

# Procjena povezanosti depresije i povećanog kardiovaskularnog rizika

---

**Marović, Lorian**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:060241>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-31**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
KEMIJSKO TEHNOLOŠKI FAKULTET  
I  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Loriana Marović**

**PROCJENA POVEZANOSTI DEPRESIJE I  
POVEĆANOG KARDIOVASKULARNOG RIZIKA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2019./2020.**

**Mentorica:  
doc. dr. sc. Ivančica Pavličević, dr. med.**

**Split, veljača 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
KEMIJSKO TEHNOLOŠKI FAKULTET  
I  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Loriana Marović**

**PROCJENA POVEZANOSTI DEPRESIJE I  
POVEĆANOG KARDIOVASKULARNOG RIZIKA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2019./2020.**

**Mentorica:  
doc. dr. sc. Ivančica Pavličević, dr. med.**

**Split, veljača 2020.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet**  
**Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA**  
**Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti  
**Znanstveno područje:** Farmacija  
**Nastavni predmet:** Klinička farmakologija  
**Tema rada:** prihvaćena je na 60. Sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko-tehnološkog fakulteta i sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta  
**Mentor:** doc. dr. sc. Ivančica Pavličević, dr.med.  
**Pomoć pri izradi:** doc. dr. sc. Ivančica Pavličević, dr.med.

## PROCJENA POVEZANOSTI DEPRESIJE I POVEĆANOG KARDIOVASKULARNOG RIZIKA

Loriana Marović, broj indeksa 183

### Sažetak:

**Ciljevi istraživanja:** Utvrditi postoji li povezanost između pojave depresije i povećanog kardiovaskularnog rizika, utvrditi da li je kardiovaskularni rizik veći kod pacijenata oboljelih od depresije negoli u pacijenata koji boluju od kamenaca mokraćnog mjehura.

**Ispitanici i metode:** Podatci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije jedne ordinacije obiteljske medicine u Splitu. Ukupno je uključeno 68 pacijenata, od kojih je 36 bilo s depresijom (intervencijska skupina) i 37 s urolitijazom (kontrolna skupina), kod kojih je u razdoblju između 2012. i 2017. godine prvi put dijagnosticirana jedna od ove dvije bolesti. Svakog pacijenta se pratilo jednak vremenski period (365 dana) od dijagnoze jedne od ove dvije bolesti. Statistička analiza je rađena u statističkom programu STATISTICA 12.

**Rezultati:** Nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike za analizirane parametre (kolesterol, HDL, sistolički tlak, dijastolički tlak, liječenje tlaka, pušenje i dijabetes) između interventne i kontrolne skupine ni na početku ni na kraju istraživanja. Testiranjem nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u razini kardiovaskularnog rizika između interventne i kontrolne skupine ( $Z=1,40$ ;  $p=0,161$ ). Tokom istraživanja došlo je do porasta kardiovaskularnog rizika i u intervencijskoj ( $Z=5,00$ ;  $p<0,001$ ) i u kontrolnoj skupini ( $Z=5,00$ ;  $p<0,001$ ). U interventnoj skupini je zabilježen značajno veći broj posjeta liječniku i zbog pogoršanja ( $Z=2,29$ ;  $p=0,022$ ) i zbog kontrole ( $t=2,26$ ;  $p=0,022$ ) u usporedbi s kontrolnom skupinom.

**Zaključci:** Razina kardiovaskularnog rizika nije veća kod pacijenata oboljelih od depresije nego kod pacijenata s urolitijazom. Ove dvije ispitivane grupe imale su slične vrijednosti za sve ispitivane parametre. Kod pacijenata s depresijom zabilježen je značajno veći broj posjeta liječniku u odnosu na pacijente oboljele od urolitijaze.

**Ključne riječi:** depresija, urolitijaza, kardiovaskularni rizik

**Rad sadrži:** 45 stranica, 5 slike, 16 tablica, 63 reference

**Jezik izvornika:** hrvatski

### Sastav Povjerenstva za odbranu:

1. izv. prof. dr. sc. Ivana Mudnić	predsjednica Povjerenstva
2. doc. dr. sc. Shelly Pranić	član
3. doc. dr. sc. Ivančica Pavličević, dr.med.	član – mentor

**Datum odbrane:** 07. Veljače 2020.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Ruđera Boškovića 35 i Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2.

