2,13	(0,66-6,89)	0,209	169	0,82	(0,40-1,68)	0,590	2,58	(0,65-10,2)	0,176
klozapin	24	0,70	(0,30-0,75)	0,001	35	0,92	(0,44-1,91)	0,814	0,77	(0,22-2,73)	0,684
Prema načinu primjene											
tablete	101	2,78	(0,32-24,08)	0,353	181	1,03	(0,44-2,39)	0,944	2,70	(0,27-27,4)	0,401
dugodjelujući	32	2,33	(0,98-5,57)	0,056	60	0,42	(0,22-0,79)	0,007	5,60	(1,90-16,5)	0,002
Pojedini lijekovi											
Prva generacija†											
flufenazin	13	1,01	(0,29-3,55)	0,986	21	1,14	(0,46-2,82)	0,774	0,89	(0,19-4,16)	0,878
promazin	7	-			29	1,01	(0,46-2,22)	0,984	-		
haloperidol	10	0,97	(0,24-4,02)	0,968	10	3,05	(0,77-12,13)	0,114	0,32	(0,04-2,31)	0,258
haloperidol depo	2	-			6	-			-		
zuklopentiksol	5	-			4	-			-		
flufenazin depo	2	-			7	-			-		
levomepromazin	0	-			8	-			-		
Druga generacija											
olanzapin	24	1,50	(0,58-3,89)	0,404	46	0,66	(0,34-1,30)	0,235	2,26	(0,70-7,25)	0,171
kvetiapin	13	1,01	(0,29-3,55)	0,986	33	1,86	(0,88-3,95)	0,107	0,54	(0,13-2,35)	0,415
aripiprazol	14	1,86	(0,59-5,87)	0,289	26	2,19	(0,94-5,09)	0,069	0,85	(0,20-3,53)	0,823
risperidon	2	-			39	0,73	(0,36-1,49)	0,388	-		
paliperidon depo	15	3,11	(1,02-9,46)	0,046	22	0,33	(0,12-0,93)	0,035	9,48	(2,07-43,4)	0,004
olanzapin depo	1	-			15	1,09	(0,38-3,13)	0,871	0,89	(0,15-5,21)	0,897
amisulpirid	3	-			5	-			-		
ziprasidon	5	-			6	-			-		
risperidon depo	1	-			4	-			-		
sulpirid	2	-			14	2,36	(0,76-7,32)	0,136	-		
zuklopentiksol depo	1	-			5	-			-		
sertindol	1	-			1	-			-		
aripiprazol	14	1,86	(0,59-5,87)	0,289	26	2,19	(0,94-5,09)	0,069	0,85	(0,20-3,54)	0,823

Podatci su prikazani kao broj (postotak) sudionika ako nije drukčije navedeno.

Pokrate i znakovi: IKR = interkvartilni raspon; OOR= omjer omjera izgleda izračunat logističkom regresijom kao interakcija dobne skupine i terapije; - = statistik nije bilo moguće izračunati

† Analizirani su lijekovi kojima je pri otpustu iz bolnice liječeno najmanje 10 bolesnika

* Stopa lažnih otkrića < 10 % izračunata Benjamini-Hochbergovom metodom

4.3.2. Multivarijabilne analize

U multivarijabilnim analizama nakon prilagodbe za dob, spol, obrazovanje, radni status i postojanje stabilnoga životnog partnera, između bolesnika s PSS-om mlađih od 35 godina i onih u dobi ≥ 35 godina uočene su razlike u povezanosti pojedinih antipsihotika s prevalencijom KTM-a u slučaju dugodjelujućih oblika primjene (OOR = 4,48; 95 % IP 1,43 - 14,04; p = 0,010; SLO < 10 %) te paliperidona (OOR = 9,37; 95 % IP 1,90 - 46,16; p = 0,0045 SLO < 10 %) (Tablica 28).

Tablica 28. Multivarijabilne analize omjera izgleda za KTM kod bolesnika liječenih pojedinom antipsihotičkom terapijom pri otpustu iz bolnice nakon prilagodbe za dob, spol, obrazovaje, radni status i postojanje stalnoga životnog partnera

	Poremećaj iz shizofrenoga spektra								Razlika OI		
	< 35 godina (n = 108)				≥ 35 godina (n = 206)						
	n	OI	(95 % IP)	p	n	OI	(95 % IP)	p	OOI	(95 % IP)	p
Antipsihotici											
monoterapija	52	1,00			100	1,00			1,00		
kombinacija dvaju lijekova	44	1,54	(0,57-4,13)	0,393	75	1,00	(0,52-1,92)	0,994	1,41	(0,46-4,32)	0,551
kombinacija triju lijekova	12	0,76	(0,16-3,59)	0,729	25	1,07	(0,41-2,77)	0,892	0,60	(0,11-3,38)	0,564
kombinacija četiriju lijekova	0	-			6	1,69	(0,27-10,41)	0,571	-		
Prema generaciji											
prva generacija	35	1,07	(0,43-2,67)	0,888	72	1,03	(0,56-1,91)	0,919	1,01	(0,34-3,03)	0,980
druga generacija	87	2,76	(0,79-9,68)	0,113	169	0,86	(0,40-1,83)	0,693	3,18	(0,75-13,56)	0,118
klozapin	24	0,38	(0,12-1,24)	0,108	35	0,87	(0,40-1,91)	0,730	0,45	(0,12-1,74)	0,246
Prema načinu primjene											
tablete	101	1,94	(0,21-17,72)	0,558	181	0,98	(0,40-2,41)	0,960	1,82	(0,17-19,66)	0,620
dugodjelujući	32	2,00	(0,79-5,06)	0,144	60	0,42	(0,21-0,84)	0,014	4,48	1,43-14,04)	0,010
Pojedini lijekovi											
Prva generacija†											
flufenazin	13	1,01	(0,27-3,76)	0,990	21	1,33	(0,51-3,50)	0,561	0,77	(0,15-3,95)	0,749
promazin	7	-			29	1,19	(0,51-2,81)	0,687	-		
haloperidol	10	1,07	(0,24-4,69)	0,931	10	3,67	(0,81-16,59)	0,091	0,35	(0,04-2,78)	0,321
haloperidol depo	2	-			6	-			-		
zuklopentiksol	5	-			4	-			-		
flufenazin depo	2	-			7	-			-		
levomepromazin	0	-			8	-			-		
Druga generacija											
olanzapin	24	1,86	(0,67-5,19)	0,234	46	0,68	(0,33-1,40)	0,291	2,65	(0,76-9,15)	0,124
kvetiapin	13	1,00	(0,26-3,86)	>0,999	33	1,56	(0,70-3,48)	0,275	0,68	(0,15-3,14)	0,625
aripiprazol	14	1,35	(0,38-4,82)	0,643	26	2,18	(0,90-5,31)	0,085	0,55	(0,12-2,48)	0,437
risperidon	2	-			39	0,85	(0,39-1,83)	0,677	-		
paliperidon depo	15	3,53	(1,00-12,47)	0,050	22	0,35	(0,12-1,02)	0,055	9,37	(1,90-46,16)	0,006
olanzapin depo	1	-			15	1,49	(0,47-4,69)	0,495	-		
amisulpirid	3	-			5	-			-		
ziprasidon	5	-			6	-			-		

risperidon depo	1	-			4	-			-			
sulpirid	2	-			14	1,83	(0,54-6,16)	0,328	-			
zuklopentiksol depo	1	-			5	-			-			
sertindol	1	-			1	-			-			
aripiprazol	14	1,35	(0,38-4,82)	0,643	26	2,18	(0,90-5,31)	0,085	0,55	(0,12-2,48)	0,437

Podatci su prikazani kao broj (postotak) sudionika ako nije drukčije navedeno.

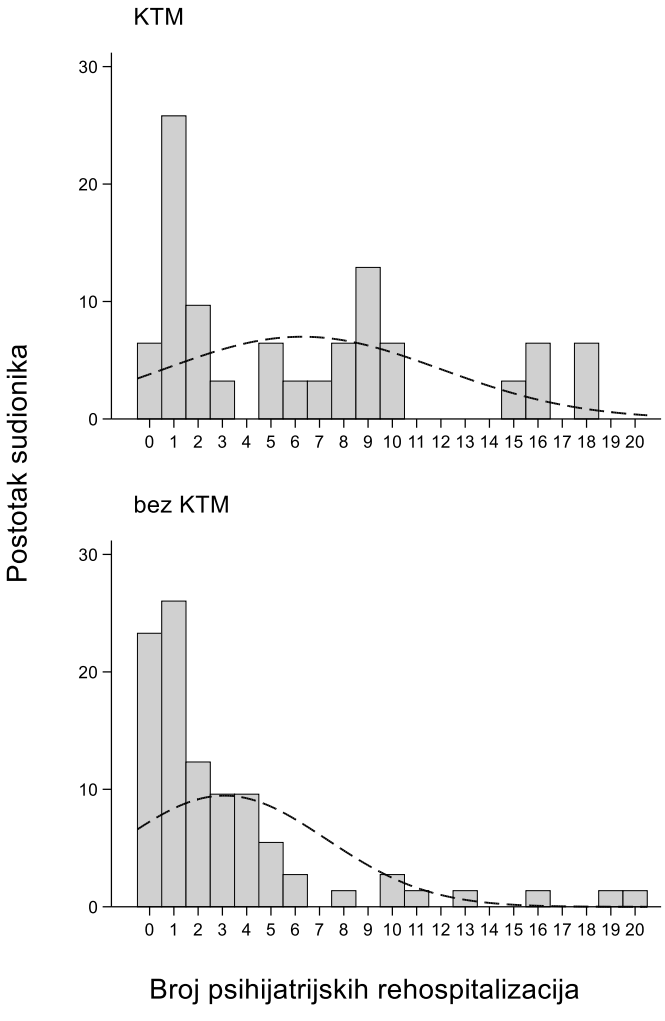
Pokrate i znakovi: IKR = interkvartilni raspon; OOR = omjer omjera izgleda izračunat logističkom regresijom kao interakcija dobne skupine i terapije

† Analizirani su lijekovi kojima je pri otpustu iz bolnice liječeno najmanje 10 bolesnika

* Stopa lažnih otkrića < 10 % izračunata Benjamini-Hochbergovom metodom

4.4. Povezanost kroničnog tjelesnog multimorbiditeta s brojem psihijatrijskih rehospitalizacija

Medijan (IKR) broja psihijatrijskih rehospitalizacija bio je 2 (1 - 4) u uzorku bolesnika s PSS-om mlađih od 35 godina bez KTM-a te 5 (1 - 9) u uzorku bolesnika s PSS-om mlađih od 35 godina s KTM-om. Bivarijabilnom kvantilnom regresijskom analizom utvrđena je statistički značajna povezanost KTM-a s brojem psihijatrijskih rehospitalizacija. Razlika u medijanu broja psihijatrijskih rehospitalizacija iznosila je $\Delta = 3,0$; 95 % IP 1,06 - 4,95; $p = 0,003$; SLO < 10 %. Ta je razlika ostala statistički značajnom i nakon prilagodbe za dob, spol, obrazovanje, radni status i postojanje stalnoga životnog partnera ($\Delta = 2,68$; 95 % IP 0,41 - 4,95; $p = 0,021$; SLO < 10 %). Nakon prilagodbe za navedene kovarijate, medijan (95 % IP) predviđenoga broja psihijatrijskih rehospitalizacija iznosio je 2,6 (1,4 - 3,8) u bolesnika bez KTM-a te 5,3 (3,4 - 7,1) u bolesnika s KTM-om. Time je potvrđena naša druga hipoteza.



Slika 8. Broj psihijatrijskih rehospitalizacija prema postojanju KTM-a

4.4.1. Moderatorski učinak spola

Interakcija spola i KTM-a nije bila statistički značajno povezana s brojem psihijatrijskih rehospitalizacija u uzorku bolesnika s PSS-om mlađih od 35 godina: niti u bivarijabilnoj analizi (bivarijabilna kvantilna regresija, Δ = 3; 95 % IP -1,66 - 7,66; p = 0,205; SLO > 10 %), niti nakon prilagodbe za dob, spol, obrazovanje, radni status i postojanje stalnoga životnog partnera (multivarijabilna kvantilna regresija, Δ = 0,3; 95 % IP -4,03 - 4,57; p = 0,900; SLO > 10 %). Usprkos tomu što interakcija spola i KTM-a nije bila statistički značajna u uzorku mlađih od 35 godina, stratificiranom analizom utvrdili smo potrebu za daljnjim istraživanjem ovog odnosa. Naime, u bivarijabilnoj analizi, povezanost KTM-a i broja psihijatrijskih rehospitalizacija bila je statistički značajna u uzorku muškaraca (bivarijabilna kvantilna regresija, Δ = 5; 95 % IP 2,5 - 7,50; p < 0,001; SLO < 10%), ali ne u uzorku žena (bivarijabilna kvantilna regresija, Δ = 2; 95 % IP -1,92 - 5,93; p = 0,308; SLO > 10 %). Sukladno tomu i multivarijabilnoj analizi nakon prilagodbe za pet navedenih kovarijata, povezanost KTM-a i broja psihijatrijskih rehospitalizacija bila je statistički značajna u uzorku muškaraca (multivarijabilna kvantilna regresija, Δ = 2,77; 95 % IP 0,55 - 4,99; p = 0,015; SLO < 10%), ali ne i u uzorku žena (multivarijabilna kvantilna regresija, Δ = 0,55; 95 % IP -5,66 - 5,72; p = 0,832; SLO > 10 %). U našem je uzorku bilo svega 37 žena s PSS-om mlađih od 35 godina i 71 muškarac, a mogući moderatorski učinak spola na povezanost KTM-a i broja psihijatrijskih rehospitalizacija u populaciji mlađoj od 35 godina trebalo bi provjeriti na većim uzorcima.

Sukladni rezultati dobiveni su i u uzorku iz populacije bolesnika s PSS-om dobi ≥ 35 godina. Interakcija spola i KTM-a nije bila statistički značajno povezana s brojem psihijatrijskih rehospitalizacija (bivarijabilna kvantilna regresija, Δ = 3; 95 % IP -0,57 - 6,57; p = 0,099; SLO > 10 %; multivarijabilna kvantilna regresija, Δ = 1,10; 95 % IP -3,01 - 5,22; p = 0,597; SLO > 10 %). Za razliku od uzorka mlađih od 35 godina, u uzorku bolesnika s PSS-om dobi ≥ 35 godina, analiza stratificirana prema spolu nije ukazala na statistički značajnu povezanost KTM-a i broja psihijatrijskih rehospitalizacija niti u muškaraca (bivarijabilna kvantilna regresija, Δ = 0; 95 % IP -2,29 - 2,29; p > 0,999; SLO > 10 %; multivarijabilna kvantilna regresija, Δ = 0,17; 95 % IP -2,74 - 3,07; p = 0,910; SLO > 10 %) niti u žena (bivarijabilna kvantilna regresija, Δ = 3; 95 % IP -0,13 - 6,13; p = 0,060; SLO > 10 %; multivarijabilna kvantilna regresija, Δ = 2; 95 % IP -1,5 - 5,5; p = 0,259; SLO > 10 %).

Na koncu, trostruka interakcija KTM-a, spola i dobi kategorizirane u dva razreda (< 35, ≥ 35 godina) nije bila statistički značajna (bivarijabilna kvantilna regresija, Δ = 6; 95 % IP -0,76 - 12,76; p = 0,082;

SLO > 10 %; multivarijablina kvantilna regresija, Δ = 2,33; 95 % IP -3,99 - 8,65; p = 0,468; SLO > 10 %). Dakle, na temelju ovog istraživanja ne može se s dovoljnom pouzdanošću zaključiti da je moderatorski učinak spola na povezanost KTM-a i broja psihijatrijskih rehospitalizacija različit u populaciji bolesnika s PSS-om mlađih od 35 godina u odnosu na bolesnike s PSS-om dobi ≥ 35 godina.

4.4.2. Moderatorski učinak psihijatrijskih komorbiditeta

U bivarijabilnoj analizi, u uzorku sudionika s PSS-om mlađih od 35 godina, postojanje psihijatrijskih komorbiditeta bilo je statistički značajno povezano s brojem psihijatrijskih rehospitalizacija (kvantilna regresija, Δ = 2; 95 % IP 0,17 - 3,89; p = 0,032), ali se ta veza nakon prilagodbe za dob, spol, obrazovanje, radni status i postojanje stalnoga životnog partnera izgubila (kvantilna regresija, Δ = 0,6; 95 % IP -1,68 - 2,89; p = 0,604).

Slično je opaženo i kod sudionika dobi ≥ 35 godina. U bivarijabilnoj analizi postojanje psihijatrijskih komorbiditeta bilo je statistički značajno povezano s brojem psihijatrijskih rehospitalizacija (kvantilna regresija, Δ = 2; 95 % IP 0,27 - 3,73; p = 0,024; SLO < 10 %), ali ne i u multivarijabilnoj analizi nakon prilagodbe za navedene kovarijate (kvantilna regresija, Δ = 1,13; 95 % IP -0,81 - 3,06; p = 0,253; SLO > 10 %).

U sudionika mlađih od 35 godina interakcija postojanja psihijatrijskoga komorbiditeta i KTM-a u predikciji broja psihijatrijskih rehospitalizacija bila je statistički značajna i u bivarijabilnoj analizi (kvantilna regresija, Δ = 5; 95 % IP 1,30 - 8,70; p = 0,009; SLO < 10 %) i u multivarijabilnoj analizi nakon prilagodbe za dob, spol, obrazovanje, radni status i postojanje stalnoga životnog partnera (kvantilna regresija, Δ = 4; 95 % IP 0,84 - 7,15; p = 0,014; SLO < 10 %). Stratificiranom kvantilnom regresijskom analizom utvrdili smo da u uzorku bolesnika s PSS-om mlađih od 35 godina i bez psihijatrijskih komorbiditeta, povezanost KTM-a i broja psihijatrijskih rehospitalizacija nije statistički značajna ni u bivarijabilnoj (kvantilna regresija, Δ = 2; 95 % IP -0,38 - 4,38; p = 0,098; SLO > 10 %) ni u multivarijabilnoj analizi (kvantilna regresija, Δ = 0,55; IP -2,52 - 3,61; p = 0,723; SLO > 10 %). Međutim, povezanost KTM-a i broja psihijatrijskih rehospitalizacija bila je statistički značajna i klinički relevantna u skupini sudionika s PSS-om mlađih od 35 godina s barem jednim psihijatrijskim komorbiditetom (bivarijabilna kvantilna regresija, Δ = 7; 95 % IP 2,82 - 11,17; p = 0,002; SLO < 10 %; multivarijabilna kvantilna regresija, Δ = 5,06; 95 % IP 1,51 - 8,60; p = 0,006; SLO < 10 %).

Kod sudionika s PSS-om dobi ≥ 35 godina tomu nije bilo tako, odnosno, u tom uzorku interakcija psihijatrijskih komorbiditeta i KTM-a nije bila statistički značajna niti u bivarijabilnoj (kvantilna regresija, Δ = -2; 95 % IP -6,12 - 2,12; p = 0,339; SLO > 10 %), niti u multivarijabilnoj analizi nakon prilagodbe za navedene kovarijate (kvantilna regresija, Δ = -1,07; 95 % IP -5,62 - 3,48; p = 0,643; SLO > 10 %).

4.5. Povezanost kroničnog tjelesnog multimorbiditeta s upotrebom klozapina

U cijelom uzorku sudionika iz populacije s PSS-om 59/314 (19 %) liječeno je klozapinom pri otpustu iz bolnice (Tablica 11). U uzorku iz populacije mlađih od 35 godina liječenih klozapinom pri otpustu iz bolnice bilo je 24/108 (22 %) sudionika, a u uzorku iz populacije dobi ≥ 35 godina 35/206 (17 %). Binarna logistička regresijska analiza nije ukazala na statistički značajnu interakciju KTM-a i dobne skupine s upotrebom klozapina ni u bivarijabilnoj (OI = 0,77; 95 % IP 0,22 - 2,73; p = 0,684; SLO > 10 %) ni u multivarijabilnoj analizi nakon prilagodbe za spol, obrazovanje, radni status i postojanje stalnoga životnog partnera (OI = 0,71; 95 % IP 0,20 - 2,62; p = 0,612; SLO > 10 %). Statistički značajna nije bila ni interakcija broja KTB-a i dobne skupine u predikciji upotrebe klozapina (bivarijabilna binarna logistička regresija, OI = 1,15; 95 % IP 0,78 - 1,69; p = 0,475; SLO > 10 %; multivarijabilna binarna logistička regresija, OI = 1,09; 95 % IP 0,74 - 1,62; p = 0,658; SLO > 10 %).

4.5.1. Moderatorski učinak spola

Trostruka interakcija KTM-a, dobne skupine i spola nije bila statistički značajan prediktor upotrebe klozapina ni u bivarijabilnoj analizi (OI = 0,48; 95 % IP 0,03 - 6,81; p = 0,588; SLO > 10 %) ni nakon prilagodbe za navedene kovarijate (OI = 0,37; 95 % IP 0,02 - 5,53; p = 0,470; SLO > 10 %).

