

# Povezanost dislipidemije i agresivnog ponašanja u shizofreniji

---

**Bosanac, Ivona**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:173161>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-19**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ivona Bosanac

**POVEZANOST DISLIPIDEMIJE I AGRESIVNOG PONAŠANJA U SHIZOFRENIJI**

Specijalistički rad

Zagreb, 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ivona Bosanac

**POVEZANOST DISLIPIDEMIJE I AGRESIVNOG PONAŠANJA U SHIZOFRENIJI**

Specijalistički rad

Zagreb, 2020.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Miroslav Herceg

Specijalistički rad obranjen je dana 13. ožujka 2020. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky
2. doc. prim. dr. sc. Miroslav Herceg
3. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Rad ima 78 listova.

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom doc. prim. dr. sc. Miroslava Hercega.

Zahvaljujem mentoru, doc. prim. dr. sc. Miroslavu Hercegu na ukazanom povjerenju, stručnom vodstvu, savjetima i pomoći tijekom izrade ovog specijalističkog rada.

## SAŽETAK

Cilj ovog rada je pregledno prikazati povezanost lipida i agresivnog ponašanja u shizofreniji te se osvrnuti na važnost kvalitetne ljekarničke skrbi prema agresivnom bolesniku, kako bi se spriječili neželjeni ishodi i omogućila sigurna i učinkovita psihofarmakoterapija.

U tu svrhu pretražena je znanstvena i stručna literatura, publikacije stručnih institucija, relevantni psihijatrijski dijagnostički priručnici, važeće terapijske i dijagnostičke smjernice te drugi raspoloživi izvori.

Identificirane su moguće poveznice između lipida i agresivnog ponašanja u shizofreniji te specifična stanja i situacije koje utječu na tu vezu poput: velike učestalosti metaboličkog sindroma u shizofreniji, sklonosti agresivnom ponašanju bolesnika oboljelih od shizofrenije i liječenja antipsihoticima. Da je ovo vrlo kompleksna tema, govori i to što je teško razlučiti je li primjerice dislipidemija u podlozi shizofrenije ili je samo nuspojava liječenja antipsihoticima. Opisana je važnost kolesterola i drugih lipida u razvoju agresivnog ponašanja te je istaknuta uloga serotonina kao glavnog medijatora između lipida i agresivnosti. Također je napravljen i osvrt na potencijalne markere agresivnog ponašanja u shizofreniji temeljem lipidnog profila oboljelih.

Povezanost lipida i agresivnog ponašanja u shizofreniji sve više dobiva na važnosti te se intenzivno razmatra screening i praćenje bolesnika oboljelih od shizofrenije za koje bi se temeljem lipidnog profila moglo zaključiti da su u većem riziku od nasilnog, agresivnog ponašanja koje bi u konačnici imalo negativne posljedice za pojedinca ili društvo.

**Ključne riječi:** agresivno ponašanje, dislipidemija, kolesterol, lipidi, serotonin, shizofrenija

## SUMMARY

The aim of this paper is to do a review of association between lipids and aggressive behaviour in schizophrenia, as well as to give an end view on the role of the pharmaceutical care for aggressive patients in order to prevent adverse outcomes and to enable safe and effective psychopharmacotherapy.

For this purpose, relevant scientific and professional literature, publications of professional institutions, relevant psychiatric diagnostic manuals, currently relevant treatment and diagnostic guidelines and other available resources were searched.

Possible links between lipids and aggressiveness in schizophrenia were identified, as well as specific conditions that can influence on this association like: high prevalence of metabolic syndrome in schizophrenia, tendency to aggressiveness of patients who have schizophrenia and treatment with antipsychotics. It is actually very hard to understand is for example dyslipidemia in the base of schizophrenia, or is it only adverse effect of treatment with antipsychotics. There has been described the role of cholesterol and other lipids in development of aggressive behaviour and pointed out the role of serotonin as main mediator between lipids and aggressiveness in schizophrenia. Also there has been given an end view on potential markers of aggressive behaviour in schizophrenia based on lipid profiles of those who suffer from schizophrenia.

Association between lipids and aggressive behavior is becoming more important and there are serious considerations that screening of patients who have schizophrenia based on their lipid profiles could identify the risk of violent, aggressive behaviour that could have negative impact on individual or society.

**Keywords:** aggressive behaviour, dyslipidemia, cholesterol, lipids, serotonin, schizophrenia

## SADRŽAJ

<b>SAŽETAK</b> .....	<b>I</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>II</b>
<b>SADRŽAJ</b> .....	<b>III</b>
<b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>1</b>
1.1. SHIZOFRENIJA .....	2
1.1.1. Epidemiologija shizofrenije .....	2
1.1.2. Dijagnoza shizofrenije .....	3
1.1.3. Simptomi shizofrenije .....	4
1.1.4. Tijek shizofrenije .....	6
1.1.5. Liječenje shizofrenije .....	7
1.2. AGRESIVNO PONAŠANJE U SHIZOFRENIJI .....	8
1.2.1. Uzroci agresivnog ponašanja u shizofreniji .....	9
1.2.2. Klasifikacija agresivnog ponašanja u shizofreniji .....	10
1.2.3. Autoagresivnost i heteroagresivnost .....	11
1.2.4. Liječenje agresivnog ponašanja u shizofreniji .....	12
1.3. LIPIDI.....	12
1.3.1. Klasifikacija lipida .....	12
1.3.2. Masne kiseline .....	13
1.3.3. Trigliceridi .....	14
1.3.4. Fosfolipidi .....	14
1.3.5. Kolesterol .....	14
1.3.6. Lipoproteini.....	15
1.3.7. Metabolizam lipoproteina .....	15
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>17</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI</b> .....	<b>18</b>
3.1. DISLIPIDEMIJA U PODLOZI SHIZOFRENIJE .....	18
3.1.1. Dislipidemija u etiologiji shizofrenije.....	18
3.1.2. Dislipidemija u tijeku shizofrenije.....	22
3.2. DISLIPIDEMIJA KAO NUSPOJAVA LIJEČENJA ANTIPSIHOTICIMA .....	24
3.2.1. Usporedba antipsihotika temeljem izazivanja metaboličkih nuspojava .....	24
3.2.2. Atipični antipsihotici i poremećaj homeostaze energije .....	28
3.2.3. Antipsihoticima uzrokovano dobivanje na težini .....	29



3.2.3.1. Lipogeneza .....	30
3.2.3.2. Diferencijacija adipoznog tkiva .....	30
3.2.3.3. Smanjena lipoliza adipoznog tkiva .....	30
3.2.3.4. Inzulinska rezistencija adipoznog tkiva .....	31
3.2.3.5 Hiperfagija .....	31
3.2.4. Učestalost metaboličkog sindroma uz primjenu antipsihotika .....	32
3.2.5. Dislipidemija i tipični antipsihotici.....	33
3.2.6. Polifarmacija antipsihotika .....	33
3.2.7. Problem adherencije zbog nuspojava antipsihotika .....	34
<b>3.3. NASTANAK HIPOTEZE O POVEZANOSTI LIPIDA I AGRESIVNOSTI .....</b>	<b>34</b>
<b>3.4. LIJEKOVI KOJI UTJEČU NA POVEZANOST LIPIDA I AGRESIVNOSTI U SHIZOFRENIJI .....</b>	<b>35</b>
3.4.1. Statini .....	35
3.4.2. Psihoaktivni lijekovi .....	37
<b>3.5. LIPIDI I AGRESIVNO PONAŠANJE U SHIZOFRENIJI .....</b>	<b>39</b>
3.5.1. Važnost kolesterola .....	39
3.5.2. Kolesterol, lipoproteini i agresivno ponašanje u shizofreniji .....	41
3.5.3. Utjecaj dobi i spola na povezanost lipida i agresivnosti .....	48
<b>3.6. SEROTONIN KAO MEDIJATOR IZMEĐU LIPIDA I AGRESIVNOG PONAŠANJA U SHIZOFRENIJI.....</b>	<b>49</b>
3.6.1. Neurobiologija agresivnog ponašanja .....	49
3.6.2. Povezanost serotonina, lipida i agresivnog ponašanja .....	50
<b>3.7. POTENCIJALNI MARKERI AGRESIVNOG PONAŠANJA U SHIZOFRENIJI .....</b>	<b>54</b>
<b>4. RASPRAVA.....</b>	<b>57</b>
4.1. Metabolički sindrom-svojstvo same shizofrenije ili nuspojava liječenja antipsihoticima?.....	57
4.2. Praćenje metaboličkog sindroma u osoba oboljelih od shizofrenije .....	59
4.3. Oprečni rezultati različitih istraživanja.....	60
4.4. Preporuke za daljnja istraživanja na ovu temu .....	62
4.5. Osvrt na potencijalne markere agresivnosti.....	63
4.6. Uloga ljekarnika .....	64
<b>5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>66</b>
<b>6. LITERATURA .....</b>	<b>67</b>
<b>7. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA .....</b>	<b>76</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>78</b>

## 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Shizofrenija je teška duševna bolest koja sa svojim pozitivnim i negativnim simptomima utječe na percepciju, emocije i prosuđivanje oboljelih. Ne zna se točan uzrok shizofrenije, no sasvim je sigurno da nije samo jedan, već je riječ o višestrukim čimbenicima, kao i o složenoj interakciji gena i okoliša. Psihijatrijski pacijenti sa shizofrenijom su već samom prirodom bolesti pod povećanim rizikom za razvoj dislipidemije i pretilosti, dijelom zbog slabe i neadekvatne ishrane te sjedilačkog načina života, ali dijelom i kao nuspojava liječenja antipsihoticima. Metabolički sindrom je vrlo čest i ozbiljan komorbiditet uočen u shizofreniji. Točna povezanost ostaje kontroverzna, te se često pripisuje neželjenim učincima psihotropnih lijekova, poglavito atipičnim antipsihoticima.

Pacijenti koji boluju od shizofrenije imaju i veću tendenciju agresivnosti od opće populacije. Agresivno ponašanje bolesnika oboljelih od shizofrenije ima ozbiljne kliničke i društvene posljedice, te predstavlja veliki teret u njezi i liječenju takvih bolesnika. Bitno je agresivnost sagledati kao složeni rezultat međudjelovanja kliničkih, međuljudskih i socijalnih čimbenika. Postoji mnogo vrsta i oblika agresivnog ponašanja, ali još uvijek se ne zna što ih točno uzrokuje. Najjednostavnija je podjela agresivnosti na autoagresivnost (samoozljeđivanje, suicidalnost) i heteroagresivnost (agresivnost usmjerena prema drugima).

Lipidi sudjeluju u raznim fiziološkim funkcijama organizma. Esencijalne su sastavnice staničnih membrana, skladište metaboličke energije i vrlo bitne signalne molekule u staničnom metabolizmu. Stoga i ne čudi da je dislipidemija važan čimbenik u etiopatogenezi i kliničkoj slici shizofrenije.

U ovom preglednom radu prikazat će se složena problematika povezanosti lipida i agresivnog ponašanja u shizofreniji. Naime, dislipidemija u shizofreniji može biti posljedica primjene antipsihotika u liječenju bolesti, no isto tako može biti i etiološki vezana uz razvoj i kliničku sliku shizofrenije. Što se tiče dislipidemije kao nuspojave antipsihotika, usporedit će se se potencijal i mogući mehanizmi ovih lijekova za izazivanje metaboličkih nuspojava. Neizostavni pri spomenu dislipidemije su svakako i statini za koje se u zadnje vrijeme sve više vežu nuspojave poput agresivnosti, agitacije, nemira i sličnih učinaka na središnji živčani sustav. Napravit će se i pregled studija koje su se bavile ovom tematikom, sa posebnim naglaskom na ulogu kolesterola, ali i ostalih lipida te serotonina kao medijatora agresivnog ponašanja u shizofreniji.

## 1.1. SHIZOFRENIJA

Kao najpoznatija teška duševna bolest, shizofrenija sa svojim halucinacijama, deluzijama, poremećajima mišljenja i kognitivnim deficitima, utječe na osnovne ljudske procese percepcije, emocija i prosuđivanja. Heterogenost fenotipova shizofrenije i nedostatak patoloških lezija u mozgu poput onih u neurodegenerativnoj Alzheimerovoj ili Parkinsonovoj bolesti, utječu na spori napredak u otkrivanju etiologije bolesti. Shizofreniju nije moguće detektirati ni jednim postojećim dijagnostičkim laboratorijskim testom. Početak bolesti se obično javlja u drugoj ili trećoj dekadi života, iako može varirati od djetinjstva do odrasle dobi (1). Shizofrenija je neurorazvojna bolest, što znači da su strukturne i funkcionalne promjene u mozgu u nekih bolesnika prisutne već in utero, odnosno da nastaju tijekom razvoja, djetinjstva i adolescencije, ili oboje. Ona je genski poremećaj s visokom nasljednošću, pri čemu se ne radi samo o jednom genu, već o istodobnim rijetkim mutacijama i polimorfizmima na više gena, što dovodi do šarolike kliničke slike i tijeka bolesti (2).

Ne zna se točan uzrok shizofrenije, no sasvim je sigurno da nije samo jedan, već je riječ o višestrukim čimbenicima, kao i o složenoj interakciji gena i okoliša. Postoji niz različitih hipoteza o nastanku shizofrenije, no ni jedna u potpunosti ne objašnjava njezin nastanak, niti je prisutna i dokaziva u svakom bolesniku.

### 1.1.1. Epidemiologija shizofrenije

Diljem svijeta, prevalencija shizofrenije iznosi oko 1%. Učestalost u muškaraca i žena je podjednaka i relativno stalna u raznim kulturama. U Hrvatskoj je stopa incidencije shizofrenije konstantna i prosječno iznosi 0,21 na 1000 stanovnika i ne razlikuje se značajno obzirom na spol. Većina oboljelih od shizofrenije razboli se između 20. i 39. godine života, te se to doba naziva visokorizičnim razdobljem za shizofreniju. Muškarci se obično hospitaliziraju mlađi nego žene (3). Procjena je da u svijetu ima oko 24 milijuna ljudi oboljelih od shizofrenije, a u Hrvatskoj ih je oko 19 tisuća (4).

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, shizofrenija je u 2016. godini u Hrvatskoj bila drugi najčešći uzrok hospitalizacija zbog mentalnih poremećaja sa udjelom od 15,6%, dok je prema broju korištenih dana bolničkog liječenja zbog mentalnih poremećaja bila vodeća dijagnoza sa udjelom od 28,2% (5).

### 1.1.2. Dijagnoza shizofrenije

Dijagnoza shizofrenije postavlja se temeljem dogovorenih dijagnostičkih kriterija. Najpoznatiji su oni od strane Svjetske zdravstvene organizacije, 10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti MKB-10 i Američkog udruženja psihijatarata, 5. revizija Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje (Diagnostic and statistical manual of mental disorder) DSM-5. U većini europskih zemalja, pa tako i u Hrvatskoj se više koriste kriteriji MKB-10 (Tablica 1). Iako slični u važnim dijelovima, navedeni kriteriji nisu istovjetni, no ne očekuju se veće dijagnostičke različitosti. U kliničkom radu se često nailazi na atipičnu kliničku prezentaciju prvih psihotičnih poremećaja, što može biti posljedica komorbiditeta i zloupotrebe psihoaktivnih tvari. U tim slučajevima prednost treba dati dimenzionalnom pristupu, odnosno praćenju simptomatskog kontinuuma, ispred striktno kategorijskog pristupa navedenih dijagnostičkih kriterija. Prije dijagnosticiranja same shizofrenije, treba se uvjeriti da simptomi ne odgovaraju drugim psihičkim i/ili tjelesnim poremećajima koje je potrebno isključiti s obzirom da sama dijagnoza često stigmatizira ove bolesnike u društvu (7).

Tablica 1: MKB-10 dijagnostički kriteriji za shizofreniju (6)

<b>Za dijagnozu bolesti potreban je barem jedan od ovih simptoma koji je prisutan većinu vremena kroz minimalno jedan mjesec:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Nametanje ili oduzimanje misli, jeka misli</li><li>- Sumanutost kontrole tijela i pokreta tijela; akcija i senzacija</li><li>- Sumanuta percepcija</li><li>- Halucinatorni glasovi koji raspravljaju o bolesniku; mogu i dolaziti iz nekog dijela bolesnikova tijela</li><li>- Trajne bizarne ili kulturološki neprimjerene sumanutosti (deluzije)</li></ul>
<b>Za dijagnozu bolesti potrebna su barem dva prisutna simptoma većinu vremena kroz minimalno jedan mjesec:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Trajne svakodnevne halucinacije udružene sa sumanutostima</li><li>- Irelevantan i dezorganizirani govor</li><li>- Katatono ponašanje – izražena ukočenost ili pak uzbuđenost</li><li>- Negativni simptomi poput apatije, osjećajne zaravnjenosti i neadekvatnog emocionalnog odgovora</li></ul>

Klasifikacija MKB-10 razlikuje i sljedeće podtipove shizofrenije: paranoidna, hebefrena, katatona, nediferencirana, postshizofrena, rezidualna, shizofrenija simpleks, ostala i nespecificirana shizofrenija (8).

Paranoidna shizofrenija (F20.0) je najčešća i pojavljuje se uglavnom u kasnim 20. i ranim 30. godinama života. Obilježena je trajnom paranoidnom sumanutošću. Paranoidni sindrom koji čine ideje odnosa, nepovjerenja i proganjanja je neobičan, fantastičan i očito sumanut.

Hebefrena shizofrenija (F20.1) se pojavljuje najranije, obično između 15. i 25. godine života. Počinje naglim afektivnim promjenama uz sumanute misli i halucinacije uz neadekvatno raspoloženje i dezorganizirano mišljenje. Slijedi socijalna izolacija i veća izraženost negativnih simptoma. Prognoza je vrlo nepovoljna.

Katatona shizofrenija (F20.2) je najrjeđi podtip bolesti koji se i najbrže hospitalizira. Izraženi su psihomotorni poremećaji sa simptomima od stupora, hiperkinezije i katatone uzbuđenosti do stereotipije, voštane savitljivosti i negativizma.

Nediferencirana shizofrenija (F20.3) se naziva i atipična jer ima različite simptome koji ne zadovoljavaju kriterije ni za jedan drugi oblik ili ima obilježja više podtipova shizofrenije.

Postshizofrena shizofrenija (F20.4) ima trajno prisutne simptome, ali oni nisu naglašeni. Na nju se nastavlja različito duga depresivna epizoda.

Rezidualna shizofrenija (F20.5) je kronična forma bez sumanutosti, halucinacija i dezorganiziranog ponašanja. Uočavaju se ireverzibilni negativni simptomi.

Shizofrenija simpleks (F20.6) je jednostavne forme te se razvija postupno i lagano. Prevladavaju negativni simptomi i socijalno nefunkcioniranje te bezvoljnost, ali bez depresije. Osoba se izolira iz društva i prestaje voditi brigu o sebi (4).

### 1.1.3. Simptomi shizofrenije

Simptomi shizofrenije najčešće se dijele u dvije glavne kategorije, odnosno na pozitivne i negativne simptome. Pri tome su pozitivni simptomi povezani s pojačanom neuralnom aktivnošću, dok su negativni povezani s odumiranjem neurona i slabijom neuralnom aktivnošću (9). No, simptomi shizofrenije mogu se sagledati i kroz sveukupno pet dimenzija, gdje se uz pozitivne i negativne simptome, navode još i kognitivni, agresivni i afektivni simptomi.

Pozitivni simptomi obuhvaćaju: halucinacije, sumanutosti, smetnje govora i komunikacije, dezorganiziran govor i dezorganizirano ponašanje, katatoniju i agitaciju (Tablica 2). Ovi su simptomi zbog svoje dramatičnosti često izrazito naglašeni, a mogu se javiti naglo i znatno psihotično određuju bolesnikov doživljaj stvarnosti. Uspješno se liječe farmakoterapijskim mjerama (10).

Tablica 2: Pozitivni simptomi shizofrenije (6, 10)

Halucinacije	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obmane osjetila kod kojih nema stvarnog podražaja</li> <li>- Slušne, vidne, njušne, okusne, dodirne</li> <li>- Slušne su najčešće i radi se o glasovima koje čuje samo bolesnik</li> </ul>
Sumanutosti (deluzije)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pogrešna vjerovanja, zablude nastale na nestvarnoj podlozi</li> <li>- Ne mogu se ispraviti i razuvjeriti, iako su nesukladna bolesnikovom obrazovanju i kulturnim značajkama</li> </ul>
Poremećaj mišljenja	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Misli teku nepovezano, bez reda, logike i međusobne veze</li> <li>- Dezorganizirano mišljenje uz nesuvisli govor</li> </ul>
Katatonija; agitacija	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Psihomotorne smetnje</li> <li>- Od potpune ukočenosti do jakog uzbuđenja s psihomotornim nemirom</li> </ul>

Negativni simptomi obuhvaćaju: osjećajnu zaravnjenost, alogiju, avoliciju, anhedoniju (Tablica 3). Utječu na bolesnikove kapacitete za ostvarivanje društvenih veza, mogućnost samostalnog i neovisnog življenja, održavanja međuljudskih odnosa, a time i na mogućnost za normalno učenje i rad. Zato su ovi simptomi povezani s lošijim ishodom bolesti i lošijom sveukupnom kvalitetom života. Za razliku od učinka na pozitivne simptome, suvremena farmakoterapija nije pronašla rješenje za smanjenje odnosno uklanjanje negativnih simptoma. Bitno je razlikovati primarne negativne simptome od sekundarnih koji mogu biti posljedica pozitivnih simptoma bolesti (npr. povlačenje iz društva), odgovora na terapiju antipsihoticima (npr. bradikinezija) i izostanka socijalne potpore (npr. bolesnik živi u svom izoliranom svijetu) (4).

Tablica 3: Negativni simptomi shizofrenije (4)

Osjećajna zaravnjenost	- Nedostatak izražajnosti, smanjeno iskazivanje osjećaja
Alogija	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Smanjenja fluentnost i produktivnost mišljenja i govora</li> <li>- Kratki odgovori na pitanja</li> </ul>
Avolicija	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Smanjenje motivacije i postizanja željenih ciljeva</li> <li>- Slabije zanimanje za rad i društvene aktivnosti</li> </ul>
Anhedonija	- Smanjena mogućnost osjećaja zadovoljstva

Kognitivni simptomi obuhvaćaju: poremećaj misli, pozornosti i pamćenja, nekoherentan govor, neologizme (novostvorene riječi). Često se preklapaju s negativnim i afektivnim simptomima. Vjerojatno su ovi simptomi najodgovorniji za poremećeno funkcioniranje bolesnika u svakodnevnom životu jer dovode do privremene ili trajne ometenosti mentalnih procesa. Smatra se da novija generacija antipsihotika može pomoći u očuvanju kognitivnih kapaciteta bolesnika (10).

Agresivni simptomi obuhvaćaju: hostilnost, verbalnu i fizičku agresivnost, autodestruktivno ponašanje (suicidalnost, sklonost oštećivanju imovine, impulzivnost, seksualno nepredvidivo reagiranje) i često se mogu preklapati s pozitivnim simptomima (10).

Afektivni simptomi obuhvaćaju: depresivno raspoloženje, anksioznost, osjećaj krivnje, napetost, iritabilnost, zabrinutost. Iako su često prisutni u shizofreniji, navedeni simptomi mogu ukazivati i na postojanje drugih paralelnih bolesti i poremećaja (10).

#### 1.1.4. Tijek shizofrenije

Shizofrenija je najčešće kroničnog tijeka. Težina same bolesti određuje prognostički ishod, dok on ovisi o simptomima bolesti i o nizu različitih čimbenika vezanih uz bolesnika i njegovu obitelj. Najčešće se upotrebljava podjela shizofrenije na: premorbidnu, prodromalnu, akutnu i kroničnu fazu bolesti. Tijek ovih promjena dokazuje da je shizofrenija neurorazvojna bolest u kojoj dolazi do promjena u neuroplastičnosti mozga (11).

Premorbidna ili asimptomatska faza bolesti označava razdoblje od rođenja do pojave prodromalne faze bolesti najčešće u adolescenciji. Očuvani su funkcionalni kapaciteti te u ovoj fazi nema jasnih pokazatelja koji bi nedvojbeno povrdili kasniji nastanak shizofrenije. Ipak, studije su potvrdile postojanje kognitivnih i negativnih simptoma koji mogu utjecati na funkcioniranje djece u školi i socijalnu integraciju sa vršnjacima, što se može očitovati u fizičkoj i socijalnoj anhedoniji, smanjenom kontaktu sa drugom djecom i socijalnom anksioznošću. Studije su potvrdile i postojanje tzv. mekih neuroloških znakova poput pomanjkanja pažnje i slabijeg procesuiranja informacija, te lošije motoričke koordinacije i snalaženja u ranom djetinjstvu (11).

Prodromalna faza najčešće se javlja u doba adolescencije ili u ranim dvadesetim godinama. U ovoj fazi daju se naslutiti početni psihotični simptomi te negativni, neurokognitivni i socijalni kognitivni simptomi. Prevladava depresivno raspoloženje, a javljaju se i drugi oblici poremećaja u ponašanju. U ranoj prodromalnoj fazi bolesnik još uvijek može razlučiti što je stvarnost, a što plod ideja i maštanja, dok se u kasnoj prodromalnoj fazi gubi ta sposobnost razlučivanja. Također je početkom ove faze uočeno lošije funkcioniranje u školi i društvu koje se još više pogoršava kako bolest napreduje uključujući povlačenje u društvu, izolaciju, izostanak iz škole te izbjegavanje socijalnih interakcija. Prodromalna faza prethodi psihotičnoj fazi bolesti, a prijelaz je obično nagao i traje od nekoliko dana do nekoliko tjedana (11).

Akutna faza shizofrenije karakterizirana je dugoročnim gubitkom razlučivanja između stvarnosti i misli koje su plod mašte ili halucinacija. Ozbiljno je oštećeno socijalno i kognitivno funkcioniranje, a često dolazi i do hospitalizacije. Ovu fazu obilježava naglo pojavljivanje pozitivnih simptoma shizofrenije, odnosno sumanutosti, halucinacije, dezorganizirano ponašanje, mišljenje i govor te anksioznost, što daje jasnu kliničku sliku shizofrenije (4).

Kronična faza je razdoblje nakon završetka akutne faze. Katkada se javlja nakon prve akutne faze, a ponekad i nakon više godina pogoršanja i poboljšanja bolesti. Karakterizirana je poremećajem funkcioniranja, trajnim afektivnim promjenama i kognitivnom deterioracijom (4).

Treba naglasiti da tijek shizofrenije nije jedan i jedinstven. Prognostički ishod shizofrenije ovisi o obiteljskom doživljaju same bolesti, premorbidnom funkcioniranju, dobi početka bolesti, podvrsti shizofrenije, odgovoru na farmakoterapiju i mnogim drugim čimbenicima. Najveći dio bolesnika ima kronični tijek u kojem se izmjenjuju faze poboljšanja bolesti, tzv. remisije.

#### 1.1.5. Liječenje shizofrenije

Shizofrenija je temeljna indikacija za primjenu antipsihotika, no oni se rabe i u liječenju bipolarnog poremećaja, psihotične depresije i depresije rezistentne na liječenje. Antipsihotici su otkriveni prije više od 60 godina i to otkrićem da je klorpromazin učinkovit u smanjenju pozitivnih simptoma shizofrenije. Također treba napomenuti da oni ne liječe bolest, već simptome bolesti poput agitacije, agresivnosti, sumanutosti, halucinacija, psihomotornog nemira i socijalnog povlačenja (12).