**BASIC DOCUMENTATION CARD**

**GRADUATE THESIS**

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
Universiti of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences  
**Scientific field:** Pharmacy  
**Course title:** Clinical pharmacology  
**Thesis subject:** was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. 60 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology and Faculty Council of School of Medicine  
**Mentor:** Ivančica Pavličević, MD, PhD  
**Technical assistance:** Ivančica Pavličević, MD, PhD

**ESTIMATING THE CONNECTION BETWEEN DEPRESSION AND INCREASED  
CARDIOVASCULAR RISK**

Loriana Marović, index number 183

**Summary:**

**The aim of the research:** To determine whether there is an association between depression and increased cardiovascular risk, to determine whether cardiovascular risk is higher in patients with depression than in patients with bladder stones.

**Patients and methods:** The data were collected from the medical records from the one family physician's office in Split. A total of 68 patients were enrolled, 36 of whom were depressed (intervention group) and 37 with urolithiasis (control group), who were first diagnosed with one of these two diseases between 2012 and 2017. Each patient was followed for an equal period of time (365 days) from the diagnosis of one of these two diseases. Statistical analysis was performed in the statistical program STATISTICA 12.

**Results:** There was no statistically significant difference for the analyzed parameters (cholesterol, HDL, systolic pressure, diastolic pressure, pressure treatment, smoking, and diabetes) between the intervention and control groups at the beginning and end of the study. No significant difference was found in the analysis in the level of cardiovascular risk between the intervention and control groups ( $Z = 1,40$ ;  $p = 0,161$ ). The increase in the level of cardiovascular risk reached statistical significance in both the intervention group ( $Z = 5,00$ ;  $p < 0,001$ ) and the control group ( $Z = 5,00$ ;  $p < 0,001$ ). In the intervention group was observed significantly more visits to the physician, both due to worsening ( $Z = 2,29$ ;  $p = 0,022$ ) and due to control ( $t = 2,26$ ;  $p = 0,022$ ) compared to the control group.

**Conclusion:** The level of cardiovascular risk is not higher among patients with depression than among patients with urolithiasis. These two test groups had similar values for all the parameters tested. In patients with depression, there was a significantly higher number of doctor visits compared to patients with urolithiasis.

**Key words:** depression, urolithiasis, cardiovascular risk

**Thesis contains:** 45 pages, 5 figures, 16 tables, 63 references

**Original in:** Croatian

**Defence committee:**

1. izv. prof. dr. sc. Ivana Mudnić
2. doc. dr. sc. Shelly Pranić
3. Ivančica Pavličević, MD, PhD

Chair person  
Member  
Member – supervisor

**Defence date:** 07. Februar 2020.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Ruđera Boškovića 35 and Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

## ZAHVALA

*Zahvaljujem svom mentoru doc. dr. sc. Ivančica Pavličević, dr. med. spec. obiteljske medicine na pomoći, strpljenju i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Hvala dr. sc. Shelly Pranić na pomoći pri izradi statističkog dijela diplomskog rada.*

*Hvala svim prijateljima i studentima kolegama koji su proteklih 10 godina studiranja učinili zabavnijim i lakšim.*

*Najveće hvala mojoj obitelji, momku i djeci na beskrajnoj podršci i razumijevanju.*

*Beskrajno hvala mojim roditeljima na ljubavi, podršci i povjerenju kroz sve ove godine. Bez vas bi ovaj put bio gotovo nemoguć. Uvijek ste bili tu za mene.*

*Hvala mom svekru i svekrvi koji su mi kuhali i čuvali malenu Maris.*

*Za kraj veliko hvala mojoj kćerki Maris koja je bila toliko dobra i dopuštala mami da ide na fakultet i uči. Hvala mom malenom sinčiću Bepu koji je dopustio mami da završi stručno osposobljavanje i ne rodi se prije vremena, a onda završi diplomski rad i diplomira.*

*Hvala mom Tomi koji je uvijek imao riječi podrške.*

*Vi ste mi dali snagu da ovo konačno završim.*

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Dijagnoza.....	2
1.2. Epidemiologija, etiologija i prognoza .....	4
1.2.1. Epidemiologija .....	4
1.2.2. Etiologija .....	5
1.3. Terapijski postupci .....	10
1.3.1. Srčana rehabilitacija.....	10
1.3.2. Programi vježbanja .....	11
1.3.3. Terapije razgovorom.....	11
1.3.4. Farmakološka intervencija .....	11
1.4. Urolitijaza .....	12
2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE .....	13
2.1. Cilj istraživanja.....	13
2.2. Hipoteze .....	13
3. MATERIJALI I METODE .....	14
3.1. Ustroj i mjesto istraživanja .....	14
3.2. Ispitanici.....	14
3.2.1. Kriteriji uključenja ispitanika.....	14
3.2.2. Kriteriji isključena ispitanika .....	14
3.3. Glavni ulazni podatci .....	15
3.4. Mjere ishoda .....	15
3.4.1. Glavna mjera ishoda .....	15
3.4.2. Sporedne mjere ishoda.....	15
3.5. Način prikupljanja podataka .....	15
3.6. Statistička obrada podataka.....	15