4.5.2. Moderatorski učinak psihijatrijskih komorbiditeta

U cijelom uzorku iz populacije s PSS-om upotreba klozapina nije bila statistički značajno povezana s postojanjem psihijatrijskih komorbiditeta (bivarijabilna binarna logistička regresija, OI = 0,90; 95 % IP 0,50 - 1,62; p = 0,727; SLO > 10 %; multivarijabilna binarna logistička regresija; OI = 0,85; 95 % IP 0,47 - 1,56; p = 0,606; SLO > 10 %). U uzorku bolesnika bez psihijatrijskih komorbiditeta njih 38/196 (19 %), a u uzorku s psihijatrijskim komorbiditetima njih 21/118 (18 %), bilo je liječeno klozapinom pri otpustu iz bolnice. Nije uočena ni statistički značajna interakcija postojanja psihijatrijskih komorbiditeta i dobi grupirane u dvama razredima s liječenjem klozapinom.

4.6. Povezanost kroničnog tjelesnog multimorbiditeta s kombiniranom terapijom antipsihoticima

Pri otpustu iz bolnice 56/108 (52 %) bolesnika s PSS-om mlađih od 35 godina liječeno je kombinacijom antipsihotika (Tablica 11). U uzorku iz populacije dobi ≥ 35 godina 106/206 (51 %) liječen je takvom terapijom. Binarnom logističkom regresijom nismo utvrdili postojanje statistički značajne interakcije kombinirane terapije antisphoticima i dobne skupine u predikciji postojanja KTM-a ni u bivarijabilnoj analizi (OI = 1,58; 95 % IP 0,58 - 4,29; p = 0,367; SLO > 10 %), ni nakon prilagodbe za spol, obrazovanje, radni status i postojanje stalnoga životnog partnera (OI = 1,13; 95 % IP 0,39 - 3,24; p = 0,823; SLO > 10 %). Niti u jednoj od dvije dobne skupine, ni u bivarijabilnoj ni u prilagođenoj kvantilnoj regresijskoj analizi, interakcija postojanja KTM-a i kombinirane terapije antipsihoticima nije bila statistički značajno povezana s brojem psihijatrijskih hospitalizacija nakon dijagnoze.

5. RASPRAVA

5.1. Kratak pregled najvažnijih rezultata

Našim smo istraživanjem utvrdili da bolesnici s PSS-om mlađi od 35 godina imaju klinički i teorijski relevantno gotovo tri puta veće izglede za KTM, određene kao ≥ 2 KTB-a, nego opća populacija mlađa od 35 godina, i u bivarijabilnoj analizi i nakon prilagodbe za dob, spol, obrazovanje, radni i partnerski status. Time smo potvrdili prvu hipotezu ovog istraživanja.

U populaciji oboljelih od PSS-a mlađoj od 35 godina utvrdili smo povezanost postojanja KTM-a s brojem psihijatrijskih rehospitalizacija neovisno o navedenim varijablama s potencijalno zbunjujućim učinkom te tako potvrdili i drugu hipotezu istraživanja. Naša treća hipoteza o povezanosti KTM-a s upotrebom klozapina u terapiji za PSS kod bolesnika mlađih od 35 godina nije potvrđena. Nismo uočili statistički značajne interakcije postojanja KTM-a i dobne skupine u predikciji upotrebe klozapina.

Između populacije s PSS-om mlađe od 35 godina i opće populacije iste dobi uočili smo razlike u povezanosti spola i izgleda za KTM. Nakon prilagodbe za navedene kovarijate, između muškaraca s PSS-om i onih iz OP-a, mlađih od 35 godina, nisu uočene statistički značajne razlike u prevalenciji KTM-a. Kod žena mlađih od 35 godina ta je razlika bila statistički značajna i žene s PSS-om mlađe od 35 godina imale su gotovo četiri puta veće izglede za KTM od žena iz OP-a iste dobi. Nakon prilagodbe za navedene kovarijate, statistički značajno više prevalencije u bolesnika s PSS-om uočili smo kod urinarne inkontinencije, pretilosti, poremećaja vratne kralježnice, poremećaja kralježnice i boli u leđima. Također je ukupni broj različitih KTB-a bio veći u populaciji s PSS-om nego u OP-u.

Iako povezanosti KTM-a s brojem psihijatrijskih rehospitalizacija nisu bile statistički značajno različite između muškaraca i žena, naše istraživanje ukazalo je na potrebu za daljnjim istraživanjem ovog problema na većem uzorku žena s PSS-om mlađih od 35 godina. Naime, nakon prilagodbe za pet navedenih kovarijata, povezanost KTM-a i broja psihijatrijskih rehospitalizacija bila je statistički značajna u uzorku muškaraca, ali ne i u uzorku žena. Kako je već spomenuto, interakcija spola i KTM-a na broj psihijatrijskih rehospitalizacija nije bila statistički značajna. Ipak treba napomenuti da je u našem uzorku s PSS-om bilo svega 37 žena i 71 muškarac mlađi od 35 godina te je moguć moderatorski učinak spola na povezanost KTM-a i broja psihijatrijskih rehospitalizacija u populaciji mlađoj od 35 godina, što bi trebalo provjeriti na većim uzorcima.

5.2. Usporedbe učestalosti kroničnih tjelesnih bolesti i multimorbiditeta u općoj populaciji i u populaciji s poremećajima iz spektra shizofrenije

Učestalost KTB-a u cijelom uzorku kontrolne opće populacije iznosila je 57 %, a učestalost KTM-a 35 %, što je usporedivo s učestalošću u nedavnim sustavnim pregledima. (396,397) Nguyen i suradnici (2019.) pronašli su učestalost KTM-a od 33,1 % u ispitanika starijih od 18 godina u OP-u, pri čemu su bile isključene osobe smještene u institucijama. Povezanost KTM-a i dobi u općoj populaciji utvrđena je u gotovo svim istraživanjima i u skladu je s konsenzusom da dob pridonosi povećanju učestalosti KTB-a i KTM-a. (396,397) Postotak oboljelih od PSS-a s KTB-om u našoj studiji (66 %) bio je usporediv s brojem u istraživanju Douzenisa i suradnika (398) te sličan onome Chwastiaka i suradnika (58 %), no bio je viši u odnosu na ono što su utvrdili Lyketsos i suradnici (21 %), vjerojatno zbog činjenice da su ovi autori proučavali opću populaciju psihijatrijskih bolesnika, a bolesnici kojima je dijagnosticiran PSS činili su samo 16 % uzorka. (384,391) Također je u istraživanje Lyketsosa i suradnika bila uključena samo populacija bolničkih bolesnika, dok je naš uzorak obuhvaćao i bolničke i ambulantne bolesnike.

Velika populacijska škotska studija, koja je uključila otprilike jednu trećinu cjelokupne škotske populacije (9677 oboljelih od shizofrenije (0,7 % ukupnog uzorka) i 1 414 701 kao kontrola), utvrdila je učestalost od 56,3 % za KTB i 23,2 % za KTM u kontrolnom uzorku te 57,9 % za KTB i 33,5 % za KTM u oboljelih od shizofrenije, što je u potpunosti usporedivo s učestalošću KTB-a (66 %) i KTM-a (40 %) u našem uzorku oboljelih od PSS-a. (399)

Danska populacijska kohortna studija, provedena na uzorku od 5 432 821 ispitanika (od kojih je 30 210 (0,6 %) imalo dijagnozu shizofrenije, a ostalih 5 402 611 (99,4 %) služilo je kao kontrola), ukazala je da svega 11,6 % oboljelih od shizofrenije nije imalo niti jednu kroničnu tjelesnu bolest, dok je taj postotak bio značajno viši u OP-u (33,5 %) $p < 0,001$. Oboljeli od shizofrenije imali su značajno veću učestalost KTB-a (88,4 % u odnosu na 63,3 %) i KTM-a (63,3 % u odnosu na 44,9 %) u usporedbi s općom populacijom ($p < 0,001$ za sve). (400) Usporedimo li svoje rezultate učestalosti KTB-a (66 %) i KTM-a (40 %) u populaciji s PSS-om s prethodnim dvjema studijama, možemo zamijetiti da su značajno niže u odnosu na dansku populacijsku studiju, ali u skladu s rezultatima škotske populacijske studije. (399,400) Ove se razlike mogu objasniti dizajnom kohortnoga praćenja; danska je studija obuhvatila sve ispitanike uključene u nekoliko nacionalnih registara: Danskoga psihijatrijskog središnjeg istraživačkog registra (sadrži podatke o svakom psihijatrijskom prijamu, ambulantnom pregledu i posjetu hitnoj psihijatrijskoj ambulanti) i Danskoga

nacionalnog registra bolesnika (registrirane sve hospitalizacije i vanbolnički tretmani u Danskoj), dok je škotska studija koristila podatke iz elektronske baze primarne zdravstvene zaštite. (399,400) Naše je istraživanje temeljeno na samoocjenskom upitniku provedenom na znatno manjem uzorku oboljelih od cijelog spektra PSS-a te u samo jednoj psihijatrijskoj bolnici.

Usporedimo li svoje podatke učestalosti KTB-a i KTM-a s podatcima velikoga presječnog istraživanja Stubbsa i suradnika, učestalost KTM-a bila je u OP-u 35 % vs. 11,4 % te kod bolesnika sa psihozom 40 % vs. 36,0 %. (401) Možemo zaključiti da su njihovi podatci slični našim podatcima u populaciji s PSS-om, a nešto niža učestalost KTM-a u uzorku istraživanja Stubbsa i sur. možda je posljedica uključnih kriterija. Naime, u ovo su istraživanje bili uključeni i bolesnici sa psihotičnim poremećajima izvan spektra PSS-a. Također je važno napomenuti da je istraživanje Stubbsa i sur. provedeno u državama s niskim i srednjim dohotkom na velikom uzorku od čak 242 952 ispitanika iz 48 zemalja. (401).

Nakon prilagodbe za navedene kovarijate, statistički značajno više prevalencije u bolesnika s PSS-om uočili smo kod urinarne inkontinencije, pretilosti, poremećaja vratne kralježnice, poremećaja kralježnice i boli u leđima. Također je broj različitih KTB-a bio veći u populaciji s PSS-om nego u OP-u.

5.3. Povezanost dobi s razvojem kroničnih tjelesnih bolesti i multimorbiditeta

Svojim smo istraživanjem utvrdili da bolesnici s PSS-om mlađi od 35 godina imaju gotovo tri puta veće izglede za KTM nego OP iste dobi, čime smo potvrdili prvu hipotezu ovog istraživanja.

Naši rezultati ukazuju da osobe s PSS-om obolijevaju od KTM-a ranije u odnosu na opću populaciju, u skladu s prethodnim istraživanjima koja ukazuju na povezanost shizofrenije sa širokim spektrom KTB-a i prije pojave PEP-a. (401,402) Istraživanje Stubbsa i suradnika ukazalo je da osobe s psihozom u mlađoj dobnoj skupini, od 18. do 44. godine, imaju veći rizik za KTM u odnosu na starije dobne skupine (OI = 4,68; 95 % IP, 3,46 – 6,32), što je u skladu s rezultatom dobivenim u našem istraživanju. (401)

Uz to, u našem istraživanju dob nije bila značajan faktor kod bolesnika s PSS-om dok se činilo da se teret komorbiditeta povećava s dobi u OP-u. Da je dob snažno povezana s tjelesnim multimorbiditetom u OP-u, potvrđeno je nizom istraživanja. (403) Suprotno tomu, neka istraživanja sugeriraju da nema relevantnog utjecaja dobi na pojavu KTM-a u bolesnika s PSS-om. (404–406) Ujedno je zanimljivo što su neka istraživanja utvrdila da su psihičke bolesti povezane s većim rizikom KTM-a u svim dobnim skupinama, uz najveći rizik u mlađim dobnim skupinama. (404–406)

Prosječna dob početka pojave KTM-a niža je kod osoba s PSS-om nego u općoj populaciji. (401,402,404,405) Štoviše, sve je veći broj dokaza da su i osobe sa subkliničkom psihozom izložene povećanom riziku od različitih tjelesnih komorbiditeta i da se broj KTB-a povećava s brojem prijavljenih psihotičnih simptoma. (401,407) Nedavno objavljena populacijska retrospektivna studija utvrdila je umjerenu do jaku povezanost nekoliko tjelesnih bolesti (cerebrovaskularne bolesti, drugih bolesti srca, hipertenzije, astme) dijagnosticiranih prije postavljanja dijagnoze psihotičnoga premećaja i rizika razvoja shizofrenije. (167) Oboljeli od PSS-a imali su znatno veći rizik od KTB-a u prodromalnoj fazi uključujući hipertenziju (RR = 1,93, p = 0,001), druge bolesti srca (RR = 2,07, p < 0,001), cerebrovaskularne bolesti (RR = 2,96, p = 0,001), KOPB (RR = 1,50, p = 0,005), astmu (RR = 1,76, p = 0,003) i sindrom iritabilnoga crijeva (RR = 2,00, p < 0,001). (167)

Činjenica da smo utvrdili značajne razlike u učestalosti KTB-a i KTM-a u oboljelih od PSS-a i opće populacije mlađe od 35 godina, može ukazivati na to da uzroci KTM-a možda nisu identični u ovim dvjema skupinama. Iako ovaj nalaz može dijelom odražavati lošije životne navike u bolesnika s PSS-om u usporedbi s općom populacijom, a koje su dobro utvrđene nizom istraživanja, drugi mehanizmi također mogu pridonijeti ranijem nastanka KTM-a kod oboljelih od PSS-a. Na primjer, prisutnost izmijenjene aktivnosti imunološkoga sustava u PSS-u i KTB-u može pružiti ključnu patofiziološku vezu. Kao što smo već spomenuli u uvodu, tijekom posljednja dva desetljeća promjene u imunološkom sustavu identificirane su kao obilježje shizofrenije i mnogih KTB-a, uključujući pretilost, T2DM, aterosklerozu i rak. (408) Ovi nalazi mogu ukazivati na to da pojedinci s PSS-om već i prije pojave same bolesti imaju ranjiv fenotip za razvoj određene kronične tjelesne bolesti, odnosno da su PSS-i multisistemski poremećaji. (223) Veza između tjelesnih i psihičkih bolesti može se objasniti između ostaloga genetskim, upalnim, imunološkim i metaboličkim mehanizmima. (64,223,332)

Uz dokaze o povećanoj upali i oksidativnom stresu kod osoba s PSS-om, ubrzano biološko starenje također može igrati važnu ulogu u preuranjenom tjelesnom morbiditetu. (296,368,369,409) Kao što smo već u uvodu spomenuli, oboljeli od PSS-a u relativno mlađoj dobi dijele mnoge karakteristike povezane s normalnim starenjem u gotovo svim organskim sustavima: smanjenje sive tvari u hipokampusu, temporalnom i frontalnom korteksu, povećanje volumena ventrikularnoga sustava, hipofrontalnost, neurokognitivni deficit poput izvršnih funkcija, radne memorije i pažnje, abnormalnosti u mišićnim vlaknima, promijenjena brzina provođenja živaca, smanjena gustoća kostiju, povećana stopa katarakte koja nije uzrokovana lijekovima, abnormalne razine spolnih hormona, nizak estrogen, niski androgeni, disfunkcija štitnjače, povišen kortizol, povećana stopa

pretilosti, disregulacija glukoze (čak i prije antipsihotičkoga liječenja), povećana inzulinska rezistencija, poremećaj tolerancije glukoze itd. (375,376)

Promatrani obrasci starenja mogu biti rezultat patofiziologije shizofrenije ili trajanja bolesti uslijed utjecaja na tijelo čimbenika povezanih s bolešću (učinci lijekova, psihotične epizode, stres zbog smanjene funkcionalnosti, slabe socijalne potpore, loša zdravstvena zaštita, zlostavljanje/trauma u djetinjstvu, niži socioekonomski status i životni čimbenici, poput nezdrave prehrane, sjedilačkoga životnog stila i teškoga pušenja). Prema dostupnoj literaturi, procesi alteriranoga starenja mogu početi rano tijekom života kroz abnormalnosti genetskih čimbenika i izmijenjenu sinaptičku funkciju, a mogu se potom pogoršati upalom i oksidativnim stresom. (368,369)

Uzmemo li u ozbir pojedine tjelesne bolesti, najveće statističke značajne razlike u prevalenciji KTM-a kod sudionika s PSS-om (u odnosu na sudionike iz OP-a) zapažene su kod urinarne inkontinencije, pretilosti, bolesti i poremećaja kralježnice i leđa. Isto je utvrđeno i za osobe mlađe od 35 godina, a nakon prilagodbe za dob, spol, obrazovanje, radni status i postojanje stalnoga životnog partnera. Za razliku od ostalih KTB-a, poput T2DM-a i KVB-a, čini se da je urinarna inkontinencija u osoba sa shizofrenijom zanemareno i nedovoljno istraženo područje, barem prema podatcima u literaturi. Rijetke studije na ovom području imaju slične rezultate kao i naša studija. Pronašli smo samo dva istraživanja povezanosti shizofrenije i urinarne inkontinencije. Jedno je istraživanje baze podataka zdravstvenog osiguranja s Tajvana utvrdilo 1,75 puta veći rizik u osoba sa shizofrenijom, u odnosu na populaciju bez dijagnoze shizofrenije. (410) Zanimljivo, slično kao i u naših ispitanika, veća učestalost urinarne inkontinencije zapažena je samo u muškaraca, i to u dobi od 20. do 54. godine, dok u žena ova razlika nije postigla statističku značajnost. U velikom istraživanju štićenika američkih domova umirovljenika, starijih od 60 godina, žene sa shizofrenijom imale su veće izglede za urinarnu inkontinenciju (muškarci nisu bili obuhvaćeni istraživanjem). (411) Ti rezultati ukazuju na potrebu rutinskoga probira bolesnika sa shizofrenijom za urinarnu inkontinenciju. Naime, ona može pogoršati nesanicu, dovesti do nelagode u socijalnim kontaktima i njihovoga posljedičnog izbjegavanja, te povećati rizik uroinfekcija i njihovih komplikacija. Čini se da su uzroci urinarne infekcije u osoba sa shizofrenijom različiti. Prema istraživanju na 12 pacijenata sa shizofrenijom i urinarnom inkontinencijom, četiri su imala hiperaktivan mokraćni mjehur, pet neredovito pražnjenje mjehura, a samo tri urednu urodinamiku. (412) Slično je zapaženo u ranijem istraživanju u kojem su 4 od 10 bolesnika sa shizofrenijom imali hiperrefleksiju mišića detruzora. (413) Nastanak urinarne inkontinencije opisan je nakon primjene klozapina, olanzapina i risperidona. (412,414) Ukoliko se potvrdi veza urinarne inkontinencije s lijekovima koji imaju antikolinergički učinak (biperiden, klozapin, olanzapin, kvetiapin, promazin) i/ili sedativni učinak (benzodiazepini i mnogi

antipsihotici), promjena bi terapije mogla dovesti do njezina ublažavanja, kao i edukacija oboljelih o načinima kontrole pražnjenja mokraćnoga mjehura, te, naravno, eliminacija mogućeg uzroka urinarne inkontinencije, poput npr. hiperglikemije, uzimanja velikih količina tekućine te dijabetesa insipidusa.

Za razliku od urinarne inkontinencije, povezanost shizofrenije i pretilosti jako je dobro opisana u literaturi. Iako se ona uglavnom pripisuje uzimanju antipsihotika, uzroci su mnogo složeniji. Neke su metaboličke abnormalnosti bile zapažene u ovih bolesnika prije liječenja antipsihoticima. Na primjer, u osoba s prvom psihotičnom epizodom, koji nikada nisu uzimali antipsihotike, pronađene su poremećene vrijednosti hormona koji reguliraju apetit, poput povišene koncentracije inzulina i snižene koncentracije leptina, u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu. (415) Isto tako, neliječene ili vrlo kratko liječene osobe s PEP-om imale su povećan omjer opsega struka i kukova iako su imali snižen ITM u odnosu na opću populaciju. (416) Međutim, već rano tijekom primjene antipsihotika dolazi do značajnog porasta ITM-a. Tako je zapaženo da unutar prvih 12 tjedana liječenja dolazi do porasta težine za više od 3 kg, a ITM za 1,4 boda, što se još povećava tijekom daljnjega liječenja u osoba s prvom epizodom. (417) U daljnjem tijeku bolesti učestalost pretilosti raste te postoje metaanalitički dokazi da svaki drugi pacijent sa shizofrenijom ima prekomjernu tjelesnu težinu. (157) U skladu s našim rezultatima, i druge su studije utvrdile značajno povećanu prevalenciju pretilosti u osoba sa shizofrenijom u odnosu na opću populaciju, iako je prosječna dob pacijenata bila preko 47 godina. (200) Naše istraživanje nadopunjuje ove podatke pokazujući da se pretilost, kao najteži oblik prekomjerne tjelesne mase, javlja već u osoba mlađih od 35 godina, a slično je utvrđeno već u dobnoj skupini bolesnika sa shizofrenijom između 16 i 29 godina. (418) Praktički svi antipsihotici dovode do porasta tjelesne težine i ITM-a, najviše klozapin i olanzapin, a iznimka bi bio ziprasidon. (417) U svakom slučaju, naši rezultati, kao i dosadašnja literatura, ukazuju na problem pretilosti u osoba sa shizofrenijom koji se pojavljuje već u mlađoj odrasloj dobi. Pretilost predstavlja zdravstveni rizik, prije svega za ubrzanje procesa ateroskleroze (419) te posljedično narušavanje zdravlja krvožilnoga sustava s nizom potencijalno teških i po život opasnih komplikacija. Stoga naši rezultati sugeriraju da ne treba čekati razvoj pretilosti, već i kod osoba s PEP-om koje još nemaju prekomjernu tjelesnu težinu (416), treba započeti s preventivnim mjerama i intervencijama.