Antipsihotici se mogu klasificirati na mnogo načina, primjerice po vremenu pronalaska, kemijskoj strukturi ili mehanizmu djelovanja, no ni jedna klasifikacija nije u potpunosti zadovoljavajuća zbog izrazite heterogenosti antipsihotika.

Antipsihotike možemo podijeliti na starije (prva generacija, tipični) i novije (druga i treća generacija, atipični). Temeljni mehanizam je antagonističko djelovanje na postsinaptičke dopaminske receptore (prve i druge generacije) ili parcijalno postsinaptičko dopaminsko agonističko/antagonističko djelovanje (treća generacija). Osim na dopaminske receptore, antipsihotici prve generacije djeluju i na histaminske i muskarinske receptore. Antipsihotici druge generacije djeluju i na postsinaptičke serotoninske receptore, dok su oni treće generacije parcijalni dopaminski agonisti/antagonisti (7).

Prva generacija antipsihotika uključuje: levomepromazin, klorpromazin, perazin, promazin, flufenazin, haloperidol i zuklopentiksol. Zajedničko im je da uzrokuju akutna i kronična



neurološka stanja, odnosno ekstrapiramidalne nuspojave poput tremora, ukočenosti, distonije i diskinezije (13, 14).

Druga generacija antipsihotika uključuje: klozapin, olanzapin, kvetiapin, asenapin, zotepin, risperidon, paliperidon, ziprasidon, lurasidon, iloperidon i sertindol. Ova generacija razvijena je s namjerom smanjenja neželjenih neuroloških nuspojava i to se postiže dodatnom blokadom serotoninskih 5-HT<sub>2A</sub> receptora. Ipak, ovi antipsihotici pokazuju veći rizik za razvoj metaboličkog sindroma, odnosno pretilosti, hiperlipidemije i dijabetesa tipa 2 (13, 14).

Treća generacija antipsihotika uključuje aripiprazol i kariprazin (13, 14).

Iznimno je važno započeti farmakološko liječenje što je moguće prije jer se time povećava vjerojatnost povoljnog ishoda bolesti. U različitim fazama bolesti i ovisno o kliničkoj slici te odgovoru na prijašnju terapiju odlučuje se za određeni antipsihotik temeljem njegova mehanizma djelovanja i čimbenika rizika svakog pojedinog pacijenta za razvoj očekivanih nuspojava. Antipsihotici novije generacije su terapija prvog izbora radi šireg spektra djelovanja i bolje podnošljivosti, a time i većeg stupnja adherencije. Liječenje treba početi nižim dozama koje se polako podižu prema principu „start low-go slow“ (7, 15). Iako antipsihotici načelno smanjuju pozitivne simptome shizofrenije, slaba adherencija i nedostatak utjecaja na negativne simptome dovode do toga da većina oboljelih od shizofrenije ostaje radno nesposobna i zahtijeva kućnu njegu do kraja života. Jedino se klozapin pokazao značajno učinkovitijim u usporedbi sa ostalim antipsihoticima te je pokazao svoje djelovanje i u smanjenju negativnih simptoma i agresivnosti, no primjenjuje se kao druga linija liječenja, odnosno kada se utvrdi rezistencija na ostale dosad primijenjene antipsihotike i to zbog opasnosti od nastanka teške nuspojave, agranulocitoze (1).

Postoje i druge biologijske metode liječenja, poput elektrokonvulzivne terapije, neuroregenerativne, neuromodulatorne i druge terapije te nezaobilazni socioterapijski i psihoterapijski pristup i psihoedukacija (4).

## 1.2. AGRESIVNO PONAŠANJE U SHIZOFRENIJI

Pacijenti koji boluju od shizofrenije imaju veću tendenciju agresivnosti od opće populacije. Iako većina pacijenata sa shizofrenijom nisu nasilni, ipak neki pojedinci pokazuju znakove perzistentne agresivnosti. To najviše pogađa članove njihove obitelji i zdravstveno osoblje

uključeno u liječenje, čime se znatno otežava skrb za ovakvog bolesnika. Mnogi sociodemografski čimbenici i kliničke manifestacije poput muškog spola, ranog početka bolesti, psihotičnih simptoma i zlouporabe alkohola i droga te neadherencija prema propisanoj terapiji povezani su s agresivnim ponašanjem u shizofreniji (16).

### 1.2.1. Uzroci agresivnog ponašanja u shizofreniji

Uzroci koji mogu dovesti do agresivnosti u shizofreniji su i više nego heterogeni. Bitno je agresivnost sagledati kao složeni rezultat međudjelovanja kliničkih, međuljudskih i socijalnih čimbenika. Najčešće je intenzivniji doživljaj pozitivnih simptoma shizofrenije povezan s agresivnim ponašanjem, kao i premorbidni razvojni događaji poput problematičnog ponašanja u dječjoj dobi, komplicirane trenutne socijalne situacije te suživota sa članovima obitelji jer se time povećava šansa za iskazivanjem agresivnosti. Ipak, deluzije su često povezane sa kroničnim psihotičnim stanjima koje prati i povlačenje iz društva te sve manje i rjeđe socijalne interakcije. Time oboljeli od shizofrenije imaju manje šanse i volje da sudjeluju u interpersonalnim interakcijama koje bi mogle dovesti do iskazivanja agresivnog ponašanja. Dakle, agresivnost se ne može jednostavno pripisati učinku pozitivnih ili negativnih simptoma shizofrenije, već je bitan međusobni odnos ovih simptoma koji bi ovisno o intenzitetu pojedinih simptoma mogao prevagnuti u korist veće ili manje pojavnosti agresivnog ponašanja. U svakom slučaju, uzroke manjih oblika agresivnosti odnosno nasilja treba tražiti u čestoj zlouporabi alkohola i psihoaktivnih tvari te u složenim socijalnim interakcijama, dok su uzroci težih oblika agresivnosti izraženiji pozitivni psihotični simptomi, problematično odrastanje i viktimizacija (17).

Dakle, agresivnost u shizofreniji može potjecati od barem dva različita puta. Prvi uključuje premorbidna stanja i antisocijalno ponašanje, dok je drugi povezan sa akutnom psihopatologijom shizofrenije (18). Neki čak smatraju da postoji zajednička neurobiološka odrednica svih oblika oblika agresivnosti (19).

Postoji mnogo vrsta i oblika agresivnog ponašanja, ali još uvijek se ne zna što ih točno uzrokuje. Sigurno je samo da različiti oblici nasilnog ponašanja imaju različite implikacije u terapiji samog pacijenta. Niže su opisani različite etiološke subgrupe nasilnog ponašanja:

1. Agresivno ponašanje izravno povezano sa pozitivnim simptomima shizofrenije. Naredbene halucinacije i deluzije su najčešće izvori ovakve vrste nasilnog ponašanja, koja je i najčešći takav oblik u shizofreniji. Ipak, samo 20% napada koje počine

hospitalizirani pacijenti sa psihozama se može izravno pripisati pozitivnim simptomima.

2. Impulzivna agresivnost. Motorička impulzivnost je u pozitivnoj korelaciji sa ugroženosti integriteta bijele tvari u regiji koja sadrži fronto-temporo-limbički sustav. Slaba kontrola impulsa predviđa razvoj agresivnog ponašanja. Impulzivna agresivnost koja se viđa u pacijenata oboljelih od shizofrenije je karakterizirana nedostatkom planiranja, odnosno pravog motiva koji bi objasnio takav incident. Ponekad ovi pacijenti pokazuju i žaljenje zbog počinjenih djela. Čini se da je slaba kontrola impulsa prije posljedica same shizofrenije, nego komorbiditeta nekih drugih poremećaja.
3. Agresivnost koja proizlazi iz komorbiditeta sa psihopatijama (poremećajima osobnosti). Psihopatija je definirana kao povezanost između afektivnih i interpersonalnih osobina poput egocentričnosti, obmana, plitkih afekata, manipulacija, sebičnosti, te nedostatkom empatije, osjećaja krivnje ili žaljenja. Psihopatija može koegzistirati sa shizofrenijom (20).

#### 1.2.2. Klasifikacija agresivnog ponašanja u shizofreniji

Definicija agresivnosti, odnosno nasilnog ponašanja uključuje fizičku agresivnost prema drugima, agresivnost prema predmetima, agresivnost prema samome sebi i verbalnu agresivnost (21).

Agresivnost se može klasificirati na razne načine, primjerice prema cilju agresivnosti (usmjerena prema sebi ili drugima), načinu agresivnosti (fizička ili verbalna, izravna ili neizravna) ili prema uzroku agresivnosti. No, možda je najznačajnija klasifikacija agresivnosti ona koja razlikuje agresivnost s predumišljajem od impulzivne agresivnosti.

Agresivnost s predumišljajem predstavlja planirano ponašanje koje obično nije povezano sa frustracijom ili odgovorom na trenutnu prijetnju. Uobičajeno je za ovu vrstu agresivnosti koristiti i nazive: instrumentalna, proaktivna, predatorska. Agresivnost s predumišljajem se planira vrlo precizno.

Nasuprot tome, impulzivna agresivnost se odlikuje uzbuđenjem zbog provokacije povezane s negativnim emocijama poput ljutnje i straha. Ovakva agresivnost predstavlja odgovor organizma na doživljeni stres. Uobičajeni nazivi za ovu vrstu agresivnosti su: reaktivna, afektivna, hostile agresivnost. Ona postaje patološka kada je agresivni odgovor pretjerana reakcija na emocionalne okidače, koja nadilazi obrambene okvire. Impulzivna agresivnost ima nizak prag aktivacije motoričkog agresivnog odgovora na izvanjske utjecaje i to bez

promišljanja o štetnim posljedicama takvog ponašanja. Obiteljske studije i studije na blizancima sugeriraju da je impulzivna agresivnost u velikoj mjeri nasljedna te da interakcija gena i okolišnih čimbenika ima veliki utjecaj u agresivnosti i antisocijalnom ponašanju (19).

### 1.2.3. Autoagresivnost i heteroagresivnost

U shizofreniji često koegzistiraju autoagresivnost i heteroagresivnost, iako se ne pojavljuju u svih oboljelih od shizofrenije. Autoagresivnost se može ispoljiti kao samoozljeđivanje i kao suicidalno ponašanje. Samoozljeđivanje u bolesnika oboljelih od shizofrenije je najčešće sporadično i nastaje kao posljedica naredbenih halucinacija ili deluzija, pri čemu oboljeli imaju dojam da samoozljeđivanjem, odnosno direktnom namjerom povređivanja vlastitog dijela tijela, rade nešto razumno i nemaju namjeru usmrćivanja. Samoozljeđivanje može uključivati autokastraciju, autoamputaciju prstiju i drugih ekstremiteta, autokanibalizam, pa čak i autooperiranje (22), ipak u kliničkoj praksi se najčešće susreće rezanje po koži zapešća, ruku i nogu pomoću žileta, noža ili razbijenog stakla (23). Samoozljeđivanje je otprilike tri puta češće u žena, a pedeset puta češće u psihijatrijskih bolesnika nego u općoj populaciji (23).

Suicidalno ponašanje u shizofreniji može biti povezano sa karakterističnim kliničkim simptomima shizofrenije poput halucinacija i deluzija, osim sa impulzivnosti i depresivnim raspoloženjem. Pozitivni i negativni simptomi, depresija, zloupotreba droga i gubitak podrške iz okoline, svi skupa povećavaju rizik suicidalnog ponašanja u shizofreniji, ali samo kada je temeljni problem ranjivost prema nasilju usmjerenom prema samome sebi (24). Samoubojstvo je glavni uzrok preuranjene smrti pacijenata sa shizofrenijom. Ono je nekoliko puta češće u pacijenata oboljelih od shizofrenije, nego u općoj populaciji. Kliničari nastoje identificirati one koji su u najvećem riziku za suicid, a svakako su u najvećem riziku upravo oni koji već iza sebe imaju neuspjeli pokušaj suicida (25).

Heteroagresivnost podrazumijeva da je agresivnost koju oboljeli iskazuje usmjerena prema drugima, a ona u shizofreniji najčešće ne dovodi do većih ozljeđivanja druge osobe. Ipak, jednim je od najčešćih razloga rehospitalizacije bolesnika oboljelih od shizofrenije, a vrlo vjerojatno je povezana i sa duljom hospitalizacijom jer su ovakvi bolesnici često neadherentni prema propisanoj terapiji (26).

Najbolja prevencija ovih vrsta agresivnosti je tretman koji uključuje biopsihosocijalni pristup na temelju individualnih obilježja bolesnika i bolesti (4).

#### 1.2.4. Liječenje agresivnog ponašanja u shizofreniji

Agresivno ponašanje u shizofreniji se liječi antipsihoticima. Novi atipični antipsihotici farmakološki se razlikuju od antipsihotika starije generacije u svom manjem afinitetu za dopaminske D2 receptore i većem afinitetu za serotoninske i noradrenalinske receptore. Upravo su serotoninski i noradrenalinski receptori uključeni u patofiziologiju agresivnog ponašanja. Deficijencija ili disregulacija serotonina je povezana sa nasiljem. Lijekovi koji blokiraju serotoninske 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>2</sub> receptore imaju selektivni antiagresivni učinak. Dok atipični antipsihotici djeluju kao antagonisti serotonina i uzrokuju trenutačno smanjenje raspoloživosti serotonina, postoje dokazi da dugotrajnom primjenom uzrokuju promjene u veznim mjestima serotonina koje su kvalitativno i kvantitativno slične promjenama koje uzrokuju serotoninski agonisti (27).

Klozapin u psihijatrijskih pacijenata pokazuje specifični antiagresivni učinak neovisan o antipsihotičkom ili sedativnom učinku. Klozapin je superiorniji od olanzapina, a olanzapin je superiorniji od haloperidola u smanjenju agresivnosti. Pri tome se antiagresivni učinak ne može pripisati sedativnom djelovanju ovih antipsihotika, jer su sva tri pokazala sličan stupanj sedacije. Moguće je da je antiagresivni učinak atipičnih antipsihotika bolji od učinka tipičnih antipsihotika, jer on dovodi do normalizacije serotoninske funkcije (27). Za bolesnike koji u anamnezi imaju suicidalno i agresivno ponašanje, terapija održavanja antipsihoticima treba trajati i dulje od pet godina. Također se u terapiju mogu dodati i antikonvulzivi (valproat, lamotrigin, karbamazepin), te litij kao stabilizator raspoloženja (20).

### 1.3. LIPIDI

Lipidi su skupina raznolikih kemijskih spojeva kojima je jedino zajedničko da su netopljivi u vodi, a topljivi u nepolarnim organskim otapalima. Izvor su energije, stvaraju energijsku pričuvu, glavni su sastojci staničnih membrana i vrlo značajni u staničnoj signalizaciji kao steroidni hormoni ili glasničke molekule.

#### 1.3.1. Klasifikacija lipida

Postoji više klasifikacija lipida, no možda je najjednostavnija podjela na jednostavne (trigliceridi, voskovi) i složene lipide (fosfolipidi, glikolipidi, neosapunjive tvari).

Trigliceridi (triacilgliceroli, neutralni lipidi) su esteri alkohola glicerola i masnih kiselina koje mogu biti zasićene i jednostruko ili višestruko nezasićene. Upravo su višestruko nezasićene masne kiseline poput linolne, linolenske i arahidonske kiseline esencijalne za organizam i

moraju se unositi hranom jer ih organizam ne može sam sintetizirati. Trigliceridi su energijski najbogatiji prirodni spojevi i služe kao energijska rezerva te se pohranjuju u masnom tkivu.

Voskovi su jednostavni lipidi koji umjesto alkohola glicerola imaju neki alkohol veće molekularne mase, primjerice cetilni.

Fosfolipidi (fosfogliceridi) su složeni lipidi sastavljeni od alkohola glicerola koji je esterificiran dvjema masnim kiselinama, od kojih je barem jedna nezasićena, i fosfatne kiseline na koju se veže jedna dušikova baza (kolamin, kolin ili aminokiselina serin). Svi fosfolipidi imaju dva ugljikovodikova lanca koji predstavljaju nepolarni dio molekule, te polarni dio kojeg čini fosfatna skupina uz odgovarajuće supstituente. Fosfolipidi su sastavni dijelovi staničnih membrana, a njima su osobito bogate stanice središnjeg živčanog sustava. U krvi se transportiraju vezani u lipoproteinima, a njima su najbogatiji lipoproteini visoke gustoće ( $\alpha$ -lipoproteini).

Fosfolipidi koji ne sadržavaju dušikovu bazu zovu se inozitolfosfatidi. Oni umjesto alkohola glicerola imaju hidroaromatski alkohol inozitol, a najviše ih ima u mozgu.

Sfingomijelin je membranski lipid koji ne potječe iz glicerola, nego iz aminoalkohola sfingozina.

Glikolipidi su složeni lipidi građeni od alkohola sfingozina, masne kiseline i šećera galaktoze (rjeđe glukoze). Ovdje se ubrajaju cerebrozidi, sulfolipidi i gangliozidi.

Pod pojmom neosapunjive tvari ubrajamo sterole i steroide, steroidne vitamine i hormone, kolesterol i žučne kiseline. Svi su policikličke strukture te se kao lipidi otapaju u organskim otapalima, a metabolizam im je povezan s metabolizmom lipida. Unatoč sličnoj policikličkoj strukturi, svi su različitih fizioloških svojstava.

Fosfolipidi (fosfogliceridi, sfingolipidi), glikolipidi i steroli (kolesterol) su glavni strukturni elementi bioloških membrana i još se nazivaju membranski lipidi. Zajedničko im je da su to amfipatske molekule koje imaju hidrofilne i hidrofobne dijelove (28, 29).

### 1.3.2. Masne kiseline

Masne kiseline se sintetiziraju u citosolu jetrenih stanica te manjim dijelom u stanicama adipoznog tkiva. Glavni izvor ugljikovodika za sintezu su ugljikohidrati iz hrane te acetil koenzim A (acetil-CoA) nastao metabolizmom aminokiselina. Masne kiseline se razlažu procesom  $\beta$ -oksidacije koji se odvija u mitohondrijima. Većina lipida zahvaljuje svoju

hidrofobnost masnim kiselinama. Svojstva masnih kiselina i lipida u koje su one ugrađene u mnogome ovise o duljini lanca i stupnju nezasićenosti, pri čemu kratki lanci i nezasićenost pojačavaju fluidnost masnih kiselina i njihovih derivata. Gotovo sve masne kiseline u stanicama imaju parni broj ugljikovih atoma (najčešće 12-24) te mogu biti zasićene ili nezasićene.

Ukupne esterificirane masne kiseline su masne kiseline esterificirane u trigliceridima, fosfolipidima i kolesterol-esterima, te njihova koncentracija djelomično odražava i koncentraciju lipida u serumu. Neesterificirane (slobodne) masne kiseline nalaze se u krvi vezane na albumin. Iz masnog tkiva ulaze u cirkulaciju te se dalje transportiraju u jetru, gdje se iz njih sintetiziraju lipidi (28, 29).

### 1.3.3. Trigliceridi

Egzogeni trigliceridi su trigliceridi koji dolaze iz hrane, odnosno koji se resintetiziraju u crijevnim stanicama, dok endogeni trigliceridi nastaju u jetri i masnom tkivu. Određivanjem koncentracije triglicerida obuhvaćeni su i endogeni i egzogeni trigliceridi, no kako se te analize rade samo ako je pacijent prethodno bio 12 sati natašte, to u pravilu u cirkulaciji više ne bi smjelo biti egzogenih triglicerida. Preporučene su vrijednosti za trigliceride u serumu do 1,7 mmol/L, a koncentracija im ovisi o životnoj dobi i načinu prehrane (28).

### 1.3.4. Fosfolipidi

Fosfolipidi se sintetiziraju u jetri. Nejednako su raspodijeljeni u krvi, odnosno u plazmi čine jednu trećinu ukupnih lipida, dok je veći dio fosfolipida u eritrocitima i leukocitima. U plazmi je otprilike polovica fosfolipida u obliku lecitina. Serum zdravih osoba sadržava 2,3-4,0 mmol/L fosfolipida, a njihova koncentracija korelira s koncentracijom kolesterola (28).

### 1.3.5. Kolesterol

Kolesterol ljudi uzimaju hranom, no on se i stvara u organizmu. Biosinteza kolesterola se najvećim dijelom odvija u jetri, a nešto manje i u nadbubrežnoj žlijezdi, crijevnoj stijenci, stijenci aorte i u reproduktivnim organima. Polazna molekula za sintezu je acetyl-CoA, a ključni intermedijar u sintezi je mevalonska kiselina koja nastaje redukcijom  $\beta$ -hidroksi- $\beta$ -metilglutarne kiseline. Taj proces katalizira mikrosomski enzim  $\beta$ -hidroksi- $\beta$ -metilglutaril-CoA reduktaza (HMG-CoA reduktaza). Stvoreni kolesterol prelazi u krv, gdje se prenosi vezan u lipoproteinima. Oko trećine kolesterola iz cirkulacije uklanja se putem jetre, gdje se hidroksilira na C-7 atomu i prelazi u žučne kiseline. Iz kolesterola nastaju i steroidni hormoni u organizmu. U cirkulaciji se 60-80% kolesterola nalazi esterificirano, a i vezan je u lipoproteinima, poglavito

u  $\beta$ -lipoproteinima. Koncentracija kolesterola u serumu se s godinama povećava, a nakon 60. godine opet lagano pada. Preporučene vrijednosti za ukupni kolesterol u serumu kod odraslih osoba su do 5 mmol/L, a u djece do 4,7 mmol/L. Hiperkolesterolemija se uspješno liječi statinima koji inhibiraju HMG-CoA reduktazu, ključni enzim u sintezi kolesterola (28, 29).

### 1.3.6. Lipoproteini

Lipidi su u cirkulaciji vezani s proteinima u obliku hidrofilnih lipoproteina. S obzirom na to da su lipidi poput triglicerida i kolesterola sami po sebi netopljivi u vodi, hidrofilni lipoproteini su pogodan transportni oblik lipida u krvi i limfi. To su sferične čestice nastale povezivanjem nepolarnih lipida (npr. triglicerida i kolesterol-estera) s polarnim lipidima (npr. kolesterol, fosfolipidi) i specifičnim proteinima, tzv. apolipoproteinima. Polarni lipidi poput fosfolipida i slobodnog kolesterola te apolipoproteini se nalaze na površini lipoproteina, dok hidrofobnu jezgru čine nepolarni lipidi poput kolesterola-estera i triglicerida. Molekule lipida i proteina su međusobno povezane slabim vezama što dopušta izmjenu lipida između pojedinih lipoproteina te interakciju lipoproteina sa raznim stanicama. Lipoproteini imaju ključnu ulogu u apsorpciji i prijenosu egzogenih lipida, u prijenosu lipida iz jetre u periferna tkiva te u prijenosu iz perifernih tkiva u jetru i crijeva. Sekundarna funkcija je prijenos stranih toksičnih hidrofobnih i amfipatskih molekula poput bakterijskih endotoksina.

Glavne čestice serumskih lipoproteina su: hilomikroni, lipoproteini vrlo niske gustoće (VLDL, engl. very low density lipoproteins), lipoproteini niske gustoće (LDL, engl. low density lipoproteins), lipoproteini srednje gustoće (IDL, engl. intermediate density lipoproteins) i lipoproteini visoke gustoće (HDL, engl. high density lipoproteins) (28, 29).

### 1.3.7. Metabolizam lipoproteina

Pojedini lipoproteini prelaze jedni u druge i u tim procesima dolazi do promjena i međusobnih izmjena njihovih sastojaka. Radi se o kaskadnim reakcijama gdje razlikujemo dva glavna puta metabolizma lipoproteina: egzogeni i endogeni.

#### *Egzogeni put metabolizma lipoproteina*

Trigliceridi iz hrane se pod utjecajem želučane i pankreasne lipaze razgrađuju na monogliceride i slobodne masne kiseline, dok se kolesterol esteri iz hrane na taj način deesterificiraju. Potom se slobodni kolesterol, monogliceridi i slobodne masne kiseline otapaju pomoću žučnih kiselina i dopremaju do crijevnih resica. Nakon apsorpcije u enterocite, ponovno se spajaju trigliceridi



i zajedno s kolesterolom ugrađuju u hilomikrone. To su najveće lipoproteinske čestice nastale u tankom crijevu odakle prenose egzogene lipide iz hrane putem limfe u krvotok, a iz krvotoka u jetru i periferna tkiva. Uglavnom sadrže trigliceride, te malo kolesterola i fosfolipida. Ostatni hilomikroni su manje čestice gustoće VLDL-a koje nastaju u perifernim tkivima hidrolizom triglicerida, te su za razliku od hilomikrona bogatije kolesterolom i time imaju svojstvo pro-aterogenosti. Ulaze u jetru i tako se uklanjaju iz organizma. Važnost egzogenog puta leži u dopremi masnih kiselina perifernim tkivima poput mišića i masnog tkiva, koje se onda koriste za iskorištavanje i pohranu energije. Kolesterol se doprema u jetru gdje se može iskoristiti za formaciju VLDL ili žučnih kiselina (28, 30).

#### *Endogeni put metabolizma lipida*

Endogene trigliceride i kolesterol iz jetre u periferna tkiva krvotokom prenose lipoproteini sintetizirani upravo u jetri. VLDL čestice nastaju u jetri i bogate su trigliceridima koje endotelna lipoprotein lipaza (LPL) razgrađuje na slobodne masne kiseline i glicerol te ih prenose u periferna tkiva i predaju ih masnom tkivu te tako postaju IDL čestice. One dakle nastaju u mišićima i masnom tkivu uklanjanjem triglicerida sa VLDL čestica, odnosno djelovanjem LPL na VLDL i hilomikrone, čime one postaju bogate kolesterolom, a samim time i pro-aterogene. VLDL i IDL čestice se dalje metaboliziraju u jetri. Preostali trigliceridi u IDL česticama se hidroliziraju putem jetrene lipaze te tako nastaju LDL čestice koje su još bogatije kolesterolom čime zapravo LDL čestice nose većinu kolesterola koji se nalazi u cirkulaciji. One prenose kolesterol iz jetre u periferna tkiva, te se razgrađuju u jetri. HDL čestice nastaju u jetri i služe za transport kolesterola iz perifernih tkiva u jetru, te tako pomažu izlučivanju kolesterola iz organizma zbog čega imaju svojstvo anti-aterogenosti. Ove čestice su bogate kolesterolom i fosfolipidima (28, 30).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Agresivno ponašanje bolesnika oboljelih od shizofrenije često je razlog hospitalizacije i ometa socijalnu integraciju. Ono je rezultat serotoninske hipofunkcije u mozgu, a upravo su lipidi ključni u funkcioniranju središnjeg živčanog sustava izgrađujući membrane neurona i sudjelujući u neurotransmisiji. Dugo se agresivnost povezuje sa sniženim razinama kolesterola, no ima i onih koji tu povezanost opovrgavaju. Hipoteza o povezanosti lipida, serotonina i agresivnosti ima svojih prednosti, ali i nedostataka.

