

Usporedba pojavnosti somatskih komorbiditeta u pacijenata sa shizofrenijom i depresijom

Žuvela-Grizun, Tomislava

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:405861>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-12**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKUTET**

Tomisava Žuvela-Grizun

**USPOREDBA POJAVNOSTI SOMATSKIH KOMORBIDITETA U PACIJENATA
SA SHIZOFRENIJOM I DEPRESIJOM**

Diplomski rad

Akadska godina:

2022./2023.

Mentor:

Izv. prof. prim. dr. sc. Davor Lasić

Split, studeni 2023.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Shizofrenija	2
1.1.1. Klinička slika, epidemiologija i dijagnoza	2
1.1.2. Etiologija	3
1.1.3. Liječenje shizofrenije	6
1.2. Depresija.....	7
1.2.1. Klinička slika, epidemiologija i dijagnoza	7
1.2.2. Etiologija	10
1.2.3. Liječenje depresije	12
1.3. Komorbiditeti	14
1.3.1. Definicija i prevalencija.....	14
1.3.2. Utjecaj komorbiditeta na pacijenta i zdravstveni sustav	15
1.3.3. Zajednički čimbenici rizika shizofrenije i depresije.....	15
1.3.4. Shizofrenija i somatske bolesti	16
1.3.5. Depresija i somatske bolesti	17
1.3.6. Liječenje somatskih komorbiditeta u shizofrenije i depresije	18
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	20
3. MATERIJALI I METODE.....	22
3.1. Ispitanici	23
3.2. Mjesto i vrijeme istraživanja	23
3.3. Metodologija provedenog istraživanja.....	23
3.4. Opis istraživanja.....	24
3.5. Statistička analiza.....	25
4. REZULTATI	26
5. RASPRAVA	34
6. ZAKLJUČCI.....	41
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	43
8. SAŽETAK	58
9. SUMMARY	60
10. ŽIVOTOPIS.....	62

ZAHVALA

Na kraju ovog turbulentnog putovanja u ostvarenju svog sna, istaknula bih meni drage osobe koje ću zauvijek nositi u svom srcu, a ovim putem im zahvaliti na potpori.

Hvala cijeloj obitelji, posebno dragim roditeljima i bratu Vini, što ste me istrpjeli u teškim razdobljima, dali mi snagu da idem naprijed, i što ste uvijek bili uz mene. Danas ne bih bila tu da nije bilo vas. Vine, posebno hvala ti što si me vodio kroz život, hvala za pozitivnu energiju i znanje koje si podijelio sa mnom i za sigurnost koju si mi pružao.

Veliko hvala mom uzoru, snazi, mojoj voljenoj i mudroj baki Mariji od koje nema boljeg motivatora i oslonca. Hvala ti na najboljim savjetima i bezuvjetnoj pomoći. Ovaj diplomski rad je za tebe!

Hvala mom voljenom Josipu na svemu.

Zahvaljujem svim profesorima koji su mi predavali tijekom studiranja.

Posebno se zahvaljujem izv. prof. prim. dr. sc. Davor Lasiću, mom mentoru, na pomoći pri izboru teme i pri realizaciji iste. Od srca Vam hvala na iskazanom povjerenju!

Hvala dr. med. Tončiju Masteliću koji je bio moj skretničar i vodilja u izradi ovog diplomskog rada.

Veliko hvala i ostalim specijalizantima u klinici za psihijatriju KBC Split, posebno dr. med. Ani Rađi, te dr.med. Nini Rančić, dr.med. Miji Strikić i dr.med. Andrei Botici.

Hvala i dipl.oec. Mariju Šišku što mi je pomogao oko statističke obrade podataka.

Također, zahvaljujem svim prijateljima koji su vjerovali u mene, bili mi podrška kroz školovanje, te pružili mi ljubav, zanimljiva životna iskustva i nove poglede na svijet.

1. UVOD

1.1. Shizofrenija

1.1.1. Klinička slika, epidemiologija i dijagnoza

Shizofrenija, koja pogađa približno 1 % svjetske populacije (1, 2), složen je, kroničan i iscrpljujući mentalni poremećaj karakteriziran nizom raznolikih simptoma, uključujući halucinacije, deluzije, dezorganizirano razmišljanje, zablude, fenomene depersonalizacije i derealizacije, smetnje doživljavanja vlastite ličnosti koja deteriorira, te socijalno povlačenje (1, 2, 3). Počinje najčešće u ranoj odrasloj dobi ili u adolescenciji, no može se razviti i kod djece (1). Više od 80 % oboljelih razboli se između 15. i 35. godine, a općenito muškarci obolijevaju češće od žena (2). Ime je grčka složenica riječi shizo=rascjep i fren=duša/razum. Misli se na rascjep duše, odnosno razuma, tj. da postoji ideoafektiva disocijacija, rascjep kognitivnog i afektivnog, pri čemu su misli i osjećaji pojedinca nesinkronizirani i nisu sukladni sa stvarnošću, već bolesnik živi u svom realitetu (1, 2). Češća je u gušće naseljenim područjima kao što su gradovi naspram sela, te u osoba nižeg socioekonomskog statusa (2).

Simptomi shizofrenije mogu se kategorizirati u pozitivne, negativne i kognitivne simptome (2). Pozitivni simptomi uključuju halucinacije i deluzije tj. sumanute misli, dezorganiziranost, disocijacija tj. rasplinuto mišljenje koje uzrokuje da na pitanja bolesnici odgovaraju tangencijalno, umjesto logično i relevantno jer im u mišljenju ne postoji uobičajen slijed asocijacija. Prisutni su dereističko i inkohherentno mišljenje, katatoni stupor i negativizam, katepsija tj. zgrčenost mišića, stereotipija u smislu ponavljanja nekog pokreta bez razloga, manirizam, smetenost, voštana savitljivost. Negativni simptomi manifestiraju se kao smanjeno emocionalno izražavanje odnosno poremećaj afekta u obliku osjećajne zaravljenosti tj. hladnoće, autizam u obliku povlačenja iz društva i socijalnih odnosa, alogija u vidu smanjenja količine i kvalitete govora, gdje su odgovori oskudni i kratki. U negativne simptome spada i anhedonija što je gubitak zanimanja i zadovoljstva, također, i avolucija kao nesposobnost započinjanja i nastavljanja usmjerenog ponašanja prema nekom cilju, socijalno povlačenje i smanjena motivacija (1, 2). Tu još spadaju i poremećaj afekta u obliku paratimije, koja označava nesklad raspoloženja i sadržaja misli, te paramimija što znači da mimika ne prati unutarnje raspoloženje (2). Među glavne simptome spadaju još i ambivalencija odnosno dvostrukost emocija koja na voljno-nagonskom planu prelazi u ambitendenciju, anormija kao odsutnost vitalnih dinamizama i život u svojem, izoliranom

svijetu (2). Kognitivni simptomi uključuju poremećaje pažnje, koncentracije, radne memorije i izvršnih funkcija (1, 4).

Postoji poremećaj konceptualnog mišljenja koje uključuje sposobnost pretraživanja, planiranja, apstraktno mišljenje i korištenje povratnim informacijama u cilju usmjerenom, svrsishodnom ponašanju, poremećaje atribucije, shvaćanja mentalnog stanja i nakana drugih, te se stvaraju veze između nebitnih događaja (2). Fiziološka reakcija na vanjski podražaj je pokazatelj pažnje i u više od pola shizofrenih bolesnika je oslabljena (5), te im pažnju privlače nebitne stvari (2). Također dolazi do intelektualnog deficita, oštećenja pamćenja i spoznajnih poremećaja, dok je stanje svijesti uredno (1). Neurobiološki shizofrenija je kao stanje mozga slično REM fazi sna kada sanjamo snove, a to se vidi na snimkama mozga gdje primjećujemo deaktivaciju dorzolateralnog prefrontalnog korteksa i desinkronizaciju gama ritma (2). Manje karakteristični simptomi shizofrenije su nasilničko ponašanje i suicidalnost (2). Oko 17 % bolesnika ima simptom polidipsije, od kojih $\frac{1}{4}$ do $\frac{1}{2}$ ima posljedičnu hiponatrijemiju (6). Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje (DSM-5) i 10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-1) daju kriterije za dijagnozu shizofrenije, od kojih su zajednički to da negativni simptomi moraju biti prisutni, kao i najmanje jedan mjesec trajanja simptoma aktivne faze (1).

1.1.2. Etiologija

Ukupno gledajući, istraživanja o shizofreniji sugeriraju da nastaje i napreduje kombinacijom tj. međudjelovanjem genetskih, organskih (hipoksija ili infekcija), okolišnih (obiteljski i utjecaj sredine), intrapsihičkih (struktura ega narušena, nerazvijena ličnost) i neurorazvojnih čimbenika (1, 7).

Javlja se kod genetski predisponiranih pojedinaca koji su bili pod utjecajem različitih neurodegenerativnih okolišnih čimbenika koji dovedu do hipofunkcije NMDA receptora i posljedično promjena u funkciji sustava neurotransmitera kao što su dopamin i glutamat (2, 8). Ipak, više studija posvajanja utvrdilo je veću važnost genetskih od okolišnih čimbenika (9, 10). Nekoliko je studija identificiralo niz gena osjetljivosti povezanih s poremećajem, što ukazuje na poligenu prirodu (2, 11). Identificirano je nekoliko gena kandidata povezanih s povećanim rizikom od razvoja ove bolesti, uključujući poremećeni gen kod shizofrenije 1 (DISC1) koji ima ulogu u neurorazvoju (12), no također, i drugi geni, poput katehol-O-metiltransferaza gena (COMT) (2, 13) koji u prefrontalnom korteksu radi na razgradnji

dopamina i NA, i neuregulina 1 (NRG1), koji u glutamatergičkom sustavu sudjeluje u ekspresiji NDMA receptora, su povezani s etiopatogenezom ovog poremećaja (2, 14).

Osim gena, prenatalne i perinatalne komplikacije, kao što su infekcije majke, komplikacije poroda i majčin stres, identificirani su kao potencijalni čimbenici rizika (15).

Neuroanatomske studije uz uporabu CT-a, MR-a, PET-a i SPECT-a dokazale su da čak 80 % bolesnika ima povećanje ventrikula i treće klijetke, uz ostale strukturalne promjene mozga poput proširenja sulkusa, smanjenja cerebralnog volumena, intrakranijalnog volumena, atrofiju korteksa, razne degenerativne promjene limbičkog sustava, te smanjenje pojedinih regija poput hipokampusa, temporalnog i frontalnog režnja koje su najviše zahvaćene odstupanjima u metaboličkoj aktivnosti i cirkulaciji (1, 2, 7). Kod shizofrenije je dokazna prefrontalna disfunkcija, odnosno smanjenje cerebralnog protoka i usporenje metabolizma u regijama frontalnog korteksa (1, 2).

Mozak oštećuju i drugi procesi pronađeni kod oboljelih od shizofrenije, kao što je povišena aktivnost enzima koji razgrađuje fosfolipide i time oštećuje neurone, greške u metabolizmu triptofana i glukoze, te je zabilježen i manjak vitamina koji se pak objašnjava kao posljedično nastao zbog slabije prehrane oboljelih (2). Neurorazvojne abnormalnosti, na primjer promijenjene sinaptičke veze i neravnoteža količine i međudjelovanja neurotransmitera, također su uočene kod osoba sa shizofrenijom (16). Tu ponajviše mislimo na sustave dopamina i glutamata. Disregulacija dopamina, tj. njegovo pretjerano djelovanje u regijama mozga poput temporalne regije i mezolimbičkog sustava gdje se pojačano prenosi, postoji veći broj D receptora, te su osjetljiviji (2), povezano je manifestacijom pozitivnih simptoma, kao što su halucinacije i deluzije, dok je njegova hipofunkcija u frontalnom korteksu povezana s negativnim simptomima (1, 2, 17). Tipični antipsihotici blokiraju pretjeranu dopaminergičku aktivnost preko D1 receptora (1). Poremećaji u glutamatergičkom sustavu, odnosno manjak glutamata kao ekscitacijskog neurotransmitera zaduženog za modulaciju sinaptičke plastičnosti i kognitivnih funkcija, povezani su s negativnim i kognitivnim simptomima (1, 18). Postoje još i serotoninska i noradrenergička hipoteza, pa novi atipični antipsihotici djeluju kao antagonisti 5-HT₂ receptora za serotonin i time smanjuju i negativne simptome shizofrenije, na koje tipični antipsihotici ne djeluju, jer je serotonin uključen u modulaciju ponašanja i reguliranje aktivnosti dopamina, a u shizofreniji pronalazimo njegovu smanjenu aktivnost u mezolimbičkom sustavu, a povećanu u prefrontalnom i frontalnom korteksu (1, 2, 19). Smatra se da hipofunkcija noradrenalina koji

je uključen u sustave nagrađivanja ima ulogu u nastanku anhedonije (1), a njegovo pozitivno modulacijsko djelovanje na dopaminergičke sustave i činjenica da se njegova aktivnost smanji prilikom korištenja antipsihotika govori nam u prilog tome da je baš njegova aktivnost primarno promijenjena u shizofreniji (2, 20), tj. da se oboljeli nalaze u stresnom “flight or fight” (borba ili bijeg) stanju koje začaranim krugom stvara još pozitivnih simptoma koji mu opet povisuju koncentraciju u organizmu. Patološkom razgradnjom kateholamina u organizmu shizofrenog bolesnika stvaraju se endotoksini, koji izazivaju psihotične simptome i halucinacije (20), te djeluju neurotoksično u smislu da se oslobađa manje neurotrofina, faktora nervnog rasta (nerve growth factor; NGF) i moždanog neurotrofnog čimbenika (brain-derived neurotrophic factor; BDNF) koji omogućuju rast i razvoj neurona, pa dolazi do degenerativnih promjena u mozgu (2, 21). Također, kod shizofrenih bolesnika pronalazimo sniženu aktivnost inhibitornih GABA-ergičkih neurona koji su važni kod anksioznosti (22, 23). Kad sumiramo, promjena u sustavu jednog neurotransmitera utječe na sve druge i time dolazi do sveukupne biokemijske neravnoteže organizma koja zahvati brojne sisteme i može biti uzrokom raznih komorbiditeta (2).

Kod shizofrenije nalazimo povišenje vazopresina i smanjenje oksitocina, što može biti uzrokom ove bolesti jer ta dva hormona djeluju na glutamatske i dopaminske sustave (2). Čimbenici rizika za razvoj bolesti u najranijoj dobi su prenatalna, postnatalna i perinatalna hipoksija na koju je posebno osjetljiv limbički sustav koji sadrži hipokampus i amigdalnu strukturu zaduženu za pamćenje, kontrolu emocija i sustave nagrađivanja (1), te razne nokse mozga uzrokovane porođajnim komplikacijama, gladovanjem i neuhranjenošću majke u trudnoći, te stresom, traumom, upalom tijekom trudnoće (2). Oboljeli od shizofrenije su češće rođeni zimi, tijekom hladnijeg vremena, kada je aktivna gripa i drugi virusi čime se podupire virusna etiologija ove bolesti (2). Studije su i dokazale da ukoliko je majka u trudnoći ili dijete kroz prvih 6 mjeseci života preboljelo gripu (24, 25), da će vjerojatnost oboljenja od shizofrenije biti veća nego u općoj populaciji, jer se pri infekciji retrovirusom njegov antigen ubaci u genom zaražene osobe (2). Posljedično se javljaju i autoimune reakcije i bolesti koje dovode do neurodegeneracije koja najviše zahvati dopaminergičke i glutamatergičke putove (26).

U dječjoj dobi predisponirajući čimbenici su obiteljske prirode; smrt ili razvod roditelja, emocionalno nedostupna majka, separacija i odbacivanje od roditelja ili pak pretjerana povezanost za majku (1). Kod adolescenata čimbenici rizika koji upućuju na to da

će osoba kasnije u životu razviti ovu bolest su socijalno povlačenje, introvertiranost, anksioznost, izoliranost, pasivnost, preosjetljivost i nedostatak spontanih aktivnosti (1).