Međutim, intervencije specifično namijenjene osobama s multimorbiditetom, a posebice osobama s komorbiditetom PSS-a i KTB-a, razmjerno su rijetke. (420) Znanstveni dokazi na kojima se temelje i takve rijetke, specifične intervencije, također kao izvor najčešće imaju istraživanja fokusirana na pojedinačne bolesti ili stanja. (420) Većina randomiziranih kontrolnih ispitivanja isključuje bolesnike s KTM-om zbog povećavanja homogenosti i zaštite unutarnje valjanosti, a veliki broj studija ne navodi broj tako isključenih sudionika ili navodi samo prvi razlog isključivanja zanemarujući ostale.

(143) Zbog svega toga, postoji izrazita razlika u broju istraživanja i bogatstvu znanstvene literature koji se bave proučavanjem KTM-a te, s druge strane, onih koji se bave različitim pojedinačnim KTB-ima. Primjerice, iako je medijan prevalencije KTM-a između 1989. i 2012. godine procijenjen na > 60 % svih bolesnika u svijetu (421), broj recenziranih publikacija bio je 13 puta veći za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest sa svjetskom prevalencijom ≈ 10 %, 121 puta veći za hipertenziju s prevalencijom ≈ 22 % i 150 puta veći za dijabetes čija je svjetska prevalencija sedam puta niža, odnosno oko 9 %. (422). Uvjereni smo da će u budućnosti cjeloviti pristup liječenju zamijeniti fragmentirani pristup, a to se posebice odnosi na osobe s teškim psihijatrijskim poremećajima poput PSS-a.

5.4. Učinak kroničnog tjelesnog multimorbiditeta na ishode liječenja poremećaja iz spektra shizofrenije

Svojim smo istraživanjem utvrdili povezanost postojanja KTM-a s brojem psihijatrijskih rehospitalizacija u populaciji mlađoj od 35 godina, neovisno o varijablama s potencijalno zbunjujućim učinkom, te tako potvrdili i drugu hipotezu istraživanja.

Kao što smo već u uvodu napomenuli, unatoč sve većemu broju istraživanja usmjerenih na tjelesno zdravlje i preuranjenu smrtnost oboljelih od PSS-a, malo je studija istraživalo učinke KTM-a na sam nastanak poremećaja, tijek, odgovor na liječenje i ishode. (6,20,21) Važno je napomenuti da je većina dosadašnjih istraživanja proučavala učinak pojedinih KTB-a na ishode liječenja, dok je broj istraživanja koji je procjenjivao učinak KTM-a zanemariv. (6) Nadalje, različita su istraživanja koristila različite mjere ishoda kao što su stopa relapsa, rehospitalizacija i remisije, promjene u PANSS (od engl. *Positive and Negative Symptoms Scale*) ili BPRS (od engl. *Brief psychiatric rating scale*) zbroju, kognitivni ishodi itd. (21,132,384,398,423–427) U svoje smo nedavno narativno pregledno istraživanje, nakon pregleda 683 članka objavljena između 2017. i 2018. godine, uključili šest studija odgovarajuće kvalitete, (21) od čega je pet studija izvijestilo o značajnoj povezanosti između različitih KTB-a i ishoda liječenja shizofrenije, dok studija Lamberta i suradnika nije. (424) Međutim, istraživanje Lamberta i suradnika analiziralo je samo osnovno postojanje bilo kojeg KTB-a mjereći primarne rezultate nakon četverogodišnjega praćenja, tijekom kojega se posebna pozornost obraćala na liječenje i kontrolu samih KTB-a. (424) Učestalost KTB-a iznosila je 77 % u cjelokupnom uzorku, dok je u oboljelih s PEP-om iznosila 65,5 %. Pri usporedbi ovih podataka s podatcima iz našeg istraživanja treba uzeti u obzir da su Lambert i suradnici u istraživanje uključili i bolesnike s afektivnim poremećajima te su istraživali 55 različitih KTB-a. (424)

Bosia i suradnici izvijestili su o značajnom, umjereno negativnom utjecaju MetS-a na izvršnu funkciju i globalne kognitivne ishode nakon terapije kognitivnom remedijacijom. (423) Međutim, njihova su ispitivana i kontrolna skupina liječene različito, a autori nisu prilagodili analizu za tu razliku. Nielsen i suradnici, na velikom uzorku u Danskoj, izvijestili su da je kardiovaskularna bolest značajno, ali slabo povezana s rizikom relapsa shizofrenije, ali ne i dijabetes, KOPB ili hepatitis. (425) Anderson i suradnici izvijestili su da je astma ili respiratorna bolest u anamnezi značajno negativno povezana s remisijom tijekom 12-mjesečnoga razdoblja praćenja u bolesnika sa shizofrenijom liječenim paliperidonom ili oralnim antipsihoticima. U istom istraživanju, hipertenzija, hiperlipidemija, bolesti srca i pluća te dijabetes nisu bili značajno povezani s remisijom. (426) Correl i suradnici uočili su značajnu povezanost između kardiometaboličke bolesti i brzine rehospitalizacije tijekom 30 dana. Međutim, njihova mjera ishoda uključivala je rehospitalizacije i iz drugih, nepsihijatrijskih razloga. (427)

U našem prethodnom istraživanju, provedenom na populaciji oboljelih od PSS-a, broj KTB-a ≥ 2 (odnosno KTM-a) bio je značajno povezan s višim stopama psihijatrijskih rehospitalizacija nakon prilagodbe različitim kliničkim, sociodemografskim i životnim karakteristikama, što je u skladu s dobivenim podatcima ovog istraživanja. (132) Glavni zaključak istraživanja Lyketsosa i suradnika također je usporediv s dobivenim rezultatom u našem istraživanju. (384) Nakon prilagodbe za težinu bolesti prilikom prijama u bolnicu, Douzen i suradnici u svojoj su studiji pronašli značajnu povezanost s težinom psihijatrijskih simptoma prilikom otpusta iz bolnice. (398) Ako su dokazi o porastu učestalosti KTB-a u bolesnika kojima je dijagnosticirana psihoza u posljednja dva desetljeća točni, 10-godišnja razlika između istraživanja Lyketsosa i sur. te Douzenisa i sur. , kao i 16-godišnji odmak od naše studije, također bi trebalo uzeti u obzir. (19,138,270)

Naši su rezultati očito suprotni rezultatima studije koju su proveli Chwastiak i suradnici u 2006. godini (391). Oni nisu pronašli značajnu povezanost između broja KTB-a i težine psihijatrijskih simptoma izmjerenih PANSS-om u bolesnika s dijagnozom shizofrenije. Iako su obje studije bile presječne, naš je ključni ishod bio broj psihijatrijskih hospitalizacija od postavljanja dijagnoze, a Chwastiak i suradnici upotrijebili su mjeru ishoda koja nije mogla odražavati dugoročni utjecaj na tijek bolesti. Koristili su PANSS ocjenu na početku randomiziranoga kontrolnog istraživanja učinkovitosti antipsihotika u liječenju shizofrenije (Stroup i sur., 2003). Pored toga, nekoliko važnih tjelesnih bolesti bilo je isključeno iz njihove studije: infarkt miokarda u prethodnih 6 mjeseci, anamneza ili trenutačno produljenje QTc-a, kompenzirano kongestivno zatajenje srca, neprekidna srčana aritmija, blokada srca prvog stupnja i potpun blok lijeve grane.

Istraživanje Sima i suradnika (2006.) također je utvrdilo suprotan učinak KTB-a u bolesnika s PEP-om. Nakon 24-mjesečnoga praćenja, bolesnici s KTB-om imali su značajno veće smanjenje ukupnoga rezultata PANSS-a: 53 % prema 42 % u skupini bolesnika bez KTB-a. Međutim, njihova je populacija bila nešto mlađa (28 godina SD 6,3 godina u odnosu na našu 29 godina SD 4,42). Bilo koja KTB pronađena je u 22 % prema 55 % u našem uzorku bolesnika s PSS-om mlađih od 35 godina. Konačno, njihova su istraživana populacija bili bolesnici s PEP-om, dok je prosječno trajanje bolesti u našem uzorku bolesnika mlađih od 35 godina bilo 4 (1 - 8) godine te je broj prethodnih psihijatrijskih hospitalizacija iznosio 2 (1 - 5). Iz tih razloga dvije studije nisu usporedive, ali razlika u našim nalazima može dovesti do novih hipoteza za buduća istraživanja. Moguće je da je povezanost tjelesnih bolesti s rezultatima psihijatrijskoga liječenja različita u prvim i ponavljajućim epizodama. Tim više što se i učinak antipsihotika razlikuje ovisno o stadiju PSS-a. Poznata je činjenica da je odgovor na antipsihotike najbolji u PEP-u, a zatim se smanjuje s višestrukim epizodama. (428)

Istraživanja kontinuirano ukazuju da su povoljni ishodi liječenja uvjetovani dobrom suradljivošću u propisanom režimu uzimanja antipsihotika te da je prekid liječenja antipsihoticima glavni čimbenik rizika za relaps bolesti kod osoba sa shizofrenijom. (103,429) Pridržavanje režima uzimanja propisanih antipsihotika posebno je složeno za bolesnike kojima je propisano više lijekova jer je poznato da su jednostavniji režimi liječenja povezani s boljom suradljivošću. (430) U našem je istraživanju samo polovica bolesnika liječena monoterapijom antipsihoticima, više od polovice je dobivalo benzodiazepine, više od trećine i antidepresive, a više od petine i stabilizator raspoloženja. Dodavanje somatske terapije ovako kompleksnom režimu uzimanja psihofarmaka zasigurno utječe na suradljivost u uzimanju terapije. Stoga ne iznenađuje da oboljeli od PSS-a s KTB-om imaju veće stope prekida terapije ili djelomičnoga pridržavanja zbog politerapije, povećanoga rizika interakcija lijekova i lošije podnošljivosti antipsihotika. (431–433) Uz to, oboljeli mogu pogrešno inerpretirati simptome KTB-a kao nuspojave psihijatrijske terapije, što može dodatno utjecati na suradljivost i posljedično smanjiti učinkovitost psihijatrijskoga liječenja. Nuspojave nepsihijatrijskih lijekova i liječenja KTB-a mogu ometati psihijatrijsko liječenje i utjecati na kvalitetu života oboljelih što rezultira bolom, negativnim strategijama suočavanja, nepovoljnim radnim statusom ili socijalnom stigmom, a sve to može dodatno pogoršati simptome psihoze. (149,387,434,435) Nadalje, sam dijagnostički postupak može biti kompliciran zbog preklapanja simptoma KTB-a i psihoze, što dodatno odlaže psihijatrijsko liječenje. Prisustvo KTB-a također može utjecati na sudjelovanje u psihoterapijskom tretmanu ili na smanjenje kapaciteta za produktivno sudjelovanje u psihoterapiji.

Pored toga, poznato je da slabo kontrolirani dijabetes može izazvati neurokemijske promjene koje utječu na težinu depresivnih simptoma u oboljelih od PSS-a. (436) Pogoršanje depresivnih simptoma

u oboljelih od PSS-a povezano je s nepovoljnijim ishodima liječenja, većim komorbiditetom te lošijom kvalitetom života (437), smanjenjem profesionalnoga i psihosocijalnoga funkcioniranja, većim rizikom relapsa i suicida. (85) Štoviše, MetS je povezan s oštećenjem kognitivnih funkcija i pridonosi smanjenju funkcioniranja u bolesnika sa shizofrenijom. (438) Slabo kontrolirane kronične tjelesne bolesti dodatno ograničavaju tjelesnu sposobnost, a smanjena tjelesna sposobnost snažno je povezana s negativnim i kognitivnim simptomima shizofrenije. (439,440) Također je dobro poznato da su negativni simptomi shizofrenije, koji su povezani s tjelesnom neaktivnošću, važan prediktor nepovoljnoga tijeka i ishoda bolesti. (439,440)

Predklinička ispitivanja pokazala su da periferna upala može izazvati neuroupalu (342) koja može doprinijeti ne samo patogenezi psihoze, već i relapsu bolesti. (64,332,343) Bolesnici sa shizofrenijom pokazuju veće koncentracije interleukina 1-β -, IL-6 i transformirajućega faktora rasta- β od zdravih pojedinaca tijekom pogoršanja psihotičkih simptoma (64). Čini se da su IL-12, interferon-gama i TNF-alfa prediktivni markeri shizofrenije. Koncentracije ovih citokina veće su u bolesnika s PEP-om i onih s KTB-om nego u zdravih kontrola. (332,441). Istraživanja su nadalje pokazala da upalni citokini moduliraju dopaminergičku i glutamatnu neurotransmisiju (344,345), a disfunkcija ovih neurotransmiterskih sustava povezana je s razvojem i povratom psihoze. (64,332,442)

Nedavna su istraživanja potvrdila da snažan, a posebno neizbježan psihološki i/ili tjelesni stres, kao što je stres povezan s KTB-om i KTM-om, može rezultirati homeostatskom neravnotežom i nenormalnim imunološkim odgovorima koji dovode do prožimajućih promjena u psihičkom stanju te može potaknuti ponavljajuće psihotične epizode. (385,443) Psihološki stres povećava razinu kortizola (444), što je pozitivno povezano s težinom psihotičnih simptoma. (332,445) Primjeri uključuju stres uzrokovan sviješću o teškoj dijagnozi KTB-a, teret upravljanja stanjem i njegovim komplikacijama, operaciju s općom anestezijom, pogoršanje KOPB-a, hipoglikemiju i strah od smrti. (446–448)

Naša treća hipoteza o povezanosti KTM-a s upotrebom klozapina u terapiji PSS-a kod bolesnika mlađih od 35 godina nije potvrđena. Nismo uočili statistički značajne interakcije postojanja KTM-a i dobne skupine u predikciji upotrebe klozapina. Primjena klozapina u istraživanjima se često koristi kao „surogat“ za postojanje terapijski rezistentne shizofrenije, stoga smo i mi u svojem istraživanju postavili hipotezu o povezanosti KTM-a s uporabom klozapina. Mnoge nacionalne i međunarodne kliničke smjernice za liječenje oboljelih u ranim fazama shizofrenije preporučuju kliničarima da razmisle o klozapinu kod osoba s dijagnozom shizofrenije koji nisu adekvatno reagirali na liječenje s najmanje dvama antipsihoticima, od kojih bi barem jedan trebao biti antipsihotik druge generacije.

(449) Na temelju podataka o učestalosti terapijske rezistencije u oboljelih od shizofrenije, procjenjuje se da bi se 16 – 20 % osoba sa shizofrenijom trebalo liječiti klozapinom. (450–452) U našem cijelom uzorku 19 % (22 % mlađih od 35 godina, 17 % ≥ 35godina) bolesnika s PSS-om liječeno je klozapinom što je u potpunosti u skladu s podatcima iz literature o učestalosti terapijske rezistencije. Čak štoviše, naši su podatci o uporabi klozapina značajno viši u odnosu na stope uporabe klozapina u Sjedinjenim Američkim Državama gdje se stopa kreće između 2 – 3 % te u Kanadi 7 %. (453,454) Moguće je da je na nedostatak povezanosti KTM-a s uporabom klozapina utjecalo smanjeno propisivanje klozapina osobama s KTM-om od psihijatara. Naime, u značajnom udjelu naših bolestika registrirana je prekomjerna težina, u dijelu njih i pretilost, a klozapin se među svim antipsihoticima najviše povezuje s porastom tjelesne težine. (417) Stoga je moguće da psihijatri u ovih bolesnika izbjegavaju propisivanje klozapina zbog spoznaje o mogućnosti daljnje progresije pretilosti. Klozapin je, također, namijenjen bolesnicima s vrlo dobrom suradljivošću zato što se uzima više puta dnevno te zahtijeva redovno određivanje broja leukocita. Iz prethodno navedenih razloga možemo također pretpostaviti da ovakav režim predstavlja dodatni izazov za suradljivost osoba s KTM-om te kao takav uvjetuje manje propisivanja klozapina u ovoj populaciji.

5.5. Povezanost spola s razvojem kroničnog tjelesnog multimorbiditeta

Između populacije s PSS-om mlađe od 35 godina i opće populacije iste dobi uočili smo razlike u povezanosti spola i izgleda za KTM. Nakon prilagodbe za navedene kovarijate, između muškarca s PSS-om i onih iz OP-a, mlađih od 35 godina, nisu uočene statistički značajne razlike u prevalenciji KTM-a. Kod žena mlađih od 35 godina ta je razlika bila statistički značajna i žene s PSS-om mlađe od 35 godina imale su gotovo četiri puta veće izglede za KTM od žena iz OP-a iste dobi.

Rezultati istraživanja potvrdili su nalaze drugih studija da žene s dijagnozom PSS-a imaju veću prevalenciju KTM-a u usporedbi s muškarcima. (455,456) Uz činjenicu da su brojke apsolutne prevalencije bile različite, omjer prevalencije između žena i muškaraca s PSS-om i OP-a bili su slični nalazima prethodnih studija. (401,456,457) Ova se rodna razlika može objasniti na najmanje dva načina: žene mogu imati veći rizik za razvoj KTM-a ili mogu imati bolje ishode nakon početka KTB-a. (458) Konkretnije, žene s PSS-om imaju veći rizik od metaboličkih i endokrinih nuspojava antipsihotika (pretilost, metabolički sindrom, kardiovaskularne bolesti). (147,151,459–461) Osim toga, žene obično imaju bolji ishod liječenja psihoze (462) što može utjecati na bolju kontrolu KTB-a i KTM-a , posljedično uzrokujući dulje preživljavanje. Nadalje, žene su „bolji“ pacijenti; imaju veće stope savjetovanja s liječnikom u usporedbi s muškarcima i češće traže preventivne preglede

(463), što sugerira da ranije potraže zdravstvenu zaštitu i imaju veću vjerojatnost za ranije otkrivanje KTB-a. (464)

Drugo objašnjenje može biti činjenica da značajni dokazi ukazuju na drukčiju reakciju na stresore u muškaraca i žena, koja se očituje u ponašanju, aktivaciji HHN osi te simpatičkomu živčanom sustavu. (465) Žene reagiraju na akutne stresore na pro-upalni način, s povećanom mobilizacijom različitih imunoloških stanica i smanjenom osjetljivošću na glukokortikoide. Postoje i nijansirani učinci spola na različite aspekte imuniteta (zacjeljivanje rana, imunosupresija, mehanizmi obrane domaćina i kronična upala niskoga stupnja). (465) PSS predstavlja jedno takvo patološko stanje u kojem istodobno postoje prekomjerna upala i prigušena signalizacija hormona stresa. Zanimljivo je da je oštećena ravnoteža između učinka stresa i imunološke osi, tj. razina protuupalnih i proupalnih posrednika, kortizola i CRP-a, povezana s različitim deficitom ponašanja kod muškaraca i žena. Pokazalo se da je smanjeni omjer kortizola i CRP-a, što ukazuje na pojačani upalni učinak u odnosu na aktivnost osi stresa, povezan s povećanom ozbiljnošću depresivnih simptoma kod žena, dok je povećani omjer kortizola i CRP-a, koji sugerira povećanu aktivaciju HHN osi u odnosu na upalu, povezan s većom anksioznošću kod muškaraca. (466) Promatrani obrazac za KTM specifičan za spol može se dijelom pripisati učincima spolnih hormona budući da se neke od tih spolnih razlika pojavljuju tijekom reproduktivnih godina i postupno smanjuju nakon menopauze. (467)

Povezanost spola i oksidativnoga stresa važna je zbog uključenosti oksidativnoga stresa u patofiziologiju mnogih bolesti koje su različito prisutne kod žena i muškaraca. Neke studije pokazuju da postoji očita povezanost između spola i oksidativnoga stresa, gdje su žene manje osetljive na oksidativni stres zbog zaštitne uloge estrogena. (468) Uz to, neka su istraživanja otkrila da su razine estrogena kod žena sa shizofrenijom niže od uobičajenoga referentnog raspona. (469) Budući da estrogen djeluje kao potencijalni antioksidans kod žena na složen način, možemo pretpostaviti da je veća prevalencija KTM-a (koja se primjećuje kod mlađih žena s PSS-om u usporedbi s općom populacijom), posljedica izmijenjenih spolnih hormona i nedostatka antioksidacijskih svojstava estrogena. U novije su vrijeme rezultati istraživanja ukazali da estrogen također ima ulogu u modulaciji mitohondrijske funkcije. (470) Mitohondriji su glavni izvor energije za većinu staničnih aktivnosti, a njihova je disfunkcija povezana s velikim brojem poremećaja, poput kardiovaskularnih i neurodegenerativnih bolesti, starenja, toksičnosti lijekova i drugih. (471)

Nadalje, naše je istraživanje pokazalo i spolne razlike u vrsti tjelesnih komorbiditeta između muškaraca i žena, iako su trendovi bili slični. U bivarijabilnoj analizi, kao i nakon prilagodbe multivarijabilnom binarnom logističkom regresijom, muškarci s PSS-om mlađi od 35 godina imali

su statistički značajno veću prevalenciju urinarne inkontinencije i pretilosti od muškaraca iz OP-a. Slično je u bivarijabilnoj analizi utvrđeno i za žene s PSS-om mlađe od 35 godina (koje su imale statistički značajno veće izglede za urinarnu inkontinenciju, pretilost, KOPB, poremećaje vratne kralježnice, poremećaje kralježnice ili bol u leđima) u odnosu na žene iste dobne skupine iz OP-a. Međutim, nakon prilagodbe za dob, obrazovanje, radni status i postojanje stalnoga životnog partnera, ove su se značajnosti izgubile. Zanimljivo je da je, slično kao i u naših ispitanika, veća učestalost urinarne inkontinencije zapažena samo u muškaraca, i to u dobi od 20. do 54. godine, dok u žena ova razlika nije postigla statističku značajnost. (410) S obzirom na to da su jedina dva istraživanja urinarne inkontinencije u osoba sa shizofrenijom prema spolu (prethodno navedeno istraživanje i naša studija) utvrdila veću učestalost urinarne inkontinencije u muškaraca sa shizofrenijom nego u muškaraca u općoj populaciji, muškarci sa shizofrenijom mogli bi predstavljati posebno rizičnu skupinu za ovu kroničnu tjelesnu bolest. Isto bi se moglo objasniti različitim anatomskim i funkcionalnim obilježjima mokraćnoga sustava kod muškaraca te potrebom za višim dozama antipsihotika u njih (461), što može dovesti i do veće učestalosti i/ili težine njihovih nuspojava. Veća učestalost pretilosti u muškaraca, ali ne i žena s PSS-om, mlađih od 35 godina u odnosu na OP, nije u suglasju s drugim istraživanjima koja ukazuju da su žene u posebno visokom riziku za nastanak pretilosti. Međutim, dok je u našem istraživanju učestalost pretilosti bila relativno niska (18 % u osoba mlađih od 35 godina te samo 4 % u OP-u), u drugom sličnom istraživanju čak je polovica muškaraca i žena sa shizofrenijom bila pretila, ali je više žena bilo morbidno pretilo. (472) Također, pretilost u žena je u spomenutom istraživanju bila povezana sa smještajem u instituciju (472), dok su osobe smještene u instituciju bile isključene iz našeg istraživanja. U drugom su istraživanju muškarci imali niži prosječni ITM nego žene, no prosječna je dob muškaraca bila 51,5 godina te su bili bolesni u prosjeku duže od 23 godine. (473) Sljedeće je istraživanje utvrdilo dvostruko veću učestalost pretilosti u žena u odnosu na muškarce sa shizofrenijom, no i ovdje je, za razliku od našeg istraživanja, dob ispitanika bila preko 50 godina, a čak oko polovice ispitanika je liječeno klozapinom. (474) Uzevši u obzir sveukupne rezultate, možemo pretpostaviti da u prvim godinama liječenja muškarci imaju veću sklonost razvoju pretilosti, a u kasnijem tijeku bolesti žene. Bez obzira na spolne razlike, prekomjerna tjelesna težina i pretilost vrlo su ozbiljni problemi u osoba sa shizofrenijom. Oni ne samo da narušavaju kvalitetu života ovih osoba, nego i višestruko ugrožavaju njihovo zdravlje. Stoga je uključivanje ranih intervencija prevencije/liječenja pretilosti jedan od prioriteta u ovom području.