Cilj ovog rada je provesti detaljan pregled dosadašnjih relevantnih studija i istraživanja iz problematike povezanosti lipida i agresivnog ponašanja u shizofreniji, te kritički razmotriti njihove rezultate.

Očekivani doprinos je objedinjavanje istraživanja o povezanosti lipida i agresivnog ponašanja u shizofreniji u pregledni rad koji naglašava važnost razumijevanja složene etiologije agresivnog ponašanja bolesnika oboljelih od shizofrenije te pobliže objašnjava koja se točno problematika povezana sa lipidima krije u pojavi autoagresivnosti i heteroagresivnosti u shizofreniji. Ljekarnici se često u svom radu susreću sa populacijom agresivnih bolesnika oboljelih od shizofrenije, te ovaj rad može služiti boljem razumijevanju fenomena i etiologije agresivnosti u ovoj populaciji bolesnika. Time se poboljšava kvaliteta pristupa agresivnom bolesniku sa naglaskom na prevenciju neželjenih događaja te omogućavanje sigurne i učinkovite farmakoterapije u suradnji sa ostalim zdravstvenim i socijalnim djelatnicima.

### 3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Pretražena je relevantna znanstvena i stručna literatura, psihijatrijski dijagnostički priručnici, publikacije stručnih institucija, baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode te drugi raspoloživi izvori.

Ključne riječi za pretraživanje baze podataka (PubMed, ScienceDirect) uključivale su sljedeće pojmove: *aggressive behaviour, antipsychotics, cholesterol, dyslipidemia, lipids, serotonin, schizophrenia*.

Pregledom literature identificirani su mehanizmi koji objašnjavaju povezanost lipida i agresivnog ponašanja u shizofreniji. Kako je to vrlo složena i multifaktorijelna problematika, uočeni su i čimbenici koji u većoj ili manjoj mjeri utječu na ovu povezanost. Svoje mjesto u ovom preglednom radu dobile su i studije koje negiraju povezanost lipida i agresivnog ponašanja u shizofreniji, te je na njih napravljen kritički osvrt. Velikim dijelom istražena je i uloga serotonina u inhibiciji agresivnog ponašanja te način na koji lipidi mogu utjecati na serotoninsku funkciju u mozgu i time dovesti do eskalacije agresivnosti u shizofreniji.

#### 3.1. DISLIPIDEMIJA U PODLOZI SHIZOFRENIJE

Dislipidemija je jedan od najčešćih metaboličkih poremećaja uočenih u pacijenata koji boluju od shizofrenije, no moguće je da i pacijenti sa prvom epizodom neafektivne psihoze pokazuju subkliničku dislipidemiju što bi značilo da je ona u podlozi same shizofrenije. Ovo dovodi do zaključka da shizofrenija dijeli svoju genetsku pozadinu sa kardio-metaboličkim fenotipovima (31). Sve je više dokaza koji upućuju na to da je shizofrenija povezana s abnormalnim metabolizmom lipida.

##### 3.1.1. Dislipidemija u etiologiji shizofrenije

Shizofrenija je heterogena bolest multi-etiotogenetske prirode. Mnogo je iznesenih hipoteza kojima se pokušavaju objasniti patološki procesi u pogledu shizofrenijskog spektra psihoza. Molekularne promjene su povezane s narušenom neurotransmisijom, neravnotežom imunskog i oksidativnog sustava, kao i metaboličkim promjenama u središnjem i perifernom živčanom sustavu. Ono što podupire membransku hipotezu o shizofreniji je svakako to da su u moždanom tkivu kao i u periferiji, pronašli abnormalnosti koje ukazuju na promijenjen metabolizam i genetsku regulaciju bioaktivnih lipida.

Studija koju su nedavno proveli Leppik i suradnici bazirana je na promatranju glicerofosfolipida (GPL) i sfingolipida (SL) poput sfingomijelina (SM). Iz grupe glicerofosfolipida, najbitnija je subgrupa fosfatidilkolina (PC), jer su upravo oni najveće sastavnice bioloških membrana. Zaduženi su za aktivni membranski transport i mnoge enzimske procese, gradivni su elementi stanične membrane i bitni su za staničnu signalizaciju. Narušavanje njihovog metabolizma vodi do raznih bolesti sa različitim metaboličkim, neurološkim i psihijatrijskim posljedicama. U skladu s time, lipidi su izravno ili neizravno uključeni u patofiziologiju mnogih bolesti, uključujući kardiovaskularne, neuropsihijatrijske i metaboličke bolesti, te kronične upalne procese. Rezultati ove studije ukazuju da je prva epizoda psihoze u pacijenata koji još nisu započeli liječenje antipsihoticima značajno povezana sa smanjenom razinom specifičnog sfingomijelina (SMC20:2) i 16 pojedinačnih fosfatidilkolina, kao i sa povišenom razinom LysoPC-a-C20:4, u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu. Ovi rezultati sugeriraju da su složene abnormalnosti lipidnog profila specifično povezane sa prvom epizodom shizofrenije (32).

Promjene u razinama serumskih lipida nađene su kod kroničnih pacijenata koji su na terapiji antipsihoticima, kao i kod onih pacijenata koji imaju prvu epizodu psihoze i još ne primaju nikakve lijekove. To su ujedno i zaključci metaanalize koju su 2017. godine proveli Misiak i suradnici, a koja je obuhvaćala 19 studija. U njihovoj metaanalizi, nađeno je da su u skupini bolesnika oboljelih od shizofrenije u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu, bile povećane razine triglicerida, a smanjene razine ukupnog kolesterola, LDL- i HDL-kolesterola. Ovo upućuje na to da su u ranoj fazi shizofrenije prisutne specifične promjene lipidnog profila. One imaju anti-aterogeni učinak u pogledu sniženih razina ukupnog i LDL-kolesterola, ali i pro-aterogeni učinak u pogledu sniženih razina HDL-kolesterola i povišenih razina triglicerida, te se smatra da su ove promjene neovisne o utjecaju okolišnih čimbenika. Mehanizmi koji bi povezali središnje i periferne lipidne abnormalnosti, zasad ostaju nepoznati, no dokazi upućuju na to da povezanost svakako postoji (31).

Naravno, postoje i studije iz kojih proizlaze oprečni odnosno miješani rezultati o povezanosti promjena perifernih razina lipida i ranog tijeka shizofrenije. Wysokinski i suradnici utvrdili su da su povišene vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola, triglicerida i glukoze, te snižene vrijednosti HDL-kolesterola, prisutni u shizofreniji, bipolarnom i unipolarnom depresivnom poremećaju (33).

U svakom slučaju, sve je više dokaza koji idu u prilog tezi da su promjene u biosintezi lipida poput kolesterola, masnih kiselina, fosfolipida i sfingolipida povezane sa etiopatogenezom

shizofrenije. Moždani lipidi određuju lokalizaciju i funkciju proteina u staničnoj membrani neurona. Lipidi mogu biti i neurotransmiteri ili druge signalne molekule. Na sadržaj lipida u mozgu može se utjecati nutritivnim i okolišnim čimbenicima, kao i ponašanjem. Dokazi iz mnogih studija upućuju na to da lipidi imaju iznimno važnu ulogu za formiranje staničnih membrana i staničnu signalizaciju, stoga ne čudi da su uključeni u etiopatologiju depresije, bipolarnog poremećaja, shizofrenije i ovisnosti o opojnim drogama. Također je sve više dokaza da promijenjena razina polinezasićenih masnih kiselina (PUFA) u mozgu pridonosi patogenezi shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja (34).

Zanimljivo je da se generalno smatra da nadomjesti polinezasićenih masnih kiselina mogu imati blagotvorni učinak na poboljšanje lipidnog profila, dok sve više novijih studija daje oprečne ili miješane rezultate. Neki su autori čak povezali uzimanje  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6 polinezasićenih masnih kiselina sa psihotičnim simptomima pojedinaca, dok neki smatraju da suplementacija ovim masnim kiselinama može imati povoljan učinak na poboljšanje kliničkog ishoda u pojedinaca sa visokim rizikom za razvoj psihoze, odnosno u onih koji već imaju psihotične simptome (31).

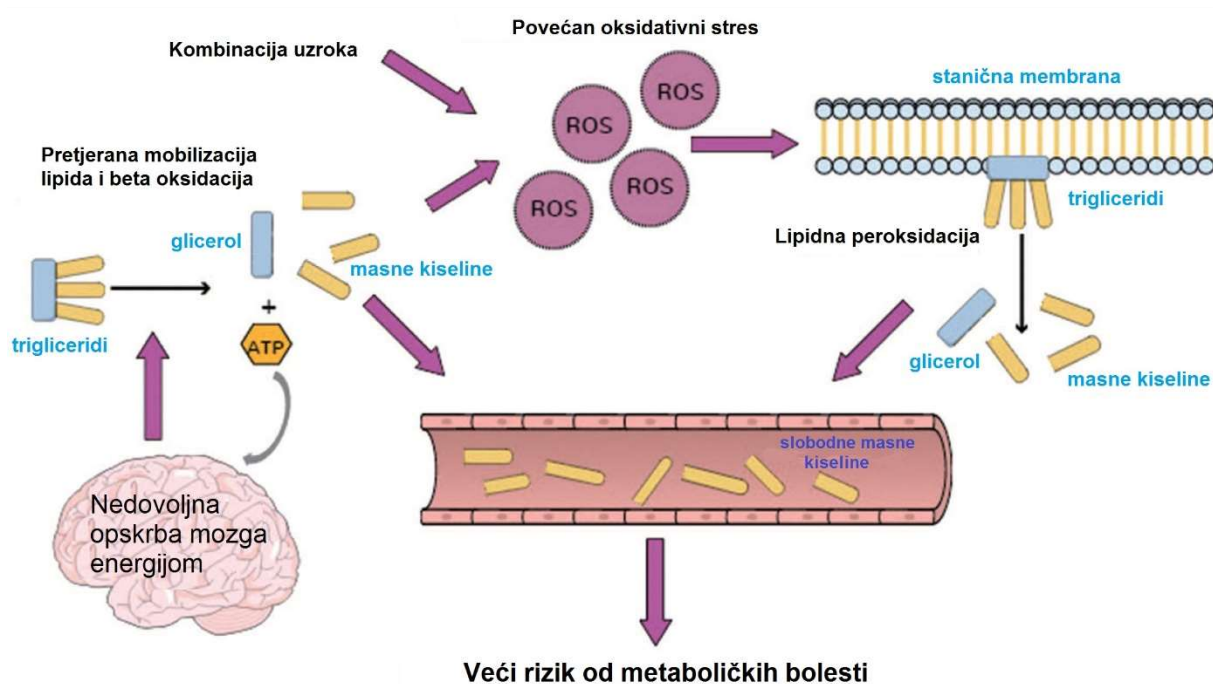
Nađene su niske razine dokozaheksaenske kiseline (DHA) i arahidonske kiseline (AA) u membrani eritrocita oboljelih od shizofrenije, za razliku od zdrave kontrolne skupine. Štoviše, niža razina PUFA korelira i sa težinom simptoma shizofrenije. Promijenjena je i ekspresija gena koji kodiraju enzime uključene u metabolizam sfingolipida, i to u ranoj početnoj fazi shizofrenije (34).

Slobodne masne kiseline u perifernoj krvi dobar su pokazatelj metabolizma lipida u ljudskom tijelu. Mononezasićene masne kiseline (MUFA) i  $\omega$ -6-polinezasićene masne kiseline ( $\omega$ -6-PUFA) su bile značajno više u pacijenata sa shizofrenijom nego u zdravoj kontrolnoj skupini. Desaturacija zasićenih masnih kiselina u MUFA i  $\beta$ -oksidacija su pojačani. Ovo znači da su lipoliza i  $\beta$ -oksidacija pojačani u shizofreniji, vjerojatno kao kompenzatorni mehanizmi zbog nedovoljne opskrbe mozga energijom. Biosinteza lipida je smanjena u mozgu pacijenata sa shizofrenijom, dok je istovremeno pojačana aktivnost mnogih enzima  $\beta$ -oksidacije masnih kiselina. Također se slobodne masne kiseline i fosfatidilkolini u većoj mjeri nalaze promijenjeni u prefrontalnom korteksu, i to i u bijeloj i u sivoj tvari pacijenata sa shizofrenijom (35).

Iz prijašnjih istraživanja potencijalnih biomarkera shizofrenije, uočeno je da su u serumu i urinu pacijenata sa shizofrenijom povećane koncentracije masnih kiselina i ketonskih tijela, što

upućuje na pojačani katabolizam masnih kiselina. Čimbenici koji mogu utjecati na promjene uzorka slobodnih masnih kiselina u pacijenata sa shizofrenijom (Slika 1):

1. Promjene u metabolizmu lipida. Slobodne masne kiseline se u metabolizmu lipida mogu upotrijebiti za sintezu masti, ali i kao gorivo putem  $\beta$ -oksidacije. Zbog nedovoljne opskrbljenosti mozga energijom u pacijenata sa shizofrenijom, kao kompenzatorni mehanizam su povećane stope lipolize i  $\beta$ -oksidacije. Također, vrijednosti plazmatskih koncentracija slobodnih masnih kiselina mogu biti usko povezane sa masnim tkivom. S tim u vezi, razina slobodnih masnih kiselina ukazuje na aktivnost desaturaza u masnom tkivu.
2. Povećana razina oksidativnog stresa. Povećana proizvodnja reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) i/ili smanjena pojava antioksidativne zaštite upućuje na činjenicu da je oksidativni stres itekako uključen u patofiziologiju shizofrenije. Povećana razina oksidativnog stresa uočena je u središnjem živčanom sustavu i perifernoj krvi pacijenata sa shizofrenijom. Mnogi čimbenici mogu utjecati na neravnotežu između ROS i antioksidansa. Primjerice pojačana  $\beta$ -oksidacija, odnosno povećana razina slobodnih masnih kiselina, povećava ROS i oksidativni stres. Polinezasićene masne kiseline kao ključne sastavnice membrana su zbog svojih dvostrukih veza itekako podložne šteti koji mogu napraviti slobodni radikali. Ovaj proces zove se lipidna peroksidacija, a ona uništava fluidnost i permeabilnost stanične membrane, signalno provođenje i funkciju mitohondrija. Razine membranskih polinezasićenih masnih kiselina su značajno niže u središnjem živčanom sustavu i eritrocitima pacijenata sa shizofrenijom. Stoga je za pretpostaviti da je u takvih pacijenata prisutna nedovoljna opskrba mozga energijom iz raznih razloga, primjerice zbog mitohondrijske disfunkcije. Stoga su mobilizirani lipidi i masne kiseline kako bi kompenzirali to stanje, što se očituje porastom razine slobodnih masnih kiselina u serumu. Lipidna peroksidacija nadalje oštećuje membranske lipide, otpuštajući pritom slobodne polinezasićene masne kiseline u plazmu, što se očituje porastom razine slobodnih polinezasićenih masnih kiselina u plazmi. Istovremeno, pojačana  $\beta$ -oksidacija prilikom stvaranja energije iz masnih kiselina, povećava razinu ROS u organizmu, što pogoršava oksidativni stres u pacijenata sa shizofrenijom (35).



Slika 1: Čimbenici koji utječu na promjenu uzorka slobodnih masnih kiselina u shizofreniji (35)

### 3.1.2. Dislipidemija u tijeku shizofrenije

Činjenici da su povišene serumske vrijednosti lipida zapravo svojstvo same shizofrenije, skloni su i Solberg i suradnici koji su proveli petogodišnju „follow-up“ studiju o povezanosti razina serumskih i membranskih lipida sa težinom simptoma bolesti i razinom normalnog funkcioniranja. Studija sugerira da su membranski i serumski lipidi uključeni u patofiziologiju shizofrenije, ali na različite načine (36).

Priroda povezanosti razine i metabolizma lipida sa kliničkim značajkama shizofrenije i dalje ostaje najvećim dijelom nerazjašnjena. Ponajprije se ne može sa sigurnošću tvrditi je li lipidni profil povezan sa samom prirodom bolesti ili sa postojećim simptomima bolestima. Oprečni rezultati o povezanosti razine lipida i težine simptoma bolesti mogu u biti predstavljati fluktuacije lipidnog profila kako bolest napreduje. Prisutnost abnormalnog metabolizma lipida od samog početka bolesti koji je uočljiv i u kasnijim fazama bolesti neovisno o simptomima i terapiji antipsihoticima, sugerira da su poremećaji lipida svojstvo same shizofrenije i da su u osnovi patofiziološkog nastanka bolesti, što primjerice vrijedi za kolesterol. Lipidi koji su promijenjeni tijekom akutne psihotične epizode shizofrenije i potom normalizirani smirivanjem simptoma, upućuju na to da su neki lipidi povezani sa simptomima i težinom bolesti, što primjerice vrijedi za membranske lipide, odnosno za polinezasićene masne kiseline. Čini se da

su u shizofreniji uočene promjene razina i serumskih i membranskih lipida te da se pomoću njih može predvidjeti ishod liječenja bolesti. Primjerice promjene sastava membranskih lipida u moždanim stanicama mogu utjecati na neurotransmisiju, simptome i ponašanje u shizofreniji (36).

Ključan pronalazak na kraju ovog petogodišnjeg praćenja su trajno i ponavljano više vrijednosti triglicerida u skupini oboljelih od shizofrenije u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu, dok su vrijednosti membranskih lipida (PUFA) bile niže u akutnoj fazi bolesti. Nije nađena značajna povezanost između razine lipida i simptoma u akutnoj fazi bolesti, dok su u kroničnoj fazi bolesti i serumske i membranske razine lipida povezane sa težinom simptoma i svakodnevnim funkcioniranjem. Također su povišene serumske vrijednosti lipida u akutnoj fazi povezane sa ozbiljnijim simptomima u kroničnoj fazi bolesti. Ovo otkriće sugerira da abnormalnosti serumskih lipida možemo staviti u srž mehanizma povezanog sa osobinama bolesti, dok abnormalnosti membranskih lipida fluktuiraju u različitim fazama bolesti. Tijekom epizoda bolesti sa visokim intenzitetom simptoma, na razine membranskih lipida mogu utjecati neuro-upale, oksidativni stres i lipidna peroksidacija. Zaključno, serumske razine lipida su bile povišene kod pacijenata u akutnoj kao i kroničnoj fazi shizofrenije te su korelirale sa težinom kroničnih simptoma bolesti. Razine membranskih lipida su bile niske u akutnoj fazi shizofrenije te su kompleksnije i šarolikije povezane sa simptomima bolesti (36).

Veća razina serumskih lipida je povezana sa ozbiljnijim pozitivnim simptomima psihoza (trigliceridi) i sa lošijim sveukupnim funkcioniranjem (trigliceridi, HDL-kolesterol) u shizofreniji. Veće razine polinezasićenih membranskih masnih kiselina su povezane sa ozbiljnijim negativnim simptomima shizofrenije i lošijim funkcioniranjem. Pacijenti sa shizofrenijom imaju veće razine serumskih triglicerida i niže razine serumskog HDL-kolesterola nego zdrave kontrole. Većina studija je pokazala da pacijenti sa shizofrenijom imaju više razine serumskih lipida (kolesterola i triglicerida) od zdrave populacije. Povećan oksidativni stres je također povezan sa mnogim psihijatrijskim poremećajima, uključujući shizofreniju, ali i sa kardiovaskularnim bolestima. Tim više, dokazano je da su pacijenti sa ranijim početkom bolesti imali više vrijednosti triglicerida od pacijenata sa kasnijim početkom bolesti. Nagada se da ove promjene lipidnog profila utječu na kliničke karakteristike, intenzitet simptoma bolesti i prognozu liječenja. Ova studija je dokazala da su razine lipida u krvi povezane sa pacijentovim statusom, neovisno o dobi, spolu, pušenju ili uzimanju dodataka prehrani sa masnim kiselinama. Razine polinezasićenih masnih kiselina mogu varirati ovisno o fazi bolesti, te su niže u akutnoj fazi bolesti. Uočena je i povezanost između serumske



dislipidemije i promjena membranskih masnih kiselina u bolesnika oboljelih od shizofrenije. Razina serumskih triglicerida je negativno povezana sa razinom PUFA u eritrocitima (37).

### 3.2. DISLIPIDEMIJA KAO NUSPOJAVA LIJEČENJA ANTIPSIHOTICIMA

Shizofrenija je kronična bolest i većina pacijenata zahtijeva cjeloživotni tretman. U posljednjoj dekadi je dramatično porasla uporaba antipsihotika u liječenju poremećaja raspoloženja i psihoza. Moguće je da je ovo povećanje upotrebe antipsihotika posljedica sve veće primjene antipsihotika druge generacije ili atipičnih antipsihotika poput kvetiapina, risperidona, olanzapina, klopazina i aripiprazola. Unatoč tome što njihova uporaba ima brojne pozitivne neuropsihijatrijske učinke u pacijenata, atipični antipsihotici uzrokuju i brojne sekundarne metaboličke učinke poput povećanja tjelesne mase, dislipidemije i intolerancije glukoze. Atipični antipsihotici se propisuju češće od tipičnih antipsihotika, te pri tome više od tri četvrtine propisivanja atipičnih antipsihotika otpada na lijekove koji imaju dokazani visoki rizik za razvoj metaboličkih nuspojava, kao što su kvetiapin, risperidon i olanzapin. Tijekom vremena se nakupljaju i nuspojave antipsihotika. Dugoročno liječenje antipsihoticima posljedično vodi povećanom riziku za razvoj dijabetesa, hipertenzije i hiperlipidemije. Ovo stanje metaboličkih promjena koje vode povećanom riziku za razvoj kardiovaskularnih i metaboličkih bolesti, poznato je kao metabolički sindrom, te bolesnici koji boluju od shizofrenije, umiru u prosjeku 20 godina ranije u usporedbi s općom populacijom. (38, 39).

#### 3.2.1. Usporedba antipsihotika temeljem izazivanja metaboličkih nuspojava

Antipsihotici druge generacije imaju drugačiji farmakodinamički učinak na neurotransmisiju od antipsihotika prve generacije i što je vrlo bitno, manji rizik od razvoja ekstrapiramidnih simptoma te veću učinkovitost u prevenciji relapsa i depresivnih simptoma. Ipak, uz drugu generaciju antipsihotika povezan je veći rizik od kardiovaskularnih i metaboličkih nuspojava nego kod antipsihotika prve generacije. Dok je za sve antipsihotike druge generacije zajedničko da dovode do razvoja metaboličkih poremećaja, svaki lijek iz te skupine ima svoj specifični profil rizika (39).

Od prve generacije antipsihotika u pogledu metaboličkih nuspojava valja istaknuti da jedino niskopotentni klopromazin i tioridazin imaju veći rizik dobivanja na težini. Unatoč klasifikaciji u ovoj tablici, nijedan antipsihotik se ne treba smatrati apsolutno metabolički neutralnim pošto je dobivanje na težini veće kod antipsihotika nego kod placeba. Olanzapin i klopazin su povezani sa najvećim rizikom od razvoja dislipidemije, risperidon i kvetiapin imaju srednji

potencijal izazivanja poremećaja lipida, dok aripiprazol i ziprasidon pokazuju nizak rizik za metaboličke abnormalnosti (Tablica 4) (40).

Tablica 4: Usporedba antipsihotika temeljem rizika izazivanja metaboličkih nuspojava (40)

Antipsihotik	Potetnost	Rizik dobivanja na težini	Rizik od abnormalnog metabolizma lipida i/ili glukoze
<b>Prva generacija antipsihotika</b>			
Klorpromazin	Niska	Znatan	Visoki
Flufenazin	Visoka	Neutralan/nizak	Nizak
Haloperidol	Visoka	Neutralan/nizak	Nizak
Perfenazin	Umjerena	Neutralan/nizak	Nizak
Tioridazin	Niska	Srednji	Visok
<b>Druga generacija antipsihotika</b>			
Amisulprid	NP	Neutralan/nizak	Blagi
Aripiprazol	NP	Neutralan/nizak	Nizak
Asenapin	NP	Nizak	Nizak
Klozapin	NP	Znatan	Visok
Iloperidon	NP	Srednji	Blagi
Lurasidon	NP	Neutralan/nizak	Nizak
Olanzapin	NP	Znatan	Visok
Paliperidon	NP	Srednji	Blagi
Kvetiapin	NP	Srednji	Umjeren
Risperidon	NP	Srednji	Srednji
Sertindol	NP	Srednji	Srednji
Ziprasidon	NP	Srednji	Nizak
Zotepin	NP	Srednji	-

NP = nije primjenjivo

Dobivanje na težini je dobro poznati štetni učinak akutne i kronične terapije antipsihoticima, te se smatra da zahvaća 15 do 72% pacijenata oboljelih od shizofrenije. Dobivanje na težini je najveće uz klozapin i olanzapin. Kvetiapin, risperidon, sertindol i zotepin pokazuju umjereni rizik dobivanja na težini, dok amisulprid, aripiprazol i ziprasidon pokazuju najmanji rizik. Unatoč ovoj klasifikaciji, nijedan antipsihotik nije u potpunosti metabolički neutralan, što je skladu s tim da je klinički relevantno dobivanje na težini (tradicionalno definirano kao  $\geq 7\%$  od težine prije početka liječenja) uvijek veće uz antipsihotike nego uz placebo. Olanzapin i klozapin su također povezani sa najvećim rizikom od izazivanja dislipidemija, osobito u djece. Slijede risperidon i kvetiapin sa srednjim rizikom, te aripiprazol i ziprasidon sa niskim rizikom izazivanja metaboličkih nepravilnosti. Štoviše, štetni učinci olanzapina, klopapina i kvetiapina na serumske lipide, mogu biti neovisni o indeksu tjelesne mase, odnosno o dobivanju na težini. Dakle, dislipidemija se ne može razmatrati samo kao posljedica dobivanja na težini, već i odvojeno kao izravni štetni učinak terapije antipsihoticima. Dislipidemija povezana sa olanzapinom, klopapinom i kvetiapinom, se očituje abnormalno povišenim serumskim vrijednostima triglicerida, ukupnog- i LDL-kolesterola, te sniženim vrijednostima HDL-kolesterola (39, 41).

Klozapin i olanzapin od svih atipičnih antipsihotika imaju najviše metaboličkih nuspojava, poglavito u pogledu dobivanja na težini i povećanja udjela masnog tkiva, a odmah iza njih slijede risperidon i kvetiapin. Čini se da najmanje metaboličkih nuspojava uzrokuju aripiprazol i ziprasidon. Studije ukazuju i na to da su žene podložnije razvoju metaboličkih nuspojava od muškaraca (41).

Porasla je i upotreba antipsihotika među djecom i adolescentima sa mentalnim poremećajima. Antipsihotici također imaju najveći učinak povećanja apetita u djece i adolescenata, stoga su mlađi pacijenti u najvećem riziku od prekomjerne tjelesne težine i pretilosti. Na kraju treba napomenuti da su djeca, adolescenti i pacijenti koji se prije nisu liječili antipsihoticima, a proživljavaju prvu epizodu bolesti, u posebnom riziku za razvoj kardiovaskularnih i metaboličkih nuspojava bilo kojeg primijenjenog antipsihotika (41).