Posljednje dvije teorije nastanka shizofrenije spadaju u bihevioralni model tumačenja njezine etiologije (2). Po psihoanalitičkom modelu S. Freuda, ova bolest nastaje kada se ego vraća u stanje primarnog narcizma (prvih 6 mjeseci djetetova života), kada je on još neodvojen od ida. To se zove regresija (na najraniju fazu psihoseksualnog razvitka), a nastaje kao obrana od anksioznosti i osjećaja krivnje s kojim se ego ne može nositi, pa se povlači iz stvarnog svijeta u svoj izolirani i psihotični svijet u neobjektnoj autoerotskoj fazi razvoja (2). Po Federnu, dolazi do proboja arhajskih ego stanja, manje se energije ulaže u održavanje granica ega, te je pacijent u nemogućnosti da testira realitet (2). Socijalne teorije nastanka shizofrenije i depresije bave se odnosima unutar obitelji, a od vanjskih čimbenika postoji teorija o životnim događajima koji izazovu reaktivna krizna stanja, tj. služe kao okidač za nastajanje bolesti poput shizofrenije, depresije ili anksioznosti (1,2).

Istraživači su predložili da abnormalnosti u procesima transmetilacije, kao što su abnormalni obrasci metilacije DNA, koji su epigenetski mehanizmi koji utječu na ekspresiju gena, mogu doprinijeti razvoju shizofrenije. Nedostaci vitamina poput folata i drugih vitamina B, povezanih s metilacijom DNA, mogu povećati rizik od shizofrenije (27). Nedavna mikroskopska istraživanja otkrila su suptilan gubitak neurona u nekoliko kortikolimbickih regija shizofrenog mozga, u obrascu koji nije u skladu s tipičnim obrascem degeneracije neurona kod odraslih. Činjenica da su različite neurodegenerativne histopatološke promjene pronađene u kortikalnom sloju shizofrenih subjekata sugerira da rani poremećaj migracije neurona može imati etiološku ulogu u ovom poremećaju. Općenito, mnogi istraživači sada smatraju da je shizofrenija neurorazvojni poremećaj u kojem latentna mana prisutna od rođenja, a normalne maturacijske promjene u genomu stanica mozga izazovu karakterističan početak bolesti tijekom adolescencije i rane odrasle dobi (7).

1.1.3. Liječenje shizofrenije

Liječenje shizofrenije obično uključuje multimodalni pristup, kombinirajući farmakoterapiju i psihoterapiju uz podršku okoline (1). Antipsihotici, tipični i atipični, prva su linija kod liječenja i treba što ranije krenuti liječenje s njima (1, 2, 28). S njima postizemo najbolje terapijske rezultate (2). Ovi lijekovi djeluju modulirajući sustave neurotransmitera, omogućujući olakšanje pozitivnih simptoma, na primjer blokiranjem dopaminskih receptora u

mozgu (29). Atipični tj. noviji antipsihotici djeluju na negativne, kognitivne i pozitivne simptome, stoga liječenje treba započeti s njima prvo jer stariji antipsihotici djeluju samo na pozitivne simptome shizofrenije, pa ih uvrštavamo kao drugi izbor farmakološke terapije (1). Međutim, antipsihotici su često povezani s nuspojavama, a individualni odgovor na lijekove može varirati.

Psihosocijalne intervencije, poput kognitivno-bihevioralne terapije, pokazale su učinkovitost u poboljšanju funkcioniranja i smanjenju stope recidiva kod osoba sa shizofrenijom (30). Koriste se još i elektrokonvulzivna terapija, neuroregenerativna terapija, te razni sociopsihoterapijski pristupi (2). Grupna terapija, te zapošljavanje u vidu poticanja samoaktualizacije unutar društva kroz razvitak socijalnih vještina, igraju ključnu ulogu u rješavanju funkcionalnih oštećenja, te potiču oporavak i poboljšanje kvalitete života osoba sa shizofrenijom (31).

Kombiniranjem farmakoterapije i psihoterapije dolazimo do puno boljih rezultata nego kada se primjeni jedna od ovih vidova terapije zasebno (1). Rješavanje problema stigme, odnosno negativnih stavova i zabluda koje mogu dovesti do socijalne isključenosti bolesnika i spriječiti ga da traži pomoć, ključno je za olakšavanje oporavaka i integraciju bolesnika u zajednicu (32). Prognoza shizofrenije najviše ovisi o pomoći od strane obitelji, funkcioniranju prije oboljenja, dobi i načinu kada krene bolest, odgovoru na farmakoterapiju, podvrsti shizofrenije i drugim čimbenicima (2).

1.2. Depresija

1.2.1. Klinička slika, epidemiologija i dijagnoza

Depresija je višestruki poremećaj mentalnog zdravlja kojeg karakteriziraju trajni osjećaji tuge, gubitak volje, interesa ili zadovoljstva, promjene u apetitu i obrascima spavanja, niske razine energije, poteškoće s koncentracijom, oskudne emocionalne reakcije, osjećaj krivnje, smetnje nagona i ponavljajuće misli o smrti ili samoubojstvu uz oštećenje funkcioniranja, naročito socijalnog, postavljajući značajne izazove za osobno blagostanje, međuljudske odnose i ukupnu kvalitetu života (33, 34). Depresivni bolesnik je potišten, samooptužuje se, socijalno povlači, zapušteno izgleda, pati, smanjen mu je libido i tek, okolinu i sebe doživljava izrazito negativno, te su mu općenito poremećene sve kognitivne i vegetativne sposobnosti. U njemu se javlja osjećaj tuge nezvan za vanjski okidač, te

bolesnik nema želja za promjenom, ne može predvidjeti realnu situaciju, daje prednost negativnim informacijama i općenito ih objašnjava na negativan način, gledajući na svijet, budućnost i sebe s dozom pesimizma “kao kroz tamne naočale” (34, 35). Čak lakše i više zamjećuju tamnije boje od svjetlijih (36).

U depresivnih bolesnika pronalazimo promjene cirkadijalnog ritma u vidu nesinkroniziranog buđenja i pojave danjeg svjetla, te oscilacije tjelesne temperature (34, 37). Polisomnografski testovi u depresivnog bolesnika pokazuju da REM faza sna kreće ranije nego u nedeprativnih osoba, češće se pojavljuje u snu u prvoj polovici spavanja, a u drugoj je više sporovalnog spavanja (34, 38). Većinom su ti ljudi psihomotorno usporeni, bezvoljni, oskudnih pomicanja, glava im je klonula i gledaju u pod, slabo komuniciraju s okolinom, nezainteresirano djeluju, a ponekad se javlja i zaboravnost koja oponaša demenciju (33, 34). Oni imaju uvid u svoju bolest, ali je često prekomjerno naglašavaju, te je karakteristično da unatoč epizodama remisije oni vjeruju u nemogućnost poboljšanja, da im više nikada neće biti dobro i da će doživotno ostati u lošem stanju, dok posve logično razmišljaju o drugim sferama života (33). Najviše žele ostati u krevetu, raditi bilo što im je teško i besmisleno (34). Čak 75 % depresivnih bolesnika pomišlja učiniti suicid, a 10-15 % ga i izvrši (33).

Depresija pripada skupini bolesti poremećaja raspoloženja, koje je kod nje sniženo, odnosno postoji hipotimija koja znatno utječe na cjelokupno tjelesno stanje, razmišljanje, opažanje, ponašanje i socijalno funkcioniranje pojedinca (33, 34). Ukoliko nemamo epizoda povišenog raspoloženja tj. manije, onda govorimo o unipolarnoj depresiji, a ukoliko postoje riječ je o bipolarnom poremećaju (34). Unipolarna depresija se pojavljuje u 20 % žena i 10 % muškaraca; u žena je zbog naučene bespomoćnosti, češće pasivnosti, te zbog više hormonalnih poremećaja, poglavito štitnjače, dva puta češća (33). Kad je riječ o teškoj kliničkoj slici sa težim i brojnijim simptomima govorimo o velikoj depresivnoj epizodi/poremećaju. Lakši oblik depresivnog poremećaja naziva se distimija. Dvostruka depresija je postojanje velike depresivne epizode i distimije zajedno (33, 34). 5-10 % ljudi s unipolarnom depresijom dobije prvu maničnu epizodu 6-10 godina nakon prve depresivne epizode (33). Takvi bolesnici, kasnije redijagnostificirani kao bipolarni, ranije pokazuju karakteristične simptome poput hipersomnije, psihomotorne retardacije i psihotičnih misli (33). 50-80 % bolesnika s depresijom doživi više od jedne epizode depresije u životu, a čimbenici rizika za ponavljanje epizode su: razne ovisnosti, izraziti simptomi anksioznosti, starija dob, ranije pojavljivanje ponovne epizode, koegzistirajuća distimija (33). Atipična depresija je ona kod koje imamo psihomotorno povišenje; bolesnik ne može mirno stajati na

mjestu nego pokazuje nervozu raznim malim ponavljajućim pokretima, pažnja mu je hipervigilna, govor ubrzan, tek pojačan, dolazi do pospanosti i hiperseksualnosti, i još se od tipične razlikuje po tome što su simptomi pogoršani navečer, a ujutro je pojedincu bolje (33, 34). Psihotična depresija je endogena (bez prisutnosti vanjskog stresnog čimbenika) depresija manifestirana težim, intenzivnijim, psihotičnim simptomima, većinom paranoidnima (33). Postoji i podtip depresije koji se javlja u zimskim, hladnijim mjesecima s manje sunčeva svijetla, nazvan sezonska depresija ili sezonski afektivni poremećaj, gdje se karakteristično javljaju psihomotorna usporenost, hiperfagija i hipersomnija, te je u takvih bolesnika utvrđena povišena koncentracija melatonina (33, 39). Sindrom kroničnog umora je tip depresije koji se manifestira tjelesnim simptomima kao što su bolovi u mišićima, umor, glavobolje i osjetljivost na svijetlo (40). Depresija je različita od procesa žalovanja, ali se može javiti nakon njega (33). Neurotička depresija se javlja kod pojedinaca koji prezentiraju ponavljajuće negativne misli i repetitivno disfunkcionalno ponašanje. Kod njih stoga često vidimo anksioznost, te su skloni opsesijama i somatizaciji simptoma (33). Depresija pogađa pojedince svih dobnih skupina i podrijetla i predstavlja značajan javnozdravstveni problem diljem svijeta.

Depresija je najčešća mentalna bolest (41), u razvijenim zemljama zauzima čak 25 % svih dijagnosticiranih poremećaja raspoloženja, te njena incidencija kontinuirano raste u posljednjih 100 godina, a dob pojavnosti se pomiče prema mlađim dobnim skupinama (33). Prosječna dob javljanja prve epizode je 27 godina, a najviše se dijagnosticira između puberteta i 45. godine (42). Epizoda depresije u prosjeku traje od 6 do 13 mjeseci netretirana, a kada se prepozna i ispravno liječi, svega 2 do 3 mjeseca (33). Starenjem bolesnika se epizode češće javljaju i traju dulje (33). Prevalencija u općoj populaciji joj iznosi od 5 do 17 % (43, 44). Za razliku od shizofrenije koja se češće javlja u napućenijim sredinama zbog manjka bliskih odnosa u tim područjima (2), depresija se češće javlja u seoskim sredinama (45). Značajne su i razlike pojavnosti kod različitih kultura, dok se shizofrenija javlja jednako u svima, ovdje je neke npr. američki skoro pa i nemaju (33, 46). Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, peto izdanje (DSM-5), koji je objavila Američka psihijatrijska udruga, daje standardizirani skup dijagnostičkih kriterija za depresiju. Ti kriteriji uključuju prisutnost specifičnih simptoma tijekom određenog razdoblja, poput depresivnog raspoloženja ili gubitka interesa za aktivnosti, tijekom najmanje dva tjedna. Koristimo još i MKB-10 međunarodnu klasifikaciju bolesti prema kojoj su poremećaji raspoloženja svrstani od F30 do F39 (30, 33, 34). Za depresivni poremećaj najvažnije su nam

dijagnoze F33 (povratni dep.poremećaj) i F32 (dep.epizoda). Nakon prve epizode depresije, oko 1/5 bolesnika ima relaps kroz 6 mjeseci, odnosno ponovno se aktivira bolest, a čak 58 % bolesnika će se bolest vratiti kroz narednih 5 godina (47). Depresija završava remisijom, kroničnim tijekom, ponavljanjem epizode ili samoubojstvom (34).

1.2.2. Etiologija

Brojne studije istraživale su biološke temelje depresije, uključujući neuroanatomske, metaboličke, endokrinološke i imunološke čimbenike, naglašavajući pak ulogu genetske predispozicije i disregulacije neurotransmiterskih sustava (34, 35). Dakle, točna etiologija ovog poremećaja ostaje nepoznata, no imamo brojne teorije o mehanizmu nastanka (33, 48). Što se tiče smanjenog metabolizma i prokrvljenosti dijelova mozga kao uzrok depresije pronađeno je smanjenje metaboličke aktivnosti u prefrontalnom korteksu i hipokampusu (49, 50), uz povećanje istog u amigdalama (51). Neke meta-analize identificirale su značajnu nasljednost depresivnih poremećaja, što ukazuje na značajan genetski doprinos nastanku depresije (52). Čak 30 % etiologije objašnjeno je naslijeđem, a ostatak drugim čimbenicima (53). Ova procjena nasljednosti potkrijepljena je studijama obitelji, blizanaca i usvajanja (54, 55). Osobe s genetskom obiteljskom poviješću depresije izložene su većem riziku od razvoja poremećaja, a članovi obitelji u koju su usvojeni nemaju taj rizik (56, 57). Dokazano je da se prenosi poligenetski, a od gena najznačajniju ulogu imaju oni uključeni u serotonergičke i dopaminergičke putove (58, 59). U patofiziologiji depresije sudjeluju još i promjene u noradrenergičkom sustavu (60). Ovi sistemi neurotransmitera igraju ključnu ulogu u regulaciji raspoloženja, motivacije i procesa nagrađivanja, pa možemo reći da kemijska neravnoteža u mozgu igra ulogu kod nastanka depresije ili je njezina posljedica, gdje je moguće da od poremećaja nekog neurotransmitera krene bolest, a potom nizom međudjelovanja i adaptacija pokvare se i drugi sustavi (33), jer su razine svih ekscitacijskih hormona poput dopamina, serotonina i noradrenalina, kod depresije dokazano smanjene (34, 61). Zato antidepresivni lijekovi djeluju baš na te sisteme, povećavajući razine svih triju spomenutih neurotransmitora (61). Pod djelovanjem stresa, oslobađa se kortizol i aktiviraju se citokini, koji skupa dovode do neuralnih oštećenja, smanjenja razina moždanog neurotrofnog čimbenika (BDFN-a), te negativno djeluju na aktivnost i razine serotonina (62, 63).

Negativne sheme i iskrivljeni neprilagodljivi obrasci mišljenja pridonose razvoju i održavanju simptoma depresije što se tiče psiholoških čimbenika (64). Prema psihodinamičkoj teoriji, u središtu zbivanja je osjećaj gubitka, stvarni ili percipirani, a negativne emocije prema promašenoj situaciji, ili objektu u vidu osobe ili predmeta, se introjiciraju u pacijenta, čime se u njemu bude emocije krivnje, bezvrijednosti i besperspektivnosti (33). Po psihoanalitičkoj teoriji nastanka depresije, glavnu ulogu igra trajna fiksacija na oralnu fazu razvoja zbog loše riješene frustracije iz tog doba (34, 65). Fiksacija uzrokuje simbiotsku povezanost s objektom (autoritet) prema kojem gaji ambivalentne osjećaje ljubavi i mržnje, što dovodi do depresije. Drugi mehanizam nalaže da se agresivni impulsi ida nastali zbog gubitka objekta okreću sami prema sebi i pretvaraju u depresiju (34).

Osim toga, osobe s depresijom mogu pokazivati kognitivne predrasude prema selektivnom obraćanju pažnje na negativne informacije, dok pozitivne pamte općenitije i manje detaljno (66, 67). Oni pokazuju negativan kognitivni stil karakteriziran sklonošću tumačenju dvosmislenih informacija na negativan način, tj. eksprimiraju model kognitivne ranjivosti (68). Uz biološke i psihološke čimbenike, društveni čimbenici poput nepovoljnih životnih događaja, nekih gubitka, npr. smrt roditelja ili partnera, traume i kroničnog stresa, značajno povećavaju rizik od razvoja simptoma depresije (69). Studije pokazuju da vanjski stresor izazove prvu epizodu depresije koja dovede do pojačane osjetljivosti središnjeg živčanog sistema koji poslije na manje stresore, a najposlije i bez njih, rezultira pojavom depresije (70). Bitan je negativan stav koji zauzmu prema tim stresnim životnim događajima (71, 72).