5.6. Ograničenja istraživanja

Prvo ograničenje našeg istraživanja bilo je u tome što smo postojanje KTB-a utvrđivali upitnikom za samostalno ispunjavanje u kojem je ponuđen ograničen broj KTB-a. Ukoliko su valjanost i

pouzdanost tih podataka povezani s dobi te ukoliko su različiti između populacije s PSS-om i OP-a, moguće je da naši rezultati sadrže sustavne pogreške koje bi bilo moguće kontrolirati isključivo objektivnim prikupljanjem podataka o KTB-u. Poseban rizik po unutarnju valjanost našeg istraživanja jest u mogućnosti da je kvaliteta tih samostalnih izvještaja o KTB-u različita između različitih KTB-a. Valja imati na umu i da se naši rezultati odnose isključivo na dijagnosticirane KTB-e, dakle na kronične bolesti kojih su sudionici našeg istraživanja svjesni. Stope nedijagnosticiranosti različite su između pojedinih KTB-a i sigurno veće kod KTB-a s manje izraženim simptomima kao što su hipertenzija, dislipidemija ili blaža hiperglikemija, nego primjerice KOPB ili urinarna inkontinencija. Dodatno, brzina detekcije i dijagnoze vjerojatno nisu jednake u populaciji s PSS-om i OP-a pa je moguće da su u ovom istraživanju, posebice kod mlađih bolesnika, prevalencije pojedinih KTB-a podcijenjene više nego u OP-u. Iz populacije s PSS-om nismo birali slučajni, već susljedni uzorak koji ima veći rizik od uzoračkih pogrešaka i moguće je da je reprezentativnost našeg uzorka iz populacije s PSS-om ograničena. U ovom unicentričnom kraku istraživanja iz populacije s PSS-om podatke smo prikupili u jednoj ustanovi, u glavnom gradu, te - iako za takvu tvrdnju nemamo dokaza - nije moguće posve isključiti mogućnost da bi naši rezultati bili drukčiji da smo obuhvatili populacije s PSS-om liječene u manjim mjestima, drugim regijama Hrvatske ili u drukčijim zdravstvenim ustanovama. Generabilnost naših rezultata sigurno je ograničena na bolesnike liječene u velikoj psihijatrijskoj bolnici i njezinim vanjskim ambulantama ili dnevnim bolnicama. U analizi uzorka iz opće populacije nismo uključili podatke o uzoračkim pogreškama nastalima zbog odbijanja sudjelovanja, odnosno analizu sustavnih razlika u stopama odbijanja sudjelovanja između pojedinih sociodemografskih skupina relevantnih za predmet našeg istraživanja. Ti nam podaci, naprosto, nisu bili dostupni. Vrlo važno ograničenje našeg istraživanja jest u tome što nismo prikupljali podatke o trajanju pojedinih KTB-a niti o težini simptoma i bolesti. Duže trajanje KTB-a i veća težina simptoma povezani su s češćim kontaktima sa zdravstvenim sustavom, a posljedično i s boljom detekcijom drugih bolesti. Jedna od posljedica tih čimbenika mogla je biti i eventualna bolja detekcija KTM-a u populaciji s PSS-om nego u općoj populaciji.

6. ZAKLJUČCI

Naše istraživanje ukazuje da su tjelesni komorbiditeti i multimorbiditet problem u čitavom spektru psihotičnih poremećaja. Oboljeli od psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije imaju veću učestalost tjelesnih komorbiditeta i multimorbiditeta u odnosu na opću populaciju te stoga postoji jasna potreba za integriranom i cjelovitom zdravstvenom skrbi koja uzima u obzir njihove specifične psihičke i tjelesne zdravstvene potrebe.

Ovim smo istraživanjem utvrdili da oboljeli od poremećaja iz spektra shizofrenije mlađi od 35 godina imaju klinički i teorijski relevantno gotovo tri puta veće izglede za KTM nego opća populacija iste dobi čime smo potvrdili prvu hipotezu ovog istraživanja. Pojava lošega tjelesnog zdravlja u oboljelih u mlađoj životnoj dobi u odnosu na opću populaciju upućuje na nužnost implementacije strategija i programa usmjerenih na prevenciju, probir i ranu dijagnozu te optimalno liječenje kroničnih tjelesnih bolesti s ciljem poboljšanja tjelesnoga zdravlja i, posljedično, suzbijanja pridruženih loših zdravstvenih ishoda te preuranjene smrtnosti.

Potvrda druge hipoteze o povezanosti kroničnog tjelesnog multimorbiditeta s brojem psihijatrijskih rehospitalizacija u mlađih od 35 godina jasno upućuje da u liječenje oboljelih od psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije treba uvesti cjeloviti pristup liječenja već od prvih simptoma psihotičnih poremećaja, ne samo s ciljem smanjena tereta lošega tjelesnog zdravlja te cjelokupnih troškova liječenja, već i radi poboljšanja učinkovitosti psihijatrijskoga liječenja, prevencije relapsa, održavanja remisije te funkcionalnog oporavka.

S obzirom na to da su razlike u tjelesnom zdravlju oboljelih od PSS-a u odnosu na opću populaciju najizraženije u dobi do 35 godina, posebice u žena, zdravstveni bi radnici - koji skrbe o ovoj populaciji - trebali biti svjesni visokoga rizika kroničnih tjelesnih bolesti i multimorbiditeta te biti u mogućnosti pružiti najbolju moguću cjelovitu zdravstvenu skrb. Razumijevanje prirode i biološke osnove spolnih razlika u riziku i ishodima kroničnih tjelesnih bolesti moglo bi omogućiti izradu i primjenu prilagođenih i individualiziranih planova liječenja s ciljem pružanja holističke skrbi i boljih ishoda liječenja psihijatrijskih bolesnika.

Loše tjelesno zdravlje osoba s psihotičnim poremećajima iz spektra shizofrenije nije ograničeno na bolesti i poremećaje kojima smo se ovdje bavili. Rezultati ove analize upućuju na potrebu za budućim istraživanjima kako bi se ispitale i druge nejednakosti u zdravlju oboljelih od PSS-a te steklo bolje razumijevanje mogućih uzroka.

7. SAŽETAK

Unatoč povećanim rizicima i opterećenju tjelesnim komorbiditetima u oboljelih od poremećaja iz spektra shizofrenije (PSS-a), relativno se malo zna o kroničnom tjelesnom multimorbiditetu (KTM-u) u ovoj populaciji. Glavni je cilj istraživanja bio ispitati razlike u prevalenciji KTM-a u bolesnika mlađih od 35 godina s PSS-om u odnosu na opću populaciju (OP). Sporedni je cilj bio ispitati povezanost KTM-a s učinkom terapije za PSS mjerene brojem psihijatrijskih rehospitalizacija i upotrebom klozapina. U ovo ugniježđeno presječno istraživanje uključili smo 343 bolesnika s PSS-om i 620 sudionika iz OP-a. Primarni ishod bila je razlika u prevalenciji KTM-a u mlađoj dobnoj skupini (< 35 godina). Sekundarni ishod bio je broj psihijatrijskih rehospitalizacija nakon psihijatrijske dijagnoze. Utvrdili smo da mlađi bolesnici s PSS-om imaju gotovo tri puta veće izglede za KTM nego opća populacija. Prisutnost je KTM-a bila povezana s brojem psihijatrijskih rehospitalizacija, neovisno o mogućim zbunjujućim čimbenicima. Nismo uočili statistički značajne interakcije postojanja KTM-a i dobne skupine u predikciji upotrebe klozapina. Žene s PSS-om (< 35 godina) imale su statistički značajne, gotovo četiri puta veće izglede za KTM u odnosu na žene iz OP-a. Tjelesno zdravlje oboljelih od PSS-a treba biti u središtu pozornosti od prve pojave psihotičnih simptoma s ciljem poboljšanja ishoda psihijatrijskoga liječenja te prevencije pogoršanja tjelesnoga zdravlja.

8. SUMMARY

Early onset of physical multimorbidity and its association with outcomes of treatment of shizophrenia spectrum disorders

Despite the increased risks of medical comorbidities in patients with shizophrenia spectrum disorders (SSD), relatively little is known about a chronic physical multimorbidity (CPM) in this population. The main objective of the study was to explore the differences in the CPM prevalence between SSD patients and the general population (GEP). This nested crosssectional study enrolled 343 SSD patients and 620 GEP participants. The primary outcome was to explore the difference in CPM prevalence in the younger SSD and GEP groups (<35 years). The secondary outcome was the number of psychiatric readmissions. Younger SSD patients had more than three-fold higher odds for CPM than GEP. We also demonstrated an association between the presence of CPM and the number of psychiatric admissions in SSD population independently of possible confounders. We did not observe significant interaction of CPM and age in the prediction of clozapine use. Younger omen with SSD had statistically significant, almost four-fold higher odds for having CPM than women from GEP. Our results highlight the importnce of addressing physical health from the very first contact with a mental health service people with SSD, in order to preserve general health, deliver holistic care and therefore provide the best possible treatment outcome.

9. POPIS LITERATURE

1. Sartorius N. Comorbidity of mental and physical disorders: a key problem for medicine in the 21st century. Acta Psychiatr Scand. svibanj 2018.;137(5):369–70.

2. Jakovljevic M, Crncevic Z. Comorbidity as an epistemological challange to modern psychiatry. Dialogues Philos Ment Neuro Sci. 2012.;5(1):1–13.

3. Leventhal AM, Waters AJ, Kahler CW, Ray LA, Sussman S. Relations between anhedonia and smoking motivation. Nicotine Tob Res. rujan 2009.;11(9):1047–54.

4. ØDEGARD Ø. Mortality in Norwegian mental hospitals 1926-1941. Acta Genet Stat Med. 1951.;2(2):141–73.

5. DE Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, i ostali. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. World Psychiatry. veljača 2011.;10(1):52–77.

6. Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A, Siskind D, Rosenbaum S, Galletly C, i ostali. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. The lancet Psychiatry. 2019.;6(8):675–712.

7. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Grošić V, Bakija I, Šago D, Benjak T, i ostali. Patterns of chronic physical multimorbidity in psychiatric and general population. J Psychosom Res. studeni 2018.;114(September):72–80.

8. Thornicroft G. Physical health disparities and mental illness: the scandal of premature mortality. Br J Psychiatry. prosinac 2011.;199(6):441–2.

9. Hayes JF, Marston L, Walters K, King MB, Osborn DPJ. Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000-2014. Br J Psychiatry. rujan 2017.;211(3):175–81.

10. Hayes JF, Miles J, Walters K, King M, Osborn DPJ. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. Acta Psychiatr Scand. lipanj 2015.;131(6):417–25.

11. Hjorthoj C, Sturup A, McGrath J, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2017.;

12. Lee EE, Liu J, Tu X, Palmer BW, Eyler LT, Jeste D V. A widening longevity gap between people with schizophrenia and general population: A literature review and call for action. Schizophr Res. 27. rujan 2017.;

13. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. World Psychiatry. lipanj 2014.;13(2):153–60.

14. Laursen TM, Plana-Ripoll O, Andersen PK, McGrath JJ, Toender A, Nordentoft M, i ostali. Cause-specific life years lost among persons diagnosed with schizophrenia: Is it getting better or worse? Schizophr Res. 13. studeni 2018.;(xxxx).

15. Erlangsen A, Andersen PK, Toender A, Laursen TM, Nordentoft M, Canudas-Romo V. Cause-specific life-years lost in people with mental disorders: a nationwide, register-based cohort

study. The Lancet Psychiatry. prosinac 2017.;4(12):937–45.

16. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, i ostali. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. World Psychiatry. lipanj 2017.;16(2):163–80.

17. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. JAMA psychiatry. prosinac 2015.;72(12):1172–81.

18. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. World Psychiatry. lipanj 2015.;14(2):119–36.

19. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in Mental Disorders and Global Disease Burden Implications. JAMA Psychiatry. travanj 2015.;72(4):334–41.

20. Šimunović Filipčić I, Bajić Ž, Filipčić I. The onset and accumulation of physical multimorbidity in severe and common mental disorders. Curr Opin Psychiatry. 06. srpanj 2020.;Publish Ah.

21. Šimunović Filipčić I, Bajić Ž, Filipčić I. Effects of chronic physical illness on treatment outcomes among patients with schizophrenia. Curr Opin Psychiatry. 04. rujan 2019.;32(5):451–60.

22. Karlović D, Silić A. Razvoj koncepcije shizofrenija i poremećaja iz spektra shizofrenija. U: Karlović, Dalibor; Silić APV, urednik. Shizofrenije. Slap; 2019. str. 29–39.

23. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. Lancet (London, England). 22. kolovoz 2009.;374(9690):635–45.

24. Gaebel W. Schizophrenia : current science and clinical practice. Wiley-Blackwell; 2011. 254 str.

25. Guloksuz S, Van Os J. The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. Sv. 48, Psychological Medicine. Cambridge University Press; 2018. str. 229–44.

26. Bürgy M. The concept of psychosis: historical and phenomenological aspects. Schizophr Bull. studeni 2008.;34(6):1200–10.

27. Gaebel W, Zielasek J. Focus on psychosis. Dialogues Clin Neurosci. ožujak 2015.;17(1):9–18.

28. Lally J, Ajnakina O, Stubbs B, Cullinane M, Murphy KC, Gaughran F, i ostali. Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. Br J Psychiatry. 02. prosinac 2017.;211(6):350–8.

29. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Mentalni poremećaji u Republici Hrvatskoj. Zagreb; 2018.

30. Američka psihijatrijska udruga. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, peto izdanje. Naklada slap; 2014.

31. Svjetska zdravstvena organizacija. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. 10. revizija. Zagreb; 2012.

32. First MB. Harmonisation of ICD-11 and DSM-V: opportunities and challenges. Br J Psychiatry. studeni 2009.;195(5):382–90.

33. Gaebel W. Status of psychotic disorders in ICD-11. Sv. 38, Schizophrenia Bulletin. Oxford University Press; 2012. str. 895–8.

34. Keeley JW, Gaebel W. Symptom rating scales for schizophrenia and other primary psychotic disorders in ICD-11. Epidemiol Psychiatr Sci. 01. lipanj 2018.;27(3):219–24.

35. Reed GM, First MB, Kogan CS, Hyman SE, Gureje O, Gaebel W, i ostali. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. World Psychiatry. 01. veljača 2019.;18(1):3–19.

36. Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? BMJ. 19. rujan 1987.;295(6600):681–2.

37. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet (London, England). 2016.;388(10053):1545–602.

38. Perälä J, Suvisaari J, SI S, Al E, Saarni SI, Kuoppasalmi K, i ostali. LIfetime prevalence of psychotic and bipolar i disorders in a general population. Arch Gen Psychiatry. siječanj 2007.;64(1):19–28.

39. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, i ostali. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. Schizophr Bull. 17. listopad 2018.;44(6):1195–203.

40. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. BMC Med. 28. prosinac 2004.;2(1):13.

41. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. International incidence of psychotic disorders, 2002–17: a systematic review and meta-analysis. Lancet Public Heal. svibanj 2019.;4(5):e229–44.

42. Heinz A, Deserno L, Reininghaus U. Urbanicity, social adversity and psychosis. World Psychiatry. listopad 2013.;12(3):187–97.

43. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. Epidemiol Rev. 14. svibanj 2008.;30(1):67–76.

44. Henriksen MG, Nordgaard J, Jansson LB. Genetics of schizophrenia: Overview of methods, findings and limitations. Sv. 11, Frontiers in Human Neuroscience. Frontiers Media S. A; 2017.

45. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a Complex Trait: Evidence from a Meta-analysis of Twin Studies. Arch Gen Psychiatry. prosinac 2003.;60(12):1187–92.

46. Giegling I, Hosak L, Mössner R, Serretti A, Bellivier F, Claes S, i ostali. Genetics of schizophrenia: A consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics. Sv. 18, World Journal of Biological Psychiatry. Taylor and Francis Ltd; 2017. str. 492–505.

47. Rees E, O'Donovan MC, Owen MJ. Genetics of schizophrenia. Sv. 2, Current Opinion in

Behavioral Sciences. Elsevier Ltd; 2015. str. 8–14.

48. Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JTR, Farh KH, Holmans PA, i ostali. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature. 2014.;511(7510):421–7.

49. Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, i ostali. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. Nature. 06. kolovoz 2009.;460(7256):748–52.

50. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology : Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th Revise. Cambridge University Press; 2013. 624 str.

51. Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. Science (80-). 20. lipanj 1975.;188(4194):1217–9.

52. Matthysse S. Antipsychotic drug actions: a clue to the neuropathology of schizophrenia? Fed Proc. veljača 1973.;32(2):200–5.

53. Howes OD, Kapur S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III--The Final Common Pathway. Schizophr Bull. 30. ožujak 2009.;35(3):549–62.

54. De Gregorio D, Comai S, Posa L, Gobbi G. D-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as a model of psychosis: Mechanism of action and pharmacology. Sv. 17, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2016.

55. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century. Sv. 29, Journal of Psychopharmacology. SAGE Publications Ltd; 2015. str. 97–115.

56. Nakazawa K, Zsiros V, Jiang Z, Nakao K, Kolata S, Zhang S, i ostali. GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology. Sv. 62, Neuropharmacology. NIH Public Access; 2012. str. 1574–83.

57. Perry T, Buchanan J, Kish S, Hansen S. γ-AMINOBUTYRIC-ACID DEFICIENCY IN BRAIN OF SCHIZOPHRENIC PATIENTS. Lancet. 03. veljača 1979.;313(8110):237–9.

58. Enomoto T, Tse MT, Floresco SB. Reducing Prefrontal Gamma-Aminobutyric Acid Activity Induces Cognitive, Behavioral, and Dopaminergic Abnormalities That Resemble Schizophrenia. Biol Psychiatry. ožujak 2011.;69(5):432–41.

59. Egerton A, Modinos G, Ferrera D, McGuire P. Neuroimaging studies of GABA in schizophrenia: A systematic review with meta-analysis. Sv. 7, Translational Psychiatry. Nature Publishing Group; 2017. str. e1147.

60. de Jonge JC, Vinkers CH, Hulshoff Pol HE, Marsman A. GABAergic mechanisms in schizophrenia: Linking postmortem and In vivo studies. Sv. 8, Frontiers in Psychiatry. Frontiers Media S.A.; 2017. str. 118.

61. Orhan F, Fatouros-Bergman H, Goiny M, Malmqvist A, Piehl F, Cervenka S, i ostali. CSF GABA is reduced in first-episode psychosis and associates to symptom severity. Mol Psychiatry. 01. svibanj 2018.;23(5):1244–50.

62. Radhakrishnan R, Kaser M, Guloksuz S. The Link Between the Immune System, Environment, and Psychosis. Schizophr Bull. 01. srpanj 2017.;43(4):693–7.

63. Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. Schizophr Bull. 2018.;44(5):973–82.