Metaanaliza koju su proveli Rummel-Kluge i suradnici sadrži 48 pojedinačnih studija. Olanzapin uzrokuje veće dobivanje na težini, te veći porast razine kolesterola i glukoze od svih drugih atipičnih antipsihotika, osim od klopapina, u usporedbi s kojim nema razlike. Klozapin više od risperidona utječe na dobivanje na težini, risperidon više od amisulprida, te sertindol više od risperidona. Olanzapin u većoj mjeri od aripiprazola, risperidona i ziprasidona utječe na povećanje razine kolesterola. Kvetiapin povećava razinu kolesterola više od risperidona i

ziprasidona, te je po tome učinku vrlo blizak olanzapinu. Olanzapin utječe na povećanje razine glukoze više od amisulprida, aripiprazola, kvetiapina, risperidona i ziprasidona. Zaključno, klopazin i olanzapin pokazuju najveće povećanje tjelesne mase, kolesterola i glukoze. Kvetiapin, risperidon i sertindol pokazuju srednje veliko povećanje, aripiprazol i amisulprid malo do srednje povećanje, dok najmanje povećanje ovih parametara pokazuje ziprasidon (42). Slično i studija CATIE (Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness) zaključuje da kvetiapin pokazuje jače povećanje kolesterola i triglicerida od risperidona, a slično kao olanzapin (39).

Učinci druge generacije antipsihotika na trigliceride su veći od učinaka na kolesterol, barem što se tiče olanzapina, klopazina i kvetiapina. Za klopazin i olanzapin je poznato da uzrokuju hipertrigliceridemiju. Benzodiazepinski derivat kvetiapin također uzrokuje hipertrigliceridemiju. Ziprasidon, aripiprazol i risperidon imaju uglavnom metabolički neutralne učinke, od kojih je najneutralniji ziprasidon (43).

Neke studije upućuju na to da bi aripiprazol u kombinacijama mogao imati protektivni učinak vezano uz dislipidemiju i metabolizam glukoze, u usporedbi s ostalim kombinacijama i monoterapijama. No uzimajući u obzir kvalitetu dokaza, prerano je zaključiti da u prisutnosti drugih antipsihotika, aripiprazol štiti od rizika razvoja metaboličkog sindroma (38).

Studija koju su Saari i suradnici proveli na 31-godišnjacima koji su bili članovi kohortne grupe opće populacije sjeverne Finske rođenih 1966. godine pokazala je da su pacijenti oboljeli od shizofrenije koji su uzimali kombinaciju tipičnih i atipičnih antipsihotika, imali najviše vrijednosti ukupnog kolesterola i triglicerida, i to puno više u usporedbi s pacijentima koji nisu bili na terapiji antipsihoticima. U pacijenata sa shizofrenijom koji ne uzimaju nikakve antipsihotike, ukupni kolesterol, trigliceridi i glukoza su bili niži nego u pacijenata koji su na terapiji antipsihoticima. Ukupni kolesterol i trigliceridi su bili značajno viši u grupi pacijenata koja boluje od shizofrenije, nego u kontrolnoj grupi. Povišena razina ukupnog kolesterola može biti najvećim dijelom zbog povišenja vrijednosti LDL-kolesterola. Bitno je za naglasiti da je srednja doza antipsihotika bila unutar preporučenih vrijednosti, pa se ovo povišenje vrijednosti lipida ne može i ne smije objasniti prekoračenjem doze antipsihotika (44).

Štetan učinak olanzapina, klopazina i kvetiapina na serumske lipide može biti neovisan o indeksu tjelesne mase. Na dislipidemiju se zato ne smije gledati samo kao na posljedicu dobivanja težine, već i kao odvojeni, ali izravni učinak terapije antipsihoticima. Dislipidemija

se u ovom slučaju očituje kao abnormalno povišenje vrijednosti serumskih triglicerida, ukupnog i LDL-kolesterola. Pri tome se čini da je učinak antipsihotika na trigliceride veći nego na kolesterol. Što se tiče preporuka za praćenje dislipidemije, lipidni profil se treba napraviti na početku terapije, te nakon šest tjedana i potom nakon tri mjeseca od početka terapije, a kasnije barem jednom godišnje (40).

Životni stil, obrazac ponašanja i navike poput pušenja, nedostatka fizičke aktivnosti i loše prehrane, također imaju važnu ulogu u prevalenciji metaboličkog sindroma i riziku za razvoj dislipidemije u pacijenata na terapiji antipsihoticima (40).

### 3.2.2. Atipični antipsihotici i poremećaj homeostaze energije

Još uvijek se ne zna koji je mehanizam kojim antipsihotici utječu na lipidni profil, a razlike u nagađanjima kako do njih dolazi rezultat su razlika u trajanju terapije antipsihoticima, prethodnoj terapiji antipsihoticima i/ili istovremenom korištenju više antipsihotika. Pacijenti koji primaju atipične antipsihotike, pokazuju povišene razine diglicerida i triglicerida, kao i značajno snižene razine intermedijera Krebsovog ciklusa, poput  $\alpha$ -ketoglutarata i malata, u usporedbi sa zdravim kontrolama. Ovaj suprotan obrazac nađen između lipida i intermedijera mitohondrijskog Krebsovog ciklusa je važan jer povezuje metabolizam lipida i mitohondrijski energijski metabolizam, te sugerira sveukupan kolaps homeostaze energije. Tijekom potrošnje energije, trigliceridi se transformiraju u slobodne masne kiseline, te se procesom lipolize one dalje razgrađuju na acetil koenzim A, koji služi kao osnovno gorivo za mitohondrijski Krebsov ciklus odnosno ciklus trikarboksilnih kiselina (TCA ciklus). Kod mitohondrijskih poremećaja, što je slučaj kod terapije atipičnim antipsihoticima, TCA ciklus je poremećen, te se lipidi prebacuju u lipogenezu, odnosno u sintezu triglicerida koji se potom odlažu u tkiva što vodi do povećanja udjela masti u tijelu, te do povećanja tjelesne mase. Ovaj scenarij može objasniti povećane razine diglicerida i triglicerida, kao i smanjene razine intermedijera Krebsovog ciklusa. Nadalje, ovo potvrđuje preokret u ravnoteži između mitohondrijskog energijskog metabolizma, razgradnje masnih kiselina te sinteze lipida u pacijenata na terapiji atipičnim antipsihoticima (45).

Inzulin ima vrlo važnu ulogu u homeostazi energije te se u slučajevima inzulinske rezistencije digliceridi pretvaraju u trigliceride, koji se potom nakupljaju u masnom tkivu i talože kao mast. Ovo je u skladu sa pronalaskom da su u pacijenata na terapiji antipsihoticima sa srednjim i visokim rizikom izazivanja metaboličkih nuspojava, nađene povišene vrijednosti inzulina, diglicerida i triglicerida (45).

Zanimljiva je i povezanost između razina leptina i intermedijara TCA ciklusa, pri čemu su u oboljelih od shizofrenije nađene veće razine leptina, a manje razine intermedijara TCA ciklusa u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom. Moguće objašnjenje povezanosti leži u ulozi leptina u regulaciji genske transkripcije (45).

Dakle, ova sveukupna metabolička disregulacija otkrivena u osoba oboljelih od shizofrenije očituje se u povećanim razinama inzulina i leptina, te u smanjenim razinama adiponektina, koji je bitan u regulaciji metabolizma glukoze i masnih kiselina, a poznato je da je njegova razina inverzno povezana sa tjelesnim masnoćama i indeksom tjelesne mase (45). Adiponektin pokazuje i spolni dimorfizam, što može objasniti činjenicu da je u žena veći rizik izazivanja metaboličkih nuspojava primjenom atipičnih antipsihotika (46).

### 3.2.3. Antipsihoticima uzrokovano dobivanje na težini

Čimbenici koji utječu na antipsihoticima uzrokovano dobivanje na težini su: demografski, bolničko ili izvanbolničko liječenje, karakteristike same bolesti, prošlo ili sadašnje liječenje antipsihoticima, pacijentove prehrambene i navike vježbanja te tjelesna građa samog pacijenta. Medijatori su: adherencija, doza primijenjenog antipsihotika, druga ko-medikacija i njene moguće nuspojave. Pri tome ne treba zanemariti ni osobne, obiteljske i genetske čimbenike (40). Prekomjerna tjelesna težina i pretilost su dva puta češći u pacijenata sa neuropsihijatrijskim poremećajima, nego u općoj populaciji. Vrlo vjerojatno je tako visoka prevalencija posljedica primjene atipičnih antipsihotika. Ovi pacijenti imaju i veću akumulaciju visceralnog masnog tkiva nego pacijenti koji ne primaju antipsihotike. Moguće je da je dobivanje na težini usko povezano sa dozom antipsihotika koju pacijenti primaju (41). Dobivanje na težini je najbrže u prvih nekoliko tjedana dobivanja terapije, te se potom ta brzina smanjuje (42).

Molekularni mehanizam koji bi objasnio antipsihoticima uzrokovano povećanje tjelesne mase i debljinu, još uvijek nije razjašnjen. Smatra se da je debljanje posljedica neravnoteže između unosa kalorija i potrošnje energije. Antagonizam serotoninskih 5-HT<sub>2C</sub> i histaminskih H<sub>1</sub> receptora, ima veliku ulogu u kontroli dobivanja na težini. Također postoje indicije da mehanizam uključuje disregulaciju homeostaze adipoznog tkiva. Atipični antipsihotici povećavaju lipogenezu, diferencijaciju, hiperplaziju, sekreciju proinflammatoryh medijatora, te inzulinsku rezistenciju adipoznog tkiva (pogotovo visceralnog adipoznog tkiva) u organizmu, dok s druge strane smanjuju lipolizu adipoznog tkiva (41).

### 3.2.3.1. Lipogeneza

U homeostazi lipida jedan od ključnih čimbenika je SREBP - protein koji veže regulacijski element sterola. Postoje dvije SREBP izoforme, SREBP1 i SREBP2 koje su kodirane dvama različitim genima. Izoforma SREBP1 postoji u dvije varijante, SREBP1a i SREBP1c. SREBP1a je ubikvitarni protein uključen u regulaciju gena u biosintezi kolesterola i masnih kiselina, dok je SREBP1c sa svojim ciljanim genima uključen u biosintezu triglicerida. Stanične i studije na životinjama su ustanovile da klozapin povećava lipogenezu preko SREBP1c, kao transkripcijskog faktora koji preko svojih ciljanih gena uvelike regulira biosintezu lipida (najvećim dijelom triglicerida) u jetri i adipoznom tkivu. Pretjerana ekspresija SREBP1c može uzrokovati metaboličke poremećaje (46).

Lipogeni učinci uočeni su i u limfocitima pacijenata koji primaju antipsihotike. Atipični antipsihotici potiču aktivaciju SREBP1 u stanicama jetre, glioma i masnim stanicama, te time pojačavaju djelovanje SREBP1 i s njim povezanih ciljanih gena uključenih u biosintezu masnih kiselina u adipocitima (41).

### 3.2.3.2. Diferencijacija adipoznog tkiva

Središnji živčani sustav ima ključnu ulogu u kontroli apetita, pretilosti, dislipidemije i dijabetesa, no i periferni organi značajno pridonose metaboličkoj disregulaciji. Štoviše, antipsihotici mogu potaknuti debljanje djelujući u perifernim tkivima, poglavice u masnom tkivu. Adipociti nastaju iz pluripotentne adipozne matične stanice, što znači da se pre-adipociti nakon mnogo procesa mitoze mogu diferencirati u adipocite. Atipični antipsihotici mogu stimulirati diferencijaciju pre-adipocita u adipocite te tako povećati masu adipoznog tkiva. Primjerice klozapin i olanzapin stimuliraju početne stadije diferencijacije u ljudskim pre-adipocitima i povećavaju nakupljanje triglicerida u diferenciranim stanicama. Nadalje, ravnoteža između proliferacije i diferencijacije adipocitnih stanica prethodnika je regulirana unutarstaničnim oksidativnim stresom. Atipični antipsihotici povećavaju mitohondrijsku produkciju reaktivnih kisikovih spojeva i oksidativni stres (41).

### 3.2.3.3. Smanjena lipoliza adipoznog tkiva

Lipoprotein lipaza (LPL) je drugi ključni čimbenik u poremećajima lipida koje uzrokuju atipični antipsihotici. To je enzim uključen u hidrolizu triglicerida u jetri i adipocitima, te u transport slobodnih masnih kiselina. Klozapin primjerice inhibira ovaj enzim, te time uzrokuje povećane razine slobodnih masnih kiselina i glukoze u serumu, te akumulaciju lipida u jetri (46).

Atipični antipsihotici smanjuju lipolizu masnog tkiva. Tako je u adipocitima štakora izloženih olanzapinu i klozapinu nađena snižena lipolitička aktivnost i smanjena ekspresija enzima uključenih u lipolizu poput hormon osjetljive lipaze i lipoprotein lipaze (41).

#### 3.2.3.4. Inzulinska rezistencija adipoznog tkiva

Inzulinska rezistencija uzrokovana atipičnim antipsihoticima, vodi do povećane sinteze masnih kiselina, fosfolipida i triglicerida u hepatocitima. Ovi novonastali složeni lipidi se potom pohranjuju u membranske strukture hepatocita ili se izlučuju u cirkulaciju kao VLDL.

Približno 20-25% ukupne dnevne proizvodnje kolesterola se odvija u jetri. No, masno tkivo je glavno skladište slobodnog kolesterola, te bi se svakako veća pozornost trebala pridodati masnom tkivu što se tiče metabolizma kolesterola (41).

#### 3.2.3.5 Hiperfagija

Poznato je da su atipični antipsihotici potentni antagonisti 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub> receptora. Zadnji je uključen u hiperfagiju, te posljedično u pretilost i razvoj dijabetesa. Jedan od predloženih mehanizama dobivanja na težini je sposobnost atipičnih antipsihotika da potaknu hiperfagiju, i to djelujući kao umjereni antagonisti monoaminskih neurotransmitera, posebice histaminskih, serotoninских ili dopaminskih receptora u središnjem živčanom sustavu. Apetit i unos hrane su regulirani od strane hipotalamičkih monoaminergičkih neurotransmitera i neuropeptida. Primjerice neuropeptid Y (NPY) i  $\alpha$ -melanocit-stimulirajući hormon su oreksigeni peptidi, odnosno peptidi koji potiču apetit. Nasuprot tome, serotonin pojačava sitost i regulira unos hrane, te antagonizam serotoninских 5-HT<sub>2C</sub> receptora sprječava stvaranje osjećaja sitosti. Blokada histaminskih H<sub>1</sub> receptora također povećava apetit (41).

Mnoge studije pokazuju da nekoliko gena može biti povezano sa metaboličkim nuspojavama antipsihotika, i to oni direktno uključeni u regulaciju apetita i unosa hrane poput gena za melanokortin 4 receptor (MC4R), kanabinoidni receptor 1 (CNR1), serotoninски 5-HT<sub>2C</sub> receptor, gena za NPY i gena za leptin. Dakle, antipsihoticima uzrokovano povećanje težine može potjecati i od interakcije lijek-gen-okoliš (41).

Leptin je sve zanimljiviji istraživačima koji se bave psihijatrijskim poremećajima. To je hormon kojeg luče masne stanice, a produkt je ob gena. On utječe na unutarstaničnu koncentraciju lipida smanjenjem sinteze masnih kiselina i čini se da je u mnogome povezan sa metabolizmom lipida. Olanzapin primjerice preko SREBP1C povećava razine adiponektina i leptina, koji su povezani sa kontrolom apetita u arkuatnoj jezgri hipotalamusa. Upravo



hipotalamus nadzire energetska stanje organizma i u njemu se odvija komunikacija između signala sitosti i adipoznosti. Jezgre hipotalamusa čine skupine neurona koje obavljaju istu funkciju, a arkuatna jezgra je prva jezgra u kojoj se interpretiraju signali sitosti i adipoznosti. Točnije, unutar arkuatne jezgre se nalaze dvije vrste neurona pri čemu anoreksigeni neuroni suprimiraju apetit, dok oreksigeni neuroni potiču apetit. Anoreksigeni neuroni luče kataboličke signalne molekule poput proopiomelanokortina (POMC), dok oreksigeni neuroni luče anaboličke signalne molekule poput neuropeptida Y (NPY) (46).

Razine leptina su obrnuto povezane sa apetitom, no ipak su nađene visoke razine leptina u plazmi pretilih pacijenata. To se može objasniti središnjom leptinskom rezistencijom. Receptori za leptin inhibiraju apetit preko STAT3/PIK3 (STAT-protein koji transducira signale i potiče transkripciju, engl. signal transducer and activator of transcription; PIK3-fosfatidil-inozitol-3 kinaza, engl. phosphatidylinositol-3-kinase) puta u POMC neuronima jezgre hipotalamusa. Zbog leptinske rezistencije, odnosno izrazito povišene razine leptina, POMC neuroni aktiviraju SOCS3 (supresor signalizacije citokinima 3) signalni put, što rezultira u inhibiciji osjećaja sitosti i posljedično povećanim unosom hrane. Još se ne zna sa sigurnošću kako atipični antipsihotici djeluju na ovaj put, no ideja o djelovanju i na središnjoj i na perifernoj razini je i više nego zanimljiva za daljnja istraživanja (46).

Neki smatraju da je dobivanje na težini pacijenata na antipsihoticima neovisno o unosu hrane, te da pretilost ne mora imati uzrok u hiperfagiji. I druge nupojave antipsihotika poput sedacije, krutosti mišića, smanjenja tjelesne aktivnosti i potrošnje energije mogu biti uključeni u dobivanje težine.

#### 3.2.4. Učestalost metaboličkog sindroma uz primjenu antipsihotika

Metabolički sindrom je grupa poremećaja koji se sastoje od abdominalne pretilosti, hiperkolesterolemije, hipertrigliceridemije, hipertenzije i povišene razine glukoze. Prisutnost metaboličkog sindroma znatno povećava rizik od smrti uslijed kardiovaskularnih bolesti. U usporedbi s općom populacijom, metabolički sindrom je češći u pacijenata koji uzimaju psihotropne lijekove poput antipsihotika, antidepresiva i stabilizatora raspoloženja. Učestalost metaboličkog sindroma u općoj populaciji u europskim zemljama iznosi od 5.9% do 11.0% u muškaraca i od 2.1% do 23.1% u žena (33).

Što se tiče propisane terapije antipsihoticima, najveća prevalencija metaboličkog sindroma uočena je kod onih koji su uzimali klozapin (51.9%), a najniža kod onih koji nisu uzimali ni jedan antipsihotik (20.2%). Prisutnost metaboličkog sindroma najviša je u starijih pacijenata

oboljelih od shizofrenije, a najniža u onih sa prvom epizodom bolesti. Metaanaliza koju su proveli Mitchell i suradnici dovela je do zaključka da je cjelokupna učestalost metaboličkog sindroma u shizofreniji i povezanim poremećajima čak 32.5% (47). Slično je zaključio i De Hert, koji je pokazao da je učestalost metaboličkog sindroma u pacijenata sa shizofrenijom koji se liječe antipsihoticima 36% (40).

### 3.2.5. Dislipidemija i tipični antipsihotici

Niskopotentni fenotiazinski antipsihotik klorpromazin najviše utječe na povišenje serumske koncentracije triglicerida, a malo manji utjecaj ima na povišenje ukupnog kolesterola. Haloperidol kao butirofenonski derivat i najpotentniji antagonist dopaminskih D2 receptora pokazao se kao relativno metabolički neutralan jer neznatno utječe na kolesterol i trigliceride. Dokazano je da su i tipični antipsihotici odgovorni za povišene vrijednosti lipida, iako oni nisu antagonisti 5-HT<sub>2C</sub> receptora (48).

### 3.2.6. Polifarmacija antipsihotika

Izraz „polifarmacija antipsihotika“ označava istovremeno propisivanje više od jednog antipsihotika. Pacijentima se propisuje više od jednog antipsihotika kada se smatra da su rezistentni na učinak jednog antipsihotika, kada imaju više psihijatrijskih dijagnoza ili kada se učinkovita doza jednog antipsihotika ne može ostvariti zbog razvoja tolerancije ili nuspojava. Polifarmacija antipsihotika se ne preporuča u važećim kliničkim smjernicama, no ipak je dosta česta pojava u kliničkoj praksi te se odnosi na čak dvije trećine pacijenata sa psihozom. Kontroverzna je jer nema jednoznačnih dokaza efikasnosti takve terapije, a i mogući je veći rizik za razvoj nuspojava od monoterapije (38).

Polifarmacija antipsihotika u usporedbi sa monoterapijom, mogla bi biti neovisno povezana sa povišenim rizikom od pre-metaboličkog sindroma. Iako se najčešće preporuča liječiti shizofreniju monoterapijom, u praksi je i više nego česta polifarmacija antipsihoticima. Kako je u polifarmaciji antipsihoticima uočeno sniženje sistoličkog tlaka, koji je jedan od tri bitna kriterija za dijagnozu metaboličkog sindroma, ona se kao takva ne može izravno povezati sa metaboličkim sindromom, već sa pre-metaboličkim sindromom. Najtočnije bi bilo reći da je polifarmacija antipsihoticima izravno povezana sa metaboličkim poremećajima i da povećava rizik razvoja metaboličkog sindroma, no učinak sniženja krvnog tlaka često maskira dijagnozu metaboličkog sindroma (49).

### 3.2.7. Problem adherencije zbog nuspojava antipsihotika

Gotovo je nevjerojatan podatak da barem polovica pacijenata na izvanbolničkom liječenju shizofrenije, prekida uzimanje terapije unutar godine dana od otpusta iz bolnice, a pretilost i dobivanje na težini su pri tome jedni od bitnijih razloga neadherencije. Time oni postaju sve veći problem terapije antipsihoticima jer itekako utječu na adherenciju prema propisanoj terapiji, a time i na mogući relaps bolesti, kvalitetu života, društvenu stigmju, diskriminaciju i samopoštovanje. Sve ovo vodi do povećanja morbiditeta i mortaliteta pacijenata sa neuropsihijatrijskim poremećajima (41).

### 3.3. NASTANAK HIPOTEZE O POVEZANOSTI LIPIDA I AGRESIVNOSTI

Muldoon i suradnici su 1990. objavili rad u kojem su zaključili da snižavanje serumske koncentracije kolesterola u pacijenata srednje dobi primjenom lijekova, dijetom ili kombinacijom lijekova i dijete, vodi smanjenju obolijevanja od koronarnih srčanih bolesti, ali i povećanju smrtnosti uslijed suicida i nasilnog ponašanja (50).

Liječnika i znanstvenika Engelberga je ovaj pronalazak zaintrigirao te je pokušao ponuditi svoje objašnjenje uzimajući u obzir dotad objavljene radove o povezanosti niskog sadržaja serotonina u mozgu i smanjene supresije agresivnog ponašanja, kao i radove koji govore o povezanosti niskog sadržaja kolesterola i agresivnog ponašanja. Engelberg je 1992. godine prvi iznio hipotezu o povezanosti između plazmatske koncentracije ukupnog kolesterola, sadržaja kolesterola u moždanim staničnim membranama, serotoninskog sustava i bihevioralnih predispozicija. Jedna od uloga serotonina u središnjem živčanom sustavu je supresija štetnih impulzivnih ponašanja. Kad je sinaptosomski membranski sadržaj kolesterola u mozgu povećan, izraženo je i povećanje broja serotoninskih receptora. Sniženi sadržaj membranskog kolesterola, smanjuje broj serotoninskih receptora. Kolesterol je u biološkim membranama raspoređen u fosfolipidnom sloju, gdje je vrlo labavo vezan i stoga može stupiti u slobodnu izmjenu sa serumskim kolesterolom. Upravo zato smanjenje serumskog kolesterola može smanjiti udio kolesterola u moždanim staničnim membranama te smanjiti lipidnu mikroviskoznost i smanjiti izloženost proteinskih serotoninskih receptora na površini membrane. Sve to rezultira slabijim unosom serotonina iz cirkulacije što znači da manje serotonina ulazi u moždane stanice. To doprinosi smanjenju moždane serotoninske funkcije te je time i slabija supresija agresivnog ponašanja. Dakle, smanjenje moždane serotoninske funkcije događa se presinaptički povećanjem ponovnog unosa serotonina i postsinaptički

smanjenjem broja i/ili funkcije serotoninskih receptora. Ovo može biti način na koji niže vrijednosti kolesterola u krvi nekad služe kao okidač za agresivno ponašanje u pojedinaca (51).

Hipoteza da su fluidnost i mikroviskoznost moždanih staničnih membrana vrlo bitni za samo funkcioniranje tih membrana, povezuje kolesterol u krvi i moždani serotonin. Membranski proteini postaju izloženiji vanjskom okolišu kada poraste lipidna mikroviskoznost, a sa većom fluidnosti membrane, membranski proteini su manje izloženi okolišu. Dakle, lipidna mikroviskoznost utječe na mnoge funkcije membranskih proteina, primjerice na: prijenos, signalnu transmisiju, vezanje na receptore, enzimsku aktivnost i fosforilaciju proteina.

Kolesterol i fosfolipidi su glavne lipidne sastavnice bioloških membrana, a molarni omjer neesterificiranog kolesterola i fosfolipida je glavni čimbenik koji određuje mikroviskoznost i fluidnost lipidnih regija u membrani. Manji učinak imaju stupanj nezasićenosti fosfolipidnih acilnih lanaca i relativni udio sfingomijelina. Veći sadržaj kolesterola povećava membransku lipidnu viskoznost, a veći sadržaj lecitina povećava fluidnost. Povećanje sadržaja kolesterola smanjuje membransku fluidnost, dok povećanje sadržaja fosfolipida povećava membransku fluidnost. Čak i prolazna promjena membranske fluidnosti od samo 10% je fiziološki relevantna (51).

### 3.4. LIJEKOVI KOJI UTJEČU NA POVEZANOST LIPIDA I AGRESIVNOSTI U SHIZOFRENIJI

Promjene ponašanja mogu biti izazvane liječenjem različitim vrstama i skupinama lijekova. Lipidi imaju važnu ulogu u pravilnoj moždanoj funkciji i ključni su za izgradnju membrana živčanih stanica, mijelinskih ovojnica i živčanih sinapsi. Pitanje je mogu li razne situacije kod kojih dolazi do promjena u lipidnom profilu poput početka ili prestanka primjene statina i uporabe antipsihotika utjecati na funkciju neurona i bihevioralnu predispoziciju.

#### 3.4.1. Statini

Hipoteza je da smanjena razina lipida u mozgu smanjuje kolesterol koji je dostupan neuronima, što smanjuje i serotoninsku aktivnost smanjenom ekspresijom serotoninskih receptora. Serotonin ima vrlo važnu ulogu u kontroli ponašanja, te promjene u serotonergičkom putu odnosno u raspoloživosti serotonina mogu rezultirati promjenama u kontroli ponašanja što vodi do psihijatrijskih štetnih učinaka. U mnogim studijama je istaknuto da su u osoba sa agresivnim poremećajima ponašanja te u onih pojedinaca koji su pokušali suicid ili homicid, pronađene

niske serumske koncentracije kolesterola. Prije je bilo riječi i o tome da niske koncentracije kolesterola mogu promijeniti fluidnost staničnih membrana, njihovu viskoznost i funkciju.