4. REZULTATI.....	16
4.1. Sociodemografska obilježja ispitanika.....	16
4.2. Promjene u odabranim parametrima tijekom ispitivanja .....	18
4.3. Razlike u kardiovaskularnom riziku .....	19
4.4. Povezanost između pojave depresije i povećanog kardiovaskularnog rizika 24	
5. RASPRAVA.....	27
6. ZAKLJUČCI .....	32
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	33
8. SAŽETAK.....	41
9. SUMMARY .....	43
10. ŽIVOTOPIS .....	45

## 1. UVOD

Depresija se povezuje s koronarnim srčanim bolestima i udarom (1). Kardiovaskularne bolesti i depresija su česti. Kod pacijenata s kardiovaskularnim bolestima češće se javlja depresija nego u općoj populaciji. Pored toga, osobe koje pate od depresije češće razvija kardiovaskularne bolesti i imaju veću stopu smrtnosti u odnosu na opću populaciju. Također, pacijenti s kardiovaskularnim bolestima, koji su i depresivni, pokazuju lošije ishode u odnosu na pacijente bez depresije. S povećanjem ozbiljnosti depresije povećava se rizik od mortaliteta i drugih kardiovaskularnih neželjenih efekata (2). Depresija je nezavisni faktor rizika za kardiovaskularne bolesti (3, 4). Kada su srčane bolesti prisutne zajedno s depresijom, prognoze za obje bolesti se pogoršavaju. Depresija se povezuje s lošijom kvalitetom života i povećanim morbiditetom (5). Kod pacijenata s kardiovaskularnim bolestima povezuje se s pogoršanjem kvalitete života, ponavljanjem kardijalnih događaja i ponavljanim hospitalizacijama (6). Depresija značajno utječe na kvalitetu života i zahtjeva pravovremenu prevenciju, detekciju i menadžment.

Nakon akutnog kardiovaskularnog događaja, depresija je najčešće obični poremećaj prilagođavanja i može se spontano poboljšati uz bolju srčanu kontrolu. Dodatne strategije koje se primjenjuju kod pacijenata s kardiovaskularnim bolestima i depresijom uključuju programe za srčanu rehabilitaciju i vježbe, generalnu podršku, kognitivno-bihevioralnu terapiju, primjenu antidepresiva, kombinirane pristupe i programe za upravljanje ovim bolestima (2).

U osnovi, depresija je stanje slabosti koje je predstavljeno brojnim kognitivnim i biološkim simptomima, uključujući loše raspoloženje, anhedoniju, negativne spoznaje, anergiju i poremećaje apetita, a u najgorem slučaju može se manifestirati suicidalnim mislima i aktivnostima i psihotičkim karakteristikama. Njena prevalenca je 17%, a češće se javlja kod osoba koje su pretrpjele neki veliki srčani događaj. U velikom istraživanju europske akcije o sekundarnoj prevenciji kroz intervenciju za smanjenje događaja (engl. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events, EUROASPIRE) pokazana je prevalenca od 35% kod muškaraca i do 65% kod žena, gdje je depresija mjerena korištenjem bolničke skale anksioznosti i depresije. Ispitivanje poboljšanog oporavka u koronarnim bolestima srca (engl. The enhancing recovery in coronary heart disease, ENRICH), u koje su

uključeni pacijenti s nedavnim infarktom miokarda, depresija je zabilježena kod 74% pacijenata (5).

Depresija često počinje u ranoj dobi i glavni je uzrok invalidnosti među adolescentima i mladima širom svijeta. U srednjoj i starijoj dobi depresija je glavni faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa 2. Međutim, pacijenti s kardiovaskularnim bolestima i dijabetesom povezuju se s povećanim rizikom od depresije (7). Pokazano je da starije osobe s kardiovaskularnim bolestima, kao što je koronarna bolest srca, mogu imati depresivne simptome kasnije u životu (8). Ako je depresija prisutna u početnoj fazi kardiovaskularnih bolesti, onda predstavlja nezavisni faktor rizika za lošije kardiovaskularne ishode, uključujući i infarkt miokarda (5, 9). Težina depresije je proporcionalna riziku za razvoj koronarnih arterijskih bolesti. Za pacijente koji su preživjeli infarkt miokarda, prisustvo depresije je loš prognostički faktor i nosi pet puta veći rizik od kardijalnog mortaliteta unutar 6 mjeseci (5). Pokazatelji koji se odnose na zdravstveni sistem i ekonomski pokazatelji otkrivaju rastuće zdravstvene troškove povezane s kardiovaskularnim bolestima i depresijom, povećano korištenje zdravstvenih usluga i smanjenu produktivnost. Depresija ispoljava najveći utjecaj na ukupnu kvalitetu života (2).