S druge strane, socijalna podrška identificirana je kao zaštitni čimbenik protiv depresije (73). Pojedinci s jačim društvenim vezama imaju smanjen rizik od razvoja depresivnih poremećaja (74). Na primjer, unipolarna depresija se češće dijagnosticira kod novih imigranata, koji nemaju bliskog kontakta s drugim osobama, te kod osoba koje su razvedene ili žive same (33). Dakle, socijalno-kognitivna teorija depresije sugerira da individualne interpretacije društvenih događaja i njihove percipirane razine socijalne podrške utječu na pojavu i tijek depresije. Po teoriji naučene bespomoćnosti, bolesnik se našao u prilici gdje je bio izložen neugodnim situacijama na koje nije mogao utjecati, što je dovelo do osjećaja bespomoćnosti, koji se poslije javlja (naučeno) i u situacijama na koje može utjecati (75). Beznađe, osjećaj da se pozitivan željeni ishod neće dogoditi, također igra ulogu u nastanku depresije (76). Bihevioralna teorija nastanka depresije kaže da su ti pojedinci manje

socijalno vješti, pa izbjegavaju interpersonalne odnose smatrajući ih nepotrebnim jer im ne prčinjaju zadovoljstvo, izazivajući takvim stavom negativnu reakciju okoline koja ih odbije, zbog čega dođe do osamljivanja bolesnika i pogoršanja bolesti (77, 78). Crte ličnosti kao pasivnost, zatvorenost i nisko samopoštovanje također mogu igrati ulogu u razvoju ove bolesti (34). Osim toga, okolišni čimbenici kao što su društvena izolacija, siromaštvo i neadekvatan pristup zdravstvenoj skrbi mogu pridonijeti razvoju i postojanosti depresije (34, 79).

U pubertetu mononukleozna može biti uzrokom depresije, a kod starijih bolesnika virusna pneumonija, te se depresija inače još javlja kao popratna pojava uz AIDS, uz sve druge psihičke poremećaje i kao nuspojava nekih lijekova (33). Neuroendokrinološki, kod depresije pronalazimo hiperaktivnost hipotalamo-pituitarno-adrenalne (HPA) osi, pa s tim i povišen kortizol, koji ne biva suprimiran primjenom deksametazona (kao i kod drugih psihijatrijskih bolesti) (34). Depresija je vezana uz hormone štitnjače, kojih manjka, a stimulacijski test TRH-om (tireotropin oslobađajući hormon) dovodi do oprečnog smanjenja oslobađanja TSH (opet, kao i kod drugih mentalnih poremećaja) (34). U krvi depresivnog bolesnika smanjen je “dobar” HDL kolesterol, uz porast “lošeg” LDL kolesterola i triglicerida (80).

1.2.3. Liječenje depresije

Prvi korak kod liječenja depresije je odlučiti gdje će se liječenje provesti, u bolnici ili kod kuće (33). To ovisi o suicidalnim tendencijama bolesnika, te sposobnosti bolesnika da samostalno uredno održava svoju higijenu, prehranu, oblačenje i ostalu brigu o sebi (33). Indikacija za hospitalizaciju je i nesuradljiva obitelj, te potreba za daljnjim dijagnostičkim raščišćavanjem bolesti (33). Liječenje depresije najviše uspjeha poručuje s kombinacijom farmakoterapije i psihoterapije, iako su glavna osnova liječenja ipak lijekovi (33).

Antidepresivi, kao što su noviji selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), s kojima se preporuča prvo krenuti terapijski djelovati na pacijenta, inhibitori ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRI) i triciklički antidepresivi (TCA), obično se propisuju za ublažavanje simptoma depresije (33). Ovi lijekovi djeluju ciljajući na disregulaciju neurotransmiterskih sustava koji su uključeni u depresiju, povećavajući npr. koncentracije serotonina, dopamina i noradrenalina u krvi (34). To podupire činjenica da triptofan, prekursor serotonina, dovodi do ublažavanja depresivnih simptoma (81). Međutim,

važno je napomenuti da se odgovor na lijekove razlikuje među pojedincima i da je često potreban personalizirani pristup. Odabir lijeka radimo na temelju podataka o prethodnom bolesnikovu odgovoru na lijekove, pozitivnom reagiranju na određeni lijek kod pacijentovog člana obitelji koji je isto liječen od depresije, te poznavanjem nuspojava određenog lijeka, osobito temeljenih na njegovim sedativnim ili antikolinergičkim osobinama (33). Po kateholaminskoj teoriji etiologije depresije, koja kaže da ona nastaje manjkom serotonina i noradrenalina, ne objašnjava se zašto antidepresivi, iako odmah podignu razinu tih neurotransmitora, počinju djelovati tek za 3, 4, nekad i 6 tjedna (33). Pacijentu objasnimo da pozitivne promjene u polju sna i apetita dođu prve, a tek posljednje se popravi nisko raspoloženje (33). Kod davanja antidepresiva moramo biti oprezni zato što što depresivni bolesnik, iako suicidalan, nema volje i motivacije izvršiti taj čin, a nakon što mu se od farmakoterapije vrati volja i energija, on postaje sposoban sebe ubiti, ili pak, ukoliko je riječ o psihotičnoj depresiji, sad može imati snage za nasilničko ponašanje usmjereno i prema drugima (33). U svakom slučaju, kad krećemo tretirati depresiju lijek dajemo u punoj terapijskoj dozi tijekom najmanje 4 do 6 tjedana, kada ukoliko nema dobrog terapijskog odgovora, mijenjamo lijek ili dodajemo tiroksin ili litij tijekom 2 do 3 tjedna (33). Ako i tada nema pozitivnog farmakološkog terapijskog učinka, primjenjujemo elektrostimulativnu terapiju, koja je zasad najuspješnija terapija za depresiju koja postoji. Učinak je brz, stoga je indicirana u slučajevima kada postoji visok rizik od suicida (33). Kod atipične depresije predlaže se krenuti sa antidepresivom iz IMAO (inhibitori monoooksidaze) skupine, npr. moklobemidom (33, 34). Kod sezonske depresije bolesnici imaju problem s metabolizmom melatonina, pa dobro reagiraju na terapiju svjetlom ili deprivacijom sna (33). Kod psihotične depresije potrebno je uz antidepresiv dati i neke antipsihotike, isprva kao dominantnu terapiju (33). Farmakološko liječenje depresivnog bolesnika treba nastaviti 9 do 12 mjeseci nakon povlačenja znakova prve epizode, ili profilaktički nastaviti do kraja života ukoliko su se depresivne epizode učestalije javljale (33). Ako želimo pak prekinuti terapiju, to mora biti postupno tijekom minimalno 2 tjedna pa do 2 mjeseca (33).

Psihoterapijski pristupi, poput kognitivno-bihevioralne terapije (CBT), čiji je cilj identificirati i modificirati te neprilagodljive obrasce razmišljanja, kao i interpersonalne terapije (IPT) i kognitivne terapije temeljene na svjesnosti ("Mindfulness-based cognitive therapy"; MBCT), također su pokazali učinkovitost u liječenju depresije bavljenjem neprilagodljivim mislima, međuljudskim poteškoćama i emocionalnom regulacijom (33). MBCT ima za cilj njegovanje svijesti o sadašnjem trenutku, potičući pojedince da se odvoje

od negativnih obrazaca mišljenja i emocionalnih reakcija. Integrira principe kognitivne terapije, kao što je prepoznavanje automatskih negativnih misli, te kognitivno poništavanje istih, s tehnikama svjesnosti kao što su meditacija i vraćanje pozornosti na osluškivanje svojega tijela (82, 83). MBCT značajno smanjuje rizik od recidiva u usporedbi s uobičajenim liječenjem ili placebo uvjetima (84). Kognitivno-bihevioralna terapija (KBT) široko je korišten pristup koji se usredotočuje na međuigru između misli, emocija i ponašanja. Temelji se na teoretskom okviru da naše misli utječu na naše osjećaje i postupke, a modificiranjem negativnih ili disfunkcionalnih misli pojedinci mogu doživjeti pozitivnu promjenu ponašanja (85). KBT koristi različite tehnike, kao što su kognitivno restrukturiranje, bihevioralna aktivacija i rješavanje problema, kako bi se pojedincima pomoglo identificirati i suočiti se s negativnim ili iracionalnim mislima te razviti zdravije strategije suočavanja (86). Cilj je ukloniti negativne misli i pokušati promijeniti ponašanje pacijenta (33). KBT ima usporedive učinke s lijekovima u smanjenju simptoma depresije i sprječavanju recidiva (87), te je pokazao učinkovitost u smanjenju simptoma niza problema mentalnog zdravlja kod mladih (88). Interpersonalna terapija (IPT) je vremenski ograničena psihoterapija koja se sastoji od 12 do 16 razgovora s psihoterapeutom u razmaku od tjedan dana (33). Fokusira se na međuljudske odnose i njihov utjecaj na mentalno zdravlje (33, 89). IPT ima za cilj poboljšati međuljudsko funkcioniranje baveći se četirima ključnim problematičnim područjima: tugom, sukobima međuljudskih uloga, prijelazima uloga i interpersonalnim nedostacima. Putem strukturiranih sesija, pojedinci se potiču da istraže i riješe poteškoće u tim područjima, što dovodi do ublažavanja simptoma i poboljšanog općeg blagostanja (90).

1.3. Komorbiditeti

1.3.1. Definicija i prevalencija

Komorbiditeti definirani su kao istovremena prisutnost tj. koegzistencija dva ili više kroničnih stanja kod pojedinca (91). Prevalencija komorbiditeta varira među populacijama, pogađa značajan udio stanovništva, s procjenama u rasponu od 13 % do 95 % na globalnoj razini (92). Ona je u stalnom porastu diljem svijeta, pridonoseći opterećenju sustava zdravstvene skrbi i lošijim ishodima za pacijenta (93). Također, multimorbiditeti su češći u starijih odraslih osoba (94). Važnost razumijevanja epidemiologije komorbiditeta leži u boljem planiranju zdravstvene skrbi i raspodjele resursa.

1.3.2. Utjecaj komorbiditeta na pacijenta i zdravstveni sustav

Povezanost visokih stopa prevalencije komorbiditeta i nepovoljnih zdravstvenih ishoda, poput povećanog morbiditeta, mortaliteta i smanjene kvalitete života, te općenito lošijih ishoda pacijenata, što dovodi i do povećanja troškova zdravstvene skrbi, dokazana je brojnim studijama (94, 95). Na primjer, upravljanje komorbiditetima postavlja dodatne izazove zbog složenih algoritama liječenja, mogućih interakcija lijekova i potrebe za multidisciplinarnom skrbi različitih stručnjaka, kako bi se izbjegli štetni događaji i osigurali optimalni terapijski ishodi (92). Pojedinci s komorbiditetima češće doživljavaju komplikacije tijekom hospitalizacija i kirurških zahvata, što dovodi do duljeg boravka u bolnici i većih troškova zdravstvene skrbi (96). Istraživanja provedena na temelju povezanosti evidencije komorbiditeta i zdravstvenog stanja u općoj praksi i otkrili da su komorbiditeti povezani s lošijom tjelesnom funkcijom u starijih osoba (93). Učinkovite strategije upravljanja uključuju sveobuhvatne planove skrbi, edukaciju pacijenata, koordinaciju među zdravstvenim radnicima i korištenje smjernica utemeljenih na dokazima (91).

1.3.3. Zajednički čimbenici rizika shizofrenije i depresije

Brojni čimbenici rizika povezani su s obje bolesti, pridonoseći njihovom komorbiditetu. Genetska predispozicija, okolišni stresori, neurorazvojne abnormalnosti i promjene u sustavima neurotransmitera uključeni su u razvoj oba poremećaja. Poznato je da je upala temelj patofiziologije shizofrenije i depresije, kao i metaboličkog sindroma (97). Postoje zajedničke genetske varijacije, kao što su uobičajeni polimorfizmi u putevima serotonina i dopamina, koje igraju ulogu u povećanju osjetljivosti i na shizofreniju i na depresiju (98). Osim toga, nepovoljna iskustva iz djetinjstva, društvena izolacija i trauma identificirani su kao čimbenici rizika za razvoj oba poremećaja, dodatno povezujući njihov komorbiditet (79, 99, 100). Oba poremećaja uključuju disregulaciju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA), koja ima ključnu ulogu u odgovoru na stres i imunološkoj modulaciji (101). Smatra se da disfunkcija unutar mezolimbickog dopaminskog sustava doprinosi pozitivnim simptomima shizofrenije, dok također utječe na regulaciju raspoloženja i obradu nagrađivanja, koji su poremećeni u depresiji (102, 103, 104). Osim toga, strukturne i funkcionalne promjene u prefrontalnom korteksu, hipokampusu i amigdali primijećene su kod obje grupe pacijenata, što dodatno podupire neurobiološko preklapanje (105, 106).

Deficit dopamina u kortikalnim prefrontalnim područjima je hipoteza koja objašnjava i neke simptome depresije i negativne simptome shizofrenije (107).

Rizični čimbenici za obje bolesti su nizak socioekonomski status roditelja, a za shizofreniju samo još i nizak stupanj obrazovanja (1). Kod siromašnijih slojeva ipak se češće dijagnosticira shizofrenija, a kod bogatijih depresija (33). Shizofrenija s negativnim simptomima bliža je depresiji nego shizofreniji s pozitivnim simptomima (2). I shizofrenija i depresija se često javljaju skupa s bolestima ovisnosti, poremećajima ličnosti i drugim mentalnim bolestima (34). Istodobna pojava shizofrenije i depresije je teška za dijagnosticirati jer se simptomi mogu preklapati i mijenjati tijekom vremena, što otežava točnu diferencijaciju. Depresivni simptomi često se opažaju kod osoba sa shizofrenijom, što dovodi do dijagnostičke zabune i kašnjenja u odgovarajućem liječenju. Nasuprot tome, osobe s depresijom mogu doživjeti psihotične epizode, gdje dolazi do dijagnostičke dvosmislenosti. Kod takvog depresivnog bolesnika prisutne su sumanute misli u obliku ideja krivnje (npr. preuzimanje odgovornosti za loše događaje u svijetu, ratove, krize, epidemije...), osiromašnja, bezvrijednosti, nesposobnosti, samooptuživanja, grješnosti, postojanja tjelesne bolesti (hipohondrija), negiranja postojanja (Cotardov sindrom), te uz njih idu različite halucinacije, depersonalizacija i derealizacija (33). Kada govorimo o psihotičnoj depresiji, tad pacijent može pokušati i ubiti osobu koju je uključio svoj sumanut sustav (2, 33). Depresija se javlja uz shizofreniju kao simptom, kao reakcija na npr. suočavanje s spoznajom o bolesti ili kao posljedica antipsihotične terapije što se naziva neuroleptički pomak (2). Kod obje bolesti nalazimo suicidalne tendencije, s tim da se kod shizofrenih bolesnika javljaju u periodima remisije kada se boje novog pogoršanja, dok kod depresije takve misli dolaze u akutnoj fazi bolesti (2). Uz depresiju idu različiti psihički poremećaji, većinom anksiozne naravi kao opsesivno-kompulzivni i posttraumatski stres poremećaj, bolesti ovisnosti, poremećaji ličnosti i poremećaji nagona poput problema sa spavanjem, hranjenjem i libidom (34, 108).