Otprilike u vrijeme kada su se počele primjenjivati prve terapije za snižavanje kolesterola, krenula je zabrinutost oko mogućih nuspojava takvih terapija, uključujući agresivno i suicidalno ponašanje (51). Od tada su brojne kohortne studije i prikazi slučajeva, poduprli povezanost između lijekova za snižavanje kolesterola i osjećaja agresivnosti i iritabilnosti, kao i depresije te anksioznosti. U skladu s tim, niske razine kolesterola su povezane sa nasilnim i agresivnim ponašanjem (16).

Nedavna znanstvena istraživanja povezala su inhibitore 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A reduktaze, tzv. statine sa neuropsihijatrijskim neželjenim učincima u središnjem živčanom sustavu. Ti neželjeni učinci uključuju: agresivnost, agitaciju, iritabilnost, promjene raspoloženja, nasilne ideje, probleme sa spavanjem, suicidalnost i razne poremećaje ponašanja. Ove neželjene učinke također se povezuje i sa niskom razinom kolesterola, te sa smanjenom koncentracijom omega-3 masnih kiselina (52).

Razmišljanja mnogih studija upućuju na zaključak da statini smanjuju razinu kolesterola, te da to posljedično dovodi do premećaja moždane funkcije u vidu raznih kognitivnih i poremećaja ponašanja poput sklonosti nasilju, depresiji i suicidu. Osobe sa sniženim vrijednostima kolesterola imaju malo povećan, ali ipak statistički značajan rizik od izvršavanja suicida. Također pojedinci koji su ranije pokušali samoubojstvo imaju snižene vrijednosti kolesterola, pogotovo ako su pokušali suicid na nasilan način (53).

Postoje mnoge znanstvene studije koje povezuju mitohondrijsku disfunkciju i psihijatrijske štetne učinke. Upravo statini mogu dovesti do mitohondrijske disfunkcije i oksidativnog stresa i to vjerojatno preko smanjenja razine koenzima Q10 (CoQ10), koji je mitohondrijima neophodan za transport masnih kiselina. Tijekom sinteze kolesterola, proizvode se različiti metaboliti, uključujući i CoQ10. Zato je pretpostavka da se liječenjem statinima smanjuje plazmatska koncentracija CoQ10. Moguće je i da snižene razine CoQ10 budu rezultat sniženih vrijednosti LDL-kolesterola, jer se CoQ10 najvećim dijelom transportira upravo preko njega. Sve to vodi do toga da statini mogu sekundarno uzrokovati promjene ponašanja i to svojim učincima na različite čimbenike uključujući poremećaje spavanja, smanjenje razine testosterona i učinke na oksidativni stres. Poremećaji spavanja nadalje uzrokuju iritabilnost, agresivnost i nasilje. Ipak, smanjenje razine testosterona može imati i protektivni učinak, jer to

znači manje agresivnog ponašanja. Smatra se da statini sami po sebi ne povećavaju agresivnost pacijenata hospitaliziranih u psihijatrijskim ustanovama (52).

Veveva i suradnici su objavili animalnu studiju na štakorima u kojoj su dokazali da je četverotjedna aplikacija simvastatina bila uzrok smanjenja koncentracije kolesterola u mozgu i smanjenja unosa serotonina u trombocite te smanjenja membranske mikroviskoznosti eritrocita, što je osim fizioloških imalo i posljedice u ponašanju. Ova animalna studija je u skladu sa konotacijom da je nakon terapije statinima povećana agresivnost u pojedinaца koji na nju reagiraju smanjenjem središnje serotoninske aktivnosti (54).

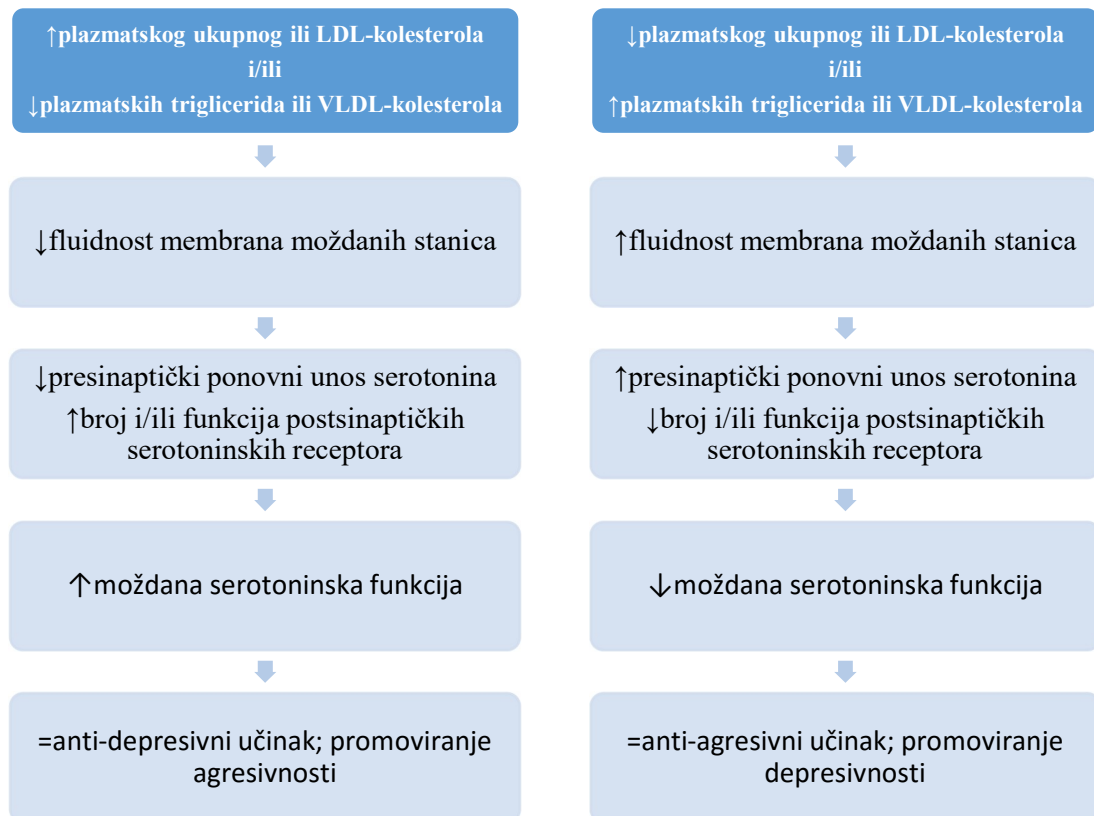
Iako su brojne studije pokazale vezu između kolesterola i agresivnosti, moramo imati na umu da kolesterol sam po sebi ne utječe na ponašanje. Statini, odnosno inhibitori 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktaze, su lijekovi koji su se pokazali učinkovitima u primarnoj i sekundarnoj prevenciji koronarnih srčanih bolesti. Ako se smanjenje ukupnog kolesterola dovodi u vezu sa agresivnošću, tada se terapija statinima treba tretirati kao veliki psihijatrijski rizični faktor. No, naravno to nikako nije istina, a u prilog tome ide i posljednja u nizu metaanaliza, koja je objavila da nema povezanosti između primjene statina i bilo kojeg oblika nasilne smrti, odnosno da ne dolazi do povećanja broja takvih slučajeva (55).

Snizavanje kolesterola upotrebom statina donosi brojne promjene u funkcioniranju serotoninskog sustava i mikroviskoznosti staničnih membrana živčanih stanica (56).

### 3.4.2. Psihoaktivni lijekovi

Čak i male promjene u membranskom sastavu i sadržaju, mogu dovesti do značajnih učinaka na staničnu funkciju, pogotovo na prepoznavanje i provođenje signala, ionski transport, regulaciju enzimske aktivnosti, pa čak i na gensku ekspresiju. Glavna odrednica membranske fluidnosti je molarni omjer neesterificiranog kolesterola i fosfolipida. Povećanje sadržaja kolesterola smanjuje membransku fluidnost, dok povećanje sadržaja fosfolipida povećava membransku fluidnost. Kolesterol se podvrgava slobodnoj izmjeni između lipoproteina i membrana, te se između ovih odjeljaka tako uspostavlja ravnoteža. Sukladno tome, smanjenjem plazmatske koncentracije kolesterola (npr. upotrebom lijekova za snizavanje lipida), smanjuje se i sadržaj kolesterola u moždanim staničnim membranama, čime se povećava fluidnost membrana, a prateći učinci su povećanje presinaptičkog ponovnog unosa serotonina, te smanjenje broja i/ili funkcije postsinaptičkih serotoninskih receptora. Očekivani krajnji rezultat je smanjenje moždane serotoninske aktivnosti. Vrijedi i obrnuto. Povećanjem plazmatske

koncentracije kolesterola (npr. prekid primjene lijekova za snižavanje lipida ili prilikom primjene butirofenona u liječenju), povećava se i sadržaj kolesterola u moždanim staničnim membranama, čime se smanjuje fluidnost moždanih membrana, a prateći učinci su smanjenje presinaptičkog ponovnog unosa serotonina, te povećanje broja i/ili funkcije postsinaptičkih serotoninskih receptora. Očekivani krajnji rezultat u ovom slučaju je povećanje moždane serotoninske aktivnosti. No, za fluidnost membrana bitan je i sadržaj triglicerida. Povećanjem sadržaja triglicerida, povećava se fluidnost membrana (Slika 2) (57).



Slika 2: Promjene razine lipida i obrasca ponašanja zbog primjene psihoaktivnih lijekova (57)

Antipsihotici su prva linija liječenja shizofrenije. Učinkoviti su u suzbijanju srži simptoma shizofrenije, pogotovo zvučnih halucinacija i deluzija (zabluda). Još davne 1992. godine Henkin je u svom radu o sekundarnim dislipidemijama induciranim često propisivanim lijekovima, izdvojio fenotiazine. Naime, otkrio je da fenotiazini u jednu ruku povećavaju ukupni- i LDL-kolesterol te trigliceride, dok u drugu ruku smanjuju koncentraciju HDL-kolesterola. Time im je nadjenao epitet potencijalne aterogenosti (58). Dugo se smatralo da su ti metabolički učinci antipsihotika, samo nuspojave koje nemaju neku veću kliničku značajnost i relevantnost, a mogućim učincima na psihopatološka stanja bolesnika se također tek otnedavno počinje pridavati pozornost.

### 3.5. LIPIDI I AGRESIVNO PONAŠANJE U SHIZOFRENIJI

Shizofrenija je teška psihička bolest koju prati kraći očekivani životni vijek i to za čak 20 godina kraći od opće populacije (21). Visoka stopa mortaliteta u pacijenata sa shizofrenijom potječe od povećanog rizika za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti i rizika za suicid. Ispod praga se provlači i metabolička deregulacija u ovih pacijenata, koja nije nužno povezana sa terapijom antipsihoticima. Upravo ta metabolička deregulacija u sklopu koje je promijenjen lipidni profil pacijenata, uključujući nizak ukupni kolesterol i LDL-kolesterol, može biti temelj visokog rizika za suicid u pacijenata sa shizofrenijom. Nadalje, niža razina ukupnog kolesterola može biti povezana sa povećanim nasiljem u pacijenata koji su pokušali suicid.

#### 3.5.1. Važnost kolesterola

Kolesterol je iznimno bitan za mnoge biološke funkcije organizma. Supstrat je za biosintezu steroidnih hormona poput testosterona, estrogena, kortizola i vitamina D te za sintezu žučnih kiselina. Važan je i za biofizička svojstva staničnih membrana, za formiranje i stabilnost membranskih lipidnih splavi koje su neophodne za ekspresiju receptora, stanično signaliziranje, neurotransmisiju i razvoj sinapsi. Kolesterol je i glavni gradivni element mijelinske ovojnice. Bitan je i za transport mnogih antioksidansa uključenih u proizvodnju energije, stanično funkcioniranje i obranu od slobodnih radikala poput vitamina E, karotenoida i koenzima Q10. Upravo je mozak organ koji je najbogatiji kolesterolom, a sadrži približno 25% ukupnog tjelesnog kolesterola. Čak 70-90% kolesterola koji se nalazi u mozgu je u sastavu mijelinskih ovojnica, koje okružuju aksone i osiguravaju njihovu izolaciju, te brzu transmisiju električnih signala. Ostatak moždanog kolesterola služi kao gradivni element staničnih membrana astrocita i neurona, te je tako zaslužan za staničnu stabilnost i sinaptički prijenos. Za razliku od kolesterola u drugim tkivima, kolesterol u mozgu se sintetizira in situ, pošto plazmatski lipoproteini ne mogu prijeći krvno-moždanu barijeru. Biosinteza moždanog kolesterola je veća u mlađoj dobi kada se najvećim dijelom odvija mijelinizacija, dok se uvelike smanjuje u odrasloj dobi. U potpuno razvijenom mozgu, biosinteza kolesterola se odvija u astrocitima, koji zajedno sa apolipoproteinom E (ApoE) i fosfolipidima tvore lipoproteine. Homeostaza moždanog kolesterola se osigurava dvama ekskretornim putevima, od kojih jedan uključuje formiranje 24(S)-hidroksikolesterola, a drugi minimalno izlučivanje kolesterola vezanog za apolipoprotein E u cerebrospinalnu tekućinu. (31, 55).

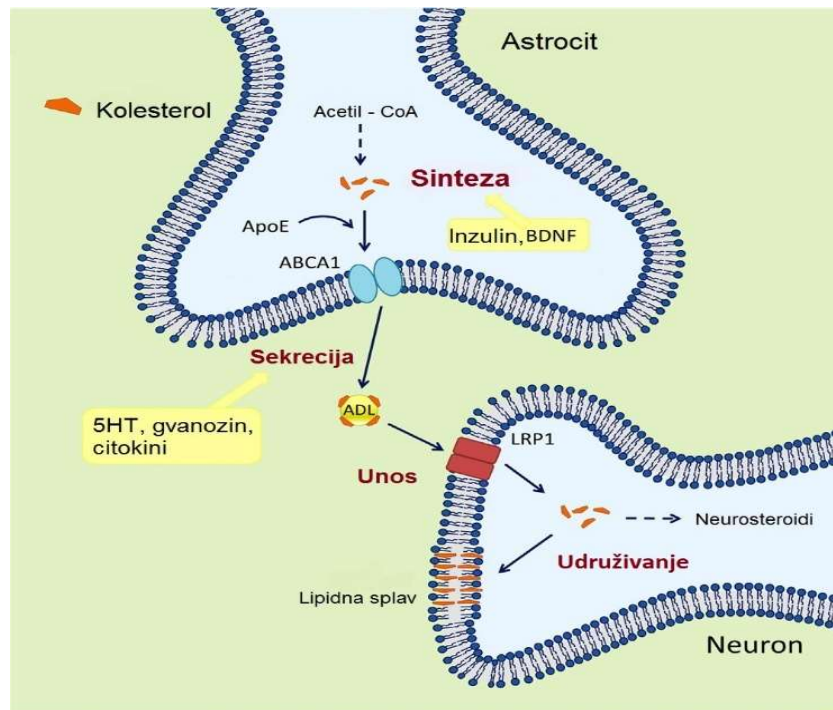


Zanimljivo, poluvrijeme života kolesterola u plazmi iznosi samo nekoliko dana, dok moždani kolesterol ima izrazito dugo poluvrijeme života od približno pet godina. Glavni put razgradnje kolesterola u mozgu je njegova pretvorba u 24(S)-hidroksikolesterol pomoću kolesterol-24-hidroksilaze, enzima koji je eksprimiran primarno u neuronima središnjeg živčanog sustava. Za razliku od kolesterola, 24-hidroksikolesterol može slobodno prijeći krvno-moždanu barijeru i ući u sistemsku cirkulaciju, a također je važan i regulaciju sinteze ApoE u astrocitima (54, 59).

Kolesterol je zajedno sa sfingolipidima i gangliozidima udružen u hidrofobne mikrodomene membrane, popularno zvane i lipidne splavi. One su odgovorne za čitav niz staničnih procesa, primjerice za: koordinaciju i signalno provođenje, endocitozu i komunikaciju sa citoskeletom. Kako je kolesterol esencijalni dio lipidnih splavi, bilo koja promjena sadržaja kolesterola može utjecati na prije navedene procese mijenjajući tako sinaptički prijenos i živčanu plastičnost. Zato manjak, odnosno višak kolesterola u mozgu, može imati vrlo ozbiljne posljedice. Promjene na membranskim lipidnim splavima mogle bi objasniti nepravilnosti u serotoninskoj i dopaminskoj neurotransmisiji, koje su povezane sa deplecijom kolesterola. Smanjenje razine serotoninskog metabolita 5-hidroksiindolactene kiseline (5-HIAA) se povezuje sa depresijom, suicidalnim ponašanjem i agresivnošću što sve zajedno vodi do moždanih poremećaja (55, 59). Kolesterol vjerojatno ima ulogu moderatora serotoninske funkcije (56).

Tijekom embrionalnog razvoja, novostvoreni neuroni stvaraju sami svoj kolesterol, no stariji neuroni ovise o astrocitima kao izvorima kolesterola. Postoje eksperimentalni podaci koji sugeriraju da izvan-moždani kolesterol može utjecati na moždanu aktivnost. Primjerice, povišena razina kolesterola u krvi ima mnoge periferne posljedice, koje putem metabolita kolesterola (npr. 27-hidroksikolesterola) to stanje signaliziraju mozgu. Ipak, ovo ostaje vrlo složeno i još uvijek nedovoljno razjašnjeno, te literatura često sadrži oprečne stavove o ovoj temi. Astrociti proizvode enzime za sintezu kolesterola i eksprimiraju apolipoproteine koji će otpremiti nastali kolesterol prema neuronima. Ovi proteini astrocita pojačavaju svoju ekspresiju tijekom ozljede mozga. Proučavajući stanične kulture astrocita, nađeno je da su mnogi neurotransmiteri (npr. serotonin) i neuromodulatori (npr. gvanozin) uključeni u izlučivanje kolesterola i ApoE. Lipoproteini nastali iz astrocita imaju gustoću sličnu onoj perifernog HDL-kolesterola te sadrže većinom neesterificirani kolesterol i neke prekursore (npr. dezmosterol), što upućuje na to da ih neuroni mogu pretvoriti u kolesterol. Unos ovih lipoproteina u neurone ovisi o LDL-receptoru (LDLR) i LDL-povezanom proteinu (LRP1) koji vežu ApoE. LRP1 je primarno eksprimiran na neuronima, dok je LDLR eksprimiran i na glija stanicama. Kolesterol se u astrocitima sintetizira iz acetil-CoA pomoću enzima HMG-CoA reduktaze. U mozgu su

inzulin i moždani neurotrofni čimbenik (BDNF) odgovorni za modulaciju sinteze kolesterola. Kazetni transporter A1 koji veže ATP (ABCA1) je u lipidnom udruženju membrane astrocita odgovoran za ADL (lipoprotein proizašao iz astrocita). ApoE je glavni apolipoprotein za ADL, a njegova sekrecija je stimulirana medijatorima poput serotonina, gvanozina i citokina. ADL se unosi u neurone pomoću LRP1, te se u njima otpušta kolesterol koji će se utrošiti za neurosteroidnu sintezu i za formiranje lipidnih splavi (Slika 3) (59).



Slika 3: Shematski prikaz toka kolesterola između astrocita i neurona (59)

### 3.5.2. Kolesterol, lipoproteini i agresivno ponašanje u shizofreniji

Stopa suicida je tri puta veća u pojedinaca sa prvom epizodom psihoze nego ona u općoj populaciji, a vrlo je visoka i u shizofreniji općenito. Oni koji su pokušali suicid se prilikom proučavanja istog ne mogu svrstati u jednu homogenu grupu jer postoje velike varijacije u fenomenologiji, neurobiologiji, neurokemiji i faktoru rizika za počinjenje suicida. I dalje ostaje nejasno kako kolesterol u perifernoj cirkulaciji može biti povezan sa moždanim funkcijama i suicidalnim ponašanjem (60). Iz svega navedenoga vidi se koliko je ova problematika složena za proučavanje i osmišljavanje dizajna studija te da postoje hipoteze koje govore u prilog ovoj povezanosti sa mnogobrojnim studijama kao dokazima, ali isto tako postoje studije u manjem broju koje tu povezanost nisu pronašle. Većina studija je dokazala da niske razine ukupnog kolesterola, HDL- i LDL-kolesterola mogu pojačati sklonost ka agresivnom ponašanju i suicidalnosti u psihijatrijskih pacijenata.

Lalović i suradnici su napravili studiju u kojoj se prvi put izravno mjerio sadržaj kolesterola u moždanom tkivu pojedinaca koji su počinili suicid i u moždanom tkivu kontrolne skupine te su time dodatno potvrdili povezanost između kolesterola i nasilnog ili suicidalnog ponašanja. Naime, pojedinci koji su počinili nasilni suicid imaju značajno niži sadržaj kolesterola u frontalnom korteksu u usporedbi sa pojedincima koji su počinili nenasilne suicide i to pogotovo gledano na orbitofrontalni korteks i ventralni prefrontalni korteks (61).

Dakle, postmortalne analize mozga ukazuju na to da oni koji su počinili nasilne suicide imaju puno manji sadržaj kolesterola u sivoj tvari frontalnog korteksa od onih koji su počinili suicid na nenasilan način (60).

Slično, Freemantle i suradnici su postmortalnom analizom u prefrontalnom korteksu osoba koje su počinile suicid našli povišene razine 24-hidroksikolesterola, koje ukazuju na visoku razgradnju kolesterola. To u kombinaciji sa aktivacijom jetrenog X-receptora (LXR), može objasniti uočeno smanjenje razine središnjeg i perifernog kolesterola u osoba koje su počinile suicid. Moždana razina oksisterola, koji su produkti enzimatske razgradnje kolesterola, vrlo vjerojatno odražava dinamički proces održavanja fizioloških sinapsi i popravka živčanih završetaka unutar središnjeg živčanog sustava uslijed izmjene membranskog kolesterola. Modifikacije oksisterola imaju važnu ulogu u neurološkom funkcioniranju, pogotovo u neurodegenerativnim i psihijatrijskim poremećajima koji uključuju promjene sinaptičke plastičnosti i staničnog signaliziranja. Oksisteroli mogu prijeći krvno-moždanu barijeru, te se smatra da su temelj mehanizma kojim mozak eliminira višak kolesterola kako bi održao dinamičku ravnotežu. Odnosi 24-hidroksikolesterola i 27-hidroksikolesterola mogu vrlo detaljno prikazati homeostazu kolesterola u središnjem živčanom sustavu. Neuronalne razine kolesterola se iz astrocita vjerojatno nanovo iskorištavaju za popravak membrana i remodeliranje sinapsi. Ovo recikliranje kolesterola se odvija posredovano transportom pomoću lipoproteina ili enzimatskom pretvorbom u oksisterole. Hidroksilacija bočnog lanca sterola čini molekulu polarnijom, te tako oksisteroli mogu prijeći krvno-moždanu barijeru, dok kolesterol kao takav ne može. Oksisteroli su uključeni u metabolizam lipida, mijelinizaciju i u neurodegenerativne procese preko svoje uloge kao agonista jetrenog X-receptora (LXR). Najbrojniji oksisterol u SŽS je 24-hidroksikolesterol koji nastaje pomoću enzima 24-hidroksilaze koja je zaslužna za hidroksilaciju bočnog lanca kolesterola, a kodirana je genom CYP46A1. Ovaj gen je visoko eksprimiran u neuronima, a može biti eksprimiran i u astrocitima te mikroglija stanicama u situacijama neurotrauma ili neurodegenerativnih procesa. Povećanje razine 24-hidroksikolesterola može biti poveznica između središnjih i perifernih razina

kolesterola. Poznato je da 24-hidroksikolesterol može prijeći krvno-moždanu barijeru i ući u perifernu cirkulaciju. Tako posredno perifernom aktivacijom LXR, 24-hidroksikolesterol u kombinaciji sa kofaktorima nuklearnih receptora poput retinoidnih X receptora (RXR) može potaknuti ekspresiju gena uključenih u eliminaciju odnosno regulaciju razine kolesterola. Na taj način povišena razina 24-hidroksikolesterola može imati ključnu ulogu u procesu kojim se kolesterol uklanja iz cirkulacije, što rezultira smanjenom razinom cirkulirajućeg kolesterola u pojedinaca koji su počinili suicid (62).

Dakle, kolesterol može imati važnu ulogu u razlikovanju pacijenata koji jesu ili nisu skloni suicidalnom ponašanju, te ovo može imati važnu kliničku značajnost ako se potvrdi na brojnijem uzorku pacijenata i u više studija (60).

Marčinko i suradnici su također u svojoj studiji potvrdili da pacijenti koji boluju od shizofrenije nakon nasilnih pokušaja suicida imaju značajno niže vrijednosti serumskog kolesterola i značajno više vrijednosti kortizola u odnosu na skupinu nenasilnih pokušaja suicida i kontrolnu skupinu. Ovime je potvrđena hipoteza povezanosti nasilnih pokušaja suicida i perifernih bioloških pokazatelja poput kolesterola (63).

Metaanaliza koju je proveo Lester, pokazala je da su serumske razine ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola značajno niže u suicidalnih pacijenata i to pogotovo u onih čiji je pokušaj suicida uključivao nasilje, nego u nesuicidalnih pacijenata i zdravih kontrola. Serumska razina HDL-kolesterola je značajno niža u suicidalnih pacijenata nego u zdrave kontrolne skupine, te su serumske razine triglicerida značajno niže u suicidalnih nego u nesuicidalnih pacijenata. U ovu metaanalizu uključena su razna suicidalna ponašanja poput suicidalnih ideja, pokušaja suicida, namjere te izvršenja suicida. U svim ovim vrstama suicidalnog ponašanja, serumske razine lipida bile su snižene te za njih zato možemo reći da su marker suicidalnog ponašanja (53).

Prema Jokinenu različiti uzorci promjena serumskog kolesterola dovode do detaljnije planiranog, odnosno do agresivnijeg i/ili nasilnijeg suicida. Viša razina serumskog kolesterola ima ulogu u suicidu koji se detaljnije planira, dok je niža razina serumskih lipida povezana sa nasilnijim činom suicida (64).

Suneson i suradnici su nedavno analizirali serumske vrijednosti lipida hospitaliziranih psihijatrijskih bolesnika nakon pokušaja suicida te su one povezane sa agresivnim stanjem i crtama osobnosti. Također su ispitane i lipidne subfrakcije te su one povezane sa skalama

agresivnosti i hostilnog ponašanja. Bitno je naglasiti da se u studiji uklonio mogući utjecaj antipsihotika, antidepresiva i stabilizatora raspoloženja, kao i mogući utjecaj lijekova za snižavanje kolesterola. Pokušaji suicida koji nisu bili nasilni uključivali su predoziranje lijekovima, rezanje ručnog zgloba jedne ruke ili kombinaciju navedenog, dok su nasilni pokušaji suicida uključivali vješanje, vatreno oružje i duboke rezove načinjene nožem. Ova studija izvještava o negativnoj povezanosti serumskih koncentracija ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola sa agresivnim stanjem. Štoviše, nađena je negativna povezanost između LDL-kolesterola i agresivnih osobina ličnosti u pacijenata koji su nedavno pokušali samoubojstvo. Zanimljivo, težina anksioznih simptoma je djelomično povezana sa vezom između razine lipida i agresivnog stanja, ali ne i agresivnih osobina ličnosti. Dodatno, niska razina LDL-kolesterola je povezana sa izraženim hostilnim ponašanjem, što je u prethodnim studijama, zajedno sa povećanom anksioznošću, bila odrednica koja je mogla predvidjeti nasilno ponašanje u hospitaliziranih psihijatrijskih bolesnika. Dakle, ova studija razlikuje ličnost i stanje, te ih odvojeno povezuje u ispitivanju težine agresivnosti i serumskih razina lipida. Agresivno stanje definirano je kao privremeno stanje izazvano karakteristikama neposrednih situacija, dok se agresivne osobine ličnosti odnose na stabilniju pretpostavku agresivnog reagiranja, odnosno na agresivni odgovor na različite izazove koji nailaze. Što je kolesterol niži, to je agresivno ponašanje ozbiljnije, odnosno češće. Ni fiziološki, a ni biološki medijatori koji povezuju nizak kolesterol i agresivnost nisu do kraja poznati. Ova studija zaključila je da je ozbiljnost simptoma anksioznosti posredovana vezom između niskog LDL-kolesterola i ukupnog kolesterola te agresivnog stanja. U ovoj studiji, nijedan pacijent nije bio na terapiji psihotropnim lijekovima. Zaključeno je da postoji negativna povezanost između serumskih vrijednosti ukupnog kolesterola i agresivnog stanja, kao i između LDL-kolesterola i agresivnog stanja te agresivnih osobina ličnosti (65).