Povezanost depresije i kardiovaskularnih bolesti je višestruka:

- Kardiovaskularne bolesti su depresogene bolesti
- Teška depresija može biti kardiopatogena
- Kardiovaskularna terapija je depresogena
- Neki antidepressivi mogu biti kardiotoksični, posebno triciklični antidepressivi (10).

### **1.1. Dijagnoza**

Riječ depresija ima više značenja, od prolaznog osjećaja ravnodušnosti, do ozbiljnih kliničkih sindroma koji mogu biti teški, onesposobljujući i ponavljajući. Depresija najčešće uključuje simptome poput osjećaja depresivnog raspoloženja, gubitka interesa ili zadovoljstva u aktivnostima, poremećaj spavanja, umor i smanjenu koncentraciju (2). Simptomi su nespecifični i mogu se preklapati sa individualnim karakteristikama ponašanja. Emocionalni poremećaji tijekom hospitalizacije obično se prepoznaju kao normalna reakcija na bolest, što otežava dijagnosticiranje depresije kod pacijenata s kardiovaskularnim bolestima. Kako bi se izbjeglo propuštanje dijagnoze, trenutne europske smjernice za prevenciju kardiovaskularnih bolesti

predlažu postavljanje dva pitanja prilikom postavljanja dijagnoze depresije: „Da li se osjećate loše, depresivno ili beznadno?“ i „Da li ste izgubili interes i užitak u životu?“ (11).

Prilikom postavljanja dijagnoze koriste se specifični kriteriji koji omogućavaju organizaciju informacija u korisne dijagnostičke skupine. Na osnovu kriterija, pojedinci se klasificiraju u skupine:

- Distimija – poremećaj raspoloženja
- Žalovanje – reakcija na gubitak
- Poremećaj prilagođavanja s depresivnim raspoloženjem – vremenski ograničena reakcija na događaj
- Veliki depresivni poremećaj (*engl. major depressive disorder, MDD*) – s većim brojem i težinom simptoma povezanih s depresijom.

Svi ovi oblici mogu se javiti kod pacijenata s kardiovaskularnim bolestima. Brojne psihološke reakcije mogu se javiti nakon akutnih medicinskih događaja. Depresivno raspoloženje se obično javlja kao reakcija na akutni koronarni događaj ili bilo koju bolest ili operaciju za koju se smatra da ugrožava život i blagostanje. Ako je reakcija pravovremena, depresija može biti privremene prirode i smatrati se poremećajem prilagodbe. Najčešći oblik depresije nakon akutnih koronarnih događaja je poremećaj prilagođavanja s depresivnim raspoloženjem. U ovom slučaju dolazi do značajnog smanjenja depresije tijekom vremena.

Prevenција i upravljanje depresijom su važni za sve pacijente s kardiovaskularni bolestima, međutim pacijenti s velikim depresivnim poremećajem (MDD) su pod visokim rizikom od ponavljanja događaja i imaju posebno lošu kvalitetu života. Zbog toga, ovi pacijenti zahtijevaju osjetljivu detekciju, točnu dijagnozu i pažljivo upravljanje (2). Američka udruženje za srce (*engl. The American Heart Association, AHA*) preuzela je vodeću ulogu u isticanju važnosti depresije kod pacijenata s kardiovaskularnim bolestima i 2008. godine je preporučila rutinski pregled svih srčanih bolesnika (12).

## 1.2. Epidemiologija, etiologija i prognoza

### 1.2.1. Epidemiologija

Prevalencija depresije kod pacijenata s kardiovaskularnim bolestima je prilično varijabilna. Blagi oblici depresije se javljaju kod dvije trećine pacijenta u bolnici nakon akutnog infarkta miokarda. Veliki depresivni poremećaji se javljaju kod oko 15% pacijenata s kardiovaskularnim bolestima. Ova prevalencija je dva do tri puta veća nego u općoj populaciji i češće se javlja kod pacijenata s kroničnom srčanom insuficijencijom (2). Depresija povećava rizik od koronarne bolesti srca za 56%, neovisno o drugim tradicionalnim kardiovaskularnim čimbenicima rizika. Matzberg je prvi objavio povezanost između depresije i kardiovaskularnih bolesti 1937. godine (13). U istraživanjima je pokazano da je incidencija depresije kod kardiovaskularnih bolesti različita kod pripadnika različitih rasa, s većim rizikom kod Afro-Amerikanaca u usporedbi s bijelcima (14). Osim toga, nakon dijagnoze akutnog infarkta miokarda ženski pacijenti imaju veći rizik od razvoja depresije u usporedbi s muškim pacijentima (15).