1.3.4. Shizofrenija i somatske bolesti

Kako su pacijenti kronično oboljeli od shizofrenije skloniji zlouporabi alkohola, cigareta i drugih sredstava ovisnosti, slabo i neuravnoteženo jedu što dovede do deficita vitamina, zanemaruju osobnu higijenu i većinom žive u lošijim uvjetima, izloženi su većem riziku od pojave nesreća i drugih somatskih bolesti s obzirom na opću populaciju, kao što su

npr poremećaji probave, tuberkuloza i interkurentne infekcije (1,2). 80 % oboljelih od shizofrenije ima uz nju neku tešku somatsku bolest (2). Čest simptom shizofrenije je anksioznost praćena znakovima povišenog simpatičkog sustava: midrijaza, visok krvni tlak, ubrzano srce i pojačano znojenje (2, 109). Istraživanja su pokazala da imaju povišena virusna protutijela u odnosu na opću populaciju, smanjene imunološke obrambene mogućnosti i češće obolijevaju od virusnih bolesti poput gripe (2, 110). Kao posljedica smanjene imunosti dolazi do veće pojavnosti autoimunih bolesti, kao i upalnih bolesti (2). Istraživanje je pokazalo da su osobe sa shizofrenijom sklonije kardiovaskularnim bolestima kao što su hipertenzija, dislipidemija i bolest koronarnih arterija (109, 111). Visoka prevalencija ovih bolesti u shizofreniji mogla bi se pripisati čimbenicima kao što su sjedilački način života, loše prehrambene navike, nuspojave antipsihotika i zajednička genetska predispozicija (2, 112). Metaboličke abnormalnosti, uključujući pretilost (pogotovo oko struka), dislipidemiju, hipertenziju, inzulinsku rezistenciju i dijabetes tipa 2, također se često opažaju kod osoba sa shizofrenijom (2, 113), dapače shizofrenija ima češću pojavnost ovog poremećaja naspram opće populacije i ostalih mentalnih bolesnika, što je povezano s ranijom smrću (114). Za nju se može reći da je endokrini psihosindrom s obzirom na to da su razine različitih hormona redovito narušene u oboljelih (2). To se najbolje vidi na hormonima nadbubrežne žlijezde (115), no i kod štitnjače (116,117), te hormona rasta (118). Antipsihotici, osobito atipični antipsihotici, pridonose debljanju, disregulaciji metabolizma glukoze i dislipidemiji, te dodatno povećavajući rizik od metaboličkih poremećaja (2, 119).

1.3.5. Depresija i somatske bolesti

Tjelesni simptomi koji redovito prate depresiju su vrtoglavice, umor, glavobolja, osjetljivost na svjetlo, probavne smetnje i sindromi kronične boli (120). Depresija je povezana je s povećanom prevalencijom nekoliko somatskih bolesti, odražavajući komplicirani dvosmjerni odnos između mentalnog i tjelesnog zdravlja. Brojne tjelesne bolesti, droge i lijekovi mogu izazvati simptome depresije, pogotovo kod demencije, tumora (najviše kod temporalnih i diencefaličkih regija) ili inzulta (33). Redovito se kronične somatske bolesti pojavljuju uz depresiju, pogotovo kod starijih bolesnika (34). Slično kao i shizofrenija, depresija je povezana s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, uključujući hipertenziju, bolesti srca i moždani udar (34). Kronični stres, promijenjena aktivnost autonomnog živčanog sustava, upale i čimbenici načina života doprinose razvoju kardiovaskularnih bolesti kod osoba s depresijom. Depresija je također povezana s

imunološkom disregulacijom, što dovodi do povećane osjetljivosti na zarazne bolesti i otežanog zacjeljivanja rana (121). Često prati autoimune i upalne bolesti (122). Upalni markeri, kao što su C-reaktivni protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 (IL-1) i faktor nekroze tumora-alfa (TNF- α), obično su povišeni u depresivnih osoba, dodatno naglašavajući somatske posljedice poremećaja (123). Od endokrinoloških poremećaja, depresija često ide uz dijabetes ili/i hipotireozu kao komorbiditet (34). Što se tiče neuroloških oštećenja, depresija prati Parkinsonovu bolest, cerebrovaskularni inzult, epilepsiju i tumore mozga (34).

1.3.6. Liječenje somatskih komorbiditeta u shizofrenije i depresije

Farmakološka terapija koja kombinira antipsihotike i antidepresive sa psihosocijalnim intervencijama koje uključuju kognitivno-bihevioralne terapije i socijalnu podršku, pokazale su se obećavajućim u upravljanju komorbidnim mentalnim simptomima (124, 125). Također, rano otkrivanje i započinjanje liječenja ključni su za smanjenje štetnog utjecaja komorbiditeta i poboljšanje dugoročnih ishoda za bolesnike s oba poremećaja. Obje bolesti pokazuju veću prevalenciju somatskih bolesti u usporedbi s općom populacijom, uzrokovanu ranije spomenutim čimbenicima rizika koji uključuju kronični stres, čimbenike načina života, genetsku ranjivost i učinke lijekova (33, 34). Istraživanja pokazuju da osobe s teškom mentalnom bolešću (shizofrenija, bipolarni poremećaj ili veliki depresivni poremećaj) imaju višu razinu somatskih komorbiditeta i prije umiru od opće populacije (126), te da su stope smrtnosti otprilike dva do tri puta povećane kod ovih ljudi (127). Veće stope prijevremene smrtnosti uvelike se mogu pripisati kardiovaskularnim bolestima (128). Prisutnost kardiovaskularnih bolesti i metaboličkih poremećaja kod shizofrenije (129), kao i povezanost između depresije, kardiovaskularnih bolesti (130) i imunološke disfunkcije, ukazuju na zajedničke mehanizme i naglašavaju potrebu za integriranom skrbi koja se odnosi na mentalno i fizičko zdravlje (131). Žene sa shizofrenijom ili depresijom ranjivije su na razvoj metaboličkog sindroma i njegovih sastavnica od muškaraca s istom dijagnozom (97). Prepoznavanjem i rješavanjem somatskog opterećenja kod osoba s ovim mentalnim poremećajima, zdravstveni djelatnici mogu poboljšati dugoročne zdravstvene ishode. Redoviti pregledi somatskih bolesti, intervencije za promicanje zdravlja i promjene stila života mogu značajno poboljšati opću dobrobit pojedinaca s ovim poremećajima (132). Tjelesna aktivnost može biti terapijska za osobe s teškom mentalnom bolešću koje doživljavaju brojne medicinske komplikacije povezane sa stilom života, pa tako dokazi

pokazuju da fizička aktivnost u pacijenata s depresijom može smanjiti simptome s učincima usporedivim s onima kod antidepresiva i psihoterapije (133). Za poremećaje iz spektra shizofrenije, dokazi pokazuju da aerobna tjelesna aktivnost može također smanjiti mentalne simptome, poboljšati kogniciju, kardiorespiratornu kondiciju, dok su dokazi o utjecaju na antropometrijske mjere nedosljedni (133). Prisutnost komorbiditeta značajno utječe na odluke o liječenju, naglašavajući potrebu za temeljitom procjenom i kliničkom stručnošću kako bi se osigurala točna dijagnoza i učinkovito planiranje liječenja.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj ovoga istraživanja je bio ispitati i usporediti pojavnost somatskih komorbiditeta poput hipertenzije, hiperglikemije, pretilosti i hipertrigliceridemije u pacijenata oboljelih od shizofrenije i depresije. Također, cilj je bio usporediti razlike u konzumiranju alkohola i duhana u pacijenata uz osnovnu dijagnozu shizofrenije ili depresije. Daljnji cilj istraživanja je bio ispitati faktore kao što su stupanj fizičke aktivnosti, socioekonomski status, razinu obrazovanja i antropometrijska obilježja u pacijenata oboljelih od depresije i/ili shizofrenije te usporediti rezultate. Cilj je bio i ispitati koji tip farmakološke terapije uzimaju.

Prije početka samog istraživanja postavljeno je nekoliko hipoteza:

1. Pacijenti s depresijom imaju viši socioekonomski status u odnosu na pacijente sa shizofrenijom.
2. Pacijenti s depresijom su češće u braku ili vezi u odnosu na pacijente sa shizofrenijom.
3. Pacijenti s depresijom će manje pušiti u odnosu na pacijente sa shizofrenijom.
4. Pacijenti s depresijom će više konzumirati alkohol u odnosu na pacijente sa shizofrenijom.
5. Pacijenti s depresijom su rjeđe hospitalizirani od pacijenata sa shizofrenijom.
6. Pacijenti s depresijom imaju viši BMI i češće su pretili u odnosu na pacijente sa shizofrenijom.
7. Pacijenti s depresijom se manje kreću u usporedbi s pacijentima sa shizofrenijom.
8. Pacijenti s depresijom više vremena provedu sjedeći u usporedbi s pacijentima sa shizofrenijom.
9. Pacijenti s depresijom imaju manje tjelesnih komorbiditeta u usporedbi s pacijentima sa shizofrenijom.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici

U ovom diplomskom radu anketirano je 66 bolesnika Klinike za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra u Splitu (KBC Split) koji imaju dijagnoze shizofrenije (30 ispitanika) ili depresije (36 ispitanika). Kriteriji uključenja su da je pacijent stariji od 18 godina, da se liječi zbog shizofrenije ili depresije, da je voljan sudjelovati u istraživanju i da je sposoban samostalno odgovoriti na pitanja i sudjelovati u provođenju testova. Kriterij isključenja je nemotiviranost za sudjelovanjem. Plan istraživanja usklađen s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks. Etičko povjerenstvo KBC-a Split je suglasno i odobrava provođenje istraživanja.

3.2. Mjesto i vrijeme istraživanja

Mjesto provođenja istraživanja je Klinika za psihijatriju u KBC Split, kroz srpanj i kolovoz u trajanju od 2 mjeseca tijekom 2023.godine.

3.3. Metodologija provedenog istraživanja

Osnovne podatke pacijenata tj. ispitanika smo prikupili s pomoću sociodemografskog upitnika. Ispitali smo spol, dob, je li pacijent u vezi/braku, živi li sam, je li zaposlen, njegov najviši stupanj obrazovanja, subjektivnu procjenu socioekonomskog statusa. Anamnestički podaci su uključivali: koliko dugo se psihijatrijski liječi, koja mu je ovo hospitalizacija po redu, puši li duhan, konzumira li alkohol, prima li psihofarmakoterapiju, i ako da, koju. Obavili smo antropometrijska mjerenja (visina, težina, krvni tlak, opseg struka). Izračunali smo BMI i odredili (ne)postojanje i stupanj pretilosti. S pomoću IPAQ-SF upitnika smo odredili koliki je stupanj fizičke aktivnosti ispitanika i vrijeme provedeno sjedeći. Napravili smo laboratorijsku obradu koja je uključivala provjeru razine glukoze i triglicerida u krvi.

3.4. Opis istraživanja

Prije ispunjavanja ankete, ispitanicima je bilo objašnjeno kako je sudjelovanje u istraživanju dobrovoljno te su pročitali obavijest o informiranome pristanku i potpisali suglasnost. Objašnjeno im je da mogu saznati svoje vrijednosti tlaka, lipide i izmjeriti šećer u krvi. Također mogu saznati jesu li pretili, koliki im je BMI. Objašnjeno im je da je jedini mogući rizik sudjelovanja u ovom istraživanju jest bol prilikom uboda igle zbog vađenja krvi no taj je postupak dio standardne medicinske obrade (standardna laboratorijska obrada) tijekom liječenja u Kliničkom bolničkom centru. Informirani su da je plan istraživanja pregledalo i odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Split.

Sociodemografski upitnikom saznali smo ispitanikovu dob, spol, podatak je li trenutno u braku/životnom partnerstvu/emocionalnoj vezi, živi li sam, je li zaposlen, te pacijentov najviši stupanj obrazovanja. Ispitali smo subjektivnu procjenu socioekonomskog statusa; ispod prosjeka, prosječan ili iznad prosjeka. Pitano je koliko dugo se pacijent psihijatrijski liječi, te koja mu je ovo hospitalizacija po redu. Također je ispitana konzumacija duhana i alkohola. Fizikalnim pregledom liječnik je zabilježio pacijentovu visinu, težinu, opseg struka i krvni tlak. Laboratorijskom obradom krvi ustanovljene su koncentracije triglicerida, kolesterola, LDL i HDL. Uvidom u terapijsku listu i/ili bolesnički karton ustanovljeno je koje antipsihotike (tipične, atipične, obje skupine ili ne uzima) uzima u oralnom obliku ili preko dugodjelujućih preparata. Također je zapisano koriste li i koje antidepressive, te primaju li lijekove za hipertrigliceridemiju, hipertenziju ili hiperglikemiju.

Internacionalnim upitnikom o fizičkoj aktivnosti u kratkoj formi (IPAQ-SF) ispitani smo koje vrste fizičke aktivnosti ljudi prakticiraju u sklopu svog svakodnevnog života (134), a rezultate smo prikazali brojem utrošenih minuta provedenim u fizičkoj aktivnosti u razdoblju od jednog tjedna. Pitanja se odnose se na vrijeme koje su proveli u fizičkoj aktivnosti u posljednjih 7 dana. Upitnikom je ispitano koliko su pacijenti dana upražnjavali napornu fizičku aktivnost kao što je podizanje tereta, kopanje, aerobik ili brza vožnja bicikla, te koliko su vremena proveli u toj aktivnosti. Također je ispitano koliko vremena i jesu li uopće upražnjavali umjerenu fizičku aktivnost kao što je nošenje manjeg tereta, vožnje bicikla u normalnom ritmu ili tenis u parovima. Ispitano je i koliko su vremena proveli u hodu posljednjih 7 dana. To uključuje i hod na poslu i u kući, hod od jednog do drugog mjesta, kao i svaku drugu šetnju u koju su išli radi rekreacije, sporta, vježbe ili uživanja. Posljednje pitanje odnosi se na vrijeme koje su proveli sjedeći za vrijeme radnog tjedna, u posljednjih 7 dana. Uključuje vrijeme provedeno na poslu, kod kuće, učeći za ispите, vrijeme

provedeno za stolom na poslu, u posjeti prijateljima, čitanju, gledanju televizije sjedeći ili ležeći.

3.5. Statistička analiza

Statistički testovi izvedeni su upotrebom IBM-ovog statističkog alata SPSS-a (20. verzije programa). Takozvani sirovi podatci prikupljeni s pomoću anketnog upitnika uneseni su u program, označeni su prikladnim nazivima, a kategorizirani su sukladno tome koji su tip varijable. Sve su varijable bile numeričke. Dio njih čiji su odgovori kodirani brojevima (npr. spol: 1 - muškarac i 2 - žena) označen je nominalnom skalom mjerenja. Ostale varijable gdje je odgovor bila stvarna bročana vrijednost (dob, tlak, minute fizičke aktivnosti po tjednu i dr.) označeni su kao skale u SPSS-u. Na varijable s nominalnom mjernom skalom primijenjen je tzv. hi-kvadrat test koji se koristi kad se želi utvrditi odstupaju li opažene frekvencije od onih koje se očekuju pod određenom hipotezom. U ovom slučaju za svaku varijablu (spol, bračni status i dr.) mogla bi se postaviti nulta hipoteza da nema značajne razlike u raspodjeli (te varijable) između onih s dijagnozom shizofrenije i onih s dijagnozom depresije. Takvu hipotezu može se odbaciti u slučaju značajnosti, odnosno P vrijednosti kod Pearsonovog hi-kvadrata manje od 0,05. Usporedba dvije skupine neovisnih podataka provjerava se t-testom za nezavisne uzorke u slučaju da postoji normalna raspodjela (tzv. parametrijska metoda, odnosno Mann-Whitneyjevim testom kad raspodjela odstupa od normalne (tzv. neparametrijska metoda). Upravo će ta dva testa, ovisno o tome kakve su raspodjele kod podataka, biti korištena kod usporedbe numeričkih varijabli koje nisu obuhvaćene hi-kvadrat testom (skale u SPSS-u). Ocjena je li raspodjela normalna ili ne, može biti donesena kad se gledaju grafovi raspodjele, ali i konkretnim brojkama, tj. testovima normalnosti poput Shapiro-Wilk testa. S obzirom na rezultate Shapiro-Wilk testa normalnosti, relacija varijabli dob, težina i BMI sa zavisnom varijablom dijagnoze utvrđivana je t-testom za nezavisne uzorke.