Atmaca i suradnici su proveli studiju koja uključuje samo osobe oboljele od shizofrenije koje se ne liječe antipsihoticima, pri čemu su sudionike podijelili u dvije grupe, onih koji jesu i onih koji nisu imali pokušaj suicida te su rezultate uspoređivali sa zdravom kontrolnom skupinom. Studija naime istražuje povezanost lipida i impulzivnosti, agresivnosti te nasilnosti. Zaključno, pacijenti oboljeli od shizofrenije imaju niže razine ukupnog kolesterola i leptina u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom. Nadalje, u skupini oboljelih od shizofrenije, podskupina koja je imala pokušaj suicida u anamnezi pokazuje značajno niže razine ukupnog kolesterola, nego podskupina koja nije imala pokušaj suicida u anamnezi. Proučavajući samo podskupinu oboljelih od shizofrenije koju su u prošlosti pokušali suicid, pronađeno je da su nasilni pokušaji

suicida povezani sa nižim razinama kolesterola i leptina nego nenasilni pokušaji suicida. U grupi oboljelih od shizofrenije, razine ukupnog kolesterola i leptina bile su negativno povezane sa impulzivnošću i impulzivnom agresivnošću. Neki čak smatraju da niska serumska razina kolesterola može biti povezana sa nasiljem suicidalnog pokušaja, a ne sa samim suicidalnim pokušajem (24).

Huang i Wu su izvijestili da proučavana tajvanska populacija pacijenata oboljelih od shizofrenije koji pokazuju znakove fizičkog nasilja ima niže serumske razine lipida od onih pacijenata koji ne pokazuju znakove nasilja. Isto tako su nađene niže serumske razine kolesterola u osoba oboljelih od shizofrenije koje su pokušale suicid u odnosu na osobe oboljele od shizofrenije koje nisu pokušale suicid. Bitno je naglasiti da nije dokazana statistička značajnost ni jedne od ovih dviju tvrdnji (66).

Hormon grelin ima regulatornu ulogu u otpuštanju hormona rasta i energijskoj homeostazi. To je peptidni hormon koji se izlučuje u gastrointestinalnom sustavu, točnije u gastičnoj mukozi i vrlo je važan u regulaciji apetita kao i u regulaciji tjelesne mase preko svojih središnjih učinaka. Prema studiji koju su proveli Turkoglu i suradnici, serumski trigliceridi i hormon grelin su bili značajno povišeni u pacijenata koji boluju od shizofrenije, a koji su pokazali agresivnije ponašanje u usporedbi s onim pacijentima koji nisu bili agresivni. Serumske razine ukupnog kolesterola bile su niže u pacijenata koji su bili agresivniji, no nema statističke značajnosti kao ni u prethodno navedenoj studiji koju su proveli Huang i suradnici. Nasuprot tomu, ima studija koje pokazuju da su razine kolesterola značajno niže u agresivnijih pacijenata koji boluju od shizofrenije, za razliku od onih koji ne pokazuju agresivnost, dok te iste studije nisu našle značajnu povezanost za trigliceride i agresivnost (67).

Zanimljiva je retrospektivna studija HYPOPSY koju su proveli Cariou i suradnici koja ide u prilog hipotezi o povezanosti između genetski sniženih vrijednosti LDL-kolesterola te nasilnog ponašanja ili impulzivnosti. Hipobetalipoproteinemija (HBL) definirana je sniženom plazmatskom koncentracijom LDL-kolesterola ili apolipoproteina B (ApoB) koja bi bila niža od pet percentila za dob i spol. Mnogi sekundarni uzroci poput nekih kritičnih bolesti, lijekova za snižavanje lipida ili striktno veganske dijeta, mogu utjecati na razvoj ove bolesti. Obiteljska hipobetalipoproteinemija (FHBL) je ko-dominantni poremećaj čija frekvencija u heterozigotnoj formi iznosi 1:1000-1:3000. Heterozigoti su često asimptomatski sa plazmatskim koncentracijama LDL-kolesterola obično između 20 i 50 mg/dl. FHBL se povezuje sa dugovječnosti, najviše zbog kardioprotekcije. Ime studije (HYPOPSY) izvedenica je od

engleskog izraza „HYPObetalipoproteinemia in PSYchiatric patients“. Cilj ove retrospektivne studije bio je istražiti učestalost primarne HBL (plazmatska koncentracija LDL  $\leq$ 50 mg/dl) u pacijenata hospitaliziranih u psihijatrijskim jedinicama Sveučilišne bolnice Nantes te istražiti povezanost sa psihijatrijskim poremećajima. Učestalost primarne HBL u psihijatrijskoj populaciji je 2,39%, dok je učestalost u kontrolnoj populaciji bila 0,57%. Dakle, u psihijatrijskoj populaciji je učestalost HBL četiri puta veća nego u kontrolnoj skupini. Veća mjera hetero-agresivnosti nađena je u pacijenata sa HBL, te je u njih otkrivena i nešto veća stopa oboljelih od shizofrenije. Bitno je naglasiti da u studiju nisu bili uključeni pacijenti koji koriste lijekove za snižavanje lipida, kao ni oni sa sekundarnim uzrocima HBL. Također, da ne bude lažno pozitivnih rezultata, provjereno je da nema neravnoteže u korištenju antipsihotika, pogotovo onih koji utječu na metabolizam lipida (klozapin, olanzapin, risperidon, aripiprazol, kvetiapin, paliperidon), između pacijenata sa i bez HBL. Štoviše, druga generacija antipsihotika je često povezana sa povišenim vrijednostima triglicerida i manje sa povišenim vrijednostima LDL-kolesterola, no nikako sa smanjenim vrijednostima LDL-kolesterola. Jedino bi buduće prospektivne studije trebale uzeti u obzir precizni nutritivni status da se isključi mogućnost da HBL bude povezan sa pothranjenosti psihijatrijske populacije (68).

Naravno, ima i studija poput one koju su proveli Park i suradnici u kojoj nije nađena povezanost između smrti uzrokovane suicidom i razine serumskih lipida u pacijenata sa shizofrenijom, bipolarno-afektivnim poremećajem i velikim depresivnim poremećajem. Ovakav rezultat ne podupire upotrebu bioloških indikatora poput razine ukupnog serumskog kolesterola kao prediktora rizika za suicid u hospitaliziranih pacijenata sa velikim psihijatrijskim poremećajima (69).

Sličan zaključak proizašao je i iz studije koju su proveli John i suradnici. Naime, u toj studiji također nije nađena povezanost između niskih serumskih razina lipida i psihijatrijskih bolesti. Kako bi pojasnili svoj zaključak, ovi autori su skloni novoj hipotezi da kolesterol plazmatskih lipoproteina ne pridonosi kolesterolu u SŽŠ, a ako i pridonosi, čini to u vrlo maloj mjeri koja se teško može i detektirati sadašnjim tehnikama. Kolesterol se u velikoj mjeri de novo sintetizira u glija stanicama i neuronima, što je vrlo važno nakon rođenja i u najranijoj životnoj dobi za normalan moždani razvoj. Jednom kad je u odraslih postignuta normalna moždana veličina, sinteza kolesterola se nastavlja u manjoj mjeri te je u ravnoteži sa količinom izlučenog kolesterola. Hidrofobne membrane koje se nalaze oko svakog aksona načinjene su od oligodendrocita koje mogu sintetizirati ogromne količine plazmatskih membrana koje su omotane oko brojnih susjednih neurona i dehidrirane tako da tvore kompaktni mijelin. Kako su

ove nakupine mijelina bogate kolesterolom, i koncentracija i količina kolesterola u SŽŠ su mnogo veće nego u većini drugih organa u tijelu. U teoriji, ove velike količine kolesterola mogu biti dobivene ili unosom pomoću plazmatskih lipoproteina preko krvno-moždane barijere ili de novo sintezom u neronima i glija stanicama. Međutim, endotelne stanice koje formiraju moždane kapilare su jedinstvene i različite od onih endotelnih stanica koje sačinjavaju splet kapilara u organizmu. Uzevši u obzir sve ove biološke pronalaskе, autori smatraju da kolesterol plazmatskih lipoproteina ne pridonosi kolesterolu koji se nalazi u SŽS (70).

Nizak ukupni serumski kolesterol je nađen i u općoj i u psihijatrijskoj populaciji kod pojedinaca koji iskazuju suicidalno i nasilno ponašanje. No, povezanost između agresivnosti, odnosno nasilja i drugih serumskih lipida poput HDL- i LDL-kolesterola te triglicerida i dalje ostaje kontroverzna. U ovoj retrospektivnoj studiji koju su proveli Paavola i suradnici, povišene razine HDL-kolesterola i snižene razine ukupnog i LDL-kolesterola te triglicerida su povezane sa povećanim rizikom od impulzivnog suicidalnog i nasilnog ponašanja među finskim muškim forenzičkim psihijatrijskim pacijentima. Dvije glavne skupine lipida u biološkim membranama su upravo fosfolipidi (derivati triglicerida) i steroli (kolesterol). To znači da je u staničnim membranama smanjena neto količina kolesterola i triglicerida, čime je posljedično modificirana serotonergička aktivnost. Pretpostavka je da visoke razine triglicerida mogu utjecati na središnji živčani sustav stvarajući segmentalnu demijelinizaciju i dezorganizirajući mijelinske lamele, što rezultira agitacijom i konfuzijom, pa se dakle suprotno rezultatu ove studije, visoke razine triglicerida povezuju sa hostilnim ponašanjem. Rezultat ove studije može ukazivati na to da postoji neki drugi proces koji povezuje niske vrijednosti triglicerida i SŽS, poput promjena u viskoznosti stanične membrane i posljedičnih promjena serotoninske aktivnosti (71).

Sličan zaključak proizašao je iz tajvanske studija koju su proveli Chen i suradnici, a koja se bazira na uzorku pacijenata hospitaliziranih na akutnom odjelu i oboljelih od shizofrenije, dok se mjerenje razine agresivnosti vrši na tjednoj bazi. Većina sudionika primala je atipične antipsihotike, dok nitko nije primao lijekove za snižavanje lipida. Snižene srednje vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida u korelaciji su sa povećanim stupnjem nasilja, no jedino su snižene vrijednosti triglicerida bile statistički značajne. Glavni nedostatak ove studije je mali uzorak pacijenata koji pokazuju visoku agresivnost, a koji je mogao je spriječiti da se dokaže statistička značajnost o povezanosti sa razinama lipida, dok je prednost studije ta što se pristupilo longitudinalnom tjednom praćenju agresivnosti ovih hospitaliziranih pacijenata (21).



### 3.5.3. Utjecaj dobi i spola na povezanost lipida i agresivnosti

Wu i suradnici su napravili metaanalizu koja se sastojala od 65 epidemioloških studija o povezanosti razina lipida i suicidalnosti. Otkrili su da su serumske razine ukupnog i LDL-kolesterola značajno niže u suicidalnih pacijenata nego u nesuicidalnih pacijenata i zdrave kontrolne skupine. Također su našli značajno niže serumske vrijednosti HDL-kolesterola u suicidalnih pacijenata nego u zdrave kontrolne skupine, te značajno niže vrijednosti serumskih triglicerida u suicidalnih nego u nesuicidalnih pacijenata. Temeljita analiza uključenih podskupina, pokazala je da je povezanost između nižih serumskih razina lipida i suicidalnosti bila jača u pojedinaca mlađih od 40 godina, nego u starijih. Čini se da u svemu tome i spol igra važnu ulogu. U usporedbi sa zdravim kontrolama, suicidalne žene, ali ne i muškarci, imaju značajno niže vrijednosti HDL-kolesterola. Druge pak studije potvrđuju obrnuto, odnosno da je muški spol povezan sa nižim vrijednostima kolesterola u mnogim psihijatrijskim poremećajima. Potrebne su daljnje studije koje bi istražile povezanost dobi i spola sa razinama lipida kod suicidalnih i nesuicidalnih pojedinaca. Ova studija je pronašla da suicidalni muškarci imaju značajno niže vrijednosti triglicerida od zdravih muških kontrola, no statistička značajnost nije isto pokazala i kod žena. Neki istraživači tvrde da pojedinci suicidalnog ponašanja mogu imati depresivne epizode koje utječu na smanjenje njihovog apetita i uzrokuju gubitak tjelesne mase, što se može očitovati i sniženim vrijednostima lipida (72).

Mnoge studije koje su proučavale povezanost kolesterola i impulzivnosti, odnosno agresivnosti, uglavnom su imale uključene samo muškarce ili je sama ta povezanost nađena samo u muškaraca. No, sve se više obraća pozornost na spol kada se istražuje povezanost lipida i agresivnosti u hitnim odjelima psihijatrijskih ustanova. Eriksen i suradnici otkrili su da samo za muškarce vrijedi da je razina HDL-kolesterola obrnuto proporcionalna sa agresivnošću u prva tri mjeseca nakon otpusta iz bolnice, dok za sve pacijente vrijedi da su razine HDL-kolesterola inverzno povezane sa iskazivanjem nasilja za vrijeme boravka u bolnici (73).

Svensson i suradnici otkrivaju nam da su u Japanki pronašli povezanost između povišene serumske razine kolesterola i suicidalnosti, a ne kao do sada snižene razine kolesterola. To nam itekako kazuje da se ubuduće u daljnjim istraživanjima više računa treba povesti o spolu. Važni su i faktori dobi i populacije koja se proučava (74).

Nasilno ponašanje češće je u muškaraca, nego u žena. Jedno od mogućih bioloških objašnjenja je da je muški mozak veći i time je evolucijski gledano ranjiviji na niske razine kolesterola nego ženski mozak (75). Ova hipoteza može još dodatno pojačati povezanost između niskog

kolesterola i nasilnog ponašanja u muškaraca. Muškarci i žene pokazuju znatne razlike u funkcioniranju serotoninskog sustava i njegovom odgovoru na događanja iz okoline. Čini se da su muškarci osjetljiviji od žena na sniženu razinu kolesterola, s obzirom da je povezanost niskog kolesterola i agresivnosti nađena većinom kod muškaraca (56).

### 3.6. SEROTONIN KAO MEDIJATOR IZMEĐU LIPIDA I AGRESIVNOG PONAŠANJA U SHIZOFRENIJI

#### 3.6.1. Neurobiologija agresivnog ponašanja

Još je davne 1988. godine Roy zaključio da je smanjena serotoninska aktivnost povezana sa impulzivnosti, agresivnim i suicidalnim ponašanjem (76).

Serotonin smanjuje prag podražljivosti prefrontalnih kortikalnih regija, poput orbitofrontalnog korteksa i prednjeg cingularnog korteksa, koje su uključene u moduliranje i supresiju pojave agresivnog ponašanja primarno preko djelovanja na serotoninske 5-HT<sub>2</sub> receptore u ovim regijama. Stoga smanjenje serotoninske inervacije ovih regija može dovesti do toga da se agresivnost uslijed nekog okidača ne može jednostavno inhibirati. Antagonisti 5-HT<sub>2A</sub> receptora smanjuju impulzivnost u animalnim modelima, dok atipični neuroleptici sa izraženim 5-HT<sub>2A</sub> antagonizmom imaju antiagresivni učinak vidljiv u kliničkim studijama. Zanimljivo je da agonisti 5-HT<sub>2C</sub> serotoninskih receptora imaju učinak smanjenja impulzivnosti. Dakle, ove dvije navedene podgrupe serotoninskih receptora imaju komplementarne uloge u regulaciji agresivnosti. Agonizam 5-HT<sub>2A</sub> serotoninskih receptora može povećati impulzivnost, dok agonizam 5-HT<sub>2C</sub> serotoninskih receptora može smanjiti impulzivnost. Serotonin snižava nivo podražljivosti prefrontalne inhibicije, stoga smanjena serotoninska aktivnost može pojačati agresivnost. Gabaminergička aktivnost na GABA(A) receptorima može smanjiti subkortikalnu reaktivnost, pa zato smanjena gabaminergička aktivnost može povećati agresivnost. Što se neuropeptida tiče, smanjenja oksitocinske aktivnosti i povećanja vazopresinske aktivnosti također mogu potaknuti agresivnost. Stečene redukcije serotonergičke inervacije prefrontalnog korteksa reflektirane u smanjenom vezanju transportera u cingularnom korteksu, rezultiraju smanjenim sniženjem praga podražljivosti regulacije u prefrontalnom korteksu (19).

### 3.6.2. Povezanost serotonina, lipida i agresivnog ponašanja

Serotonin u SŽS ima važnu ulogu kao modulator neprikladnog ponašanja, a ključna molekula u metabolizmu serotonina je kolesterol. On je važan za normalno funkcioniranje membrana neurona, a pogotovo za egzocitozni transport serotoninskih vezikula u sinaptičku pukotinu. Nema jasnog odgovora kako periferni kolesterol može utjecati na središnji serotoninski sustav, a nije ni sasvim jasno je li i na koji način središnji kolesterol povezan sa perifernim kolesterolom (75). Ipak, smatra se da na serotoninsku neurotransmisiju utječe promijenjena membranska mikroviskoznost, te izravan učinak sniženih razina kolesterola na aktivnost serotoninskog transportera (SERT) (54).

Postoji hipoteza da snižena razina kolesterola vodi do smanjenja serotoninske transmisije preko promijenjenog afiniteta i funkcije serotoninskih receptora i transportera. Snižene periferne i središnje razine kolesterola mogu smanjiti lipidnu viskoznost moždanih staničnih membrana i na taj način smanjiti raspoloživost presinaptičkih serotoninskih transportera i postsinaptičkih serotoninskih receptora (59).

Također, prema Turkoglu i suradnicima, agresivno ponašanje je rezultat oštećene funkcije serotonina u mozgu. Postoji slobodna izmjena kolesterola između izvanstanične tekućine i lipoproteina sinaptosomalnih membrana u mozgu. Smanjenje plazmatske koncentracije kolesterola, vodi do smanjenja razine kolesterola u membranama neurona, što posljedično uzrokuje smanjenje broja funkcionalnih serotoninskih receptora. Smanjena funkcija serotonina u mozgu umanjuje inhibiciju agresivnog ponašanja. Presinaptički ponovni unos serotonina je osjetljiv na promjene membranske fluidnosti. Dakle, smanjenje plazmatske razine kolesterola nepovoljno utječe na funkciju serotonina i to djelovanjem na presinaptičkoj kao i na postsinaptičkoj razini (67).

Povezanost između niskih serumskih vrijednosti kolesterola i suicidalnog ponašanja nije do kraja razjašnjena. Postoje brojne hipoteze koje nastoje objasniti mehanizam kojim razina kolesterola utječe na rizik od pokušaja suicida. Najraširenija hipoteza je da postoji veza između serumске razine kolesterola i središnjeg serotoninskog sustava i to preko redukcije moždane serotoninske aktivnosti. Druga pretpostavka je o poremećenom metabolizmu fosfolipida koji kombinira nedostatak ugradnje polinezasićenih masnih kiselina u membrane i njihovu pojačanu razgradnju. Treća pretpostavka je da kolesterol utječe na bolest time što ima ulogu u stvaranju mijelinske ovojnice, u transmembranskoj razmjeni, enzimskim funkcijama, sintezi steroidnih hormona i ekspresiji neurotransmiterskih receptora. Također su pronađene i promijenjene

razine fosfolipida, što se povezuje sa povećanom aktivnosti kolesteril ester hidrolaza, što može pogoršati inhibitornu neurotransmisiju u prefrontalnom korteksu osoba koje su počinile nasilne suicide (25).

Niska razina serotonina je ključna biološka odrednica nasilnog ponašanja, te je u in vivo i u postmortem studijama pacijenata koji su pokušali odnosno počinili suicid, potvrđena serotoninska hipofunkcija i to uslijed smanjenog sadržaja kolesterola. Ona nadalje vodi do agresivnog i impulzivnog ponašanja i to vjerojatno uslijed smanjenog unosa serotonina, a time i smanjene inhibicije u ventralnom prefrontalnom korteksu (59). Moguće je da je niska razina perifernog kolesterola u nekih psihijatrijskih pacijenata udružena sa promjenama sadržaja kolesterola u specifičnim sinaptičkim lipidnim splavima, što može uzrokovati hipoaktivnost serotoninske komunikacije, te voditi do impulzivnosti i nasilnog suicidalnog ponašanja. Ipak ova teza ima i neke svoje nedostatke:

1. zajednički mehanizam regulacije središnjeg i perifernog kolesterola ne implicira da je sadržaj kolesterola u ovim odjeljcima ovisan jedan o drugome, dakle to nisu odjeljci koji su međusobno u komunikaciji
2. serumski kolesterol djeluje kao jasno određen odjeljak, dok su lipidne sinaptičke splavi i dalje pomalo nejasne. Moguće je da se varijacije kolesterola u specifičnim regijama mozga međusobno razlikuju od varijacija kolesterola u staničnim i substaničnim nakupinama
3. regulacija moždanog kolesterola ne ovisi samo o enzimima za njegovu sintezu, već i o složenoj strukturi proteina za ekskreciju (u astrocitima), unos u stanice (u neuronima) i udruženost u lipidne splavi (59).

Nadalje, zasada postoje još barem tri mehanizma pored serotoninske hipofunkcije, koja bi mogla objasniti povećanu impulzivnost u suicidalnih pacijenata, a sva tri u svojoj osnovi na izravan ili neizravan način uključuju promjene u lipidnim splavima:

1. interakcija između serotonina i dopamina. Moguće je da je smanjivanje sadržaja serotonina posredovano interakcijom serotonina i dopamina, u kojoj smanjeni inhibitorni učinak serotonina na dopaminske neurone, rezultira pojačanom dopaminskom aktivnošću. Dopaminski receptori D1R, se za razliku od dopaminskih D2R receptora, nalaze u lipidnim splavima. Dopaminski transporteri su također djelomično lokalizirani u lipidnim splavima, te smanjenje kolesterola utječe i na

smanjenje dopaminskog transporta, što sve povećava sadržaj dopamina u sinaptičkoj pukotini.

2. steroidna modulacija serotoninske komunikacije. Interakcija između niske razine serotonina i visoke razine testosterona kao važnog ekstracerebralnog derivata kolesterola u mozgu, ima značajan učinak na mehanizme agresivnog ponašanja.
3. smanjenje moždanog neurotrofnog čimbenika (BDNF). On je modulator sinaptičke plastičnosti čije stanično signaliziranje ovisi o integritetu lipidnih splavi (59).

Nakupine kolesterola nađene su na postsinaptičkoj membrani, u blizini mnogih neurotransmiterskih receptora. Promijenjena svojstva membrana mogu utjecati na vezu membrane i receptora vezanih na nju, uključujući itekako važan serotoninski receptor. Postoje eksperimentalni i kompjuterski dokazi da lipidi utječu oligomerizaciju receptora direktno i indirektno. Direktno na taj način da fizički sudjeluju u interakciji sa receptorom, te u samoj formaciji membrane, a indirektno mijenjajući svojstva same membrane. Kompjuterska simulacija jasno pokazuje da prisutnost kolesterola u membrani povećava konformacijsku varijabilnost serotoninskih 5-HT<sub>2A</sub> receptora u najvećem dijelu, ali ne u svim membranski-vezanim dijelovima. Inače je povećana stabilizacija receptora zapravo rezultat stabilizirajućih učinaka čvrsto vezanih molekula kolesterola za površinu receptora. Konformacijska varijabilnost se javlja zbog destabilizacije vodikovih veza u samom receptoru kao i između receptora i lipida (56).

Eksperimentalni dokazi upućuju na to da lipidna fluidnost primjetno modulira vezanje serotonina (5-HT) u membranama mišjeg mozga. S tim u vezi, kod sniženih vrijednosti kolesterola, povećava se fluidnost stanične membrane, te su serotoninski 5-HT receptori manje izloženi serotoninu u sinaptičkoj pukotini (77).

Iz epidemioloških, animalnih i kliničkih studija proizašli su kontradiktorni rezultati vezano uz povezanost niskih razina kolesterola i povećane agresivnosti i rizika za suicid.

Animalna studija koju je proveo Kaplan pokazala je da je dijeta s niskim unosom kolesterola povećala agresivnost u majmuna. Točnije, u majmuna iste težine i istog kalorijskog unosa, koji su držani na dijeti sa niskim unosom kolesterola, uočeno je da u cerebrospinalnom likvoru imaju niže razine serotoninskog metabolita 5-HIAA, nego majmuni koji su bili na prehrani sa visokim udjelom kolesterola. Uzrok toj povezanosti Kaplan je pronašao u tezi da je nizak udio membranskog kolesterola povezan sa smanjenjem broja serotoninskih receptora (78).

Studija koju su proveli Steinert i suradnici je vjerojatno prva koja traži tu povezanost u shizofreniji, bolesti koja je sama po sebi karakterizirana većim rizikom agresivnog ponašanja. No, to što ova studija nije našla povezanost, ne znači nužno da ona ne postoji. Mogući razlozi su premali istraživani uzorak i to da je moguća povezanost u biti prikrivena samim učincima teških psihijatrijskih poremećaja kao što je shizofrenija sama po sebi (26).

Zanimljivo, u najvećoj studiji do sada koja je uključivala 385 pacijenata oboljelih od shizofrenije koji su se pratili u prosjeku 26 godina, nije nađena povezanost između razine 5-HIAA u cerebrospinalnom likvoru i suicidalnog ponašanja (79).

Ainiyet i Rybakowski su u Poljskoj objavili studiju koja je proučavala moguću povezanost između suicidalnog ponašanja i razine lipida u osoba oboljelih od shizofrenije koji su hospitalizirani u psihijatrijsku bolnicu uslijed akutne egzacerbacije psihičkog stanja. Nađena je značajna povezanost između suicidalnih misli i pokušaja sa niskom razinom ukupnog i LDL-kolesterola, triglicerida i ukupnih lipida. Povezanost nije uočena kada je riječ o HDL-kolesterolu i suicidalnosti (80).