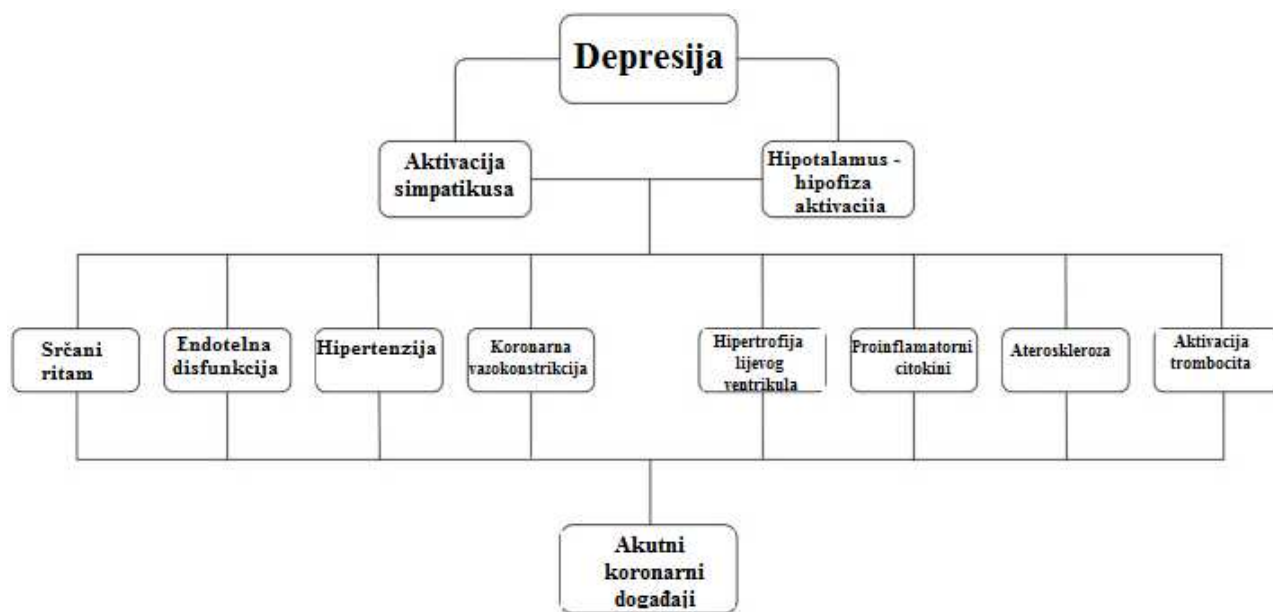
Depresija je 1996. godine označena kao četvrti vodeći uzrok nesposobnosti, a od 2017. godine smatra se vodećim uzrokom nesposobnosti, prema *Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (engl. World Health Organization, WHO)* (16). Komorbiditet depresije i kardiovaskularnih bolesti je poseban razlog zabrinutosti u javnom zdravstvu jer su kardiovaskularne bolesti vodeći uzrok smrtnosti (12). WHO smatra da će do 2020. godine depresija biti drugi glavni uzrok smrti i nesposobnosti nakon ishemijske bolesti srca, na što osim povećanja učestalosti ukazuje i pomjeranje pojavljivanja bolesti prema mlađoj dobi.

Specifično ponašanje i emocionalne reakcije pacijenata s kardiovaskularnim bolestima opisali su kardiolozi Friedman i Rosenman i nazvali ga karakter A. Njegove osobine su neprijateljstvo, ljutnja, nestrpljivost i nesigurnost u izazovnim i stresnim situacijama, što često dovodi do većih epizodičnih povećanja lučenja kateholamina i povećanja krvnog tlaka i srčane frekvencije.

Najozbiljniji i najčešći zdravstveni problem kod starijih osoba predstavljaju depresivni poremećaji koji pogoršavaju kvalitetu života i povećavaju mortalitet zbog povećanog broja samoubojstava i kardiovaskularnih problema. Prema popisu stanovništva iz 2001. godine u Hrvatskoj je 15,6% populacije starije od 65 godina, a prevalencija depresije u ovoj populaciji iznosi oko 17% (10).