64. Kirkpatrick B, Miller BJ. Inflammation and schizophrenia. Schizophr Bull. 2013.;39(6):1174–9.

65. Van Kesteren CFMG, Gremmels H, De Witte LD, Hol EM, Van Gool AR, Falkai PG, i ostali. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: A meta-analysis on postmortem brain studies. Transl Psychiatry. 28. ožujak 2017.;7(3):e1075–e1075.

66. Sekar A, Bialas AR, De Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, i ostali. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. Nature. 11. veljača 2016.;530(7589):177–83.

67. Nimgaonkar VL, Prasad KM, Chowdari K V., Severance EG, Yolken RH. The complement system: A gateway to gene-environment interactions in schizophrenia pathogenesis. Sv. 22, Molecular Psychiatry. Nature Publishing Group; 2017. str. 1554–61.

68. Tomasik J, Rahmoune H, Guest PC, Bahn S. Neuroimmune biomarkers in schizophrenia. Schizophr Res. 01. rujan 2016.;176(1):3–13.

69. Jeppesen R, Benros ME. Autoimmune Diseases and Psychotic Disorders. Front Psychiatry. 20. ožujak 2019.;10(MAR).

70. Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: A 30-year population-based register study. Am J Psychiatry. prosinac 2011.;168(12):1303–10.

71. Nielsen PR, Kragstrup TW, Deleuran BW, Benros ME. Infections as risk factor for autoimmune diseases – A nationwide study. J Autoimmun. 01. studeni 2016.;74:176–81.

72. Pruessner M, Cullen AE, Aas M, Walker EF. The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: An update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities. Neurosci Biobehav Rev. 01. veljača 2017.;73:191–218.

73. Walker E, Mittal V, Tessner K. Stress and the Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis in the Developmental Course of Schizophrenia. Annu Rev Clin Psychol. travanj 2008.;4(1):189–216.

74. BENDER L. Childhood schizophrenia; clinical study on one hundred schizophrenic children. Am J Orthopsychiatry. siječanj 1947.;17(1):40–56.

75. Watt NF. Patterns of Childhood Social Development in Adult Schizophrenics. Arch Gen Psychiatry. 1978.;35(2):160–5.

76. Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a Disorder of Neurodevelopment. Annu Rev Neurosci. ožujak 2002.;25(1):409–32.

77. Murray RM, O'Callaghan E, Castle DJ, Lewis SW. A Neurodevelopmental Approach to the Classification of Schizophrenia. Schizophr Bull. 01. siječanj 1992.;18(2):319–32.

78. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: Update 2012. Sv. 17, Molecular Psychiatry. Mol Psychiatry; 2012. str. 1228–38.

79. Kochunov P, Hong LE. Neurodevelopmental and neurodegenerative models of schizophrenia: white matter at the center stage. Schizophr Bull. 01. srpanj 2014.;40(4):721–8.

80. Karlsgodt KH, Sun D, Cannon TD. Structural and functional brain abnormalities in schizophrenia. Curr Dir Psychol Sci. 2010.;19(4):226–31.

81. Woods BT. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. Am J Psychiatry. 1998.;155(12):1661–70.

82. Gupta S, Kulhara P. What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both A critical analysis. Sv. 52, Indian Journal of Psychiatry. Wolters Kluwer -- Medknow Publications; 2010. str. 21–7.

83. Perkins DO, Leserman J, Jarskog LF, Graham K, Kazmer J, Lieberman JA. Characterizing and dating the onset of symptoms in psychotic illness: The Symptom Onset in Schizophrenia (SOS) inventory. Schizophr Res. 07. srpanj 2000.;44(1):1–10.

84. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, i ostali. Schizophrenia. Nat Rev Dis Prim. 2015.;1(November):15067.

85. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, „just the facts“ 4. Clinical features and conceptualization. Schizophr Res. 01. svibanj 2009.;110(1–3):1–23.

86. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia - An Overview. JAMA Psychiatry. American Medical Association; 2019.

87. Kasanin J. The acute schizoaffective psychoses. Am J Psychiatry. 01. lipanj 1994.;151(6 SUPPL.):144–54.

88. Danileviciute V. Schizoaffective disorder: clinical symptoms and present-day approach to treatment. Sv. 38, Medicina (Kaunas, Lithuania). 2002. str. 1057–65.

89. Pagel T, Baldessarini RJ, Franklin J, Baethge C. Characteristics of patients diagnosed with schizoaffective disorder compared with schizophrenia and bipolar disorder. Sv. 15, Bipolar Disorders. 2013. str. 229–39.

90. Jäger M, Haack S, Becker T, Frasch K. Schizoaffective disorder-an ongoing challenge for psychiatric nosology. Sv. 26, European Psychiatry. 2011. str. 159–65.

91. Peterson DL, Webb CA, Keeley JW, Gaebel W, Zielasek J, Rebello TJ, i ostali. The reliability and clinical utility of ICD-11 schizoaffective disorder: A field trial. Schizophr Res. 01. lipanj 2019.;208:235–41.

92. Azorin JM, Kaladjian A, Fakra E. Aspects actuels du trouble schizo-affectif. Sv. 31, Encephale. Elsevier Masson SAS; 2005. str. 359–65.

93. Vieta E. Developing an individualized treatment plan for patients with schizoaffective disorder: From pharmacotherapy to psychoeducation. J Clin Psychiatry. 2010.;71(SUPPL. 2):14–9.

94. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock’s synopsis of psychiatry : behavioral sciences/clinical psychiatry. 11th Ed. Sadock, Benjamin James; Sadock, Virginia Alcott; Ruiz P, urednik. Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2014. 1472 str.

95. Haahr U, Friis S, Larsen TK, Melle I, Johannessen JO, Opjordsmoen S, i ostali. First-episode psychosis: Diagnostic stability over one and two years. Psychopathology. kolovoz 2008.;41(5):322–9.

96. Opjordsmoen S. Long-term course and outcome in delusional disorder. Acta Psychiatr Scand. 1988.;78(5):576–86.

97. Opjordsmoen S. Delusional disorder as a partial psychosis. Schizophr Bull. ožujak 2014.;40(2):244–7.

98. Benazzi F. Outcome of schizophreniform disorder. Sv. 5, Current Psychiatry Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2003. str. 192–6.

99. Castagnini AC, Fusar-Poli P. Diagnostic validity of ICD-10 acute and transient psychotic disorders and DSM-5 brief psychotic disorder. Sv. 45, European Psychiatry. Elsevier Masson SAS; 2017. str. 104–13.

100. Taipale H, Mehtälä J, Tanskanen A, Tiihonen J. Comparative Effectiveness of Antipsychotic Drugs for Rehospitalization in Schizophrenia—A Nationwide Study With 20-Year Follow-up. Schizophr Bull. 17. listopad 2018.;44(6):1381–7.

101. Bobrovitz N, Heneghan C, Onakpoya I, Fletcher B, Collins D, Tompson A, i ostali. Medications that reduce emergency hospital admissions: an overview of systematic reviews and prioritisation of treatments. BMC Med. 26. prosinac 2018.;16(1):115.

102. Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, i ostali. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. Am J Psychiatry. 01. listopad 2017.;174(10):927–42.

103. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E, i ostali. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. JAMA psychiatry. srpanj 2017.;74(7):686–93.

104. Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A, Björkenstam C, Suvisaari J, Alexanderson K, i ostali. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. Schizophr Bull. svibanj 2015.;41(3):656–63.

105. Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. Mortality in schizophrenia: 30-year nationwide follow-up study. Acta Psychiatr Scand. prosinac 2018.;138(6):492–9.

106. Correll CU, Kane JM. Ranking Antipsychotics for Efficacy and Safety in Schizophrenia. JAMA Psychiatry. American Medical Association; 2019.

107. Roerig JL, Steffen KJ, Mitchell JE. Atypical antipsychotic-induced weight gain: Insights into mechanisms of action. Sv. 25, CNS Drugs. CNS Drugs; 2011. str. 1035–59.

108. Mayfield K, Siskind D, Winckel K, Russell AW, Kisely S, Smith G, i ostali. Glucagon-like peptide-1 agonists combating clozapine-associated obesity and diabetes. Sv. 30, Journal of Psychopharmacology. SAGE Publications Ltd; 2016. str. 227–36.

109. Sykes DA, Moore H, Stott L, Holliday N, Javitch JA, Robert Lane J, i ostali. Extrapyramidal side effects of antipsychotics are linked to their association kinetics at dopamine D2 receptors. Nat Commun. 01. prosinac 2017.;8(1).

110. Briggs A, Wild D, Lees M, Reaney M, Dursun S, Parry D, i ostali. Impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse events on quality of life: Direct utility elicitation. Health Qual Life Outcomes. 2008.;6.

111. Freitas R, dos Santos B, Altamura C, Bernasconi C, Corral R, Evans J, i ostali. Can the Positive and Negative Syndrome scale (PANSS) differentiate treatment-resistant from non-treatment-resistant schizophrenia? A factor analytic investigation based on data from the Pattern cohort study. Psychiatry Res. 01. lipanj 2019.;276:210–7.

112. Ruderfer DM, Charney AW, Readhead B, Kidd BA, Kähler AK, Kenny PJ, i ostali. Polygenic overlap between schizophrenia risk and antipsychotic response: A genomic medicine approach. The Lancet Psychiatry. 01. travanj 2016.;3(4):350–7.

113. Mena C, Gonzalez-Valderrama A, Iruretagoyena B, Undurraga J, Crossley NA. Early treatment resistance in a Latin-American cohort of patients with schizophrenia. Schizophr Res. 01. rujan 2018.;199:380–5.

114. Wimberley T, Pedersen CB, MacCabe JH, Støvring H, Astrup A, Sørensen HJ, i ostali. Inverse association between urbanicity and treatment resistance in schizophrenia. Schizophr Res. 01. srpanj 2016.;174(1–3):150–5.

115. Fond G, Godin O, Boyer L, Berna F, Andrianarisoa M, Coulon N, i ostali. Chronic low-grade peripheral inflammation is associated with ultra resistant schizophrenia. Results from the FACE-SZ cohort. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 28. svibanj 2018.;0(0):1–8.

116. Jakovljević M. Komorbiditeti, rezilijencija i epigenetika iz perespektive prediktivne, preventivne i personalizirane medicine. Jakovljević M, urednik. Zagreb: Pro Mente; Medicinska naklada; 2019. 1–228 str.

117. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. J Chronic Dis. 1970.;23(7):455–68.

118. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: Implications for understanding health and health services. Ann Fam Med. 2009.;7(4):357–63.

119. Laursen TM, Wahlbeck K, Hällgren J, Westman J, Ösby U, Alinaghizadeh H, i ostali. Life Expectancy and Death by Diseases of the Circulatory System in Patients with Bipolar Disorder or Schizophrenia in the Nordic Countries. PLoS One. 2013.;8(6):4–10.

120. Laursen TM. Causes of premature mortality in schizophrenia. Curr Opin Psychiatry. rujan 2019.;32(5):388–93.

121. Reilly S, Olier I, Planner C, Doran T, Reeves D, Ashcroft DM, i ostali. Inequalities in physical comorbidity: a longitudinal comparative cohort study of people with severe mental illness in the UK. BMJ Open. 2015.;5(12):e009010.

122. Das-Munshi J, Chang C-K, Dutta R, Morgan C, Nazroo J, Stewart R, i ostali. Ethnicity and excess mortality in severe mental illness: a cohort study. The Lancet Psychiatry. svibanj 2017.;4(5):389–99.

123. John A, McGregor J, Jones I, Lee SC, Walters JTR, Owen MJ, i ostali. Premature mortality among people with severe mental illness — New evidence from linked primary care data. Schizophr Res. rujan 2018.;199:154–62.

124. Krupchanka D, Mladá K, Winkler P, Khazaal Y, Albanese E. Mortality in people with mental disorders in the Czech Republic: a nationwide, register-based cohort study. Lancet Public Heal. lipanj 2018.;3(6):e289–95.

125. Bitter I, Czobor P, Borsi A, Fehér L, Nagy BZ, Bacskai M, i ostali. Mortality and the relationship of somatic comorbidities to mortality in schizophrenia. A nationwide matched-cohort study. Eur Psychiatry. 2017.;45:97–103.

126. Simon GE, Stewart C, Yarborough BJ, Lynch F, Coleman KJ, Beck A, i ostali. Mortality Rates After the First Diagnosis of Psychotic Disorder in Adolescents and Young Adults. JAMA psychiatry. 01. ožujak 2018.;75(3):254–60.

127. Ryan MCM, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome. Life Sci. 07. lipanj 2002.;71(3):239–57.

128. Nordentoft M, Wahlbeck K, Hällgren J, Westman J, Osby U, Alinaghizadeh H, i ostali. Excess mortality, causes of death and life expectancy in 270,770 patients with recent onset of mental disorders in Denmark, Finland and Sweden. Burne T, urednik. PLoS One. 25. siječanj 2013.;8(1):e55176.

129. Filipčić I, Filipčić IŠ. Mental disorders and physical diseases. Medicus. 2017.;26(2).

130. Chang C-K, Hayes RD, Broadbent M, Fernandes AC, Lee W, Hotopf M, i ostali. All-cause mortality among people with serious mental illness (SMI), substance use disorders, and depressive disorders in southeast London: a cohort study. BMC Psychiatry. 30. rujan 2010.;10(1):77.

131. Jones DR, Macias C, Barreira PJ, Fisher WH, Hargreaves WA, Harding CM. Prevalence, severity, and co-occurrence of chronic physical health problems of persons with serious mental illness. Psychiatr Serv. studeni 2004.;55(11):1250–7.

132. Filipcic I, Simunovic Filipcic I, Ivezic E, Matic K, Tunjic Vukadinovic N, Vuk Pisk S, i ostali. Chronic physical illnesses in patients with schizophrenia spectrum disorders are independently associated with higher rates of psychiatric rehospitalization; a cross-sectional study in Croatia. Eur Psychiatry. 10. ožujak 2017.;43:73–80.

133. Bell RC, Farmer S, Ries R, Srebnik D. Metabolic Risk Factors Among Medicaid Outpatients With Schizophrenia Receiving Second-Generation Antipsychotics. Psychiatr Serv. prosinac 2009.;60(12):1686–9.

134. Kugathasan P, Wu H, Gaughran F, Nielsen RE, Pritchard M, Dobson R, i ostali. Association of physical health multimorbidity with mortality in people with schizophrenia spectrum disorders: Using a novel semantic search system that captures physical diseases in electronic patient records. Schizophr Res. 28. veljača 2020.;216:408–15.

135. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Grošić V, Bakija I, Šago D, Benjak T, i ostali. Patterns of chronic physical multimorbidity in psychiatric and general population. J Psychosom Res. studeni 2018.;114(September):72–80.

136. Baller JB, McGinty EE, Azrin ST, Juliano-Bult D, Daumit GL. Screening for cardiovascular risk factors in adults with serious mental illness: a review of the evidence. BMC Psychiatry. 21. ožujak 2015.;15:55.

137. De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Leucht S, Ndetei DM, i ostali. Physical

illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. World Psychiatry. 2011.;10(2):138–51.

138. Björkenstam E, Ljung R, Burström B, Mittendorfer-Rutz E, Hallqvist J, Weitoft GR. Quality of medical care and excess mortality in psychiatric patients--a nationwide register-based study in Sweden. BMJ Open. 2012.;2:e000778.

139. Oud MJT, Meyboom-de Jong B. Somatic diseases in patients with schizophrenia in general practice: their prevalence and health care. BMC Fam Pract. 09. svibanj 2009.;10(1):32.

140. Jeleč V, Bajić Ž, Šimunović Filipčić I, Portolan Pajić I, Šentija Knežević M, Miloloža I, i ostali. Utilization of somatic healthcare in Croatian patients with schizophrenia spectrum disorder, major depression, PTSD and the general population. BMC Psychiatry. 28. lipanj 2019.;19(1):203.

141. Moffat K, Mercer SW. Challenges of managing people with multimorbidity in today's healthcare systems. BMC Fam Pract. listopad 2015.;16:129.

142. Guthrie B, Thompson A, Dumbreck S, Flynn A, Alderson P, Nairn M, i ostali. Better guidelines for better care: accounting for multimorbidity in clinical guidelines – structured examination of exemplar guidelines and health economic modelling. Heal Serv Deliv Res. 2017.;5(16):1–149.

143. Brænd AM, Straand J, Klovning A. Clinical drug trials in general practice: how well are external validity issues reported? BMC Fam Pract. prosinac 2017.;18(1):113.

144. Lipsky MS, Cannon M, Lutfiyya MN. Gender and health disparities: the case of male gender. Dis Mon. travanj 2014.;60(4):138–44.

145. Afshar S, Roderick PJP, Kowal P, Dimitrov BDB, Hill AAG. Multimorbidity and the inequalities of global ageing: a cross-sectional study of 28 countries using the World Health Surveys. 13. prosinac 2015.;15(1):776.

146. Drake RJ, Addington J, Viswanathan AC, Lewis SW, Cotter J, Yung AR, i ostali. How age and gender predict illness course in a first-episode nonaffective psychosis cohort. J Clin Psychiatry. 23. ožujak 2016.;77(3):e283-9.

147. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. Int Rev Psychiatry. 03. listopad 2010.;22(5):417–28.

148. Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. Curr Opin Psychiatry. 2012.;25:83–8.

149. Heiberg IH, Jacobsen BK, Balteskard L, Bramness JG, Naess Ø, Ystrom E, i ostali. Undiagnosed cardiovascular disease prior to cardiovascular death in individuals with severe mental illness. Acta Psychiatr Scand. 07. ožujak 2019.;0–1.

150. McLean G, Martin JL, Martin DJ, Guthrie B, Mercer SW, Smith DJ. Standard cardiovascular disease risk algorithms underestimate the risk of cardiovascular disease in schizophrenia: evidence from a national primary care database. Schizophr Res. 01. listopad 2014.;159(1):176–81.

151. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer JM, Nasrallah HA, Daumit GL, i ostali. A

comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. Schizophr Res. 01. prosinac 2005.;80(1):45–53.

152. Gale CR, Batty GD, Osborn DPJ, Tynelius P, Rasmussen F. Mental disorders across the adult life course and future coronary heart disease: evidence for general susceptibility. Circulation. 14. siječanj 2014.;129(2):186–93.

153. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. Am Heart J. prosinac 2005.;150(6):1115–21.

154. Correll C, Solmi M, Vernose N, Al E. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. World Psychiatry. 2017.;16(2):163–80.

155. Fan Z, Wu Y, Shen J, Ji T, Zhan R. Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of thirteen cohort studies. J Psychiatr Res. studeni 2013.;47(11):1549–56.

156. Vancampfort D, Mitchell AJ, De Hert M, Sienaert P, Probst M, Buys R, i ostali. Prevalence and predictors of type 2 diabetes mellitus in people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. Sv. 76, Journal of Clinical Psychiatry. Physicians Postgraduate Press Inc.; 2015. str. 1490–9.

157. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, Van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders-a systematic review and meta-analysis. Sv. 39, Schizophrenia Bulletin. 2013. str. 306–18.

158. Li H, Li J, Yu X, Zheng H, Sun X, Lu Y, i ostali. The incidence rate of cancer in patients with schizophrenia: A meta-analysis of cohort studies. Sv. 195, Schizophrenia Research. Elsevier B.V.; 2018. str. 519–28.

159. Zhuo C, Triplett PT. Association of Schizophrenia With the Risk of Breast Cancer Incidence: A Meta-analysis. JAMA psychiatry. 01. travanj 2018.;75(4):363–9.

160. Cullen AE, Holmes S, Pollak TA, Blackman G, Joyce DW, Kempton MJ, i ostali. Associations Between Non-neurological Autoimmune Disorders and Psychosis: A Meta-analysis. Biol Psychiatry. 01. siječanj 2019.;85(1):35–48.

161. Euesden J, Breen G, Farmer A, Mcguffin P, Lewis CM. The relationship between schizophrenia and rheumatoid arthritis revisited: Genetic and epidemiological analyses. Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet. 01. ožujak 2015.;168(2):81–8.

162. De Hert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. Dialogues Clin Neurosci. 01. ožujak 2018.;20(1):31–40.

163. Carney R, Cotter J, Bradshaw T, Firth J, Yung AR. Cardiometabolic risk factors in young people at ultra-high risk for psychosis: A systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. veljača 2016.;170(2–3):290–300.

164. Ayerbe L, Forgnone I, Foguet-Boreu Q, González E, Addo J, Ayis S. Disparities in the management of cardiovascular risk factors in patients with psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med. 01. prosinac 2018.;48(16):2693–701.

165. Manrique-Garcia E, Sidorchuk A, Hallqvist J, Moradi T. Socioeconomic position and incidence of acute myocardial infarction: A meta-analysis. J Epidemiol Community Health.

travanj 2011.;65(4):301–9.

166. Carvalho LA, Torre JP, Papadopoulos AS, Poon L, Juruena MF, Markopoulou K, i ostali. Lack of clinical therapeutic benefit of antidepressants is associated overall activation of the inflammatory system. J Affect Disord. 15. svibanj 2013.;148(1):136–40.

167. Chen Y-L, Pan C-H, Chang C-K, Chen P-H, Chang H-M, Tai M-H, i ostali. Physical Illnesses Before Diagnosed as Schizophrenia: A Nationwide Case-Control Study. Schizophr Bull. 13. veljača 2020.;

168. Pérez-Piñar M, Mathur R, Foguet Q, Ayis S, Robson J, Ayerbe L. Cardiovascular risk factors among patients with schizophrenia, bipolar, depressive, anxiety, and personality disorders. Eur Psychiatry. svibanj 2016.;35(May):8–15.