4. REZULTATI

U ovu studiju je uključeno sveukupno 66 ispitanika, 30 s dijagnozom shizofrenije i 36 s dijagnozom depresije. Prosječna dob ispitanika bila je 50 godina. Prosječna dob pacijenta s depresijom je bila 57 godina, a pacijenta sa shizofrenijom 43, što znači da su u našoj studiji pacijenti s depresijom značajno stariji od pacijenata sa shizofrenijom ($P < 0,001$). Kod pacijenata oboljelih od depresije ih je 66,7 % zauzeto, dok ih je kod oboljelih od shizofrenije samo 23,3 % u braku/emocionalnoj vezi ili životnom partnerstvu ($P < 0,001$). Također, pacijenti sa shizofrenijom su u prosjeku 4 puta hospitalizirani dok su pacijenti s depresijom manje, tek po 2. put hospitalizirani ($P < 0,001$). Sociodemografski podaci ispitanika prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Opći i sociodemografski podaci o pacijentima

		Dijagnoza (N=66)				P - vrijednost
		Shizofrenija (N=30)		Depresija (N=36)		
		Prosjek		Prosjek		
		(St. dev)	Broj (%)	(St. dev)	Broj (%)	
Dob (godine)		43 (16)		57 (15)		<0,001*
Spol	žena	12 (40%)		15 (41,7%)		0,891 [†]
	muškarac	18 (60%)		21 (58,3%)		
Jeste li u braku/životnom partnerstvu/emocionalnoj vezi?	slobodan	23 (76,7%)		12 (33,3%)		<0,001 [†]
	zauzet	7 (23,3%)		24 (66,7%)		
Živate li sami?	ne živi sam/a	23 (76,7%)		27 (75%)		0,875 [†]
	živi sam/a	7 (23,3%)		9 (25%)		
Jeste li zaposleni?	nezaposlen/a	19 (63,3%)		30 (83,3%)		0,064 [†]
	zaposlen/a	11 (36,7%)		6 (16,7%)		
Koji je najviši stupanj vašeg obrazovanja?	osnovna škola	1 (3,3%)		3 (8,3%)		0,109 [†]
	srednja škola	20 (66,7%)		30 (83,3%)		
	fakultet	8 (26,7%)		3 (8,3%)		
	doktorat	1 (3,3%)		0 (0%)		

Kako biste procijenili svoj socioekonomski status?	ispod prosjeka	4 (13,3%)	6 (16,7%)	0,183 [†]
	prosječan	23 (76,7%)	30 (83,3%)	
	iznad prosjeka	3 (10%)	0 (0%)	
Koliko dugo se psihijatrijski liječite?		11 (10)	7 (5)	0,072 [‡]
Koja vam je ovo hospitalizacija po redu?		4 (5)	2 (2)	<0,001 [‡]

Podaci su prikazani kao standardne devijacije i postotci.

* t-test

† hi-kvadrat

‡ Mann-Whitneyjev test

Uspoređujući skupine pacijenata sa shizofrenijom i pacijenata s depresijom nije pronađena statistički značajna razlika u spolu ($P=0,891$), činjenici živi li pacijent sam ($P=0,875$), je li zaposlen ($P=0,064$), najvišem stupnju obrazovanja ($P=0,109$), socioekonomskom statusu ($P=0,183$), te vremenu liječenja ($P=0,072$).

Pacijenti s depresijom statistički manje konzumiraju alkohol, u našem istraživanju nijedan pacijent ga ne konzumira (0 %), dok ih čak 9 sa shizofrenijom navodi da ga konzumira, čineći 30 % ispitanika ($P=0,01$). U vezi pušenja duhana nije pronađena statistički bitna razlika ($P=0,072$).

Prosječna visina u obje skupine, i kod pacijenata sa shizofrenijom i kod pacijenata s depresijom, iznosi 175 cm ($P=0,786$). Značajnih razlika nema ni u prosječnoj težini, koja iznosi 76 kg kod pacijenata sa shizofrenijom i 78 kg u pacijenata s depresijom ($P=0,518$). U našoj studiji prosječan BMI za depresivne i shizofrene pacijente je isti i iznosi 25 ($P=0,674$), s tim da je 21 depresivni pacijent pretjerano težak, u usporedbi s tek 10 pacijenata sa shizofrenijom i pretjeranom težinom. Izračunata prevalencija pretjerane težine u depresivnih pacijenata iznosila je 58,3 %, a kod pacijenata sa shizofrenijom taj postotak je samo 33,3 %. Razlika u BMI kategorijama je statistički značajna ($P=0,048$). Ostali podaci prikazani su u Tablici 2.

Tablica 2. BMI, antropometrijske karakteristike i konzumiranje alkohola i duhana u pacijenata

		Dijagnoza (N=66)				
		Shizofrenija (N=30)		Depresija (N=36)		
		Prosjek		Prosjek		P - vrijednost
		(St. dev)	Broj (%)	(St. dev)	Broj (%)	
Pužite li duhan?	nepušač		11 (36,7%)		21 (58,3%)	0,079*
	pušač		19 (63,3%)		15 (41,7%)	
Konzumirate li alkohol?	ne konzumira alkohol		21 (70%)		36 (100%)	0,001*
	konzumira alkohol		9 (30%)		0 (0%)	
Visina (cm)		175 (8)		175 (7)		0,786 [†]
Težina (kg)		76 (12)		78 (10)		0,518 [†]
BMI		25 (3)		25 (3)		0,674 [†]
BMI-kategorija	normalna težina		16 (53,3%)		15 (41,7%)	0,048*
	pretjerana težina		10 (33,3%)		21 (58,3%)	
	pretilost		2 (6,7%)		0 (0%)	
	izrazita pretilost		0 (0%)		0 (0%)	
	pothranjenost		2 (6,7%)		0 (0%)	
Opseg struka (cm)		80 (12)		79 (9)		0,923 [‡]
Rizik za razvoj komplikacija pretilosti	Ne		21 (70%)		27 (75%)	0,650*
	Da		9 (30%)		9 (25%)	

Podaci su prikazani kao standardne devijacije i postotci.

*hi-kvadrant

[†]t-test

[‡]Mann-Whitneyjev test

Od somatskih komorbiditeta, najviše ispitanika imalo je hipertenziju, njih sveukupno 10, od kojih 9 s početnom dijagnozom depresije i samo 1 sa dijagnozom shizofrenije. Postoji statistički značajna razlika ($P=0,036$) u prevalenciji hipertenzije, koja je kod depresivnih bolesnika iznosila 25 % oboljelih ispitanika sa 75 % zdravih, a kod shizofrenih tek 3,3 % sa 96,7 % zdravih ispitanika. Prosječni izmjereni sistolički tlak je sličan u obje skupine ($P=1$), dok kod dijastoličkog tlaka depresivni bolesnici pokazuju veće prosječne vrijednosti ($P=0,006$). U nijednog pacijenta u obje grupe nije pronađena hiperglikemija, kao ni hipertrigliceridemija. Učestalost somatskih komorbiditeta i prosječne vrijednosti tlaka pokazuje tablica 3.

Tablica 3. Tjelesni komorbiditeti i prosječne vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka

	Dijagnoza (N=66)				P - vrijednost
	Shizofrenija (N=30)		Depresija (N=36)		
	Prosjek (St. dev)	Broj (%)	Prosjek (St. dev)	Broj (%)	
Hipertrigliceridemija	Ne	30 (100%)	36 (100%)	/	
	Da	0 (0%)	0 (0%)		
Hipertenzija	Ne	29 (96,7%)	27 (75%)	0,036*	
	Da	1 (3,3%)	9 (25%)		
Hiperglikemija	Ne	30 (100%)	36 (100%)	/	
	Da	0 (0%)	0 (0%)		
Krvni tlak- sistolički		121 (9)	122 (16)		1,000 [†]
Krvni tlak- dijastolički		72 (8)	76 (7)		0,006 [†]

Podaci su prikazani kao standardne devijacije i postotci.

* hi-kvadrat

[†]Mann-Whitneyjev test

Analizom farmakoterapije koju ispitanici primaju dobili smo sljedeće podatke:

Od ukupnoga broja depresivnih ispitanika njih 33 (91,7 %) prima antidepresive, a ostala 3 (8,3 %) ne primaju, za razliku od ispitanika sa shizofrenijom kod kojih 6 (20 %) prima, a 24 (80 %) ne primaju nikakve antidepresive ($P < 0,001$). S druge strane, oralni oblik atipičnog antipsihotika prima 75 % depresivnih bolesnika (27 ispitanika od 36), a ostalih 25 % (9 od 36) ne uzima oralne antipsihotike. 63,3 % ispitanika sa shizofrenijom (19 ispitanika od 30) uzima atipične antipsihotike u oralnom obliku, njih 10 % (3 ispitanika) uzima tipične antipsihotike u oralnom obliku, 16,7% (5) uzima obje skupine, a 10 % (3) ne uzima antipsihotike u oralnom obliku ($P = 0,004$). Dugodjelujuće preparate antipsihotika ne uzima nijedan pacijent s depresijom (100 %), kao ni njih 21 (70 %) sa shizofrenijom. Od pacijenata sa shizofrenijom što su primali dugodjelujuće preparate antipsihotika (30 %), 1 je primio tipični antipsihotik u tom obliku (3,3 %), 6 je primilo atipični antipsihotik u obliku dugodjelujućeg preparata (20 %), a 2 (6,7 %) su primili i tipični i atipični antipsihotik u tom obliku ($P < 0,001$).

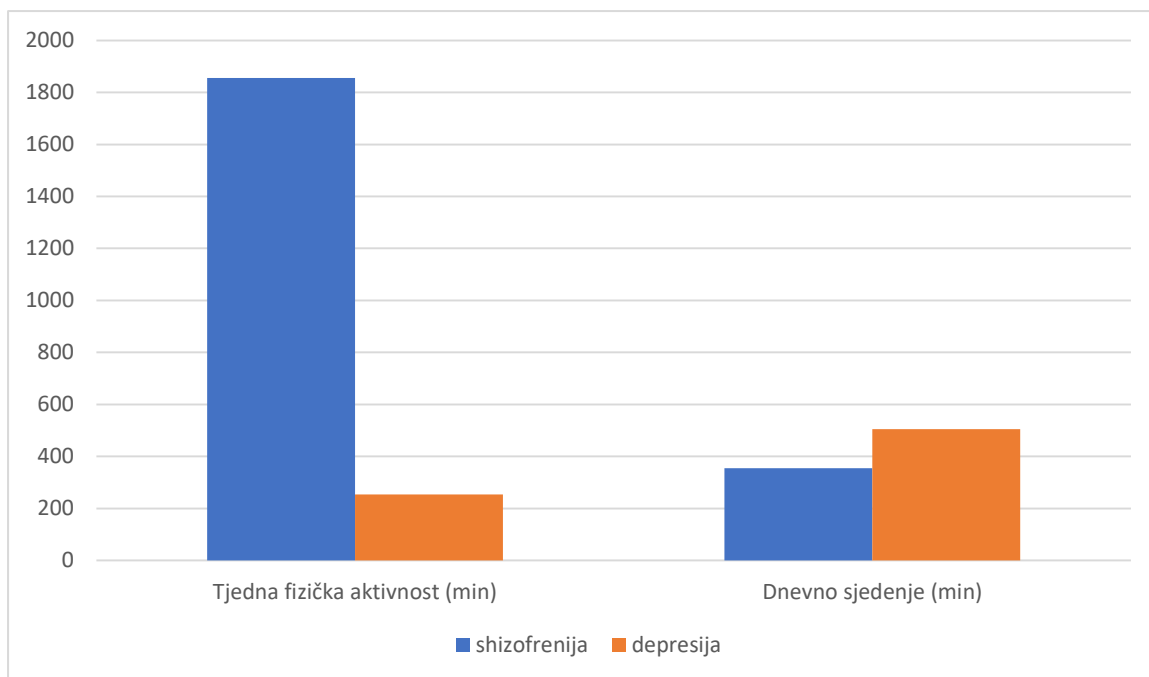
Tablica 4. Farmakoterapija koju uzimaju pacijenti

		Dijagnoza (N=66)				
		Shizofrenija (N=30)		Depresija (N=36)		P – vrijednost *
		Prosjek (St. dev)	Broj (%)	Prosjek (St. dev)	Broj (%)	
Psihofarmako- terapija antipsihoticima (oralni oblik)	ne uzima		3 (10%)		9 (25%)	0,004
	tipični					
	antipsiho- tici		3 (10%)		0 (0%)	
	atipični					
	antipsiho- tici		19 (63,3%)		27 (75%)	
	obje skupine		5 (16,7%)		0 (0%)	

Dugodjelujući preparati antipsihotika	nije primao	21 (70%)	36 (100%)	<0,001
	tipični			
	antipsihotici	1 (3,3%)	0 (0%)	
	atipični			
	antipsihotici	6 (20%)	0 (0%)	
	obje skupine	2 (6,7%)	0 (0%)	
Antidepresivi u terapiji	Ne	24 (80%)	3 (8,3%)	<0,001
	Da	6 (20%)	33 (91,7%)	

Podaci su prikazani kao standardne devijacije i postotci.
*hi-kvadrant

Slika 1 grafički prikazuje razliku u intenzitetu fizičke aktivnosti kod pacijenata što boluju od shizofrenije naspram pacijenata što boluju od depresije. Oboljeli od shizofrenije se značajno više kreću od oboljelih od depresije (lijevo Slika 1), s prosječnim brojem minuta u tjednu utrošenih u fizičkoj aktivnosti, izmjerenom preko IPAQ-SF, koji iznosi 1856 u usporedbi s 254 minute kod pacijenata s depresijom ($P < 0,001$). Pacijenti s depresijom dnevno sjede u prosjeku 505 minuta, dok pacijenti sa shizofrenijom sjede u prosjeku 355 minuta, što je statistički značajna razlika ($P = 0,001$), odnosno depresivni ispitanici sjede više minuta dnevno u usporedbi s ispitanicima koji imaju shizofreniju (desno Slika 1).



Slika 1. Razlika u intenzitetu fizičke aktivnosti izmjerenom preko broja utrošenih minuta u fizičkoj aktivnosti u jednom tjednu kod pacijenata što boluju od shizofrenije naspram pacijenata što boluju od depresije (lijevo) i razlika u vremenu provedenom u sjedenju izmjerenom preko broja minuta utrošenih u sjedenju u jednom danu u pacijenata što boluju od shizofrenije naspram pacijenata što boluju od depresije (desno)

* Mann-Whitneyjev test

5. RASPRAVA

U našem istraživanju provedenom na uzorku od 66 ispitanika s depresijom ili shizofrenijom, pokazalo se da pacijenti s depresijom imaju češće hipertenziju od pacijenata sa shizofrenijom. Dosadašnja istraživanja pokazuju da pacijenti s depresijom imaju češće hipertenziju od opće populacije (135), no isto nije utvrđeno za pacijente sa shizofrenijom (136), što je u skladu s našim rezultatima istraživanja i s postavljenom hipotezom. No, meta analiza provedena ove godine sugerira da je prevalencija hipertenzije u shizofreniji i srodnim poremećajima 39 % (137), što je značajno više od rezultata naše studije. Razlog pronalaze u činjenici da psihoza uzrokuje upalu i nepravilnu aktivnost autonomnog živčanog sustava koja dovede do povišenog tlaka. Zanimljivo je da smo u našoj studiji pronašli da depresivni bolesnici imaju prosječno viši dijastolički tlak od bolesnika sa shizofrenijom, dok imaju gotovo jednake vrijednosti sistoličkog tlaka. Dosadašnja istraživanja daju suprotne rezultate, povezujući niski dijastolički krvni tlak s depresijom (138). Općenito ostale studije povezuju depresiju s hipotenzijom (139, 140, 141). Kao uzrok hipotenzije navode umor kao istaknuti simptom depresije (138). Neke pak studije govore da depresija nema učinka ni na sistolički ni na dijastolički tlak (142, 143). Rezultati 2 studije pak pokazuju da je depresija rizični faktor za hipertenziju (144, 145). Kao mehanizam nastanka navodi se povezanost između simptoma anksioznosti i depresije s promjenama u hipotalamus-hipofizno-nadbubrežnom sustavu (146) i abnormalnom funkcijom autonomnog živčanog sistema u depresiji (135). Jedna studija pokazuje da je depresivni poremećaj povezan s niskim sistoličkim krvnim tlakom i manjom hipertenzijom, dok je uporaba određenih antidepresiva povezana i s visokim dijastoličkim i sistoličkim krvnim tlakom i hipertenzijom (147). U drugoj studiji, nizak krvni tlak bio je čimbenik rizika za izraženu depresivnu simptomatologiju, ali ne i njezina posljedica (138). Očito je potrebno provesti daljnja istraživanja na navedenu temu s obzirom na to da različite studije daju suprotne rezultate.

Također, smatra se da je rizični faktor za razvoj hipertenzije starija dob (148), pa to može objasniti zašto depresivni bolesnici u našem istraživanju češće imaju hipertenziju, s obzirom da su značajno stariji od pacijenata sa shizofrenijom. Osim starosti, na razvoj hipertenzije utječu i težina, BMI (149) i razina fizičke aktivnosti (150) kao rizični čimbenici.