### 1.2.2. Etiologija

Nije u potpunosti razjašnjeno da li depresija dovodi do kardiovaskularnih bolesti ili kardiovaskularne bolesti dovode do depresije ili je oboje prisutno istovremeno. Ono što je sigurno je da je depresija marker rizika za povećanje pojavnosti novih vaskularnih bolesti i lošiji ishod postojećih kardiovaskularnih bolesti. Međutim, da bi se depresija uzročno povezala sa pojavnosti i prognozom kardiovaskularnih bolesti, treba pokazati da je depresija faktor rizika, a ne samo marker rizika (2). Depresija se povezuje s negativnim kratkoročnim i dugoročnim ishodom kod pacijenata s akutnim infarktomiokarda. Depresija je česta i perzistentna kod pacijenata koji su preživjeli infarktomiokarda. Dokazi pokazuju da depresija nakon infarkta miokarda predstavlja nezavisan faktor rizika za buduće kardijalne događaje i smrtnost (17). Rizik od kardiovaskularnih bolesti je 5 puta veći kod pacijenata s bipolarnim poremećajima u odnosu na opću populaciju (18).



Slika 1. Mogući mehanizmi kojima depresija dovodi do povećanog srčanog rizika. Vjerojatno je riječ o više faktora koji uključuju simpatičku aktivaciju, aktivaciju hipotalamus-hipofiza ose, endotelnu disfunkciju, aktivaciju trombocita, proinflamatorne citokine i razvoj ateroskleroze. Zajedno sa srčanim vaskularnim i ritmičkim abnormalnostima. Slika preuzeta iz Dhar A, Barton D. Depression and th Link with Cardiovascular Disease. Front Psychiatry. 2016;7:33.

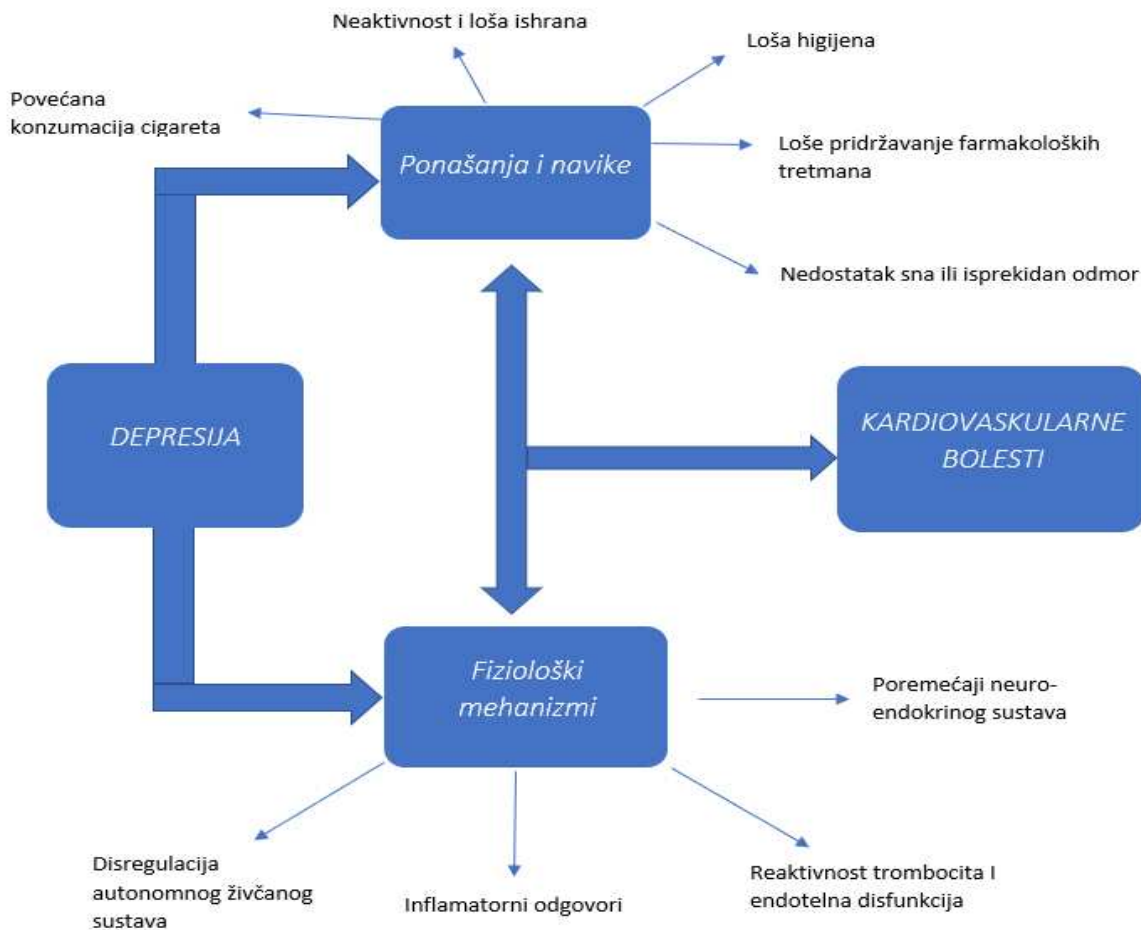
Postoje brojni čimbenici ponašanja i životnog stila koji doprinose povećanom riziku od kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata s depresijom. Psihološki stres može dovesti do deregulacije u simpatičkom živčanom sistemu i hipotalamsko-hipofizno-adrenalnoj osi. Ovo