169. Suvisaari JM, Saarni SI, Perälä J, Suvisaari JVJ, Härkänen T, Lönnqvist J, i ostali. Metabolic syndrome among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. J Clin Psychiatry. srpanj 2007.;68(7):1045–55.

170. Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB, Johnson JA. Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: A population-based study. Schizophr Res. 01. ožujak 2010.;117(1):75–82.

171. Ayerbe L, Forgnone I, Addo J, Siguero A, Gelati S, Ayis S. Hypertension risk and clinical care in patients with bipolar disorder or schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 01. siječanj 2018.;225:665–70.

172. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: Individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. Eur Psychiatry. lipanj 2010.;25(SUPPL. 2):S12-21.

173. Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ, Correll CU, De Herdt A, Probst M, i ostali. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. World Psychiatry. listopad 2013.;12(3):240–50.

174. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, De Hert M. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? a comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. Schizophr Bull. ožujak 2013.;39(2):295–305.

175. Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. SNRIs: The pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. Sv. 10, CNS Spectrums. MBL Communications; 2005. str. 732–47.

176. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, i ostali. Safety reporting and adverse-event profile of mirtazapine described in randomized controlled trials in comparison with other classes of antidepressants in the acute-phase treatment of adults with depression: Systematic review and meta-analysis. CNS Drugs. siječanj 2010.;24(1):35–53.

177. Ames D, Camm J, Cook P, Falkai P, Gury C, Hurley R, i ostali. Minimizing the Risks Associated with Significant QTc Prolongation in People with Schizophrenia: A Consensus Statement by The Cardiac Safety in Schizophrenia Group. Australas Psychiatry. 16. lipanj 2002.;10(2):115–24.

178. Li KJ, Greenstein AP, Delisi LE. Sudden death in schizophrenia. Sv. 31, Current Opinion in

Psychiatry. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. str. 169–75.

179. Jensen MT, Marott JL, Lange P, Vestbo J, Schnohr P, Nielsen OW, i ostali. Resting heart rate is a predictor of mortality in COPD. Eur Respir J. 01. kolovoz 2013.;42(2):341–9.

180. Jensen MT, Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Elevated resting heart rate, physical fitness and all-cause mortality: A 16-year follow-up in the Copenhagen Male Study. Heart. lipanj 2013.;99(12):882–7.

181. Kahl KG, Westhoff-Bleck M, Krüger THC. Effects of psychopharmacological treatment with antipsychotic drugs on the vascular system. Vascul Pharmacol. 01. siječanj 2018.;100:20–5.

182. Manu P, Correll CU, Wampers M, Mitchell AJ, Probst M, Vancampfort D, i ostali. Markers of inflammation in schizophrenia: association vs. causation. World Psychiatry. lipanj 2014.;13(2):189–92.

183. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR, Brunette MF, Mueser KT, Rosenheck RA, i ostali. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. JAMA psychiatry. 01. prosinac 2014.;71(12):1350–63.

184. Mothi SS, Tandon N, Padmanabhan J, Mathew IT, Clementz B, Tamminga C, i ostali. Increased cardiometabolic dysfunction in first-degree relatives of patients with psychotic disorders. Schizophr Res. 01. lipanj 2015.;165(1):103–7.

185. Andreassen OA, Djurovic S, Thompson WK, Schork AJ, Kendler KS, O'Donovan MC, i ostali. Improved detection of common variants associated with schizophrenia by leveraging pleiotropy with cardiovascular-disease risk factors. Am J Hum Genet. 07. veljača 2013.;92(2):197–209.

186. Wang K, Gaitsch H, Poon H, Cox NJ, Rzhetsky A. Classification of common human diseases derived from shared genetic and environmental determinants. Nat Genet. 01. rujan 2017.;49(9):1319–25.

187. Okada T, Toichi M, Sakihama M. Influences of an anticholinergic antiparkinsonian drug, parkinsonism, and psychotic symptoms on cardiac autonomic function in schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. listopad 2003.;23(5):441–7.

188. Chang HA, Chang CC, Tzeng NS, Kuo TBJ, Lu RB, Huang SY. Cardiac autonomic dysregulation in acute schizophrenia. Acta Neuropsychiatr. lipanj 2013.;25(3):155–64.

189. Carpeggiani C, Emdin M, Bonaguidi F, Landi P, Michelassi C, Trivella MG, i ostali. Personality traits and heart rate variability predict long-term cardiac mortality after myocardial infarction. Eur Heart J. 01. kolovoz 2005.;26(16):1612–7.

190. Smith LL, Kukielka M, Billman GE. Heart rate recovery after exercise: A predictor of ventricular fibrillation susceptibility after myocardial infarction. Am J Physiol - Hear Circ Physiol. travanj 2005.;288(4 57-4).

191. Bär KJ. Cardiac autonomic dysfunction in patients with schizophrenia and their healthy relatives - a small review. Sv. 6, Frontiers in Neurology. Frontiers Research Foundation; 2015.

192. McCarthy MJ. Oxidative stress: a link between cardiovascular disease and psychiatric illness? Sv. 130, Acta psychiatrica Scandinavica. 2014. str. 161–2.

193. García-Bueno B, Bioque M, Mac-Dowell KS, Barcones MF, Martínez-Cengotitabengoa M, Pina-Camacho L, i ostali. Pro-/anti-inflammatory dysregulation in patients with first episode of psychosis: toward an integrative inflammatory hypothesis of schizophrenia. Schizophr Bull. ožujak 2014.;40(2):376–87.

194. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects. Biol Psychiatry. 01. listopad 2011.;70(7):663–71.

195. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, i ostali. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the obesity society. J Am Coll Cardiol. 01. srpanj 2014.;63(25 PART B):2985–3023.

196. OECD/EU. Health at a Glance: Europe 2018. OECD Publishing, Paris; 2018 stu. (Health at a Glance: Europe).

197. Musić Milanović S, Bukal D. Epidemiologija debljine – javnozdravstveni problem. Medicus. 2018.;27(1 Debljina i ...):7–13.

198. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, i ostali. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet (London, England). prosinac 2012.;380(9859):2163–96.

199. Manu P, Dima L, Shulman M, Vancampfort D, De Hert M, Correll CU. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. Acta Psychiatr Scand. kolovoz 2015.;132(2):97–108.

200. Annamalai A, Kosir U, Tek C. Prevalence of obesity and diabetes in patients with schizophrenia. World J Diabetes. 2017.;8(8):390.

201. De Hert M, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, Sinko S, i ostali. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. Schizophr Res. travanj 2008.;101(1–3):295–303.

202. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. Nat Rev Endocrinol. 18. listopad 2011.;8(2):114–26.

203. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, i ostali. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet (London, England). 14. rujan 2013.;382(9896):951–62.

204. Spertus J, Horvitz-Lennon M, Abing H, Normand S-L. Risk of weight gain for specific antipsychotic drugs: a meta-analysis. NPJ Schizophr. 27. lipanj 2018.;4(1):12.

205. Bak M, Fransen A, Janssen J, Van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: A meta-analysis. PLoS One. 24. travanj 2014.;9(4):e94112.

206. Patel JK, Buckley PF, Woolson S, Hamer RM, McEvoy JP, Perkins DO, i ostali. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: Findings from the CAFE

study. Schizophr Res. lipanj 2009.;111(1–3):9–16.

207. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: A systematic review and meta-analysis. Lancet. veljača 2012.;379(9817):721–8.

208. Blumenthal SR, Castro VM, Clements CC, Rosenfield HR, Murphy SN, Fava M, i ostali. An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use. JAMA Psychiatry. kolovoz 2014.;71(8):889–96.

209. Deng C. Effects of Antipsychotic Medications on Appetite, Weight, and Insulin Resistance. Sv. 42, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2013. str. 545–63.

210. Ballon JS, Pajvani U, Freyberg Z, Leibel RL, Lieberman JA. Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications. Trends Endocrinol Metab. studeni 2014.;25(11):593–600.

211. Fonseka TM, Müller DJ, Kennedy SH. Inflammatory Cytokines and Antipsychotic-Induced Weight Gain: Review and Clinical Implications. Mol Neuropsychiatry. svibanj 2016.;2(1):1–14.

212. Lopresti AL, Drummond PD. Obesity and psychiatric disorders: Commonalities in dysregulated biological pathways and their implications for treatment. Sv. 45, Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2013. str. 92–9.

213. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment - pharmacological mechanisms. Sv. 125, Pharmacology and Therapeutics. 2010. str. 169–79.

214. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: A comprehensive review and meta-analysis. Sv. 71, Journal of Clinical Psychiatry. 2010. str. 1259–72.

215. Reynolds GP. Pharmacogenetic aspects of antipsychotic drug-induced weight gain - A critical review. Sv. 10, Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. Korean College of Neuropsychopharmacology; 2012. str. 71–7.

216. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, i ostali. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 28. rujan 2010.;56(14):1113–32.

217. Reynolds K, He J. Epidemiology of the metabolic syndrome. U: American Journal of the Medical Sciences. Lippincott Williams and Wilkins; 2005. str. 273–9.

218. Eckel RH, Alberti KGMM, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Sv. 375, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2010. str. 181–3.

219. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome - A new worldwide definition. Sv. 366, Lancet. 2005. str. 1059–62.

220. Emul M, Kalelioglu T. Etiology of cardiovascular disease in patients with schizophrenia: current perspectives. Neuropsychiatr Dis Treat. 01. listopad 2015.;11:2493.

221. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, i ostali. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. World Psychiatry. 2015.;14(3):339–47.

222. Bartoli F, Crocamo C, Caslini M, Clerici M, Carrà G. Schizoaffective disorder and metabolic syndrome: A meta-analytic comparison with schizophrenia and other non-affective psychoses. Sv. 66–67, Journal of Psychiatric Research. Elsevier Ltd; 2015. str. 127–34.

223. Pillinger T, Beck K, Gobjila C, Donocik JG, Jauhar S, Howes OD. Impaired Glucose Homeostasis in First-Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA psychiatry. 01. ožujak 2017.;74(3):261–9.

224. Newcomer JW. Antipsychotic medications: Metabolic and cardiovascular risk. Sv. 68, Journal of Clinical Psychiatry. 2007. str. 8–13.

225. Correll CU, Joffe BI, Rosen LM, Sullivan TB, Joffe RT. Cardiovascular and cerebrovascular risk factors and events associated with second-generation antipsychotic compared to antidepressant use in a non-elderly adult sample: Results from a claims-based inception cohort study. World Psychiatry. 2015.;14(1):56–63.

226. Nousen EK, Franco JG, Sullivan EL. Unraveling the mechanisms responsible for the comorbidity between metabolic syndrome and mental health disorders. Neuroendocrinology. 2014.;98(4):254–66.

227. Rethorst CD, Bernstein I, Trivedi MH. Inflammation, obesity, and metabolic syndrome in depression: Analysis of the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). J Clin Psychiatry. 01. prosinac 2014.;75(12):e1428–32.

228. Andreassen OA. Diabetes and Schizophrenia-New Findings for an Old Puzzle. Sv. 174, American Journal of Psychiatry. American Psychiatric Association; 2017. str. 616–7.

229. CHARATAN FB, BARTLETT NG. The effect of chlorpromazine (largactil) on glucose tolerance. J Ment Sci. 01. travanj 1955.;101(423):351–3.

230. Kohen D. Diabetes mellitus and schizophrenia: Historical perspective. U: British Journal of Psychiatry. 2004.

231. Stubbs B, Vancampfort D, De Hert M, Mitchell AJ. The prevalence and predictors of type two diabetes mellitus in people with schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. kolovoz 2015.;132(2):144–57.

232. Ribe AR, Laursen TM, Sandbaek A, Charles M, Nordentoft M, Vestergaard M. Long-term mortality of persons with severe mental illness and diabetes: a population-based cohort study in Denmark. Psychol Med. 01. listopad 2014.;44(14):3097–107.

233. Cohen D, Dekker JJ, Peen J, Gispen-de Wied CC. Prevalence of diabetes mellitus in chronic schizophrenic inpatients in relation to long-term antipsychotic treatment. Eur Neuropsychopharmacol. travanj 2006.;16(3):187–94.

234. Song SH, Hardisry CA. Early-onset Type 2 diabetes mellitus: An increasing phenomenon of elevated cardiovascular risk. Sv. 6, Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2008. str. 315–22.

235. Lean MEJ, Pajonk FG. Patients on atypical antipsychotic drugs: Another high-risk group for type 2 diabetes. Sv. 26, Diabetes Care. 2003. str. 1597–605.

236. Wilmot E, Idris I. Early onset type 2 diabetes: Risk factors, clinical impact and management. Sv. 5, Therapeutic Advances in Chronic Disease. SAGE Publications; 2014. str. 234–44.

237. Narasimhan S, Weinstock RS. Youth-onset type 2 diabetes mellitus: Lessons learned from the TODAY study. Sv. 89, Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd; 2014. str. 806–16.

238. Ryan MCM, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. Am J Psychiatry. veljača 2003.;160(2):284–9.

239. Kirkpatrick B, Miller BJ, Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Bernardo M. Is abnormal glucose tolerance in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis confounded by poor health habits? Schizophr Bull. 01. ožujak 2012.;38(2):280–4.

240. Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S, Akhtar S. Diabetes and schizophrenia - Effect of disease or drug? Results from a randomized, double-blind, controlled prospective study in first-episode schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. svibanj 2008.;117(5):342–7.

241. Fernandez-Egea E, Miller B, Bernardo M, Donner T, Kirkpatrick B. Parental history of Type 2 diabetes in patients with nonaffective psychosis. Schizophr Res. siječanj 2008.;98(1–3):302–6.

242. Mukherjee S, Schnur DB, Reddy R. Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. Lancet (London, England). 04. ožujak 1989.;1(8636):495.

243. Irvin MR, Wiener HW, Perry RP, Savage RM, Go RCP. Genetic risk factors for type 2 diabetes with pharmacologic intervention in African-American patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. Schizophr Res. listopad 2009.;114(1–3):50–6.

244. Hansen T, Ingason A, Djurovic S, Melle I, Fenger M, Gustafsson O, i ostali. At-Risk Variant in TCF7L2 for Type II Diabetes Increases Risk of Schizophrenia. Biol Psychiatry. 01. srpanj 2011.;70(1):59–63.

245. Liu Y, Li Z, Zhang M, Deng Y, Yi Z, Shi T. Exploring the pathogenetic association between schizophrenia and type 2 diabetes mellitus diseases based on pathway analysis. BMC Med Genomics. 2013.;6(SUPPL.1):S17.

246. Lin PI, Shuldiner AR. Rethinking the genetic basis for comorbidity of schizophrenia and type 2 diabetes. Schizophr Res. studeni 2010.;123(2–3):234–43.

247. Bellivier F. Schizophrenia, antipsychotics and diabetes: Genetic aspects. U: European Psychiatry. 2005.

248. Leslie DL, Rosenheck RA. Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotic medications. Am J Psychiatry. rujan 2004.;161(9):1709–11.

249. Baker RA, Pikalov A, Tran Q Van, Kremenets T, Arani RB, Doraiswamy PM. Atypical antipsychotic drugs and diabetes mellitus in the US food and drug administration adverse event database: A systematic Bayesian signal detection analysis. Psychopharmacol Bull. 2009.;42(1):11–31.

250. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RIG, Woodward M, Ismail K. First- V. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. Sv. 192, British Journal of Psychiatry. 2008. str. 406–11.

251. Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB, Andersen PK. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. Br J Psychiatry. listopad 2010.;197(4):266–71.

252. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. Neuropsychopharmacology. kolovoz 2010.;35(9):1997–2004.

253. Yood MU, DeLorenze G, Quesenberry CP, Oliveria SA, Tsai AL, Willey VJ, i ostali. The incidence of diabetes in atypical antipsychotic users differs according to agent-results from a multisite epidemiologic study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009.;18(9):791–9.

254. Cohen D, De Hert M. Endogenic and iatrogenic diabetes mellitus in drug-nave schizophrenia: The role of olanzapine and its place in the psychopharmacological treatment algorithm. Sv. 36, Neuropsychopharmacology. Nature Publishing Group; 2011. str. 2368–9.

255. Weston-Green K, Huang XF, Deng C. Second generation antipsychotic-induced type 2 diabetes: A role for the muscarinic M3 receptor. Sv. 27, CNS Drugs. 2013. str. 1069–80.

256. Rajkumar AP, Horsdal HT, Wimberley T, Cohen D, Mors O, Børglum AD, i ostali. Endogenous and antipsychotic-related risks for diabetes mellitus in young people with schizophrenia: A danish population-based cohort study. Am J Psychiatry. 01. srpanj 2017.;174(7):686–94.

257. Chou FH-C, Tsai K-Y, Wu H-C, Shen S-P. Cancer in patients with schizophrenia: What is the next step? Psychiatry Clin Neurosci. studeni 2016.;70(11):473–88.

258. Catalá-López F, Suárez-Pinilla M, Suárez-Pinilla P, Valderas JM, Gómez-Beneyto M, Martinez S, i ostali. Inverse and direct cancer comorbidity in people with central nervous system disorders: a meta-analysis of cancer incidence in 577,013 participants of 50 observational studies. Psychother Psychosom. 2014.;83(2):89–105.

259. Wu Chou AI, Wang YC, Lin CL, Kao CH. Female schizophrenia patients and risk of breast cancer: A population-based cohort study. Schizophr Res. 01. listopad 2017.;188:165–71.

260. Agay N, Flaks-Manov N, Nitzan U, Hoshen MB, Levkovitz Y, Munitz H. Cancer prevalence in Israeli men and women with schizophrenia. Psychiatry Res. 01. prosinac 2017.;258:262–7.

261. Xu D, Chen G, Kong L, Zhang W, Hu L, Chen C, i ostali. Lower risk of liver cancer in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. Oncotarget. 24. studeni 2017.;8(60):102328–35.

262. Zuber V, Jönsson EG, Frei O, Witoelar A, Thompson WK, Schork AJ, i ostali. Identification of shared genetic variants between schizophrenia and lung cancer. Sci Rep. 01. prosinac 2018.;8(1).

263. Zhuo C, Tao R, Jiang R, Lin X, Shao M. Cancer mortality in patients with schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2017.;211(1):7–13.

264. Solmi M, Firth J, Miola A, Fornaro M, Frison E, Fusar-Poli P, i ostali. Disparities in cancer screening in people with mental illness across the world versus the general population: prevalence and comparative meta-analysis including 4 717 839 people. The Lancet Psychiatry. 01. siječanj 2020.;7(1):52–63.

265. Fond G, Macgregor A, Attal J, Larue A, Brittner M, Ducasse D, i ostali. Antipsychotic drugs: Pro-cancer or anti-cancer? A systematic review. Med Hypotheses. srpanj 2012.;79(1):38–42.

266. Wiklund ED, Catts VS, Catts S V., Ng TF, Whitaker NJ, Brown AJ, i ostali. Cytotoxic effects

of antipsychotic drugs implicate cholesterol homeostasis as a novel chemotherapeutic target. Int J Cancer. 01. siječanj 2010.;126(1):28–40.

267. Yde CW, Clausen MP, Bennetzen M V., Lykkesfeldt AE, Mouritsen OG, Guerra B. The antipsychotic drug chlorpromazine enhances the cytotoxic effect of tamoxifen in tamoxifen-sensitive and tamoxifen-resistant human breast cancer cells. Anticancer Drugs. rujan 2009.;20(8):723–35.

268. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. Am J Psychiatry. ožujak 2013.;170(3):324–33.

269. Brown S, Kim M, Mitchell C, Inskip H. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. Br J Psychiatry. veljača 2010.;196(2):116–21.

270. Saha S, Chant D, McGrath J. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 01. listopad 2007.;64(10):1123.

271. Nasrallah HA, Harvey PD, Casey D, Csoboth CT, Hudson JI, Julian L, i ostali. The Management of Schizophrenia in Clinical Practice (MOSAIC) Registry: a focus on patients, caregivers, illness severity, functional status, disease burden and healthcare utilization. Schizophr Res. kolovoz 2015.;166(1–3):69–79.

272. Zareifopoulos N, Bellou A, Spiropoulou A, Spiropoulos K. Prevalence of Comorbid Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Individuals Suffering from Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Systematic Review. Sv. 15, COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Taylor and Francis Ltd; 2018. str. 612–20.

273. Wang LY, Chen SF, Chiang JH, Hsu CY, Shen YC. Autoimmune diseases are associated with an increased risk of schizophrenia: A nationwide population-based cohort study. Schizophr Res. 01. prosinac 2018.;202:297–302.

274. Wang WC, Lu ML, Chen VCH, Ng MH, Huang KY, Hsieh MH, i ostali. Asthma, corticosteroid use and schizophrenia: A nationwide populationbased study in Taiwan. PLoS One. 01. ožujak 2017.;12(3):e0173063.

275. TREVATHAN RD, TATUM JC. Rarity of concurrence of psychosis and rheumatoid arthritis in individual patients; report of a case. J Nerv Ment Dis. 1954.;120(1–2):83–4.

276. Pilkington TL. The coincidence of rheumatoid arthritis and schizophrenia. J Nerv Ment Dis. prosinac 1956.;124(6):604–6.

277. Eaton WW, Pedersen MG, Nielsen PR, Mortensen PB. Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. Bipolar Disord. listopad 2010.;12(6):638–46.

278. Benros ME, Pedersen MG, Rasmussen H, Eaton WW, Nordentoft M, Mortensen PB. A nationwide study on the risk of autoimmune diseases in individuals with a personal or a family history of schizophrenia and related psychosis. Am J Psychiatry. 01. veljača 2014.;171(2):218–26.