Hrvatska skupina znanstvenika predvođena Marčinkom pratila je trombocitni serotonin i kolesterol kod suicidalnih i nesuicidalnih muškaraca s prvom epizodom psihoze. Trombociti se koriste kao periferni marker manje dostupnih centralnih serotoninских neurona. Istraživanjem je bilo obuhvaćeno 27 suicidalnih i isto toliko nesuicidalnih muških bolesnika koji proživljavaju prvu epizodu psihoze, uz 27 ispitanika u kontrolnoj skupini. Cilj istraživanja bio je utvrditi postoji li povezanost perifernih pokazatelja poput trombocitnog serotonina i kolesterola, sa suicidalnim ponašanjem. Rezultati pokazuju kako su koncentracije trombocitnog serotonina i kolesterola značajno niže kod suicidalnih bolesnika s prvom epizodom psihoze, u odnosu na nesuicidalne bolesnike i kontrolnu skupinu (81).

Vevera i suradnici su proveli retrospektivnu studiju koja je obuhvaćala samo žensku populaciju. Rezultati su pokazali da žene koje su pokušale nasilni čin suicida imaju značajno niže vrijednosti ukupnog kolesterola u usporedbi sa ženama koje su imale pokušaj nenasilnog suicida (82).

Misiak i suradnici su također proveli studiju o povezanosti razine kolesterola sa suicidalnošću u prvoj epizodi shizofrenije, ali za razliku od studije koju su proveli Marčinko i suradnici čija je proučavana populacija bila isključivo muška, u ovu studiju su bile uključene samo žene. Rezultati ukazuju da povišene razine ukupnog i LDL-kolesterola mogu biti povezane sa suicidalnim mislima u žena koje se nalaze u prvoj epizodi shizofrenije. No, i druga emocionalna

stanja i karakteristike u žena, poput tenzija, anksioznosti, depresije i konfuzije mogu dovesti do povišenih vrijednosti lipida. Rezultati ove studije trebaju se interpretirati s oprezom, s obzirom da nisu u suglasnosti sa rezultatima većine prijašnjih studija (83).

Na slično ukazuje i studija koju su proveli Mensi i suradnici u kojoj su koncentracije ukupnog i LDL-kolesterola bile značajno više u pacijenata sa shizofrenijom u usporedbi sa zdravim kontrolama. Takva povezanost nije nađena za vrijednosti HDL-kolesterola i triglicerida. Štoviše, ova studija upućuje na to da je ukupni kolesterol značajno niži u onih pacijenata koji boluju od shizofrenije, a pokušali su samoubojstvo, nego u onih koji nikada nisu pokušali učiniti samoubojstvo. Zanimljivo je da nije bilo razlike u koncentracijama ukupnog kolesterola, triglicerida, LDL- i HDL-kolesterola između pacijenata liječenih tipičnim i atipičnim antipsihoticima (25).

Kavoor i suradnici su proveli studiju na indijskoj populaciji pri čemu su pronašli da su ukupni kolesterol, HDL- i LDL-kolesterol bili značajno niži u pacijenata koji boluju od shizofrenije, nego u zdrave kontrolne skupine. Rezultati većine zapadnjačkih studija podudaraju se s rezultatima ove studije na indijskoj populaciji, čime ova studija potvrđuje da postoje univerzalni biološki čimbenici koji određuju ljudsko ponašanje i jača pretpostavku da serumske razine lipida mogu djelovati kao surogatni markeri impulzivnosti, suicidalnosti i raznih sličnih ponašanja u pacijenata sa shizofrenijom (84).

### 3.7. POTENCIJALNI MARKERI AGRESIVNOG PONAŠANJA U SHIZOFRENIJI

Zadnjih nekoliko desetljeća intenzivno se istražuju potencijalni biološki markeri povezani sa psihijatrijskim poremećajima, poput poremećaja raspoloženja ili raznih psihoza, odnosno sa različitim agresivnim oblicima ponašanja poput nasilja i samoozljeđivanja. Sve je veća potraga za mogućim biološkim markerima koji bi bili ključ prevencije i liječenja takvih bolesnika. Mnoge studije su potvrdile da biološki markeri mogu biti povezani sa suicidalnosti, među kojima serumske razine lipida mogu imati ključnu ulogu. Nađeno je da su metabolički poremećaji, pogotovo promijenjeni lipidni profil koji uključuje niske vrijednosti ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola, u podlozi visokog rizika za suicid u populaciji pacijenata sa shizofrenijom.

Razina kolesterola može nam poslužiti kao biološki marker rizika za razvoj agresivnosti i suicidalnosti u psihijatrijskih pacijenata sa depresijom i shizofrenijom. U psihijatriji se antisocijalno i agresivno ponašanje već dugo dovodi u vezi sa sniženim razinama kolesterola.

Što se tiče populacije pacijenata koji boluju od shizofrenije, čini se da imaju otprilike četiri puta veću šansu sudjelovati u agresivnim događajima, te u pokušajima samoubojstva. Serumske koncentracije lipida mogu poslužiti kao surogatni markeri za detekciju impulzivnosti i suicidalnosti u shizofreniji (56).

Ukupni kolesterol i HDL kolesterol primjeri su dva potencijalna markera povezana sa rizikom od nasilnog, odnosno agresivnog ponašanja. Pozitivna povezanost između niskih razina ukupnog kolesterola i nasilja je nađena u većini prijašnjih studija, primjerice u metaanalizi koja sadrži 32 različito dizajnirane studije (16), potom u velikim kohortnim studijama te različitim manjim studijama iz raznih područja psihijatrije (71, 85, 86). Što se pak HDL-kolesterola tiče, rezultati nisu toliko jednoznačni. Studija na hospitaliziranim pacijentima koji boluju od shizofrenije, nije otkrila povezanost između HDL-kolesterola i nasilnog ponašanja (21).

Prema prospektivnoj studiji koju su u Norveškoj proveli Roaldset i suradnici, ukupni kolesterol je bio značajan prediktor nasilja u psihijatrijski hospitaliziranih pacijenata te čak i tri mjeseca nakon otpusta iz bolnice. Također se pokazao kao značajan negativni prediktor suicidalnog ponašanja u hospitaliziranih bolesnika. Povišene vrijednosti triglicerida su također značajan marker suicidalnog ponašanja i samoozljeđivanja, kako u hospitaliziranih bolesnika, tako i nakon tri odnosno dvanaest mjeseci praćenja. Niska koncentracija HDL-kolesterola je jedini značajan prediktor nasilja nakon jedne godine praćenja, te je značajan i za ponovljene epizode nasilja te što se tiče suicidalnog ponašanja i samoozljeđivanja nakon tri mjeseca otpusta iz bolnice (86).

Ovo je u suprotnosti sa studijom koju su proveli Paavola i suradnici gdje su nađene visoke razine HDL-kolesterola u suicidalnih i nasilnih pacijenata (71) te u suprotnosti sa studijom koju proveli Chen i suradnici gdje je nađena povezanost između sniženih vrijednosti triglicerida i agresivnog ponašanja (21).

Još jedna novija prospektivna studija koju su proveli Eriksen i suradnici, indicira da HDL-kolesterol može postati koristan marker u procjenjivanju rizika za nasilno ponašanje u akutnih psihijatrijskih pacijenata. Rezultati studije su pokazali da su razine HDL-kolesterola značajno inverzno povezane sa iskazivanjem nasilja za vrijeme boravka u bolnici te da to vrijedi za sve pacijente. No, samo za muškarce vrijedi da su razine HDL-kolesterola značajno inverzno povezane sa nasiljem tijekom prva tri mjeseca nakon otpusta iz bolnice (73).



Stupnjevito povećanje rizika za pokušaj suicida od grupe sa najvišom razinom ukupnog kolesterola do grupe sa najnižom razinom kolesterola, može biti temelj za pretpostavku da kolesterol možemo gledati i kao kvantitativni marker za rizik od suicida (87).

Niske vrijednosti 5-hidroksiindoloctene kiseline (5-HIAA) su dobar marker rizika za suicid te impulzivnog nasilnog ponašanja (64). Marčinko i suradnici također sugeriraju da sniženje koncentracije serumskog kolesterola i trombocitnog serotonina u prvoj epizodi psihoze, može poslužiti kao koristan biološki marker suicidalnosti (81).

## 4. RASPRAVA

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, shizofrenija je uvrštena među deset vodećih uzroka nesposobnosti povezanih sa bolestima u svijetu, te je i više nego vidljiv njen veliki negativni utjecaj na kvalitetu života (88). Shizofrenija je složena multifaktorijelna bolest blisko povezana sa metaboličkim poremećajima. Tako su najčešći komorbiditeti u shizofreniji upravo dijabetes tipa 2, pretilost i kardiovaskularne bolesti (35). I dislipidemija je rastući problem industrijaliziranoga svijeta i čimbenik rizika za razvoj koronarnih srčanih bolesti. Neravnoteža pojedinačnih lipidnih komponenata, uključujući ukupni kolesterol, LDL- i HDL-kolesterol te serumske trigliceride, doprinosi povećanom riziku razvoja srčanih bolesti. Pojedine psihijatrijske populacije pacijenata, primjerice onih oboljelih od shizofrenije, su pod posebnim povećalom (89). Uslijed povećane i rastuće prevalencije neuropsihijatrijskih poremećaja diljem svijeta, dramatično je porasla upotreba antipsihotika tijekom zadnje dekade te se sve češće istražuju njihovi neželjeni učinci, usprkos činjenici da terapija antipsihoticima produžuje očekivano trajanje života pacijenata koji boluju od shizofrenije, u odnosu na one koji ne primaju terapiju (37). Antipsihotici, a pogotovo klopazapin i olanzapin, povećavaju metabolički rizik, no u velikom su riziku i pacijenti koji boluju od shizofrenije, a ne koriste nikakve lijekove (35). Pacijenti koji boluju od shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja, uobičajeno imaju više vrijednosti serumskih lipida u usporedbi sa općom populacijom (90). Poznato je da su lipidne abnormalnosti važan čimbenik metaboličkog sindroma.

### 4.1. Metabolički sindrom-svojstvo same shizofrenije ili nuspojava liječenja antipsihoticima?

Metabolički sindrom je vrlo čest i ozbiljan komorbiditet uočen u shizofreniji. Prevalencija metaboličkog sindroma među oboljelima od shizofrenije je visoka i iznosi oko 60%, u usporedbi sa prevalencijom u općoj populaciji koja iznosi oko 30% (91). Točna povezanost između ovako visoke prevalencije metaboličkog sindroma i shizofrenije ostaje kontroverzna, te se često pripisuje neželjenim učincima psihotropnih lijekova, poglavito posljedicama dugogodišnjeg liječenja atipičnim antipsihoticima, pri čemu težina metaboličkih nuspojava varira ovisno o lijeku i primijenjenoj dozi. Antipsihotici utječu na rast serumske razine lipida, te je ovaj učinak potvrđen u mnogim kliničkim istraživanjima. Hiperkolesterolemija i hipertrigliceridemija su dobro poznati čimbenici rizika za razvoj koronarnih srčanih bolesti. Hiperlipidemija stoga ima negativan utjecaj na prognozu pacijenata sa shizofrenijom. Prognoza je obično još negativno pogođena i pušenjem, konzumacijom alkohola i lošim prehranbenim

navikama (44). Ovdje je vrlo bitno za napomenuti da gotovo polovica osoba oboljelih od shizofrenije puši cigarete, što je čak dva puta više nego učestalost pušenja u općoj populaciji. Ova činjenica važna je iz razloga što pušenje ima mnoge neželjene učinke na LDL-kolesterol, HDL-kolesterol i trigliceride neovisno o dobi i spolu. Pušenje naime smanjuje HDL-kolesterol i hipertrigliceridemiju, dok konzumacija alkohola povećava HDL-kolesterol i hipertrigliceridemiju. Sve to zajedno vodi do povećanja rizika od preuranjene smrti osoba oboljelih od shizofrenije (90). Danas je sve jasnije da ovo nisu jedine poveznice metaboličkog sindroma i shizofrenije.

Studije su pokazale da pacijenti koji boluju od shizofrenije imaju lipidni profil koji se razlikuje od onog kod zdrave kontrolne skupine, te da je ta različitost barem jednim svojim dijelom neovisna o utjecaju antipsihotika na lipidni profil (84). Dakle, shizofrenija već i sama po sebi predstavlja rizik za razvoj metaboličkih poremećaja. To znači da i pacijenti sa shizofrenijom koji nisu na terapiji antipsihoticima, imaju veću učestalost obolijevanja od poremećaja glukoze i lipida u usporedbi sa pojedincima koji nemaju shizofreniju. Ova bazična dislipidemija u shizofreniji dovodi do pitanja postoji li u psihotičnim poremećajima kakav specifični patofiziološki mehanizam koji uključuje lipide. Metabolički sindrom i shizofrenija svakako dijele zajedničke suspektne čimbenike i etiopatogene mehanizme. Što se tiče etiopatogeneze, povećana razina oksidativnog stresa je povezana sa nekoliko psihijatrijskih bolesti uključujući shizofreniju, kao i sa kardiovaskularnim bolestima i može biti zajednički predispozicijski faktor i za psihijatrijske i za kardiovaskularne bolesti (37). Štoviše, nađeno je preklapanje genetičkih markera između poremećenog metabolizma lipida i shizofrenije. Dodatno, nepravilnosti bijele tvari u mozgu i smanjena mijelinizacija u shizofreniji, indiciraju uključenost lipida u patofiziologiju bolesti, jer je kolesterol ključan za izgradnju i funkcioniranje mijelina (92). Jedan od relevantnijih zajedničkih patogenih mehanizama uključuje i promjene u metabolizmu i homeostazi sfingolipida. Oni imaju posebno važnu gradivnu funkciju jer sudjeluju u izgradnji membranskih lipidnih splavi. Također imaju i druge fiziološke uloge poput onih u staničnoj diferencijaciji, proliferaciji i upalnim procesima (91, 93).

Shizofrenija je poznata i po spolnim razlikama, pri čemu žene češće od muškaraca razviju metabolički sindrom. Metabolički poremećaji su bili češći i jači kod pacijenata koji su već bili na terapiji antipsihoticima. Metabolički učinci mnogih antipsihotika u pogledu dobivanja na težini i dislipidemije, nadalje osvjetljavaju moguću vezu između lipida i shizofrenije. Dobivanje na težini uzrokovano pojačanim apetitom i unosom hrane može neizravno povećati

razinu lipida, ali dislipidemija može nastupiti i neovisno o dobivanju na težini kod pacijenata koji su na terapiji antipsihoticima (92, 93).

Metabolički profil je usporediv sa profilom puno starije opće populacije, a zapanjujući je podatak da su se u pacijenata sa shizofrenijom koji su imali povišene vrijednosti glukoze i lipida, vrlo rijetko u narednim godinama propisivali lijekovi za snižavanje glukoze i lipida (93). Pronalazak da su serumske razine triglicerida bile trajno povišene neovisno o stadiju shizofrenije, sugerira da je dislipidemija u srži bolesti, a ne rezultat terapije antipsihoticima. Prema nekima, ni pušenje, spol, terapija antipsihoticima i dijetne mjere ne mogu objasniti razine membranskih lipida u shizofreniji (36).

Bolje razumijevanje utjecaja antipsihotika na homeostazu adipoznog tkiva, značilo bi u budućnosti razvoj najnovijih antipsihotika sa puno manje metaboličkih nuspojava, kao i razvoj adjuvantne terapije u neuropsihijatrijskih pacijenata koji primaju antipsihotike.

#### 4.2. Praćenje metaboličkog sindroma u osoba oboljelih od shizofrenije

Inicijalni pregled pacijenta kojemu će se propisati terapija antipsihotikom je od iznimne važnosti. Time se mogu uočiti pacijenti povećanog rizika za razvoj metaboličkih nuspojava, te osobna i obiteljska povijest metaboličkih bolesti. Dobivanje na težini se može spriječiti odabirom prihvatljivih atipičnih antipsihotika kod ionako pretilih osoba. Pacijentima se treba savjetovati promjena životnih navika, odabir zdravog životnog stila i zdravih prehrambenih navika. Također im se na početku terapije antipsihoticima treba objasniti koje su prednosti i nedostaci terapije, te ih se treba informirati o metaboličkom riziku koji nosi sama bolest i o riziku metaboličkih nuspojava atipičnih antipsihotika. Kod odabira antipsihotika, ako se radi o onima iste učinkovitosti, prednost uvijek treba dati onom sa manjim rizikom izazivanja metaboličkih nuspojava. Ako je izričito indiciran atipični antipsihotik visokog rizika za razvoj metaboličkih nuspojava, preporuča se stalno praćenje dobivanja na težini, krvnog tlaka, razine glukoze i lipida u krvi. U pacijenata kod kojih dođe do dislipidemije tijekom terapije atipičnim antipsihoticima, preporuča se uvesti dijetalne mjere. Ako one ne poluču zadovoljavajući rezultat, antipsihotik se preporuča zamijeniti onim manjeg metaboličkog rizika. Ako je pak takva promjena iz nekog razloga kontraindicirana, treba razmisliti o uvođenju lijeka za snižavanje lipida u krvi, primjerice statina, no treba pripaziti na moguće interakcije sa antipsihoticima. Povišena razina ukupnog kolesterola, pogotovo njegove aterogene komponente LDL-kolesterola može imati ozbiljne kliničke implikacije u terapiji shizofrenije i drugih funkcionalnih psihoza. Iako postoje preporuke za liječenje hiperlipidemije, u njima se

ne spominju smjernice za liječenje hiperlipidemija u psihozi. S obzirom da vjerojatno postoji veza između doze primijenjenog antipsihotika i dobivanja na težini, uvijek treba inzistirati na liječenju sa najnižom učinkovitom dozom antipsihotika (40, 44).

Važna je redovita kontrola lipidnih parametara kod psihijatrijskih bolesnika, poglavito kod onih koji u terapiji imaju kombinaciju tipičnih i atipičnih antipsihotika (44). Praćenje metaboličkih nuspojava treba biti češće tijekom prvih šest mjeseci liječenja antipsihoticima (40).

#### 4.3. Oprečni rezultati različitih istraživanja

Oprečni rezultati mogu biti dragocjeni za daljnje razumijevanje prirode promjena lipidnog metabolizma u pacijenata koji imaju suicidalne misli i djelovanja u skladu s njima. Lipidni profil psihijatrijskih bolesnika oboljelih od različitih oblika psihoza i hospitaliziranih u bolnicama, pokazao je da postoji veza između izmjerenih niskih vrijednosti ukupnog kolesterola i nasilja, odnosno agresivnosti. Rezultati izmjerenih vrijednosti triglicerida, LDL- i HDL-kolesterola nisu bili tako jednoznačno povezani sa agresivnosti (71, 86). No, studije koje su obuhvaćale samo one psihijatrijske bolesnike oboljele od shizofrenije, često nisu pokazale vezu između (auto)agresivnosti i razine lipida (26, 66, 67, 69). Treba uzeti u obzir da je ispitivani uzorak u navedenim studijama relativno mali i skroman, a nasilje se mjerilo temeljem pregleda grafikona ili temeljem podataka iz kriminalnih dosjea. Bitno je uočiti da se u mnogome razlikuju definicije i klasifikacije pokušaja suicida od studije do studije te i to može pridonijeti razvoju oprečnih rezultata različitih istraživanja.

Nizak kolesterol je bio povezan i sa pokušajima suicida, suicidom te suicidalnim mislima (53, 72), iako postoji niz različitosti u ovim studijama, kao i zaključci koji ne podupiru ovu tezu. Također ima i studija koje nisu našle povezanost između niskog kolesterola i suicidalnog ponašanja u shizofreniji (66, 69).

Niske vrijednosti HDL-kolesterola su povezane sa suicidalnim ponašanjem i agresivnošću (94), no ima i studija koje su našle pozitivnu povezanost HDL-kolesterola i mortaliteta povezanog s nasiljem. Ima i studija koje nisu našle povezanost između HDL-kolesterola i pokušaja suicida, odnosno agresivnosti (80). Slično vrijedi i za LDL-kolesterol.

Zanimljivo je i objašnjenje koje u svom radu nude Svensson i suradnici, a tiče se povećanog rizika za suicid uslijed povećane razine LDL-kolesterola. Oni naime u svojoj hipotezi vaskularne depresije smatraju da povišen LDL-kolesterol kao čimbenik rizika za razvoj

kardiovaskularnih bolesti i komplikacija, posljedično vodi do razvoja kasno-životnog depresivnog sindroma koji povećava šansu počinjenja suicida (74).

Mnogi autori do sada su istaknuli važnost nekih zbunjujućih činjenica koje bi mogle maskirati povezanost razine kolesterola i impulzivnosti, odnosno agresivnog ponašanja. Demografski faktori i prisutnost psihijatrijskih poremećaja, pogotovo imaju veliku ulogu u ovim razlikama koji se mogu naći u literaturi.

Razlozi kontradiktornih zaključaka raznih istraživanja:

1. Često se misli da snižene vrijednosti ukupnog kolesterola, a osobito LDL-kolesterola, vode do sniženja središnje serotoninske aktivnosti i to mijenjajući ekspresiju 5-HT-2 receptora (16). Ipak, nalazi novijih studija upućuju na to da i 5-HT-5A receptori utječu na razinu triglicerida u plazmi (95). Iz svega proizlazi da snižene vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida, mogu biti povezane s izraženijom agresivnošću preko smanjene središnje serotoninske aktivnosti, i to modulacijom različitih serotoninskih receptora.
2. Idući mogućim mehanizam podupire tezu o sniženoj središnjoj serotoninskoj aktivnosti, i to preko inzulinske osjetljivosti, koja posljedično vodi do sniženih vrijednosti slobodnih masnih kiselina u krvi, te se stoga manje triptofana premješta sa albumina. Kako samo ta slobodna frakcija triptofana može prijeći krvno-moždanu barijeru i sudjelovati u proizvodnji serotonina, to znači da snižene vrijednosti ukupnog kolesterola i triglicerida mogu biti povezane sa smanjenom aktivnosti središnjeg serotoninskog sustava, koja je u velikoj mjeri povezana sa povećanim suicidima i agresivnošću.
3. Moguće objašnjenje nudi i činjenica da atipični antipsihotici imaju jači učinak na smanjenje agresivnosti od tipičnih antipsihotika (27). Pri tome, atipični antipsihotici poput klozapina također uzrokuju i povišene vrijednosti triglicerida te se prividno može činiti da postoji veza između povišenih triglicerida i smanjenja agresivnosti. Potrebne su veće studije u budućnosti koje bi proučile ta međudjelovanja, odnosno koje bi razlučile rezultate analize u prisutnosti i odsutnosti atipičnih antipsihotika (21).

#### 4.4. Preporuke za daljnja istraživanja na ovu temu

Buduće studije trebaju se usmjeriti na kombinirana mjerenja perifernog lipidnog statusa zajedno sa mjerenjima markera metabolizma kolesterola u mozgu, a sve to uzimajući u obzir vrijeme proteklo od suicidalne ideje do samog pokušaja, kao i same karakteristike ponašanja pacijenata oboljelih od shizofrenije (83).

U svakom slučaju za istraživanje povezanosti razine lipida i psihopatoloških stanja, bolje od jednostrukog ispitivanja na pacijentima je praćenje promjena od interesa u dužem periodu kako bi se dokazala dosljednost proučavanih promjena u toku vremena.

Većina kliničkih studija ima mali ispitivani uzorak ili se pak fokusira samo na ukupni kolesterol. No, ne može se zanemariti činjenica da svaka lipoproteinska subfrakcija ima različitu ulogu u organizmu. Stoga ukupni kolesterol ponekad nije dovoljan da se odredi povezanost između lipida i agresivnosti. Potrebne su daljnje studije koje trebaju biti većeg ispitivanog uzorka i randomizirane te uključivati prospektivnu evaluaciju pacijenata od samog početka ispitivanog događaja. Buduće studije također trebaju pažljivo uravnotežiti zastupljenost oba spola kako bi se vidjelo postoje li razlike i u tom pogledu, a preporuča se i detaljnije praćenje čimbenika poput prehrambenih navika i razine fizičke aktivnosti zbog njihovog znatnog utjecaja na lipidni profil (84).

U budućnosti su poželjne i genetičke studije jer postoje indicije da su promjene gena odgovornih za regulaciju lipida ukorijenjene u suicidu pacijenata oboljelih od shizofrenije.

U skladu s time da je većina studija koje su iznjedrile negativne rezultate o povezanosti lipida i agresivnog ponašanja bile na azijskoj populaciji, moguće je da postoje i etničke razlike (25) te bi u budućnosti bilo poželjno usporediti rezultate studija na različitim etničkim grupama osoba oboljelih od shizofrenije.

Lijekovi poput antipsihotika različito utječu na lipidni profil pacijenata te se pri istraživanjima itekako o tom utjecaju treba voditi računa. Bitno je naglasiti koristi li ispitivana populacija i lijekove za snižavanje razine lipida, koji mogu maskirati povezanost lipida i agresivnog ponašanja u shizofreniji.

#### 4.5. Osvrt na potencijalne markere agresivnosti

Većinu počinjenih suicida se vjerojatno može prevenirati. Velika većina pojedinaca koji su počinili suicid su patili od psihijatrijskih poremećaja, uključujući shizofreniju, koji se uspješno mogu liječiti. Također, većina ih pred sam čin suicida ostvari kontakt sa zdravstvenim osobljem, psihijatrima i psiholozima. Štoviše, u mjesecima pred suicid, često znaju svoje autodestruktivne namjere obznaniti članovima svoje obitelji ili najbližim prijateljima. Ipak, kombinacija demografskih i psihijatrijskih faktora rizika za počinjenje suicida, u praksi donosi previše lažno pozitivnih, odnosno lažno negativnih rezultata da bi postala korisna za široku opću upotrebu. Svakako postoji potreba za daljnjim istraživanjima perifernih bioloških markera agresivnosti, odnosno suicidalnosti (76).

Bolje razumijevanje biologije koje leži iza agresivnih simptoma i crta osobnosti u autoagresivnih pojedinaca, može pridonijeti prevenciji i terapijskim mjerama ovakvih stanja. Prevencija suicida je od ključne važnosti u shizofreniji zajedno sa smanjenjem pozitivnih i negativnih simptoma i poboljšanjem kvalitete života. Bitna je identifikacija biomarkera za praćenje i identifikaciju ovakvih pacijenata u što ranijoj fazi bolesti te bi se redovito trebao kontrolirati lipidni profil kako bi se prevenirao rizik za suicid.

Dosada je raznim studijama utvrđeno da postoji značajna povezanost između razine kolesterola i ozbiljnih bihevioralnih problema. Pri tome je uočeno da pojedinci sa nižim razinama kolesterola pokazuju značajnije antisocijalno i nasilno kriminalno ponašanje, te iskazuju veću agresivnost i u većem su riziku impulzivnog suicidalnog ponašanja. Treba napomenuti da kolesterol sam po sebi ne utječe izravno na ponašanje, ali može potaknuti kemijske promjene i time utjecati na vjerojatnost određenih ishoda ponašanja kao rezultat modulacije određenih neuralnih puteva. Štoviše, kolesterol je samo jedan od bezbroj mogućih čimbenika koji utječu na ljudsko ponašanje. Lipoproteini ne mijenjaju izravno ponašanje, oni utječu na ponašanje gledano u cjelini sa okolišnim i socijalnim kontekstom (96).