dovodi do brojnih štetnih efekata, uključujući hipertenziju, hipertrofiju lijeve komore, koronarnu vazokonstrikciju, endotelnu disfunkciju, aktivaciju trombocita i proizvodnju proinflammatoryh citokina. Sve ovo povećava rizik od ventrikularnih aritmija i infarkta miokarda (5). Osim toga, kardiovaskularni čimbenici rizika mogu imati ulogu u etiologiji depresije, npr. longitudinalno povećanje sistoličke arterijske hipertenzije povezuje se s budućom dijagnozom depresije. Mehanizam preko kojeg se može objasniti kako čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti, kao što su hipertenzija, pušenje i pretilost, utiču na pojavu depresije je da čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti promoviraju inflamaciju, koja je uključena u etiologiju depresije (19). Podtip depresivnog poremećaja, ozbiljnost depresije i aktivacija centralnih regulatornih sistema stresa izgleda da su relevantni u ovom kontekstu. Smatra se da je utjecaj depresije na kardiovaskularne bolesti ekvivalentan somatskim čimbenicima rizika. Medijatori upale i adhezivne molekule su periferni klinički markeri inflamacije vaskularnog zida i predstavljaju faktor rizika povezan s aterosklerozom i rizikom od infarkta miokarda i moždanog udara. Visoke koncentracije CRP-a se također povezuju s bipolarnim poremećajima (20).

S obzirom na to da točan mehanizam koji se nalazi u osnovi povezanosti između psiholoških poremećaja i rizika od kardiovaskularnih bolesti nije u potpunosti razjašnjen, kao potencijalni mehanizam koji povezuje stres i depresiju s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti uzima se endotelna disfunkcija. Endotelna disfunkcija povezuje se s patološkim procesima, kao što su vaskularna inflamacija, akumulacija trombocita i tromboza. Smatra se najranijom fazom vaskularnih oštećenja i ranim markerom budućeg kardiovaskularnog rizika. Kod odraslih pacijenata je pokazano da je depresija u inverznoj vezi s endotelnom funkcijom i kod zdravih pacijenata i onih s kardiovaskularnim bolestima (21). Etiološke studije upućuju na to da prisustvo depresije udvostručuje rizik od razvoja novih kardiovaskularnih bolesti.

Nekoliko je mogućih mehanizama, koji uključuju promjene u autonomnom nervnom sistemu, funkciji i receptorima trombocita, koagulacijskim čimbenicima, kao što su plazminogen aktivator inhibitor-1 i fibrinogen, neurohormonalni čimbenici i genetske veze, poput mehanizama serotoninskih transportera. Osim toga, depresija se povezuje s lošijim pridržavanjem medicinskom tretmanu (2). Promjene u prehranbenim navikama povećavaju prevalencije kardiovaskularnih bolesti i depresije (22). Pacijenti s depresijom obično usvajaju navike koje se preklapaju s čimbenicima rizika za kardiovaskularne bolesti, kao što su nedostatak sna, fizička

neaktivnost, pušenje i konzumacija alkohola, loša higijena i loše pridržavanje farmakološkim tretmanima. Psihosocijalni čimbenici mogu uticati na sve biološke korake koji dovode do aterotromboze, što se vidi mjerenjem cirkulirajućih biomarkera endotelne disfunkcije, koja ima značajnu ulogu u patologiji kardiovaskularnih bolesti.