279. Chen SJ, Chao YL, Chen CY, Chang CM, Wu ECH, Wu CS, i ostali. Prevalence of autoimmune diseases in in-patients with schizophrenia: Nationwide population-based study. Br J Psychiatry. svibanj 2012.;200(5):374–80.

280. Eaton WW, Byrne M, Ewald H, Mors O, Chen CY, Agerbo E, i ostali. Association of schizophrenia and autoimmune diseases: Linkage of Danish national registers. Am J Psychiatry. ožujak 2006.;163(3):521–8.

281. Benros ME, Mortensen PB, Eaton WW. Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia. Ann N Y Acad Sci. srpanj 2012.;1262(1):56–66.

282. Mayilyan KR, Weinberger DR, Sim RB. The complement system in schizophrenia. Drug News Perspect. svibanj 2008.;21(4):200–10.

283. McCreadie RG. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia: Descriptive study. Br J Psychiatry. prosinac 2003.;183(DEC.):534–9.

284. Persson K, Axtelius B, Soderfeldt B, Ostman M. Monitoring oral health and dental attendance in an outpatient psychiatric population. J Psychiatr Ment Health Nurs. travanj 2009.;16(3):263–71.

285. Moore S, Shiers D, Daly B, Mitchell AJ, Gaughran F. Promoting physical health for people with schizophrenia by reducing disparities in medical and dental care. Acta Psychiatr Scand. 2015.;109–21.

286. Hashimoto Y, Uno J, Miwa T, Kurihara M, Tanifuji H, Tensho M. Effects of antipsychotic polypharmacy on side-effects and concurrent use of medications in schizophrenic outpatients. Psychiatry Clin Neurosci. kolovoz 2012.;66(5):405–10.

287. Ogłodek E, Szota A, Just M, Moś D, Araszkiewicz A. The role of the neuroendocrine and immune systems in the pathogenesis of depression. Sv. 66, Pharmacological Reports. Elsevier; 2014. str. 776–81.

288. Azodo CC, Ezeja EB, Omoaregba JO, James BO. Oral health of psychiatric patients: The nurse's perspective. Int J Dent Hyg. studeni 2012.;10(4):245–9.

289. Kisely S, Baghaie H, Lalloo R, Siskind D, Johnson NW. A systematic review and meta-analysis of the association between poor oral health and severe mental illness. Sv. 77, Psychosomatic Medicine. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. str. 83–92.

290. Yang M, Chen P, He M-XX, Lu M, Wang H-MM, Soares JC, i ostali. Poor oral health in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. 01. studeni 2018.;201(2):3–9.

291. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR, Papapanou PN, i ostali. Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: The oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). Stroke. 01. rujan 2003.;34(9):2120–5.

292. Dieset I, Andreassen OA, Haukvik UK. Somatic Comorbidity in Schizophrenia: Some Possible Biological Mechanisms Across the Life Span. Schizophr Bull. ožujak 2016.;42(6):1316–9.

293. Ruby E, Polito S, McMahon K, Gorovitz M, Corcoran C, Malaspina D. Pathways Associating Childhood Trauma to the Neurobiology of Schizophrenia. Front Psychol Behav Sci. 01. siječanj 2014.;3(1):1–17.

294. Riley G, Perrin M, Vaez-Azizi LM, Ruby E, Goetz RR, Dracxler R, i ostali. Telomere length and early trauma in schizophrenia. Schizophr Res. 02. travanj 2018.;199:426–30.

295. Black PH. The inflammatory response is an integral part of the stress response: Implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. Brain Behav Immun. listopad 2003.;17(5):350–64.

296. Kirkpatrick B, Messias E, Harvey PD, Fernandez-Egea E, Bowie CR. Is schizophrenia a syndrome of accelerated aging? Schizophr Bull. studeni 2008.;34(6):1024–32.

297. Kim DR, Bale TL, Epperson CN. Prenatal Programming of Mental Illness: Current Understanding of Relationship and Mechanisms. Sv. 17, Current Psychiatry Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2015. str. 5.

298. O'Neill SM, Curran EA, Dalman C, Kenny LC, Kearney PM, Clarke G, i ostali. Birth by Caesarean Section and the Risk of Adult Psychosis: A Population-Based Cohort Study. Schizophr Bull. svibanj 2016.;42(3):633–41.

299. Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. Schizophr Bull. svibanj 2009.;35(3):528–48.

300. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. U: Journal of Internal Medicine. 2007. str. 412–7.

301. Langley-Evans SC. Nutritional programming of disease: Unravelling the mechanism. U: Journal of Anatomy. 2009. str. 36–51.

302. Schmidt-Kastner R, Van Os J, Esquivel G, Steinbusch HWM, Rutten BPF. An environmental analysis of genes associated with schizophrenia: Hypoxia and vascular factors as interacting elements in the neurodevelopmental model. Sv. 17, Molecular Psychiatry. 2012. str. 1194–205.

303. Pacheco-López G, Giovanoli S, Langhans W, Meyer U. Priming of metabolic dysfunctions by prenatal immune activation in mice: relevance to schizophrenia. Schizophr Bull. ožujak 2013.;39(2):319–29.

304. Soldatov N. CACNB2: An Emerging Pharmacological Target for Hypertension, Heart Failure, Arrhythmia and Mental Disorders. Curr Mol Pharmacol. 16. rujan 2015.;8(1):32–42.

305. Tarone G, Balligand JL, Bauersachs J, Clerk A, De Windt L, Heymans S, i ostali. Targeting myocardial remodelling to develop novel therapies for heart failure: A position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology. Sv. 16, European Journal of Heart Failure. John Wiley and Sons Ltd; 2014. str. 494–508.

306. Matsuoka R, Abe S, Tokoro F, Arai M, Noda T, Watanabe S, i ostali. Association of six genetic variants with myocardial infarction. Int J Mol Med. 01. svibanj 2015.;35(5):1451–9.

307. Molina-Navarro MM, Roselló-Lletí E, Ortega A, Tarazón E, Otero M, Martínez-Dolz L, i ostali. Differential gene expression of cardiac ion channels in human dilated cardiomyopathy. PLoS One. 2013.;8(12):e79792.

308. So HC, Chau KL, Ao FK, Mo CH, Sham PC. Exploring shared genetic bases and causal relationships of schizophrenia and bipolar disorder with 28 cardiovascular and metabolic traits. Psychol Med. 01. lipanj 2019.;49(8):1286–98.

309. Bahrami S, Steen NE, Shadrin A, O'Connell K, Frei O, Bettella F, i ostali. Shared Genetic Loci between Body Mass Index and Major Psychiatric Disorders: A Genome-wide Association

Study. JAMA Psychiatry. 2020.;

310. Van Beveren NJM, Schwarz E, Noll R, Guest PC, Meijer C, De Haan L, i ostali. Evidence for disturbed insulin and growth hormone signaling as potential risk factors in the development of schizophrenia. Transl Psychiatry. 26. kolovoz 2014.;4(8):e430–e430.

311. Prabakaran S, Swatton JE, Ryan MM, Huffaker SJ, Huang JTJ, Griffin JL, i ostali. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: Evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. Mol Psychiatry. 2004.;9(7):684–97.

312. Hackinger S, Prins B, Mamakou V, Zengini E, Marouli E, Brčić L, i ostali. Evidence for genetic contribution to the increased risk of type 2 diabetes in schizophrenia. Transl Psychiatry. 01. prosinac 2018.;8(1):252.

313. Cho JH, Gregersen PK. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. Sv. 365, New England Journal of Medicine. Massachussetts Medical Society; 2011. str. 1612–23.

314. Hoeffding LK, Rosengren A, Thygesen JH, Schmock H, Werge T, Hansen T. Evaluation of shared genetic susceptibility loci between autoimmune diseases and schizophrenia based on genome-wide association studies. Nord J Psychiatry. 02. siječanj 2017.;71(1):20–5.

315. Andreassen OA, Harbo HF, Wang Y, Thompson WK, Schork AJ, Mattingsdal M, i ostali. Genetic pleiotropy between multiple sclerosis and schizophrenia but not bipolar disorder: Differential involvement of immune-related gene loci. Mol Psychiatry. 01. veljača 2015.;20(2):207–14.

316. Malavia TA, Chaparala S, Wood J, Chowdari K, Prasad KM, McClain L, i ostali. Generating testable hypotheses for schizophrenia and rheumatoid arthritis pathogenesis by integrating epidemiological, genomic, and protein interaction data. npj Schizophr. 01. prosinac 2017.;3(1):11.

317. Avramopoulos D, Pearce BD, McGrath J, Wolyniec P, Wang R, Eckart N, i ostali. Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder: A genome wide study for interactions with genetic variation. PLoS One. 17. ožujak 2015.;10(3).

318. Bamne M, Wood J, Chowdari K, Watson AM, Celik C, Mansour H, i ostali. Evaluation of HLA Polymorphisms in Relation to Schizophrenia Risk and Infectious Exposure. Schizophr Bull. studeni 2012.;38(6):1149–54.

319. Bradley AJ, Dinan TG. A systematic review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in schizophrenia: implications for mortality. J Psychopharmacol. studeni 2010.;24(4 Suppl):91–118.

320. Berger M, Kraeuter AK, Romanik D, Malouf P, Amminger GP, Sarnyai Z. Cortisol awakening response in patients with psychosis: Systematic review and meta-analysis. Sv. 68, Neuroscience and Biobehavioral Reviews. Elsevier Ltd; 2016. str. 157–66.

321. Boehringer A, Tost H, Haddad L, Lederbogen F, Wüst S, Schwarz E, i ostali. Neural Correlates of the Cortisol Awakening Response in Humans. Neuropsychopharmacology. 16. kolovoz 2015.;40(9):2278–85.

322. Whitworth JA, Williamson PM, Mangos G, Kelly JJ. Cardiovascular consequences of cortisol excess. Sv. 1, Vascular health and risk management. Vasc Health Risk Manag; 2005. str. 291–

9.

323. Girod JP, Brotman DJ. Does altered glucocorticoid homeostasis increase cardiovascular risk? Sv. 64, Cardiovascular Research. Cardiovasc Res; 2004. str. 217–26.

324. Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. Sv. 15, Nature Reviews Cardiology. Nature Publishing Group; 2018. str. 215–29.

325. Van Den Akker ELT, Koper JW, Van Rossum EFC, Dekker MJH, Russcher H, De Jong FH, i ostali. Glucocorticoid receptor gene and risk of cardiovascular disease. Arch Intern Med. 14. siječanj 2008.;168(1):33–9.

326. Oakley RH, Cidlowski JA. Glucocorticoid signaling in the heart: A cardiomyocyte perspective. Sv. 153, Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. Elsevier Ltd; 2015. str. 27–34.

327. Cruz-Topete D, Oakley RH, Cidlowski JA. Glucocorticoid Signaling and the Aging Heart. Sv. 11, Frontiers in Endocrinology. Frontiers Media S.A.; 2020. str. 347.

328. Plana-Ripoll O, Liu X, Momen NC, Parner E, Olsen J, Li J. Prenatal exposure to maternal stress following bereavement and cardiovascular disease: A nationwide population-based and sibling-matched cohort study. Eur J Prev Cardiol. 01. srpanj 2016.;23(10):1018–28.

329. Khandaker GM, Dantzer R. Is there a role for immune-to-brain communication in schizophrenia? Psychopharmacology (Berl). 2016.;233(9):1559–73.

330. Miller BJ, Goldsmith DR. Towards an Immunophenotype of Schizophrenia: Progress, Potential Mechanisms, and Future Directions. Sv. 42, Neuropsychopharmacology. Nature Publishing Group; 2017. str. 299–317.

331. Mitchell AJ, Dinan TG. Schizophrenia: a multisystem disease? J Psychopharmacol. studeni 2010.;24(4 Suppl):5–7.

332. Pillinger T, D'Ambrosio E, McCutcheon R, Howes OD. Is psychosis a multisystem disorder? A meta-review of central nervous system, immune, cardiometabolic, and endocrine alterations in first-episode psychosis and perspective on potential models. Mol Psychiatry. svibanj 2018.;1–19.

333. Brainstorm Consortium, Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, i ostali. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. Science. 2018.;360(6395):eaap8757.

334. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. Mol Psychiatry. 23. veljača 2016.;165(12):59–61.

335. Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory Cytokine Alterations in Schizophrenia: A Systematic Quantitative Review. Biol Psychiatry. 15. travanj 2008.;63(8):801–8.

336. Lin BD, Alkema A, Peters T, Zinkstok J, Libuda L, Hebebrand J, i ostali. Assessing causal links between metabolic traits, inflammation and schizophrenia: A univariable and multivariable, bidirectional Mendelian-randomization study. Int J Epidemiol. 01. listopad 2019.;48(5):1505–14.

337. Hartwig FP, Borges MC, Horta BL, Bowden J, Davey Smith G. Inflammatory biomarkers and risk of schizophrenia: A 2-sample mendelian randomization study. JAMA Psychiatry. 01. prosinac 2017.;74(12):1226–33.

338. Wang Z, Li P, Chi D, Wu T, Mei Z, Cui G. Association between C-reactive protein and risk of schizophrenia: An updated meta-analysis. Oncotarget. 2017.;8(43):75445–56.

339. Jackson AJ, Miller BJ. Meta-analysis of total and differential white blood cell counts in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. 2019.;

340. Mazza MG, Lucchi S, Rossetti A, Clerici M. Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-affective psychosis: A meta-analysis and systematic review. World Journal of Biological Psychiatry. Taylor and Francis Ltd; 2019.

341. Khandaker GM, Dantzer R, Jones PB. Immunopsychiatry: important facts. Psychol Med. listopad 2017.;47(13):2229–37.

342. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity. Eur J Pharmacol. 01. listopad 2004.;500(1–3):399–411.

343. Bloomfield PS, Selvaraj S, Veronese M, Rizzo G, Bertoldo A, Owen DR, i ostali. Microglial Activity in People at Ultra High Risk of Psychosis and in Schizophrenia: An [(11)C]PBR28 PET Brain Imaging Study. Am J Psychiatry. 01. siječanj 2016.;173(1):44–52.

344. Song C, Merali Z, Anisman H. Variations of nucleus accumbens dopamine and serotonin following systemic interleukin-1, interleukin-2 or interleukin-6 treatment. Neuroscience. veljača 1999.;88(3):823–36.

345. Barry S, Clarke G, Scully P, Dinan TG. Kynurenine pathway in psychosis: evidence of increased tryptophan degradation. J Psychopharmacol. svibanj 2009.;23(3):287–94.

346. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, i ostali. Low grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and updated meta-analyses. Br Med J. 22. srpanj 2000.;321(7255):199–204.

347. Pillinger T, Beck K, Stubbs B, Howes OD. Cholesterol and triglyceride levels in first-episode psychosis: Systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. prosinac 2017.;211(6):339–49.

348. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The Human Microbiome Project. Sv. 449, Nature. Nature Publishing Group; 2007. str. 804–10.

349. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, i ostali. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010.;464(7285):59–65.

350. Sczesnak A, Segata N, Qin X, Gevers D, Petrosino JF, Huttenhower C, i ostali. The genome of Th17 cell-inducing segmented filamentous bacteria reveals extensive auxotrophy and adaptations to the intestinal environment. Cell Host Microbe. 15. rujan 2011.;10(3):260–72.

351. Spencer MD, Hamp TJ, Reid RW, Fischer LM, Zeisel SH, Fodor AA. Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. Gastroenterology. 2011.;140(3):976–86.

352. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, i ostali. A core

gut microbiome in obese and lean twins. Nature. 22. siječanj 2009.;457(7228):480–4.

353. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, i ostali. Microbiology: Diversity of the human intestinal microbial flora. Science (80-). 10. lipanj 2005.;308(5728):1635–8.

354. Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, i ostali. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. Sv. 15, Nature Reviews Microbiology. Nature Publishing Group; 2017. str. 55–63.

355. Bouter KE, van Raalte DH, Groen AK, Nieuwdorp M. Role of the Gut Microbiome in the Pathogenesis of Obesity and Obesity-Related Metabolic Dysfunction. Gastroenterology. 01. svibanj 2017.;152(7):1671–8.

356. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. Sv. 10, Nature Reviews Microbiology. Nat Rev Microbiol; 2012. str. 735–42.

357. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. Sv. 13, Nature Reviews Neuroscience. Nat Rev Neurosci; 2012. str. 701–12.

358. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, i ostali. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. Mol Psychiatry. 01. lipanj 2016.;21(6):786–96.

359. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. Ann Gastroenterol. 2015.;28(2):203–9.

360. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. Sv. 6, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. Nat Rev Gastroenterol Hepatol; 2009. str. 306–14.

361. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. World J Gastroenterol. 07. kolovoz 2015.;21(29):8836–47.

362. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. Sv. 352, Science. American Association for the Advancement of Science; 2016. str. 539–44.

363. Dickerson F, Severance E, Yolken R. The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. Brain Behav Immun. 01. svibanj 2017.;62:46–52.

364. Macedo e Cordeiro T, Zhang X, Graubics K, Colwell R, Teixeira AL. Microbiome and Schizophrenia: Current Evidence and Future Challenges. Curr Behav Neurosci Reports. 10. lipanj 2020.;7(2):51–61.

365. Nguyen TT, Kosciolek T, Eyler LT, Knight R, Jeste D V. Overview and systematic review of studies of microbiome in schizophrenia and bipolar disorder. J Psychiatr Res. 01. travanj 2018.;99(January):50–61.

366. Nguyen TT, Kosciolek T, Maldonado Y, Daly RE, Martin AS, McDonald D, i ostali. Differences in gut microbiome composition between persons with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects. Schizophr Res. 01. veljača 2019.;204:23–9.

367. DeLisi LE. Is schizophrenia a lifetime disorder of brain plasticity, growth and aging? Schizophr Res. 07. veljača 1997.;23(2):119–29.

368. Kirkpatrick B, Kennedy BK. Accelerated aging in schizophrenia and related disorders: Future research. Schizophr Res. 2018.;196:4–8.

369. Nguyen TT, Eyler LT, Jeste D V. Systemic Biomarkers of Accelerated Aging in Schizophrenia: A Critical Review and Future Directions. Schizophr Bull. 15. veljača 2018.;44(2):398–408.

370. Han LKM, Verhoeven JE, Tyrka AR, Penninx BWJH, Wolkowitz OM, Månsson KNT, i ostali. Accelerating research on biological aging and mental health: Current challenges and future directions. Sv. 106, Psychoneuroendocrinology. Elsevier Ltd; 2019. str. 293–311.

371. Fernandes M, Wan C, Tacutu R, Barardo D, Rajput A, Wang J, i ostali. Systematic analysis of the gerontome reveals links between aging and age-related diseases. Hum Mol Genet. 04. rujan 2016.;25(21).

372. Khan SS, Singer BD, Vaughan DE. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. Aging Cell Blackwell Publishing Ltd; kol 1, 2017 str. 624–33.

373. Frasca D, Blomberg BBB. Inflammaging decreases adaptive and innate immune responses in mice and humans. Biogerontology. 29. veljača 2016.;17(1):7–19.

374. Higgins-Chen AT, Boks MP, Vinkers CH, Kahn RS, Levine ME. Schizophrenia and Epigenetic Aging Biomarkers: Increased Mortality, Reduced Cancer Risk, and Unique Clozapine Effects. Biol Psychiatry. 01. kolovoz 2020.;88(3):224–35.

375. Shivakumar V, Kalmady S V., Venkatasubramanian G, Ravi V, Gangadhar BN. Do schizophrenia patients age early? Asian Journal of Psychiatry Elsevier; kol, 2014 str. 3–9.

376. Okusaga OO. Accelerated aging in schizophrenia patients: The potential role of oxidative stress. Sv. 5, Aging and Disease. International Society on Aging and Disease; 2014. str. 256–62.

377. Bersani FS, Mellon SH, Reus VI, Wolkowitz OM. Accelerated aging in serious mental disorders. 01. rujan 2019.;32(5):381–7.

378. HARMAN D. The Biologic Clock: The Mitochondria? J Am Geriatr Soc. 1972.;20(4):145–7.

379. Von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. Sv. 27, Trends in Biochemical Sciences. Trends Biochem Sci; 2002. str. 339–44.

380. Holt-Lunstad J, Smith TB, Baker M, Harris T, Stephenson D. Loneliness and Social Isolation as Risk Factors for Mortality: A Meta-Analytic Review. Perspect Psychol Sci. 16. ožujak 2015.;10(2):227–37.

381. Trémeau F, Antonius D, Malaspina D, Goff DC, Javitt DC. Loneliness in schizophrenia and its possible correlates. An exploratory study. Psychiatry Res. 30. prosinac 2016.;246:211–7.

382. Badcock JC, Shah S, Mackinnon A, Stain HJ, Galletly C, Jablensky A, i ostali. Loneliness in psychotic disorders and its association with cognitive function and symptom profile. Schizophr Res. 01. prosinac 2015.;169(1–3):268–73.

383. Šprah L, Dernovšek MZ, Wahlbeck K, Haaramo P. Psychiatric readmissions and their association with physical comorbidity: a systematic literature review. BMC Psychiatry. 2017.;17(1):2.

384. Lyketsos CG, Dunn G, Kaminsky MJ, Breakey WR. Medical Comorbidity in Psychiatric Inpatients: Relation to Clinical Outcomes and Hospital Length of Stay. Psychosomatics. 2002.;43(1):24–30.

385. Perry BI, Salimkumar D, Green D, Meakin A, Gibson A, Mahajan D, i ostali. Associated illness severity in schizophrenia and diabetes mellitus: A systematic review. Psychiatry Res. 2017.;256(April):102–10.