Iako hipoteza o povezanosti kolesterola, serotonina i impulzivnosti ima mnogo nedostataka, moguće je da periferni kolesterol i slične molekule (oksissteroli, serotoninski metaboliti) postanu korisni markeri suicidalnog ponašanja. Mjerenje serumskog kolesterola može biti važan biološki čimbenik za identifikaciju pacijenata koji imaju sklonost suicidalnom ponašanju, no ne smije ga se interpretirati kao samostalan nalaz, već u kombinaciji sa primjerice sadržajem serumskog BDNF i 5-HIAA u cerebrospinalnom likvoru ili sa polinezasićenim masnim



kiselinama, kao i sa raznim drugim testovima koji bi činili cjeloviti pogled kako na biološki, tako i na psihosocijalni aspekt rizika za suicid (59).

#### 4.6. Uloga ljekarnika

Mnoge psihičke bolesti poput shizofrenije do današnjeg dana ostaju pomalo nejasne u pogledu uzroka koje dovode do nastanka bolesti, nedostatka jasno vidljivih dijagnostičkih kriterija, šarolikosti kliničkih slika te ishoda same bolesti, liječenja i ponašanja. Jedan od problema uočen pogotovo u psihijatrijskih bolesnika oboljelih od shizofrenije je agresivno ponašanje oboljelih prema samome sebi, drugim pojedincima i društvu u cjelini. Podloga za bilo kakvo postupanje prema ovakvim bolesnicima mora biti prije svega bolje poznavanje i razumijevanje biološke i neurokemijske pozadine ovakvog ponašanja, kao i psihosocijalnih čimbenika koji mogu utjecati na razvoj odnosno pogoršanje agresivnog ponašanja.

Agresivno ponašanje osoba oboljelih od shizofrenije ne uočava se samo u hospitaliziranih bolesnika na akutnim psihijatrijskim odjelima, već je ono vrlo često prisutno kako u domovima samih bolesnika i njihovom ophođenju prema članovima obitelji i prijateljima, tako i u posjeti zdravstvenim ustanovama tijekom izvanbolničkog liječenja. Ljekarnici se kao najdostupniji zdravstveni djelatnici često susreću s agresivnim ponašanjem svojih pacijenata, bilo mlađih, starijih ili duševnih bolesnika. Pri tome su osobito važne ljekarnikove verbalne i neverbalne komunikacijske vještine, iskazivanje empatije i sklonost mirnom rješavanju eskalacije agresivnog ponašanja.

Važnost ovog preglednog rada leži ponajviše u tome što se nastoji pronaći najbolje objašnjenje agresivnog ponašanja osoba oboljelih od shizofrenije i to u pogledu povezanosti sa razinom lipida. Poznato je da se na lipidni status barem jednim dijelom može utjecati lijekovima, prehranom i tjelovježbom. Ljekarnik u svom svakodnevnom radu treba itekako pacijentima ukazivati na važnost zdravih životnih navika poput fizičke tjelovježbe, raznovrsne i zdrave prehrane, uvođenja dijetalnih mjera po potrebi te ih poticati na ispunjenje istih. U pogledu utjecaja lijekova na lipidni status, upravo je ljekarnik najkvalificiraniji zdravstveni djelatnik. On pri svakodnevnom radu u propisanoj terapiji uočava lijekove s velikim rizikom za razvoj metaboličkih nuspojava i dislipidemije, bilo primijenjenih samostalno ili u kombinaciji. Farmakoterapija antipsihoticima se koristi za liječenje osoba oboljelih od shizofrenije, te je upravo u tom pogledu najvažniji ljekarnik koji će pravovremeno upoznati i liječnika i pacijenta sa mogućim razvojem nuspojava. Ljekarnik također može apelirati da se kod liječnika lipidni

status što češće uključi u somatski pregled osoba oboljelih od shizofrenije i da se koristi najmanja efektivna doza antipsihotika.

Nadalje, poznato je da je suicid relativno česti oblik agresivnog ponašanja u shizofreniji te da su u većem riziku osobe oboljele od shizofrenije koje su ovisne o psihoaktivnim tvarima. Ljekarnici se u svojim sredinama bore protiv korištenja psihoaktivnih tvari te sudjelujući u brojnim javnozdravstvenim akcijama upozoravaju na zlouporabu sredstava ovisnosti. No, ljekarnik ima priliku i u ljekarni prepoznati takvog bolesnika, te uz postojeće komorbiditete dojaviti liječniku sumnju na mogući negativni ishod kombinacije duševne bolesti poput shizofrenije i zlouporabe sredstava ovisnosti.

## 5. ZAKLJUČAK

Osobe oboljele od shizofrenije imaju četiri puta veću vjerojatnost biti uključene u različita agresivna ponašanja, što je možda najbolje objašnjeno pojačanom impulzivnošću (84). Zanimljivo, promijenjena homeostaza lipida u mozgu može naročito utjecati na serotoninski sustav i to preko učinaka kolesterola na lipidne splavi na staničnoj membrani. U skladu s time, lipidni profil može reflektirati središnju serotoninsku funkciju i njenu kliničku manifestaciju poput impulzivnosti, suicidalnosti i nasilja. Promjene lipidnog profila mogu prethoditi početku bolesti ili biti posljedica nuspojave antipsihotika u liječenju poremećaja iz spektra shizofrenije. Neki smatraju da je viša razina kolesterola povezana sa povećanom suicidalnosti, no većina studija ide u prilog hipotezi da je niža razina kolesterola povezana sa povećanom suicidalnosti. Mnoge studije do sada su potvrdile da su pojedinci sa sniženim razinama kolesterola, skloniji agresivnom i suicidalnom ponašanju od onih sa razinama kolesterola u granicama referentnih vrijednosti. Ovime je potvrđena hipoteza povezanosti nasilnih pokušaja suicida i perifernih bioloških pokazatelja poput kolesterola. To je važno za razvijanje strategija za profilaksu suicidalnog ponašanja u shizofreniji te za identifikaciju osoba oboljelih od shizofrenije sa visokim rizikom od počinjenja suicida. No, postoje i studije koje su zaključile da nema povezanosti između razine kolesterola i agresivnosti, bijesa, suicidalnog i antisocijalnog ponašanja, odnosno da se ne može jasno utvrditi vrijedi li to općenito, a pogotovo ne u linearnom smislu. Dakle, povezanost između poremećaja lipida i kliničkih karakteristika raznih psihoza još uvijek nije dovoljno razjašnjena, i to zbog više faktora koji mogu utjecati na povećanje i/ili smanjenje serumskih lipida. Razumijevanje ovih mehanizama važno je za razvoj novih dijagnostičko-terapijskih tehnologija u liječenju shizofrenije i prevenciji agresivnog ponašanja.

Ljekarnici kao najdostupniji zdravstveni djelatnici mogu uvelike pripomoći osobama oboljelim od shizofrenije uočavanjem mogućih neželjenih posljedica česte polifarmacije antipsihoticima, detekcijom metaboličkih nuspojava i ranim otkrivanjem rizika za razvoj metaboličkog sindroma. Kao i ostali zdravstveni djelatnici, i ljekarnici se često u svom svakodnevnom radu susreću sa agresivnim ponašanjem osoba oboljelih shizofrenije te je ovaj rad koristan za razumijevanje bioloških i neurokemijskih čimbenika za razvoj takvog ponašanja u ovoj populaciji bolesnika. Pri tome je vrlo važna kvalitetna i pravovremena suradnja liječnika i ljekarnika, koji bi s obzirom na lipidni profil ovih bolesnika, mogli na vrijeme uočiti rizik od autoagresivnog ponašanja i isti svesti na minimum odgovarajućom psihosocijalnom terapijom kao i farmakoterapijom.

## 6. LITERATURA

1. Ross CA, Margolis RL, Reading SAJ, Pletnikov M, Coyle JT. Neurobiology of Schizophrenia. *Neuron* 2006;52:139-153.
2. Meltzer H. Antipsihotici i litij. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada; 2011, str. 487-499.
3. Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Epidemiologija shizofrenije. *Medix* 2006;62/63:74-75.
4. Begić D. Psihopatologija. Medicinska naklada; 2016, str. 237-266.
5. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ): Odjel za mentalne poremećaje. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-mentalne-poremećaje/>. Pristupljeno: Rujan 10, 2019.
6. Picchioni MM, Murray RM. Schizophrenia. *BMJ* 2007;335:91-5.
7. Ostojić D, Silić A, Kos S, Čulo I, Savić A. Terapija prve psihotične epizode. *Medicus* 2017;26(2):151-160.
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. 10. revizija. Svezak 1. - drugo izdanje; Medicinska naklada; 2012, str. 280-282.
9. Dollfus S, Lyne J. Negative symptoms: History of the concept and their position in diagnosis of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2016. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.024>. Pristupljeno: Rujan 10, 2019.
10. Ostojić D. Prva epizoda shizofrenije-važnost ranog otkrivanja bolesti. *Ljetopis socijalnog rada* 2012;19(1):53-72.
11. Armando M, Hutsebaut J, Debbané M. A Mentalization-Informed Staging Approach to Clinical High Risk for Psychosis. *Front. Psychiatry* 2019;10(385):1-9.
12. Ivančan V, Makar-Aušperger K, Bilušić M, Lovrenčić-Huzjan A, Herceg M. Živčani sustav. U: Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Medicinska naklada; 2010, str. 571-582.
13. Živković M. Pregled najvažnijih antipsihotika i njihovih mehanizama djelovanja. *Medicus* 2017;26(2):133-139.
14. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Medicinska naklada; 2019, str. 450-451.

15. Barnes TRE, Schizophrenia Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 2011;25(5):567-620.
16. Golomb BA. *Annals of Internal Medicine* 1998;128(6):478-487.
17. Swanson JW, Swartz MS, Van Dorn RA, Elbogen EB, Wagner HR, Rosenheck RA, Stroup TS, McEvoy JP, Lieberman JA. A national study of violent behavior in persons with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(5):490-499.
18. Volavka J, Citrome L. Pathways to Aggression in Schizophrenia Affect Results of Treatment. *Schizophrenia Bulletin* 2011;37(5):921-929.
19. Siever LJ. Neurobiology of Aggression and Violence. *Am J Psychiatry* 2008;165:429-442.
20. Volavka J, Citrome L. Heterogeneity of violence in schizophrenia and implications for long-term treatment. *Int J Clin Pract* 2008;62(8):1237-1245.
21. Chen SC, Chu NH, Hwu HG, Chen WJ. Trajectory classes of violent behavior and their relationship to lipid levels in schizophrenia inpatients. *Journal of Psychiatric Research* 2015;66-67:105-111.
22. Winchel RM, Stanley M. Self-Injurious Behavior: A Review of the Behavior and Biology of Self-Mutilation. *Am J Psychiatry* 1991;148:306-317.
23. Prološćić J, Blažević Zelić S, Vučić Peitl M, Ljubičić Bistrovic I. Intenzivna psihijatrijska skrb – hitna stanja u psihijatriji. *Medicina Fluminensis* 2013;49(4):463-467.
24. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and cholesterol levels in schizophrenic patients with and without suicide attempts. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108:208-214.
25. Mensi R, Messaoud A, Mhallah A i sur. The association between altered profile and suicide attempt among Tunisian patients with schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry* 2016;15(36):1-9.
26. Steinert T, Wiebe C, Gebhardt RP. Aggressive Behavior Against Self and Others Among First-Admission Patients With Schizophrenia. *Psychiatric Services* 1999;50(1):85-90.

27. Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB. Atypical Antipsychotic Agents in the Treatment of Violent Patients With Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:622-629.
28. Štraus B, Petrik J. Lipidi i lipoproteini. U: Čvorišćec D, Čepelak I. ur. Štrausova medicinska biokemija. Medicinska naklada; 2009, str. 124-151.
29. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biokemija. Školska knjiga; 2013, str. 326-348.
30. Feingold KR, Grunfeld C. Introduction to Lipids and Lipoproteins. [Updated 2018 Feb 2]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>. Pristupljeno: Listopad 4, 2019.
31. Misiak B, Stańczykiewicz B, Łaczmański L, Frydecka D. Lipid profile disturbances in antipsychotic-naïve patients with first-episode non-affective psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research* 2017. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.031>. Pristupljeno: Kolovoz 17, 2019.
32. Leppik L, Parksepp M, Janno S i sur. Profiling of lipidomics before and after antipsychotic treatment in first-episode psychosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2019. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0971-6>. Pristupljeno: Kolovoz 14, 2019.
33. Wysokinski A, Strzelecki D, Kloszewska I. Levels of triglycerides, cholesterol, LDL, HDL and glucose in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Diab Met Syndr: Clin Res Rev* 2015;467:1-9.
34. Schneider M, Levant B, Reichel M, Gulbins E, Kornhuber J, Mueller CP. Lipids in psychiatric disorders and preventive medicine. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2016. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.06.002> . Pristupljeno: Kolovoz 22, 2019.
35. Yang X, Sun L, Hu X i sur. Serum fatty acid patterns in patients with schizophrenia: a targeted metabolomics study. *Transl Psychiatry* 2017;7:1-9.
36. Solberg DK, Bentsen H, Refsum H, Andreassen OA. Lipid profiles in schizophrenia associated with clinical traits: a five year follow-up study. *BMC Psychiatry* 2016;16(299):1-9.

37. Solberg DK, Bentsen H, Refsum H, Andreassen OA. Association between serum lipids and membrane fatty acids and clinical characteristics in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132:293-300.
38. Ijaz S, Bolea B, Davies S i sur. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: a review of systematic reviews. *BMC Psychiatry* 2018;18:275.
39. De Hert M, Yu W, Detraux J, Sweers K, van Winkel R, Correll UC. Body Weight and Metabolic Adverse Effects of Asenapine, Iloperidone, Lurasidone and Paliperidone in the Treatment of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *CNS Drugs* 2012;26(9):733-759.
40. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:114-126.
41. Gonçalves P, Araújo JR, Martel F. Antipsychotics-induced metabolic alterations: Focus on adipose tissue and molecular mechanisms. *European Neuropsychopharmacology* 2014. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.11.008> . Pristupljeno: Kolovoz 14, 2019.
42. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010;123(2-3):225-233.
43. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophrenia Research* 2004;70:1-17.
44. Saari K, Jokelainen J, Veijola J i sur. Serum lipids in schizophrenia and other functional psychoses: a general population northern Finland 1966 birth cohort survey. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:279-285.
45. Paredes RM, Quinones M, Marballi K. Metabolomic profiling of schizophrenia patients at risk for metabolic syndrome. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2014;17:1139-1148.
46. Rojo LE, Gaspar PA, Silva H i sur. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology.

Pharmacological Research 2015. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2015.07.022> .  
Pristupljeno: Kolovoz 22, 2019.

47. 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. *Schizophrenia Bulletin* 2011;39(2):306-318.

48. Saari K, Koponen H, Laitinen J i sur. Hyperlipidemia in persons using antipsychotic medication: a general population-based birth cohort study. *J Clin Psychiatry* 2004;65(4):547-50.

49. Misawa F, Shimizu K, Fujii Y i sur. Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects?: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2011;11(118):1-6.

50. Muldoon MF, Manuck SB, Mathews KM. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *Br Med J* 1990;301:309-314.

51. Engelberg H. Low serum cholesterol and suicide. *Lancet* 1992;339:727-29.

52. Leppien E, Mulcahy K, Demler TL, Trigoboff E, Opler L. Effects of Statins and Cholesterol on Patient Aggression: Is There A Connection? *Innov Clin Neurosci*. 2018;15(3–4):24–27.

53. Lester D. Serum Cholesterol Levels and Suicide: A Meta-Analysis. *Suicide and Life-Threatening Behavior* 2002;32(3):333-346.

54. Vevera J, Valeš K, Fišar Z i sur. The effect of prolonged simvastatin application on serotonin uptake, membrane microviscosity and behavioral changes in the animal model. *Physiology&Behavior* 2016;158:112-120.

55. Tuccori M, Montagnani S, Mantarro S i sur. Neuropsychiatric Adverse Events Associated with Statins: Epidemiology, Pathophysiology, Prevention and Management. *CNS Drugs* 2014. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0135-1>. Pristupljeno: Kolovoz 20, 2019.

56. Tomson-Johanson K, Harro J. Low cholesterol, impulsivity and violence revisited. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018;25:1-5.



57. Diebold K, Michel G, Schweizer J, Diebold-Doersam M, Fiehn W, Kohl B. Are Psychoactive-Drug-Induced Changes in Plasma Lipid and Lipoprotein Levels of Significance for Clinical Remission in Psychiatric Disorders. *Pharmacopsychiat* 1998;31:60-67.
58. Henkin Y, Como JA, Oberman A. Secondary dyslipidemia. Inadvertent effects of drugs in clinical practice. *JAMA* 1992;267(7):961-968.
59. Da Graça Cantarelli M, Tramontina AC, Leite MC, Gonçalves CA. Potential neurochemical links between cholesterol and suicidal behavior. *Psychiatry Research* 2014. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.10.017> . Pristupljeno Kolovoz 29, 2019.
60. Shrivastava A, Johnston M, Campbell R, De Sousa A, Shah N. Serum cholesterol and Suicide in first episode psychosis: A preliminary study. *Indian J Psychiatry* 2017;59(4):478-482.
61. Lalovic A, Levy E, Luheshi G, Canetti L, Grenier E, Sequeira A, Turecki G. Cholesterol content in brains of suicide completers. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2007;10:159-166.
62. Freemantle E, Chen GG, Cruceanu C, Mechawar N. Analysis of oxysterols and cholesterol in prefrontal cortex of suicides. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2013;16:1241-1249.
63. Marčinko D, Martinac M, Karlović D i sur. Are There Differences in Serum Cholesterol and Cortisol Concentrations between Violent and Non-Violent Schizophrenic Male Suicide Attempters? *Coll Antropol* 2005;29:153-157.
64. Jokinen J, Nordström AL, Nordström P. Cholesterol, CSF 5-HIAA, violence and intent in suicidal men. *Psychiatry Research* 2010;178:217-219.
65. Suneson K, Asp M, Traeskman-Bendz L, Westrin A, Ambrus L, Lindqvist D. Low total cholesterol and low-density lipoprotein associated with aggression and hostility in recent suicide attempters. *Psychiatry Research* 2019. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.01.056> . Pristupljeno: Kolovoz 14, 2019.
66. Huang TL, Wu SC. Serum cholesterol levels in paranoid and non-paranoid schizophrenia associated with physical violence or suicide attempts in Taiwanese. *Psychiatry Research* 2000;96:175-178.

67. Turkoglu A, Tokdemir M, Atmaca M, Namli M, Ustundag B. Serum Cholesterol, Triglyceride, and Ghrelin Levels in Criminal and Non-criminal Schizophrenia Patients. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2009;19:353-358.
68. Cariou B, Challet-Bouju G, Bernard C i sur. Prevalence of hypobetalipoproteinemia and related psychiatric characteristics in a psychiatric population: results from the retrospective HYPOPSY Study. *Lipids in Health and Disease* 2018;17(249):1-8.
69. Park S, Yi KK, Na R, Lim A, Hong JP. No association between serum cholesterol and death by suicide in patients with schizophrenia, bipolar affective disorder, or major depressive disorder. *Behavioral and Brain Functions* 2013;9(45):1-5.
70. John S, Dharwadkar K, Motagi MV. Study on Association Between Lipid Profile Values and Psychiatric Disorders. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2014;8(12):4-6.
71. Paavola P, Repo-Tiihonen E, Tiihonen J. Serum lipid levels and violence among Finnish male forensic psychiatric patients. *The Journal of Forensic Psychiatry* 2002;13(3):555-568.
72. Wu S, Ding Y, Wu F, Xie G, Hou J, Mao P. Serum lipid levels and suicidality: a meta-analysis of 65 epidemiological studies. *J Psychiatry Neurosci* 2016;41(1):56-69.
73. Eriksen BMS, Bjørkly S, Lockertsen Ø, Færden A, Roaldset JO. Low cholesterol as a risk marker of inpatient and post-discharge violence in acute psychiatry - A prospective study with focus on gender. *Psychiatry Research* 2017;255:1-7.
74. Svensson T, Inoue M, Sawada N, Charvat H, Mimura M, Tsugane S. High serum total cholesterol is associated with suicide mortality in Japanese women. *Acta Psychiatr Scand* 2017;1-10.
75. Wallner B, Machatschke IH. The evolution of violence in men: The function of central cholesterol and serotonin. *Progress in Neuro-Psychopharmacology&Biological Psychiatry* 2009;33:391-397.
76. Roy A, Linnolla M. Suicidal behavior, impulsiveness and serotonin. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78:529-535.
77. Heron DS, Shinitzky M, Hershkowitz M, et al. Lipid fluidity markedly modulates the binding of serotonin to mouse brain membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980;77:7463-7.

78. Kaplan JR, Shively CA, Fontenot MB i sur. Demonstration of an association among dietary cholesterol, central serotonergic activity, and social behavior in monkeys. *Psychosom Med* 1994;56:479-84.
79. Carlborg A, Jokinen J, Nordström AL, Jönsson EG, Nordström P: CSF 5-HIAA, attempted suicide and suicide risk in schizophrenia spectrum psychosis. *Schizophr Res* 2009;112: 80–85.
80. Ainiyet B, Rybakowski JK. Suicidal Behavior in Schizophrenia may be Related to Low Lipid Levels. *Med Sci Monit* 2014;20:1486-1490.
81. Marčinko D, Pivac N, Martinac M, Jakovljević M, Mihaljević-Peješ A, Muck-Šeler D. Platelet serotonin and serum cholesterol concentrations in suicidal and non-suicidal male patients with a first episode of psychosis. *Psychiatry Research* 2007;150:105-108.
82. Vevera J, Žukov I, Morcinek T, Papežova H. Cholesterol concentrations in violent and non-violent women suicide attempters. *European Psychiatry* 2003;18:23-27.
83. Misiak B, Kiejna A, Frydecka D. Higher total-cholesterol level is associated with suicidal ideation in first-episode schizophrenia females. *Psychiatry Research* 2015. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.12.030i>. Pristupljeno: Kolovoz 14, 2019.
84. Kavoor AR, Mitra S, Kumar S, Sisodia AK, Jain R. Lipids, Aggression, Suicidality and Impulsivity in drug-naïve/drug-free patients of Schizophrenia. *Asian Journal of Psychiatry* 2017. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ajp.2017.03.002>. Accesed August 12, 2019.
85. Hillbrand M, Waite BM, Miller DS, Spitz RT, Lingswiler VM. Serum cholesterol concentrations and mood states in violent psychiatric patients: an experience sampling study. *J Behav Med* 2000;23(6):519-29.
86. Roaldset JO, Bakken AM, Bjørkly S. A prospective study of lipids and serotonin as risk markers of violence and self-harm in acute psychiatric patients. *Psychiatry Research* 2011;186:293-299.
87. Olié E, Picot MC, Guillame S, Abbar M, Courtet P. Measurement of total serum cholesterol in the evaluation of suicidal risk. *Journal of Affective Disorders* 2011;133:234-238.

88. World Health Report 2001: Mental Health: New Understanding, New Hope. Geneva: World Health Organization, 2001. Dostupno na: <https://www.who.int/whr/2001/en/>. Pristupljeno: Kolovoz 16, 2019.
89. Casey DE. Dyslipidemia and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004;65(18):27-35.
90. Gohar MS, Dieset I, Steen NE i sur. Association between serum lipid levels, osteoprotegerin and depressive symptomatology in psychotic disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018. May 02, 2018. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0897-z>. Pristupljeno Kolovoz 14, 2019.
91. Castillo RI, Rojo LE, Henriquez-Henriquez M i sur. From Molecules to the Clinic: Linking Schizophrenia and Metabolic Syndrome through Sphingolipids Metabolism. *Front Neurosci* 2016;10(488):1-15.
92. Gjerde PB, Dieset I, Simonsen C i sur. Increase in serum HDL level is associated with less negative symptoms after one year of antipsychotic treatment in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2017. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.10.042>. Pristupljeno: Kolovoz 16, 2019.
93. Horsdal TH, Benros EM, Koehler-Forsberg O, Krogh J, Gasse C. Metabolic profile at first-time schizophrenia diagnosis: a population-based cross-sectional study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017;13:621-630.
94. Buydens-Branchey L, Branchey M, Hudson J, Ferguson P. Low HDL cholesterol, aggression and altered serotonergic activity. *Psychiatry Research* 2000;93:93-102.
95. Zhang Y, Smith EM, Baye TM i sur. Serotonin (5-HT) receptor 5A sequence variants affect human plasma triglyceride levels. *Physiol Genomics* 2010;42:168-176.
96. Pereira H. The Importance of Cholesterol in Psychopathology: A Review of Recent Contributions. *Indian Psychiatric Society* 2017;39(2):109-113.

## 7. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

AA – arahidonska kiselina

ABCA1 – kazetni transporter A1 koji veže ATP (engl. ATP-binding cassette transporter)

acetil-CoA – acetil-koenzim A

ADL – lipoprotein proizašao iz astrocita (engl. astrocyte-derived lipoprotein)

ApoE – apolipoprotein E

BDNF – moždani neurotrofni čimbenik (engl. brain-derived neurotrophic factor)

CNR – kanabinoidni receptor

CoQ10 – koenzim Q10

CYP – citokrom P450

DHA – dokozaheksaenska kiselina

DR – dopaminski receptor

DSM-5 – Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne bolesti, 5. revizija (engl. Diagnostic and statistical manual of mental disorder)

FHBL – obiteljska hipobetalipoproteinemija

GABA –  $\gamma$ -amino-maslačna kiselina (engl.  $\gamma$ -AminoButyric Acid)

GPL – glicerofosfolipidi

HBL – hipobetalipoproteinemija

HDL – lipoproteini visoke gustoće (engl. high density lipoproteins)

HMG-CoA reduktaza –  $\beta$ -hidroksi- $\beta$ -metilglutaril-koenzim A reduktaza

IDL – lipoproteini srednje gustoće (engl. intermediate density lipoproteins)

LDL – lipoproteini niske gustoće (engl. low density lipoproteins)

LDLR – LDL-receptor

LPL – lipoprotein lipaza

LRP – LDL-povezani protein

LXR – jetreni X receptor (engl. liver X receptor)

MC4R – melanokortin 4 receptor

MKB-10 – Međunarodna klasifikacija bolesti, 10. revizija

MUFA – mononezasićene masne kiseline (engl. monounsaturated fatty acids)

NPY – neuropeptid Y

PC – fosfatidilkolini (engl. phosphatidylcholines)

PIK3 – fosfatidil-inozitol-3 kinaza (engl. phosphatidylinositol-3-kinase)

POMC – proopiomelanokortin

PUFA – polinezasićene masne kiseline (engl. polyunsaturated fatty acids)

ROS – reaktivni kisikovi spojevi (engl. reactive oxygen species)

RXR – retinoidni X receptor

SERT – serotoniniski transporter

SL – sfingolipidi

SM – sfingomijelin

SREBP – protein koji veže regulacijski element sterola

STAT – protein koji transducira signale i potiče transkripciju (engl. signal transducer and activator of transcription)

TCA ciklus – ciklus trikarboksilnih kiselina (Krebsov ciklus)

VLDL – lipoproteini vrlo niske gustoće (engl. very low density lipoproteins)

5-HIAA – 5-hidroksiindoloctena kiselina

5-HT – 5-hidroksitriptamin (serotonin)