Naši ispitanici s depresijom manje se kreću i više vremena provedu sjedeći od ispitanika sa shizofrenijom, što je u skladu sa simptomatologijom oba poremećaja i potvrđuje našu hipotezu. Dokazano je da ljudi s depresivnim poremećajem su više sjedili i manje bili fizički aktivni od kontrolne skupine u meta analizi iz 2017. godine (151). Poznato je da je vrijeme provedeno u fizičkoj aktivnosti u korelaciji s nižim BMI tj. indeksom tjelesne mase

(152), a postoje i dokazi da je tjelesna aktivnost jednako učinkovita kao i farmakološke intervencije u prevenciji kardiovaskularnih bolesti i smanjenju smrtnosti (153), što bi moglo objasniti zašto u našem istraživanju depresivni bolesnici, koji manje vježbaju i više vremena sjede od bolesnika sa shizofrenijom, imaju češće hipertenziju. Također, meta-analiza opće populacije izvijestila je da je sjedilačko ponašanje povezano s povećanim rizikom od razvoja kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa 2 (154), što dodatno podupire postavljenu hipotezu. U našem istraživanju imamo više pacijenata s depresijom koji imaju pretjeranu težinu, a s obzirom na to da je tjelesna masnoća jedan od glavnih čimbenika odgovornih za razvoj hipertenzije (155), dolazimo do zaključka da je i to mogući razlog povećane prevalencije hipertenzije kod depresivnih pacijenata u našoj studiji.

Prema istraživanju Gonsajja i suradnika, terapija koji se najčešće koristi za liječenje shizofrenije su dopaminergički antagonisti iz obitelji D2, D4 i neki antagonisti (156). Dopaminski receptori, većinom oni u bubrezima, igraju ulogu u regulaciji krvnog tlaka, pa promjene u ovom sustavu mogu dovesti do hipertenzije i hipotenzije (157, 158). Moguće je da antipsihotici utječu na ekspresiju gena leptina, anoreksičnog hormona koji kontrolira unos hrane, potičući debljanje (159). Pretilost je dakle nuspojava antipsihotika i faktor rizika za hipertenziju (137). Istraživanje provedeno ove godine je pronašlo značajne povezanosti između uzimanja antipsihotika i povećanja tjelesne težine, s jedinstvenim djelovanjem za svaki antipsihotik, tako da povećanje doze lijeka može biti povezano s većim povećanjem tjelesne težine za neke lijekove (160), stoga nam je važno koji tip antipsihotika uzimaju, jer sve to posljedično može utjecati na pojavu hipertenzije. Depresiju najčešće liječimo antidepresivima. Među nuspojavama povezanim s antidepresivima su pak oboje, i debljanje i gubitak težine (161). Antipsihotici druge generacije (atipični) su najčešće korišteni antipsihotici u bolesnika sa simptomima i depresije i shizofrenije, uz dodatak antidepresiva (162), što potvrđuje nalaze naše studije gdje 75 % pacijenata s depresijom prima atipične antipsihotike, a 91.7 % ih prima antidepresive. Ortostatska hipotenzija česta je nuspojava atipičnih antipsihotika. Uzrokovana je blokadom antikolinergičkih ili alfa-1 adrenoreceptora koji uzrokuju vazokonstrikciju, pa blokada ovih receptora dovodi do vazodilatacije što uzrokuje pad krvnog tlaka (163). Također, postoji povezanost između propisivanja antidepresiva ili antipsihotika i manje tjelesne aktivnosti što može biti posljedica umora kao nuspojave lijekova (164). Kao što je već rečeno, manjak tjelesne aktivnosti može dovesti do kardiovaskularnih tegoba, u koje spada i hipertenzija (152).

Komparativnom meta-analizom iz 2016. je utvrđeno da osobe s teškom mentalnom bolešću, u koje spadaju shizofrenija i depresija, imaju značajno veću vjerojatnost da će imati hiperglikemiju od opće populacije (165, 166). Bolesnici sa psihijatrijskim poremećajima imaju općenito povećan rizik za razvoj metaboličkog sindroma i njegovih sastavnica, među koje spada i hipertrigliceridemija (97). Usput, bolesnici liječeni atipičnim antipsihoticima, u što spada 63.3 % pacijenata s shizofrenijom i 75 % pacijenata s depresijom u našoj studiji, imaju tendenciju pokazivati povećane koncentracije serumskih triglicerida i kolesterola (167). Također, njihovim korištenjem se povećava prevalencija metaboličkih nuspojava, kao što su debljanje, hiperlipidemija i dijabetes melitus (168). Zato je neobično što u našem istraživanju nismo pronašli nijednog ispitanika s hiperglikemijom ili hipertrigliceridemijom. To se može objasniti relativno malom prosječnom dobi naših ispitanika, koja iznosi 50 godina, jer je starija dob rizični čimbenik za oba spomenuta somatska komorbiditeta (169).

Osobe sa shizofrenijom su u meta analizi iz 2016. godine (170) pokazale angažman u fizičkoj aktivnosti koji iznosi 900 MET (minutes a week), za razliku od našeg istraživanja u kojem ta vrijednost iznosi 1856 MET, što je dvostruko više. Razlika među prevalencijama u ovom istraživanju i tom može se objasniti time što smo mi uzimali podatke od pacijenata koji su hospitalizirani u Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra u Splitu (KBC Split), gdje je pacijentima skoro cijeli dan dozvoljena šetnja dugim balkonom koji spaja sve sobe na odjelu, pa je to vrlo popularna aktivnost među pacijentima tijekom ljeta dok je vrijeme lijepo, kad je i provedeno skupljanje podataka za ovo istraživanje. Depresivni simptomi i starija dob povezani su s manjom količinom fizičke aktivnosti kod oboljelih u shizofrenije u meta-regresijskim analizama (170), te obje te činjenice objašnjavaju zašto su naši pacijenti s depresijom znatno manje tjelesno aktivni, s tek 254 MET fizičke aktivnosti. Također, oni su i stariji pa je logično da će se manje kretati, te ih ima više s prekomjernom težinom, a podaci pokazuju da viši indeks tjelesne mase i propisivanje antidepresiva ili antipsihotika mogu predstavljati prepreke za bavljenje tjelesnom aktivnošću (164). U istraživanju Vancampforta i suradnika iz 2017. godine osobe sa shizofrenijom su sjedile 493 minute dnevno, a s depresijom 414 min dnevno (164). Mi smo dobili slične rezultate s nešto većom razlikom između dvije skupine, što se ponovno može objasniti starijom dobi ispitanika s depresijom u našoj studiji.

Za liječenje depresije su indicirani antidepresivi kao prva terapijska opcija (171), međutim, postoje određena ograničenja s ovim lijekovima, u koje spadaju određeno vrijeme (par tjedana) uzimanja lijekova prije nego krenu djelovati, postoji rizik da induciraju manične

simptome, nemaju utjecaja na psihotične simptome često povezane depresijom i neki pacijenti ne reagiraju na liječenje s njima (107). Atipični antipsihotici dokazano smanjuju negativne simptome depresije i shizofrenije, najvjerojatnije oslobađanjem dopamina u prefrontalnom korteksu, a kombinacija atipičnog antipsihotika i SSRI antidepressiva sinergistički još više povećava oslobađanje dopamina u prefrontalnim područjima (107). Stoga, nove strategije liječenja depresije kombiniraju atipične antipsihotike i antidepressive za veću učinkovitost i brže ublažavanje simptoma depresije (107, 172). U našem istraživanju, 91.7% depresivnih pacijenata prima antidepressive, 75 % ih prima atipične antipsihotike, te nijedan pacijent ne prima tipične antipsihotike, što je u skladu s novim smjernicama za liječenje ovog poremećaja. Istraživanje iz 2009. je pokazalo da s iznimkom aripiprazola i ziprasidona, antipsihotici druge generacije (atipični) su uzrokovali veći porast tjelesne težine, u različitim stupnjevima, od haloperidola, ali ne i od tipičnih antipsihotika niske potencije (173). Što se tiče shizofrenije, u našem istraživanju 63.3% prima atipične antipsihotike (2. generacije) u oralnom obliku, 10 % prima tipične antipsihotike (1.generacije) u oralnom obliku, a 16.7 % prima obje skupine navedenih lijekova u oralnom obliku. To je sukladno sa smjernicama Američke psihijatrijske udruge, prema kojoj je monoterapija antipsihotikom druge generacije (atipičnim), s izuzetkom klopazina, sredstvo izbora za prvu liniju liječenja shizofrenije (174). Klozapin se ne preporučuje zbog rizika od agranulocitoze (167). Atipični antipsihotici se obično preferiraju u odnosu na prvu generaciju (tipičnih) antipsihotika jer su povezani s manje nuspojava u obliku ekstrapiramidalnih simptoma (167). Ako na njih pacijent pokazuje slab ili nikakav odgovor, trebao bi prijeći na monoterapije s drugim antipsihotikom prve ili druge generacije. Ako i dalje nema odgovora, pacijent treba prijeći na monoterapiju klopazinom, koji je također atipični antipsihotik, uz praćenje broja bijelih krvnih stanica (175). Antipsihotici se razlikuju po svom potencijalu induciranja debljanja (119), pri čemu klopazin i olanzapin, oboje atipični antipsihotici, pokazuju najveću sklonost debljanju, dok su dokazi o različitim učincima antipsihotika na metabolizam glukoze i lipida manje uvjerljivi (176), pa to može objasniti nepostojanje hipertrigliceridemije i hiperglikemije u naših ispitanika. 20% naših ispitanika sa shizofrenijom ima antidepressive u terapiji. Rezultati meta-analize iz 2010. godine pokazuju da su antidepressivi zajedno s antipsihoticima učinkovitiji su u liječenju negativnih simptoma kronične shizofrenije od samih antipsihotika (177). Dugodjelujući injekcijski antipsihotici nude održivu opciju za pacijente koji se ne pridržavaju oralnog uzimanja lijekova (167). 30% naših ispitanika sa shizofrenijom prima dugodjelujuće preparate antipsihotika, koje ne prima nijedan pacijent s depresijom. Bolesnici sa shizofrenijom koji prestanu uzimati lijekove imaju povećan rizik od

recidiva, što može dovesti do hospitalizacije (178). U rezultatima našeg istraživanja pronađena je statistički bitna razlika između broja hospitalizacija u pacijenata sa shizofrenijom i depresijom, gdje su ispitanici sa shizofrenijom dvostruko više puta bili hospitalizirani od onih s depresijom, što potvrđuje našu hipotezu s početka istraživanja. Pod pretpostavkom da su oni pacijenti koji se nisu držali propisane farmakoterapije doživjeli relaps bolesti i zbog toga ponovno završili na bolničkom liječenju, zaključujemo da je to mogući razlog zašto su im dani injektibilni dugodjelujući antipsihotici kao terapija. Istraživanje Penzenstadlera i suradnika iz 2020. godine navodi da je depresija rizični čimbenik za umjerene i česte hospitalizacije, dok je shizofrenija bila čimbenik rizika samo za umjerene hospitalizacije (179). Većina shizofrenih bolesnika, njih 81,92 %, imalo je bolničko liječenje u anamnezi, a 87,69% imalo je povijest relapsa u studiji provedenoj 2017. godine na 260 ispitanika. Visoki pozitivni simptomi, život bez obitelji, česte epizode iz prošlosti, ovisnost o ilegalnim drogama, nesuradljivost i pušenje bili su značajno povezani s većim brojem hospitalizacija kod pacijenata sa shizofrenijom (180). Osim usredotočenosti na pacijenta, pokazalo se da programi liječenja koji potiču podršku obitelji smanjuju ponovnu hospitalizaciju i poboljšavaju društveno funkcioniranje (167), pa to može objasniti zašto su naši pacijenti s depresijom, koji su češće u braku/vezi te rjeđe žive sami nego pacijenti s shizofrenijom, također, i manje puta hospitalizirani.

Pretpostavili smo da će pacijenti s depresijom češće konzumirati alkohol i manje pušiti u odnosu na pacijente sa shizofrenijom. Naše istraživanje nije potvrdilo te hipoteze. Naime, u ovom istraživanju nismo otkrili statistički značajne razlike u konzumaciji duhana, no zato se pokazalo da ima više pacijenata s shizofrenijom koji konzumiraju alkohol u odnosu na pacijente s depresijom, tj. 0 % onih s depresijom ga konzumira i 30 % njih s shizofrenijom ga konzumira. Istraživanje iz 2017. pokazuje da je prevalencija konzumacije alkohola među pacijentima s depresijom 18,8 %, a s shizofrenijom manje, 6,4 % (181), što je u suprotnosti s našim dobivenim podacima. U meta analizi iz 2009. godine pokazalo se da je približno svaki peti bolesnik sa shizofrenijom tijekom života bio zlorabio alkohol (182). Rezultati druge studije na istu temu govore da je prevalencija zlouporabe alkohola kod shizofrenije između 17,4 % i 34,6 % (183), što se slaže s našim podacima. Kod depresije, sistemski pregled literature iz 2005. navodi da pacijenti konzumiraju alkohol u prevalenciji od 16 % do 30 % (184), što je gotovo jednako prevalenciji konzumacije kod shizofrenije iz drugog istraživanja (183). Pokazalo se da su mlađa dob i nisko obrazovanje rizični faktori za povećanu konzumaciju alkohola (185), pa se veća prevalencija konzumacije kod shizofrenih

bolesnika naše studije može objasniti time što su depresivni bolesnici značajno stariji od njih, iako daljnja istraživanja su potrebna na ovu temu.

Posljednji statistički bitan podatak naše studije je razlika u postotku ljudi u vezi / braku i onih koji su slobodni kod pacijenata sa shizofrenijom i depresijom. Slobodnih sa shizofrenijom ima 76,6 %, a s depresijom tek 33,3 %, što potvrđuje našu hipotezu da će pacijenti s depresijom biti češće u braku ili vezi u odnosu na pacijente sa shizofrenijom. Jedna studija na pacijentima sa shizofrenijom i depresijom pokazuje da su oni koji su bili u braku ili izvanbračnoj zajednici imali kasniju dob početka prve psihotične epizode ili hospitalizacije nego oni koji su bili samci (186), što može objasniti razliku u broju hospitalizacija u našem istraživanju. Druga studija naznačuje da bi imanje romantičnog partnera mogao biti povezano sa smanjenim pozitivnim i negativnim simptomima psihoze, ali pojačanim simptomima depresije (187), pa je moguće da su shizofreni bolesnici koji su u braku/vezi rjeđe hospitalizirani, a isti takvi bolesnici s depresijom češće, što se odrazilo na rezultate naše studije. Pretpostavili smo još da će pacijenti s depresijom imati viši socioekonomski status u odnosu na pacijente sa shizofrenijom, no naše istraživanje nije potvrdilo te hipoteze. Naime, u našem istraživanju nije uočena statistički značajna razlika u socioekonomskom statusu između te dvije skupine.

U ovom istraživanju postoji nekoliko ograničenja koje je važno spomenuti. Prvo, mali broj ispitanika je uključen u istraživanje (N=66), što nas onemogućava da primijenimo saznanja na cijelu populaciju pacijenata s depresijom i shizofrenijom. Nadalje, ispitanici su samo hospitalizirani pacijenti, koji čine manjinu bolesnika s depresijom i shizofrenijom.