386. Filipčić I, Filipčić IŠ, Matić K, Lovretić V, Ivezić E, Bajić Ž, i ostali. Somatic comorbidities are independently associated with the poor health-related quality of life in psychiatric patients. Psychiatr Danub. rujan 2016.;28(3):284–92.

387. Bhalla IP, Stefanovics EA, Rosenheck RA. Mental health multimorbidity and poor quality of life in patients with schizophrenia. Schizophr Res. studeni 2018.;201:39–45.

388. Vancampfort D, Koyanagi A, Ward PB, Rosenbaum S, Schuch FB, Mugisha J, i ostali. Chronic physical conditions, multimorbidity and physical activity across 46 low- and middle-income countries. Int J Behav Nutr Phys Act. 2017.;14(1):6.

389. Stickley A, Koyanagi A. Physical multimorbidity and loneliness: A population-based study. PLoS One. 2018.;13(1):e0191651.

390. Schiøtz ML, Stockmarr A, Høst D, Glümer C, Frølich A. Social disparities in the prevalence of multimorbidity - A register-based population study. BMC Public Health. 2017.;17(1):422.

391. Chwastiak LA, Rosenheck RA, McEvoy JP, Keefe RS, Swartz MS, Lieberman JA. Interrelationships of psychiatric symptom severity, medical comorbidity, and functioning in schizophrenia. Psychiatr Serv. kolovoz 2006.;57(8):1102–9.

392. Sim K, Chan YH, Chua TH, Mahendran R, Chong SA, McGorry P. Physical comorbidity, insight, quality of life and global functioning in first episode schizophrenia: a 24-month, longitudinal outcome study. Schizophr Res. prosinac 2006.;88(1–3):82–9.

393. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, i ostali. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med. 22. rujan 2005.;353(12):1209–23.

394. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. studeni 2013.;310(20):2191–4.

395. EUROSTAT. European Health Interview Survey (EHIS wave 2). Methodological manual. 2013.

396. Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M, i ostali. Prevalence, Determinants and Patterns of Multimorbidity in Primary Care: A Systematic Review of Observational Studies. Scuteri A, urednik. PLoS One. 21. srpanj 2014.;9(7):e102149.

397. Nguyen H, Manolova G, Daskalopoulou C, Vitoratou S, Prince M, Prina AM. Prevalence of multimorbidity in community settings: A systematic review and meta-analysis of observational

studies. J Comorbidity. siječanj 2019.;9:2235042X1987093.

398. Douzenis A, Seretis D, Nika S, Nikolaidou P, Papadopoulou A, Rizos EN, i ostali. Factors affecting hospital stay in psychiatric patients: the role of active comorbidity. BMC Health Serv Res. 19. lipanj 2012.;12(1):166.

399. Smith DJ, Langan J, McLean G, Guthrie B, Mercer SW. Schizophrenia is associated with excess multiple physical-health comorbidities but low levels of recorded cardiovascular disease in primary care: cross-sectional study. BMJ Open. 17. travanj 2013.;3(4):e002808.

400. Kugathasan P, Stubbs B, Aagaard J, Jensen SE, Munk Laursen T, Nielsen RE. Increased mortality from somatic multimorbidity in patients with schizophrenia: a Danish nationwide cohort study. Acta Psychiatr Scand. 01. listopad 2019.;140(4):340–8.

401. Stubbs B, Koyanagi A, Veronese N, Vancampfort D, Solmi M, Gaughran F, i ostali. Physical multimorbidity and psychosis: comprehensive cross sectional analysis including 242,952 people across 48 low- and middle-income countries. BMC Med. 2016.;14(1):189.

402. Sorensen HJ, Nielsen PR, Benros ME, Pedersen CB, Mortensen PB. Somatic Diseases and Conditions Before the First Diagnosis of Schizophrenia: A Nationwide Population-based Cohort Study in More Than 900 000 Individuals. Schizophr Bull. 01. ožujak 2015.;41(2):513–21.

403. Low LL, Kwan YH, Ko MSM, Yeam CT, Lee VSY, Tan WB, i ostali. Epidemiologic Characteristics of Multimorbidity and Sociodemographic Factors Associated With Multimorbidity in a Rapidly Aging Asian Country. JAMA Netw open. 01. studeni 2019.;2(11):e1915245.

404. Public Health England. Severe mental illness (SMI) and physical health inequalities: briefing. 2018.;

405. Šimunović Filipčić I, Ivezić E, Jakšić N, Mayer N, Grah M, Rojnić Kuzman M, i ostali. Gender differences in early onset of chronic physical multimorbidities in schizophrenia spectrum disorder: Do women suffer more? Early Interv Psychiatry. 14. kolovoz 2020.;14(4):418–27.

406. Stubbs B, Vancampfort D, Veronese N, Kahl KG, Mitchell AJ, Lin P-Y, i ostali. Depression and physical health multimorbidity: primary data and country-wide meta-analysis of population data from 190 593 people across 43 low- and middle-income countries. Psychol Med. 2017.;(January):1–11.

407. Moreno C, Nuevo R, Chatterji S, Verdes E, Arango C, Ayuso-Mateos JL. Psychotic symptoms are associated with physical health problems independently of a mental disorder diagnosis: results from the WHO World Health Survey. World Psychiatry. listopad 2013.;12(3):251–7.

408. Rubinow KB, Rubinow DR. In immune defense: redefining the role of the immune system in chronic disease. Dialogues Clin Neurosci. ožujak 2017.;19(1):19–26.

409. Wolkowitz OM, Jeste D V., Martin AS, Lin J, Daly RE, Reuter C, i ostali. Leukocyte telomere length: Effects of schizophrenia, age, and gender. J Psychiatr Res. veljača 2017.;85:42–8.

410. Hsu W-Y, Muo C-H, Ma S-P, Kao C-H. Association between schizophrenia and urinary incontinence: A population-based study. Psychiatry Res. 01. veljača 2017.;248:35–9.

411. Walid M. Prevalence of Urinary Incontinence in Female Residents of American Nursing

Homes and Association with Neuropsychiatric Disorders. J Clin Med Res. 2009.;1(1):37.

412. Torre D La, Isgrò S, Muscatello MRA, Magno C, Melloni D, Meduri M. Urinary incontinence in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics: urodynamic findings and therapeutic perspectives. Int J Psychiatry Clin Pract. 12. siječanj 2005.;9(2):116–9.

413. Gupta S, Bonney WW, Sethi PS, Hunter DR. Preliminary report: Detrusor hyperreflexia in schizophrenia. Neurourol Urodyn. 1995.;14(4):371–8.

414. Lin CC, Bai YM, Chen JY, Lin CY, Lan TH. A retrospective study of clozapine and urinary incontinence in Chinese in-patients. Acta Psychiatr Scand. 1999.;100(2):158–61.

415. Misiak B, Bartoli F, Stramecki F, Samochowiec J, Lis M, Kasznia J, i ostali. Appetite regulating hormones in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. Sv. 102, Neuroscience and Biobehavioral Reviews. Elsevier Ltd; 2019. str. 362–70.

416. Shah P, Iwata Y, Caravaggio F, Plitman E, Brown EE, Kim J, i ostali. Alterations in body mass index and waist-to-hip ratio in never and minimally treated patients with psychosis: A systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. 01. lipanj 2019.;208:420–9.

417. Tek C, Kucukgoncu S, Guloksuz S, Woods SW, Srihari VH, Annamalai A. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: A meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications. Sv. 10, Early Intervention in Psychiatry. Blackwell Publishing; 2016. str. 193–202.

418. Cameron IM, Hamilton RJ, Fernie G, MacGillivray SA. Obesity in individuals with schizophrenia: a case controlled study in Scotland. BJPsych Open. rujan 2017.;3(5):254–6.

419. Ne JYA, Cai TY, Celermajer DS, Caterson ID, Gill T, Lee CMY, i ostali. Obesity, arterial function and arterial structure – a systematic review and meta-analysis. Obes Sci Pract. 01. lipanj 2017.;3(2):171–84.

420. Smith SM, Soubhi H, Fortin M, Hudon C, O'Dowd T. Managing patients with multimorbidity: systematic review of interventions in primary care and community settings. BMJ. 03. rujan 2012.;345:e5205.

421. Salive ME. Multimorbidity in older adults. Epidemiol Rev. 2013.;35:75–83.

422. Xu X, Mishra GD, Jones M. Mapping the global research landscape and knowledge gaps on multimorbidity: a bibliometric study. J Glob Health. 10. lipanj 2017.;7(1):010414.

423. Bosia M, Buonocore M, Bechi M, Santarelli L, Spangaro M, Cocchi F, i ostali. Improving Cognition to Increase Treatment Efficacy in Schizophrenia: Effects of Metabolic Syndrome on Cognitive Remediation's Outcome. Front psychiatry. 2018.;9(December):647.

424. Lambert M, Ruppelt F, Siem A-K, Rohenkohl AC, Kraft V, Luedecke D, i ostali. Comorbidity of chronic somatic diseases in patients with psychotic disorders and their influence on 4-year outcomes of integrated care treatment (ACCESS II study). Schizophr Res. 2018.;193(2018):377–83.

425. Nielsen RE, Hessellund KB, Valentin JB, Licht RW. Second-generation LAI are associated to favorable outcome in a cohort of incident patients diagnosed with schizophrenia. Schizophr Res. prosinac 2018.;202:234–40.

426. Anderson JP, Icten Z, Alas V, Benson C, Joshi K. Comparison and predictors of treatment adherence and remission among patients with schizophrenia treated with paliperidone palmitate or atypical oral antipsychotics in community behavioral health organizations. BMC Psychiatry. 2017.;17(1):346.

427. Correll CU, Ng-Mak DS, Stafkey-Mailey D, Farrelly E, Rajagopalan K, Loebel A. Cardiometabolic comorbidities, readmission, and costs in schizophrenia and bipolar disorder: a real-world analysis. Ann Gen Psychiatry. 2017.;16(1):9.

428. Haddad PM, Correll CU. The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. Ther Adv Psychopharmacol. studeni 2018.;8(11):303–18.

429. Kane JM. Treatment adherence and long-term outcomes. CNS Spectr. listopad 2007.;12(10 Suppl 17):21–6.

430. Ingersoll KS, Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. J Behav Med. lipanj 2008.;31(3):213–24.

431. Owen-Smith A, Stewart C, Green C, Ahmedani BK, Waitzfelder BE, Rossom R, i ostali. Adherence to common cardiovascular medications in patients with schizophrenia vs. patients without psychiatric illness. Gen Hosp Psychiatry. 2016.;38:9–14.

432. Kansagara D, Englander H, Salanitro A, Kagen D, Theobald C, Freeman M, i ostali. Risk prediction models for hospital readmission: a systematic review. JAMA. listopad 2011.;306(15):1688–98.

433. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. Br J Clin Pharmacol. veljača 2007.;63(2):187–95.

434. Stubbs B, Gardner-Sood P, Smith S, Ismail K, Greenwood K, Patel A, i ostali. Pain is independently associated with reduced health related quality of life in people with psychosis. Psychiatry Res. 15. prosinac 2015.;230(2):585–91.

435. Knaak S, Mantler E, Szeto A. Mental illness-related stigma in healthcare: Barriers to access and care and evidence-based solutions. Healthc Manag forum. ožujak 2017.;30(2):111–6.

436. Gerrits MMJG, van Oppen P, Leone SS, van Marwijk HWJ, van der Horst HE, Penninx BW. Pain, not chronic disease, is associated with the recurrence of depressive and anxiety disorders. BMC Psychiatry. 2014.;14:187.

437. Andrianarisoa M, Boyer L, Godin O, Brunel L, Bulzacka E, Aouizerate B, i ostali. Childhood trauma, depression and negative symptoms are independently associated with impaired quality of life in schizophrenia. Results from the national FACE-SZ cohort. Schizophr Res. 2017.;185:173–81.

438. Bora E, Akdede BB, Alptekin K. The relationship between cognitive impairment in schizophrenia and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med. travanj 2017.;47(6):1030–40.

439. Vancampfort D, Probst M, Scheewe T, Knapen J, De Herdt A, De Hert M. The functional exercise capacity is correlated with global functioning in patients with schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. svibanj 2012.;125(5):382–7.

440. Vancampfort D, Knapen J, Probst M, Scheewe T, Remans S, De Hert M. A systematic review of correlates of physical activity in patients with schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. svibanj 2012.;125(5):352–62.

441. Kalakonda B, Koppolu P, Baroudi K, Mishra A. Periodontal Systemic Connections-Novel Associations-A Review of the Evidence with Implications for Medical Practitioners. Int J Health Sci (Qassim). travanj 2016.;10(2):293–307.

442. Yang AC, Tsai S-J. New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. Int J Mol Sci. 03. kolovoz 2017.;18(8).

443. Perry BI, Upthegrove R, Thompson A, Marwaha S, Zammit S, Singh SP, i ostali. Dysglycaemia, Inflammation and Psychosis: Findings From the UK ALSPAC Birth Cohort. Schizophr Bull. 07. ožujak 2019.;45(2):330–8.

444. Skoluda N, Strahler J, Schlotz W, Niederberger L, Marques S, Fischer S, i ostali. Intra-individual psychological and physiological responses to acute laboratory stressors of different intensity. Psychoneuroendocrinology. siječanj 2015.;51:227–36.

445. Walder DJ, Walker EF, Lewine RJ. Cognitive functioning, cortisol release, and symptom severity in patients with schizophrenia. Biol Psychiatry. 15. prosinac 2000.;48(12):1121–32.

446. Holt RIG, Mitchell AJ. Diabetes mellitus and severe mental illness: mechanisms and clinical implications. Nat Rev Endocrinol. 2015.;11(2):79–89.

447. Shalev D, Brewster K, Arbuckle MR, Levenson JA. A staggered edge: End-of-life care in patients with severe mental illness. Gen Hosp Psychiatry. 2018.;44:1–3.

448. Sweers K, Dierckx de Casterlé B, Detraux J, De Hert M. End-of-life (care) perspectives and expectations of patients with schizophrenia. Arch Psychiatr Nurs. listopad 2013.;27(5):246–52.

449. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, De Bartolomeis A, Van Beveren NJM, Birnbaum ML, i ostali. Treatment-ResistantSchizophrenia: TreatmentResponse and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. Am J Psychiatry. 01. ožujak 2017.;174(3):216–29.

450. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: A review and meta-analysis of randomized trials. Sv. 158, American Journal of Psychiatry. Am J Psychiatry; 2001. str. 518–26.

451. Mortimer AM, Singh P, Shepherd CJ, Puthiryackal J. Clozapine for treatment-resistant schizophrenia: National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidance in the real world. Clin Schizophr Relat Psychoses. travanj 2010.;4(1):49–55.

452. Remington G, Agid O, Foussias G, Hahn M, Rao N, Sinyor M. Clozapine's role in the treatment of first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry. 01. veljača 2013.;170(2):146–51.

453. Sernyak MJ, Rosenheck RA. Antipsychotic use in the treatment of outpatients with schizophrenia in the VA from fiscal years 1999 to 2006. Psychiatr Serv. 2008.;59(5):567–9.

454. Latimer E, Wynant W, Clark R, Malla A, Moodie E, Tamblyn R, i ostali. Underprescribing of clozapine and unexplained variation in use across hospitals and regions in the canadian

province of Quebec. Clin Schizophr Relat Psychoses. travanj 2013.;7(1):33–41.

455. Hui CLM, Leung CM, Chang WC, Chan SKW, Lee EHM, Chen EYH. Examining gender difference in adult-onset psychosis in Hong Kong. Early Interv Psychiatry. 2016.;10(4):324–33.

456. Gabilondo A, Alonso-Moran E, Nuno-Solinis R, Orueta J, Iruin A. Comorbidities with chronic physical conditions and gender profiles of illness in schizophrenia. Results from PREST, a new health dataset. J Psychosom Res. 2017.;93:102–9.

457. Islam MA, Khan MFH, Quee PJ, Snieder H, van den Heuvel ER, Bruggeman R, i ostali. Familial liability to psychosis is a risk factor for multimorbidity in people with psychotic disorders and their unaffected siblings. Eur Psychiatry. lipanj 2017.;45:81–9.

458. St Sauver JL, Boyd CM, Grossardt BR, Bobo W V, Finney Rutten LJ, Roger VL, i ostali. Risk of developing multimorbidity across all ages in an historical cohort study: differences by sex and ethnicity. BMJ Open. 2015.;5(2):e006413.

459. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. Schizophr Res Treat. 2012.;2012:916198.

460. Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, Kata V, Kaye AM. Medication-Induced Tardive Dyskinesia: A Review and Update. Ochsner J. 2017.;17(2):162–74.

461. Lange B, Mueller JK, Leweke FM, Bumb JM. How gender affects the pharmacotherapeutic approach to treating psychosis - a systematic review. Expert Opin Pharmacother. ožujak 2017.;18(4):351–62.

462. Grossman LS, Harrow M, Rosen C, Faull R, Strauss GP. Sex differences in schizophrenia and other psychotic disorders: a 20-year longitudinal study of psychosis and recovery. Compr Psychiatry. 2008.;49(6):523–9.

463. Redondo-Sendino A, Guallar-Castillón P, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Gender differences in the utilization of health-care services among the older adult population of Spain. BMC Public Health. 16. lipanj 2006.;6(1):155.

464. Schappert SM, Burt CW. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 2001-02. Vital Health Stat 13. veljača 2006.;(159):1–66.

465. Bekhbat M, Neigh GN. Sex differences in the neuro-immune consequences of stress: Focus on depression and anxiety. Brain Behav Immun. 2016.;

466. Suarez EC, Sundy JS, Erkanli A. Depressogenic vulnerability and gender-specific patterns of neuro-immune dysregulation: What the ratio of cortisol to C-reactive protein can tell us about loss of normal regulatory control. Brain Behav Immun. 01. veljača 2015.;44:137–47.

467. Otte C, Hart S, Neylan TC, Marmar CR, Yaffe K, Mohr DC. A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: importance of gender. Psychoneuroendocrinology. siječanj 2005.;30(1):80–91.

468. Kander MC, Cui Y, Liu Z. Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases. J Cell Mol Med. 2017.;21(5):1024–32.

469. Gogos A, Sbisa AM, Sun J, Gibbons A, Udawela M, Dean B. A Role for Estrogen in Schizophrenia: Clinical and Preclinical Findings. Int J Endocrinol. 2015.;2015:615356.

470. Liao TL, Tzeng CR, Yu CL, Wang YP, Kao SH. Estrogen receptor-β in mitochondria: implications for mitochondrial bioenergetics and tumorigenesis. Ann N Y Acad Sci. 2015.;1350(1):52–60.

471. Ventura-Clapier R, Moulin M, Piquereau J, Lemaire C, Mericskay M, Veksler V, i ostali. Mitochondria: A central target for sex differences in pathologies. Sv. 131, Clinical Science. Portland Press Ltd; 2017. str. 803–22.

472. Jonikas JA, Cook JA, Razzano LA, Steigman PJ, Hamilton MM, Swarbrick MA, i ostali. Associations Between Gender and Obesity Among Adults with Mental Illnesses in a Community Health Screening Study. Community Ment Health J. 01. svibanj 2016.;52(4):406–15.

473. Wei CW, Chen YQ, Ma M, Xiu MH, Zhang XY. Sex differences in the association of body mass index with symptoms and cognitive deficits in Chinese patients with chronic schizophrenia. Transl Psychiatry. 01. prosinac 2020.;10(1).

474. Li Q, Chen D, Liu T, Walss-Bass C, De Quevedo JL, Soares JC, i ostali. Sex Differences in Body Mass Index and Obesity in Chinese Patients with Chronic Schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 01. prosinac 2016.;36(6):643–8.

10. ŽIVOTOPIS

Ivona Šimunović Filipčić rođena je 13. rujna 1974. godine u Puli. Završila je Gimnaziju u Puli 1993. godine. Iste godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci na kojem je diplomirala 1999. godine. Po završetku pripravničkoga staža u Kliničkom bolničkom centru Rijeka, 2001. godine položila je Državni ispit za liječnika pred povjerenstvom Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. Od 2002. godine zaposlena je u farmaceutskoj tvrtki Janssen div. of Johnson & Johnson S.E. gdje je radila na različitim medicinskim područjima. Od 2008. voditelj je Odsjeka za Medicinsku edukaciju u psihijatriji. 2015. godine započinje specijalizaciju iz psihijatrije za Kliniku za psihijatriju i psihološku medicinu, KBC Zagreb. Završila je Uvodnik iz grupne analize i stručni poslijediplomski studij Psihijatrija na Medicinskom fakultetu, Sveučilište u Zagrebu. Od 2015. godine je i u edukaciji iz kognitivno-bihevioralne psihoterapije. Od 2016. godine suurednik je u časopisu Psychiatria Danubina.

Član je mnogobrojnih hrvatskih i svjetskih stručnih društava iz područaja psihijatrije. Dosadašnji znanstveni rad očituje se autorstvom i suautorstvom u 20 Current Contents (CC) te indeksiranih publikacija. Autor je i suautor poglavlja u više knjiga te brojnih priopćenja na domaćim i inozemnim znanstvenim i stručnim skupovima. Recenzent je za niz stručnih časopisa. Sudjelovala je u dizajnu i provođenju kliničkih studija i međunarodnih istraživanja, čime se i danas aktivno bavi. Organizator je više stručnih i znanstvenih skupova, od kojih su i neki od najvećih međunarodnih skupova iz područja psihijatrije u Republici Hrvatskoj. Od 2019. godine aktivna je u Hrvatskoj sekciji mladih psihijatara i specijalizanata psihijatrije kao član Odbora.