6. ZAKLJUČCI

U skladu s rezultatima doneseni su sljedeći zaključci:

1. Pacijenti s depresijom su stariji u odnosu na pacijente sa shizofrenijom.
2. Pacijenti s depresijom su češće u braku ili vezi u odnosu na pacijente sa shizofrenijom.
3. Pacijenti s depresijom su rjeđe hospitalizirani od pacijenata sa shizofrenijom.
4. Ne postoji razlika u spolu, prosječnoj visini, činjenici živi li pacijent sam, je li zaposlen, najvišem stupnju obrazovanja, socioekonomskom statusu, te vremenu liječenja u ispitanika koji boluju od depresije naspram onih koji boluju od shizofrenije.
5. Pacijenti s depresijom manje konzumiraju alkohol u odnosu na pacijente sa shizofrenijom.
6. Pacijenti oboljeli od depresije ne razlikuju se u količini konzumiranja duhana od pacijenata oboljelih od shizofrenije.
7. Pacijenti s depresijom imaju jednak prosječan BMI i težinu kao i pacijenti sa shizofrenijom, ali ih ima više s pretjeranom težinom.
8. Pacijenti s depresijom češće imaju hipertenziju u odnosu na pacijente sa shizofrenijom.
9. Pacijenti s depresijom imaju u prosjeku veći dijastolički tlak u odnosu na pacijente sa shizofrenijom.
10. U nijednog pacijenta u obje grupe nije pronađena hiperglikemija, kao ni hipertrigliceridemija.
11. Pacijenti s depresijom se manje kreću u usporedbi s pacijentima sa shizofrenijom.
12. Pacijenti s depresijom više vremena provedu sjedeći u usporedbi s pacijentima sa shizofrenijom.
13. Medikamentozna terapija je bila u skladu sa smjernicama liječenja pojedinog poremećaja.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Ljubomir Hotujac i sur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. 147-164 str.
2. Dražen Begić. Psihopatologija. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. 237-266 str.
3. Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. Lancet. 2009;374:635–45.
4. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD i sur. Schizophrenia. Nat Rev Dis Primers. 2015. doi: 10.1038/nrdp.2015.67.
5. Holzman PS. Recent studies of psychophysiology in schizophrenia. Schizophr Bull. 1987;13:49–75.
6. Margetić A, Margetić B. Polidipsija i hiponatrijemija u bolesnika sa shizofrenijom. Socijalna psihijatrija. 2000;28:131–8.
7. Benes FM. Is there a neuroanatomic basis for schizophrenia? An old question revisited. The neuroscientist. 1995;1:104–15.
8. Keshavan MS, Nasrallah HA, Tandon R. Schizophrenia, „Just the Facts“ 6. Moving ahead with the schizophrenia concept: from the elephant to the mouse. Schizophrenia Research. 2011;127:3–13.
9. Heston LL. Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. British Journal of Psychiatry. 1966;112:819–25.
10. Kety SS, Rosenthal D, Wender PH, Schulsinger F. Mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. Am J Psychiatry. 1971;128:302–6.
11. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. Nat Rev Genet. 2012;13:537–51.
12. Chubb JE, Bradshaw NJ, Soares DC, Porteous DJ, Millar JK. The DISC locus in psychiatric illness. Mol Psychiatry. 2008;13:36–64.
13. Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JT, Farh KH, Holmans PA i sur. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature. 2014;511:421–7.
14. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. Mol Psychiatry. 2005;10:40–68.
15. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. Am J Psychiatry. 2010;167:261–80.
16. Insel TR. Rethinking schizophrenia. Nature. 2010;468:187–93.
17. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. J Psychopharmacol. 2015;29:97–115.
18. Javitt DC. Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. Mol Psychiatry. 2004;9:984–97.

19. Carpenter WT Jr. Serotonin-dopamine antagonists and treatment of negative symptoms. *J Clin Psychopharmacol.* 1995;15:30-5.
20. Yamamoto K, Hornykiewicz O. Proposal for a noradrenaline hypothesis of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2004;28:913–22.
21. Angelucci F, Brene S, Mathe AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Molecular Psychiatry.* 2005;10:345–52.
22. Lewis DA, Pierri JN, Volk DW, Melchitzky DS, Woo TU. Altered GABA neurotransmission and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1999;46:616–26.
23. Wssef A, Baker J, Kochan LD. GABA and schizophrenia: a review of basic science and clinical studies. *Journal of clinical psychopharmacology.* 2003;23:601–40.
24. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Archives of General Psychiatry.* 1988;45:189–92.
25. Torrey EF. A viral-anatomical explanation of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1991; 17: 15-18.
26. Pert CB, Knight JG, Laing P, Markwell MA. Scenarios for a viral etiology of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1988;14:243–7.
27. Smythies JR. The transmethylation and one-carbon cycle hypothesis of schizophrenia. *Psychological Medicine.* 1983;13:711–4.
28. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO i sur. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1–56.
29. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F i sur. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013;382:951–62.
30. Gould RA, Mueser KT, Bolton E, Mays V, Goff D. Cognitive therapy for psychosis in schizophrenia: an effect size analysis. *Schizophr Res.* 2001;48:335–42
31. Wykes T, Steel C, Everitt B, Tarrier N. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophr Bull.* 2008;34:523–37.
32. Thornicroft G, Brohan E, Rose D, Sartorius N, Leese M, INDIGO Study Group. Global pattern of experienced and anticipated discrimination against people with schizophrenia: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2009;373:408–15.
33. Ljubomir Hotujac i sur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. 165-182 str.

34. Dražen Begić. Psihopatologija. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. 267-277 str.
35. Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K. Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol.* 2002;53:545–74.
36. Bubl E, Kern E, Ebert D, Bach M, Tebartz van Elst L. Seeing gray when feeling blue? Depression can be measured in the eye of the diseased. *Biol Psychiatry.* 2010;68:205–8.
37. Johnson SL, Joormann J, LeMoult J, Miller C. Mood Disorders. Biological Bases. U: Blaney PH, Millon T. *Oxford Textbook of Psychopathology.* New York: Oxford University Press; 2009.
38. Gillin JC, Mendelson WB, Kupfer DJ. The sleep disturbances of depression: clues to the pathophysiology with special reference to the circadian rapid eye movement rhythm. U: Kupfer DJ, Monk TH. *Biological rhythms and mental disorders.* New York: Guilford Press; 1988.
39. Wetterberg L. Melatonin and clinical application. *Reprod Nutr Dev.* 1999;39:367–82.
40. Bell D. CFIDS: the disease of thousand names. New York: Pollard; 1991.
41. Jakovljević M. Depresivni poremećaji. Od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja. Zagreb: Pro Mente, 2004.
42. Kessler RC. Epidemiology of depression. U: Gotlib I, Hammen C. *Handbook of depression.* New York: Guilford Press; 2002. 23-42.
43. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S i sur. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry.* 1994;51:8–19.
44. Freedman DX. Psychiatric epidemiology counts. *Arch Gen Psychiatry.* 1984;41:931–3.
45. Rihmer Z, Angst J. Mood Disorders: Epidemiology. U: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
46. Sartorius N. Culture and the epidemiology of depression. *Psychiatr Neurol Neurochir.* 1973;76:479–87.
47. Mihaljević-Peš A, Šagud M. Klinička obilježja i dijagnoza afektivnih poremećaja. U: Mihaljević-Peš A, Šagud M. *Antidepresivi u kliničkoj praksi.* Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
48. Akiskal HS. New insights into the nature and hetero- Ageneity of mood disorders. *Journal of Clinical Psychiatry.* 1989;50:6–10.

49. Drevets WC. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med.* 1998;49:341–61.
50. Mervaala E, Föhr J, Könönen M, Valkonen-Korhonen M, Vainio P, Partanen K i sur. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol Med.* 2000;30:117–25.
51. Abercrombie HC, Schaefer SM, Larson CL, Oakes TR, Lindgren KA, Holden JE i sur. Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport.* 1998;9:3301–7.
52. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2000;157:1552–62.
53. Agrawal A, Jacobson KC, Gardner CO, Prescott CA, Kendler KS. Population-based twin study of sex differences in depressive symptoms. *Twin Research.* 2004;176–81.
54. Shih RA, Belmonte PL, Zandi PP. A review of the evidence from family, twin, and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *International Review of Psychiatry.* 2004;16:260–83.
55. Allen MG. Twin studies of affective illness. *Arch Gen Psychiatry.* 1976;33:1476–8.
56. Cadoret RJ. Evidence for genetic inheritance of primary affective disorder in adoptives. *American Journal of Psychiatry.* 1978;135:463–6.
57. Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M, Bo Mortensen P. A comparison of selected risk factors for unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia from a danish population-based cohort. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:1673–81.
58. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H i sur. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003;301:386–9.
59. Lopez Leon S, Croes EA, Sayed-Tabatabaei FA, Claes S, Van Broekhoven C, Van Duijn CM. The dopamine D4 receptor gene 48-base-pair repeat polymorphism and mood disorders: A meta-analysis. *Biological Psychiatry.* 2005;57:999–1003.
60. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron.* 2002;34:13–25.
61. Bunney W Jr, Murphy D, Goodwin F, Borge G. The switch process from depression to mania: Relationship to drugs which alter brain amines. *Lancet.* 1970;295:1022–7.
62. Leonard BE. The immune system, depression and the action of antidepressants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2001;25:767–80.

63. Su SC, Sun MT, Wen MJ, Lin CJ, Chen YC, Hung YJ. Brain-derived neurotrophic factor, adiponectin, and proinflammatory markers in various subtypes of depression in young men. *Int J Psychiatry Med.* 2011;42:211–26.
64. Beck AT. Cognitive models of depression. *Journal of Cognitive Psychotherapy.* 1987;1:5–37.
65. Freud S. *Mourning and melancholia.* 4. izdanje. London: Hogarth; 1917.
66. Romens SE, Abramson LY, Alloy LB. High and low cognitive risk for depression: Stability from late adolescence to early adulthood. *Cognit Ther Res.* 2009;33:480–98.
67. Raes F, Hermans D, Williams JMG, Eelen P. Reduced autobiographical memory specificity and affect regulation. *Cogn Emot.* 2006;20:402–29.
68. Alloy LB, Abramson LY, Hogan ME, Whitehouse WG, Rose DT, Robinson MS i sur. The Temple-Wisconsin Cognitive Vulnerability to Depression Project: lifetime history of axis I psychopathology in individuals at high and low cognitive risk for depression. *J Abnorm Psychol.* 2000;109:403–18.
69. Joiner TE Jr, Sachs-Ericsson NJ, Wingate LR, Brown JS, Anestis MD, Selby EA. Childhood physical and sexual abuse and lifetime number of suicide attempts: a persistent and theoretically important relationship. *Behav Res Ther.* 2007;45:539–47.
70. Post RM. Transduction of psychosocial stress in the neurobiology of recurrent affective disorders. *American Journal of Psychiatry.* 1992;149:999–1010.
71. Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR, Baldwin CL. Gender differences in suicide attempts from adolescence to young adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(4):427–34.
72. Holmes TH, Rahe RH. The Social Readjustment of Psychosomatic Research Scale. *Journal of Psychosomatic Research.* 1967;11:213–8.
73. Cohen S, Wills TA. Stress, social support, and the buffering hypothesis. *Psychol Bull.* 1985;98:310–57.
74. Kawachi I, Colditz GA, Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, Stampfer MJ i sur. A prospective study of social networks in relation to total mortality and cardiovascular disease in men in the USA. *J Epidemiol Community Health.* 1996;50:245–51.
75. Seligman M. *Helplessness: On depression, development, and death.* San Francisco: Freeman; 1975.
76. Abramson LY, Metalsky GI, Alloy LB. Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression. *Psychol Rev.* 1989;96:358–72.

77. Lewinsohn PM, Steinmetz JL, Larson DW, Franklin J. Depression-related cognitions: antecedent or consequence? *J Abnorm Psychol.* 1981;90:213–9
78. Coyne JC. Depression and the response of others. *J Abnorm Psychol.* 1976;85:186–93.
79. Noguchi T, Saito M, Aida J, Cable N, Tsuji T, Koyama S i sur. Association between social isolation and depression onset among older adults: a cross-national longitudinal study in England and Japan. *BMJ Open.* 2021;11:e045834.
80. Šagud M, Mihaljević-Peješ A, Pivac N, Jakovljević M, Muck-Šeler D. Lipid levels in female patients with affective disorders. *Psychiatry Res.* 2009;168:218–21.
81. Moore P, Landolt HP, Seifritz E, Clark C, Bhatti T, Kelsoe J i sur. Clinical and physiological consequences of rapid tryptophan deletion. *Neuropsychopharmacology.* 2000;23:601–22.
82. Kabat-Zinn J. *Wherever you go, there you are: Mindfulness meditation in everyday life.* 10. Izdanje. Westport: Hyperion; 2005.
83. Williams JMG, Russell I, Russell D. Mindfulness-based cognitive therapy: further issues in current evidence and future research. *J Consult Clin Psychol.* 2008;76:524–9.
84. Kuyken W, Warren FC, Taylor RS, Whalley B, Crane C, Bondolfi G i sur. Efficacy of mindfulness-based cognitive therapy in prevention of depressive relapse: An individual patient data meta-analysis from randomized trials. *JAMA Psychiatry.* 2016;73:565–74.
85. Beck JS. *Cognitive behavior therapy: Basics and beyond.* 2. izdanje. New York: Guilford Press; 2011.
86. Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev.* 2006;26(1):17–31.
87. Hollon SD, Derubeis RJ, Shelton RC, Amsterdam JD, Salomon RM, O'reardon JP, et al. Prevention of relapse following cognitive therapy vs. medications in moderate to severe depression. *Archives of General Psychiatry.* 2005;62:417–22.
88. Weisz JR, Kuppens S, Eckshtain D, Ugueto AM, Hawley KM, Jensen-Doss A. Performance of evidence-based youth psychotherapies compared with usual clinical care: A multilevel meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2013;70:750.-61.
89. Driessen E, Cohen ZD, Weissman MM, Markowitz JC, Weitz ES, Hollon SD i sur. The efficacy of antidepressant medication and interpersonal psychotherapy for adult acute-phase depression: study protocol of a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BJPsych Open.* 2021;7:e56.
90. Hinrichsen GA. *Comprehensive Guide to Interpersonal Psychotherapy.* *J Psychother Pract Res.* 2001;10:282.

91. Smith SM, Soubhi H, Fortin M, Hudon C, O'Dowd T. Managing patients with multimorbidity: systematic review of interventions in primary care and community settings. *BMJ*. 2012;345:e5205.
92. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380:37–43.
93. Kadam UT, Croft PR, North Staffordshire GP Consortium Group. Clinical multimorbidity and physical function in older adults: a record and health status linkage study in general practice. *Fam Pract*. 2007;24:412–9.
94. Britt HC, Harrison CM, Miller GC, Knox SA. Prevalence and patterns of multimorbidity in Australia. *Med J Aust*. 2008;189:72–7.
95. Violán C, Foguet-Boreu Q, Roso-Llorach A, Rodriguez-Blanco T, Pons-Vigués M, Pujol-Ribera E i sur. Burden of multimorbidity, socioeconomic status and use of health services across stages of life in urban areas: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2014;14:530.
96. Sundararajan V, Quan H, Halfon P, Fushimi K, Luthi JC, Burnand B i sur. International Methodology Consortium for Coded Health Information (IMECCHI). Cross-national comparative performance of three versions of the ICD-10 Charlson index. *Medical Care*. 2007;45:1210–5.
97. Kucerova J, Babinska Z, Horska K, Kotolova H. The common pathophysiology underlying the metabolic syndrome, schizophrenia and depression. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015;159:208–14.
98. Sullivan PF, Agrawal A, Bulik CM, Andreassen OA, Børghlum AD, Breen G i sur. Psychiatric genomics: An update and an agenda. *Am J Psychiatry*. 2018;175:15–27.
99. Toutountzidis D, Gale TM, Irvine K, Sharma S, Laws KR. Childhood trauma and schizotypy in non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17:e0270494.
100. Mandelli L, Petrelli C, Serretti A. The role of specific early trauma in adult depression: A meta-analysis of published literature. *Childhood trauma and adult depression*. *Eur Psychiatry*. 2015;30:665–80.
101. Mikulska J, Juszczak G, Gawrońska-Grzywacz M, Herbet M. HPA axis in the pathomechanism of depression and schizophrenia: New therapeutic strategies based on its participation. *Brain Sci*. 2021;11:1298.

102. Howes OD, Kapur S. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type a (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *Br J Psychiatry*. 2014;205:1–3.
103. Belujon P, Grace AA. Dopamine system dysregulation in major depressive disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20:1036–46.
104. Yadid G, Friedman A. Dynamics of the dopaminergic system as a key component to the understanding of depression. *Prog Brain Res*. 2008;172:265–86.
105. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Crescini A, Deste G, Kempton MJ, Lawrie S i sur. Neuroanatomy of vulnerability to psychosis: a voxel-based meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35:1175–85.
106. Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, Arango V, Mann JJ. Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:952–9.
107. Quintin P, Thomas P. Efficacy of atypical antipsychotics in depressive syndromes. *Encephale*. 2004;30:583–9.
108. Sartorius N, Üstün TB, Lecrubier Y, Wittchen H-U. Depression comorbid with anxiety: Results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. *Br J Psychiatry*. 1996;168:38–43.
109. Margetić BA, Jakovljević M, Brataljenović T, Sumić M. Personality and schizophrenia: psychobiological model and its relationship with comorbidity. *Psychiatr Danub*. 2009;21:356–60.
110. Brown AS, Begg MD, Gravestien S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M i sur. Serologic-evidence of prenatal influenza in the etiology of shizophrenia. *Archives of General Psychatry*. 2004;61:774–80.
111. Joshi KB, Nillawar A, Thorat AP. Cardiovascular disease risk in schizophrenia patients: a case control study. *J Clin Diagn Res*. 2013;7:2694–6.
112. Newcomer JW. Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:e16.
113. De Hert MA, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res*. 2006;83:87–93.
114. Allebeck P. Schizophrenia. A life shortening disease. *Schizophrenia Bulletin*. 1989;15:81–9.

115. Tintera JW. Endocrine aspects of schizophrenia: hypoglycemia and hypoadrenocorticism. *Journal of Schizophrenia*. 1967;1:150–79.
116. Prange AJ Jr, Loosen PT, Wilson IC, Meltzer HY, Fang VS. Behavioral and endocrine responses of schizophrenic patients to TRH (protirelin). *Arch Gen Psychiatry*. 1979;36:1086–93.
117. Norman TR, Burrows GD. Clinical endocrinology of schizophrenia. U: Beumont PJV, Burrows GD. *Psychiatry and endocrinology*. Amsterdam: El-sevier; 1982.
118. Peabody CA, Warner MD, Markoff E, Hoffman AR, Wilson DM, Csernansky JG. Growth hormone response to growth hormone releasing factor in depression and schizophrenia. *Psychiatry Research*. 1990;33:269–76.
119. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA*. 2009;302:1765–73.
120. Fishbain DA. Re: The meeting of pain and depression: comorbidity in women. *Can J Psychiatry*. 2000;45:88.
121. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 2020;107:234–56.
122. Toups M. Inflammation and depression: The neuroimmune connection. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2018;5:452–8.
123. Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci*. 1998;62:583–606.
124. Rogóż Z. Combined treatment with atypical antipsychotics and antidepressants in treatment-resistant depression: preclinical and clinical efficacy. *Pharmacol Rep*. 2013;65:1535–44.
125. Fan P, Zeng L, Ding Y, Kofler J, Silverstein J, Krivinko J i sur. Combination of antidepressants and antipsychotics as a novel treatment option for psychosis in Alzheimer’s disease. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2023;12:1119–31.
126. Hert D, Correll M, Bobes CU. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. 2011;10:52–77.
127. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:334–41.

128. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P i sur. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017;16:163–80.
129. Emul M, Kalelioglu T. Etiology of cardiovascular disease in patients with schizophrenia: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2493–503.
130. Glassman AH. Depression and cardiovascular comorbidity. *Dialogues in clinical neuroscience*. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2007;9:9–17.
131. Müller N. Immunological aspects of the treatment of depression and schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19:55–63.
132. Whiteman KL, Naslund JA, DiNapoli EA, Bruce ML, Bartels SJ. Systematic review of integrated general medical and psychiatric self-management interventions for adults with serious mental illness. *Psychiatr Serv*. 2016;67:1213–25.
133. Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M, Firth J, Veronese N, Solmi M i sur. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *Eur Psychiatry*. 2018;54:124–44.
134. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, i sur. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:1381-95.
135. Scalco AZ, Scalco MZ, Azul JBS, Neto FL. Hypertension and depression. *Clinics (Sao Paulo)*. 2005;60:241–50.
136. Johannessen L, Strudsholm U, Foldager L, Munk-Jørgensen P. Increased risk of hypertension in patients with bipolar disorder and patients with anxiety compared to background population and patients with schizophrenia. *J Affect Disord*. 2006;95:13–7.
137. Sudarshan Y, Cheung BMY. Hypertension and psychosis. *Postgrad Med J*. 2023;99:411–5.
138. Barrett-Connor E, Palinkas LA. Low blood pressure and depression in older men: a population based study. *BMJ*. 1994;308:446–9.
139. Hildrum B, Mykletun A, Holmen J, Dahl AA. Effect of anxiety and depression on blood pressure: 11-year longitudinal population study. *Br J Psychiatry*. 2008;193:108–13.

140. Hildrum, B., Romild, U., & Holmen, J. Anxiety and depression lowers blood pressure: 22-year follow-up of the population based HUNT study, Norway. *BMC Public health*, 2011, 11: 1-8.
141. Hildrum B, Mykletun A, Stordal E, et al. Association of low blood pressure with anxiety and depression: the Nord-Trøndelag Health Study. *Journal of Epidemiology & Community Health* 2007;61:53-58.
142. Shinn EH, Poston WS, Kimball KT, St Jeor ST, Foreyt JP. Blood pressure and symptoms of depression and anxiety: a prospective study. *Am J Hypertens*. 2001;14:660–4.
143. Goldberg EL, Comstock GW, Graves CG. Psychosocial factors and blood pressure. *Psychol Med*. 1980;10:243–55.
144. Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Fam Med*. 1997;6:43–9.
145. Jonas BS, Lando JF. Negative affect as a prospective risk factor for hypertension. *Psychosom Med*. 2000;62:188–96.
146. Ströhle A, Holsboer F. Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. *Pharmacopsychiatry*. 2003;36:S207-14.
147. Licht CMM, de Geus EJC, Seldenrijk A, van Hout HPJ, Zitman FG, van Dyck R i sur. Depression is associated with decreased blood pressure, but antidepressant use increases the risk for hypertension. *Hypertension*. 2009;53:631–8.
148. Robles NR, Macias JF. Hypertension in the elderly. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2015;12:136–45.
149. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017;122:1–7.
150. Pescatello LS, Buchner DM, Jakicic JM, Powell KE, Kraus WE, Bloodgood B i sur. Physical activity to prevent and treat hypertension: A systematic review: A systematic review. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51:1314–23.
151. Schuch F, Vancampfort D, Firth J, Rosenbaum S, Ward P, Reichert T i sur. Physical activity and sedentary behavior in people with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;210:139–50.
152. Silva F, Petrica J, Serrano J, Paulo R, Ramalho A, Lucas D i sur. The Sedentary Time and Physical Activity Levels on Physical Fitness in the Elderly: A Comparative Cross Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:3697.

153. Naci H, Ioannidis JPA. Comparative effectiveness of exercise and drug interventions on mortality outcomes: metaepidemiological study. *BMJ*. 2013;347:f5577.
154. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS i sur. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162:123–32.
155. Luepker RV, Jacobs DR, Gillum RF, Folsom AR, Prineas RJ, Blackburn H. Population risk of cardiovascular disease: the Minnesota Heart Survey. *J Chronic Dis*. 1985;38:671–82.
156. Gonsai NH, Amin VH, Mendpara CG, Speth R, Hale GM. Effects of dopamine receptor antagonist antipsychotic therapy on blood pressure. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43:1–7.
157. Alves BB, Oliveira G de P, Moreira Neto MG, Fiorilli RB, Cestário E do ES. Use of atypical antipsychotics and risk of hypertension: A case report and review literature. *SAGE Open Med Case Rep*. 2019;7:2050313X1984182.
158. Parks KA, Parks CG, Yost JP, Bennett JI, Onwuameze OE. Acute blood pressure changes associated with antipsychotic administration to psychiatric inpatients. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2018;20:26587.
159. Hirsch L, Yang J, Bresee L, Jette N, Patten S, Pringsheim T. Second-generation antipsychotics and metabolic side effects: A systematic review of population-based studies. *Drug Saf*. 2017;40:771–81.
160. Sabé M, Pallis K, Solmi M, Crippa A, Sentissi O, Kaiser S. Comparative effects of 11 antipsychotics on weight gain and metabolic function in patients with acute schizophrenia: A dose-response meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2023;84: 22r14490.
161. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:1259–72.
162. Felmet K, Zisook S, Kasckow JW. Elderly patients with schizophrenia and depression: diagnosis and treatment. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2011;4:239–50.
163. Montastruc JL, Laborie I, Bagheri H, Senard JM. Drug-induced orthostatic hypotension. A five-year experience in a regional pharmacovigilance centre in France. *Clinical Drug Investigation*. 1997;14:61–5.
164. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB, Rosenbaum S, Mugisha J, Hallgren M i sur. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2017;16:308–15.

165. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB i sur. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2015;14:339–47.
166. Vancampfort D, Correll CU, Galling B, Probst M, De Hert M, Ward PB i sur. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry*. 2016;15:166–74.
167. Crismon L, Argo TR, Buckley PF. Schizophrenia. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC i sur. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 9. izdanje. New York; McGraw-Hill; 2014. 1019–46.
168. Raedler TJ. Cardiovascular aspects of antipsychotics: *Curr Opin Psychiatry*. *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23:574–81.
169. Kuk JL, Ardern CI. Age and sex differences in the clustering of metabolic syndrome factors: association with mortality risk. *Diabetes Care*. 2010;33:2457–61.
170. Stubbs B, Firth J, Berry A, Schuch FB, Rosenbaum S, Gaughran F i sur. How much physical activity do people with schizophrenia engage in? A systematic review, comparative meta-analysis and meta-regression. *Schizophr Res*. 2016;176:431–40.
171. Koenig AM, Thase ME. First-line pharmacotherapies for depression - what is the best choice? *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*. 2009;119:478–86.
172. Wright BM, Eiland EH 3rd, Lorenz R. Augmentation with atypical antipsychotics for depression: a review of evidence-based support from the medical literature. *Pharmacotherapy*. 2013;33:344–59.
173. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:31–41.
174. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB. American Psychiatric Association Practice Guidelines; Work Group on Schizophrenia. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1–56.
175. Argo TR, Crimson ML, Miller AL i sur. Schizophrenia Treatment Algorithms Texas Medication Algorithm Project procedural manual. Austin, Texas: Texas Department of State Health Services; 2008.
176. Monteleone P, Martiadis V, Maj M. Management of schizophrenia with obesity, metabolic, and endocrinological disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 2009;32:775–94.

177. Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2010;197:174–9.
178. Lindenmayer JP, Liu-Seifert H, Kulkarni PM. Medication non-adherence and treatment outcomes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with suboptimal prior response. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:990–6.
179. Penzenstadler L, Gentil L, Grenier G, Khazaal Y, Fleury M-J. Risk factors of hospitalization for any medical condition among patients with prior emergency department visits for mental health conditions. *BMC Psychiatry*. 2020;20:1-14.
180. Gorwood P. Factors associated with hospitalisation of patients with schizophrenia in four European countries. *Eur Psychiatry*. 2011;26:224–30.
181. Subramaniam M, Mahesh MV, Peh CX, Tan J, Fauziana R, Satghare P i sur. Hazardous alcohol use among patients with schizophrenia and depression. *Alcohol*. 2017;65:63–9.
182. Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia-a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2009;120:85–96.
183. Soyka M, Albus M, Kathmann N, Finelli A, Hofstetter S, Holzbach R i sur. Prevalence of alcohol and drug abuse in schizophrenic inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1993;242:362–72.
184. Sullivan LE, Fiellin DA, O'Connor PG. The prevalence and impact of alcohol problems in major depression: a systematic review. *Am J Med*. 2005;118:330–41.
185. Swendsen J, Conway KP, Degenhardt L, Dierker L, Glantz M, Jin R i sur. Socio-demographic risk factors for alcohol and drug dependence: the 10-year follow-up of the national comorbidity survey. *Addiction*. 2009;104:1346–55.
186. Nyer M, Kasckow J, Fellows I, Lawrence EC, Golshan S, Solorzano E i sur. The relationship of marital status and clinical characteristics in middle-aged and older patients with schizophrenia and depressive symptoms. *Ann Clin Psychiatry*. 2010;22:172–9.
187. White R, Haddock G, Campodonico C, Haarmans M, Varese F. The influence of romantic relationships on mental wellbeing for people who experience psychosis: A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2021;86:102022.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Usporediti pojavnost somatskih komorbiditeta, razlike u konzumiranju alkohola i duhana, stupanj fizičke aktivnosti, socioekonomski status, razinu obrazovanja, antropometrijska obilježja i medikamentnu terapiju bolesnika koji boluju od depresije u odnosu na bolesnike koji boluju od shizofrenije.

Materijali i metode: U ovom diplomskom radu je u razdoblju od 2 mjeseca tijekom 2023.godine anketirano 66 bolesnika koji su hospitalizirani u Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra u Splitu (KBC Split) i imaju dijagnoze shizofrenije ili depresije. Podaci o pacijentima prikupljeni su s pomoću sociodemografskog upitnika i IPAQ-SF upitnika o fizičkoj aktivnosti. Napravili smo antropometrijska mjerenja i laboratorijsku obradu kojom smo ispitali razinu glukoze i triglicerida u krvi. Statistički testovi izvedeni su upotrebom IBM-ovog statističkog alata SPSS-a.

Rezultati: Prosječna dob pacijenta s depresijom je bila 57 godina, a pacijenta sa shizofrenijom 43 ($P<0,001$). Pacijenata oboljelih od depresije je 66,7 % zauzeto, a od shizofrenije ih je 23.3 % zauzeto ($P<0,001$). Pacijenti sa shizofrenijom su u prosjeku 4 puta hospitalizirani dok su pacijenti s depresijom 2 puta hospitalizirani ($P<0,001$). U našoj studiji 0 % pacijenata s depresijom konzumira alkohol, naspram 30 % njih sa shizofrenijom ($P=0,01$). Izračunata prevalencija pretjerane težine u depresivnih pacijenata iznosila je 58,3 %, a kod pacijenata sa shizofrenijom taj postotak je samo 33,3 % ($P=0,048$). Postoji statistički značajna razlika ($P=0,036$) u prevalenciji hipertenzije, koja je kod depresivnih bolesnika iznosila 25 %, a kod shizofrenih tek 3.3 %. Kod dijastoličkog tlaka depresivni bolesnici pokazuju veće prosječne vrijednosti ($P=0,006$). Kod oboljeli od shizofrenije prosječni broj minuta u tjednu utrošenih u fizičkoj aktivnosti iznosi 1856 u usporedbi s 254 minute kod pacijenata s depresijom, što je statistički značajna razlika ($P<0,001$). Pacijenti s depresijom više dnevno sjede, u prosjeku 505 minuta, naspram pacijenta sa shizofrenijom koji sjede u prosjeku 355 minuta ($P=0,001$).

Zaključak: Bolesnici s depresijom su bili starije životne dobi. Ispitanici s depresijom su se manje kretali i više vremena proveli sjedeći od ispitanika sa shizofrenijom. Od komorbiditeta su češće imali hipertenziju za koju su starija dob i nedostatak fizičke aktivnosti rizični čimbenici.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Comparison of the occurrence of somatic comorbidity in patients with schizophrenia and depression

Objectives: To compare the occurrence of somatic comorbidities, differences in alcohol and tobacco consumption, level of physical activity, socioeconomic status, level of education, anthropometric characteristics and drug therapy of patients suffering from depression compared to patients suffering from schizophrenia.

Patients and methods: In this thesis, 66 patients who were hospitalized in the Psychiatry Clinic of the University Hospital of Split (KBC Split) and diagnosed with schizophrenia or depression were surveyed over a period of 2 months in 2023. Patient data were collected using a sociodemographic questionnaire and the IPAQ-SF physical activity questionnaire. We made anthropometric measurements and laboratory processing to examine the level of glucose and triglycerides in the blood. Statistical tests were performed using the IBM statistical tool SPSS.

Results: The average age of the patient with depression was 57 years, and the average age of the patient with schizophrenia was 43 ($P < 0,001$). 66.7% of patients suffering from depression were in a relationship, in comparison to 23.3% with schizophrenia ($P < 0,001$). Patients with schizophrenia were hospitalized 4 times on average, while patients with depression were hospitalized 2 times ($P < 0,001$). In our study, 0% of patients with depression consumed alcohol, compared to 30% of those with schizophrenia ($P = 0.01$). The calculated prevalence of overweight patients in depressed group was 58.3%, and in patients with schizophrenia this percentage was only 33.3% ($P = 0.048$). There is a statistically significant difference ($P = 0.036$) in the prevalence of hypertension, which was 25% in depressed patients and only 3.3% in schizophrenics. The diastolic pressure in depressed patients shows higher average values ($P = 0.006$). In patients with schizophrenia, the average number of minutes per week spent in physical activity was 1856 compared to 254 minutes in patients with depression, which is a statistically significant difference ($P < 0,001$). Patients with depression sit more per day, an average of 505 minutes, compared to patients with schizophrenia who sit for an average of 355 minutes ($P = 0.001$).

Conclusion: Patients with depression were older. Subjects with depression moved less and spent more time sitting than subjects with schizophrenia. Of the comorbidities, they more often had hypertension, for which older age and lack of physical activity are risk factors.

10. ŽIVOTOPIS