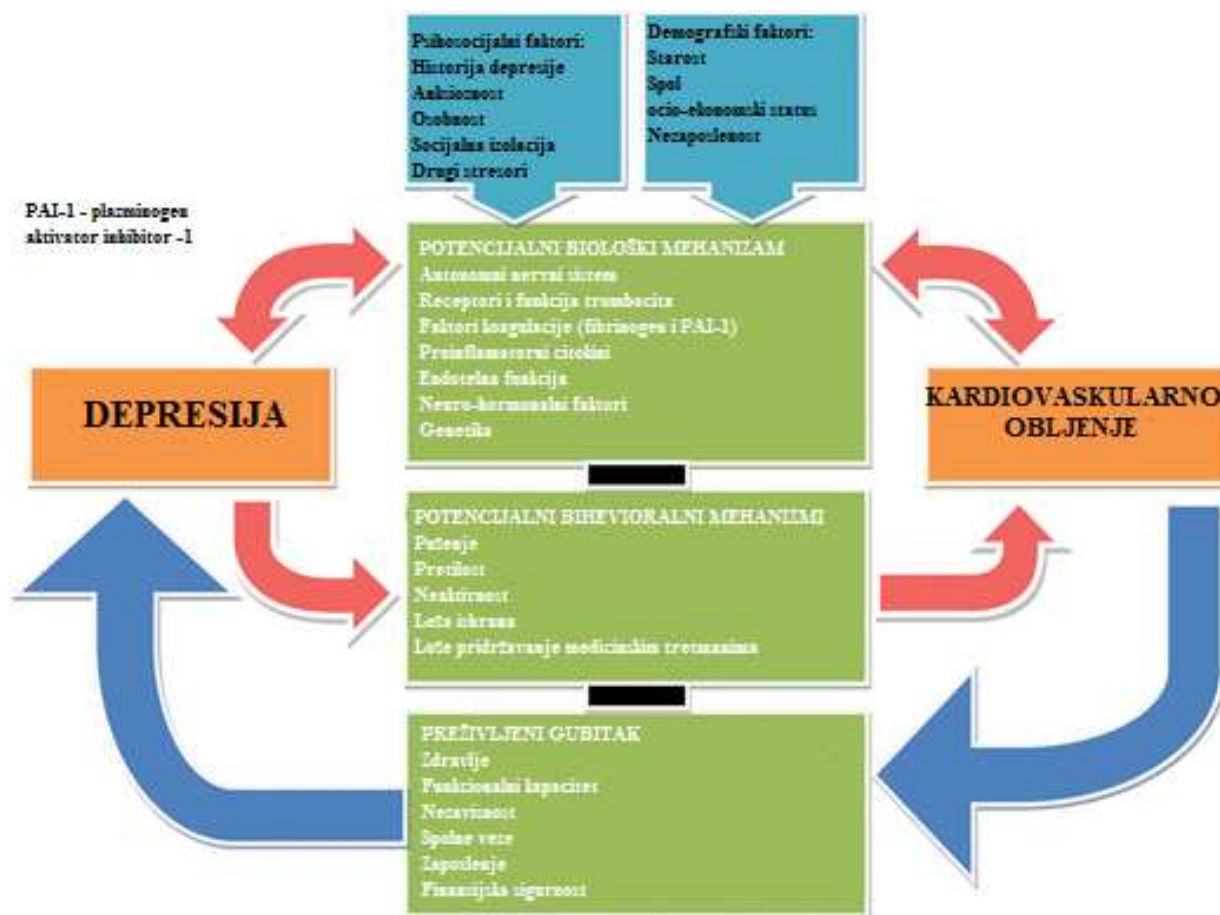


Slika 2. Povezanost između depresije i kardiovaskularnih bolesti. Kompleksni mehanizmi koji povezuju ponašanja i nauke s depresijom i kardiovaskularnim bolestima. Fiziološki mehanizmi su usko povezani s ponašanjima i navikama. Slika preuzeta iz Bucciarelli V, Caterino AL, Bianco F, Caputi CG, Salerni S, Sciomer S i sur. *Depression and cardiovascular disease: The deep blue sea of women's heart. Trends in Cardiovascular Medicine. 2019;124:68-71.*

Nedostatak sna i isprekidan odmor često se javljaju kod žena s depresijom, što se povezuje s hipersekrecijom kortizola i povećanjem pulsa i krvnog tlaka (11). Kod pacijenta s kardiovaskularnim bolestima i depresijom javljaju se i poremećaji u homeostatskoj regulaciji različitih bioloških sistema, uključujući os hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda, renin-angiotenzin-aldosteron sistem (engl. *renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS*) i



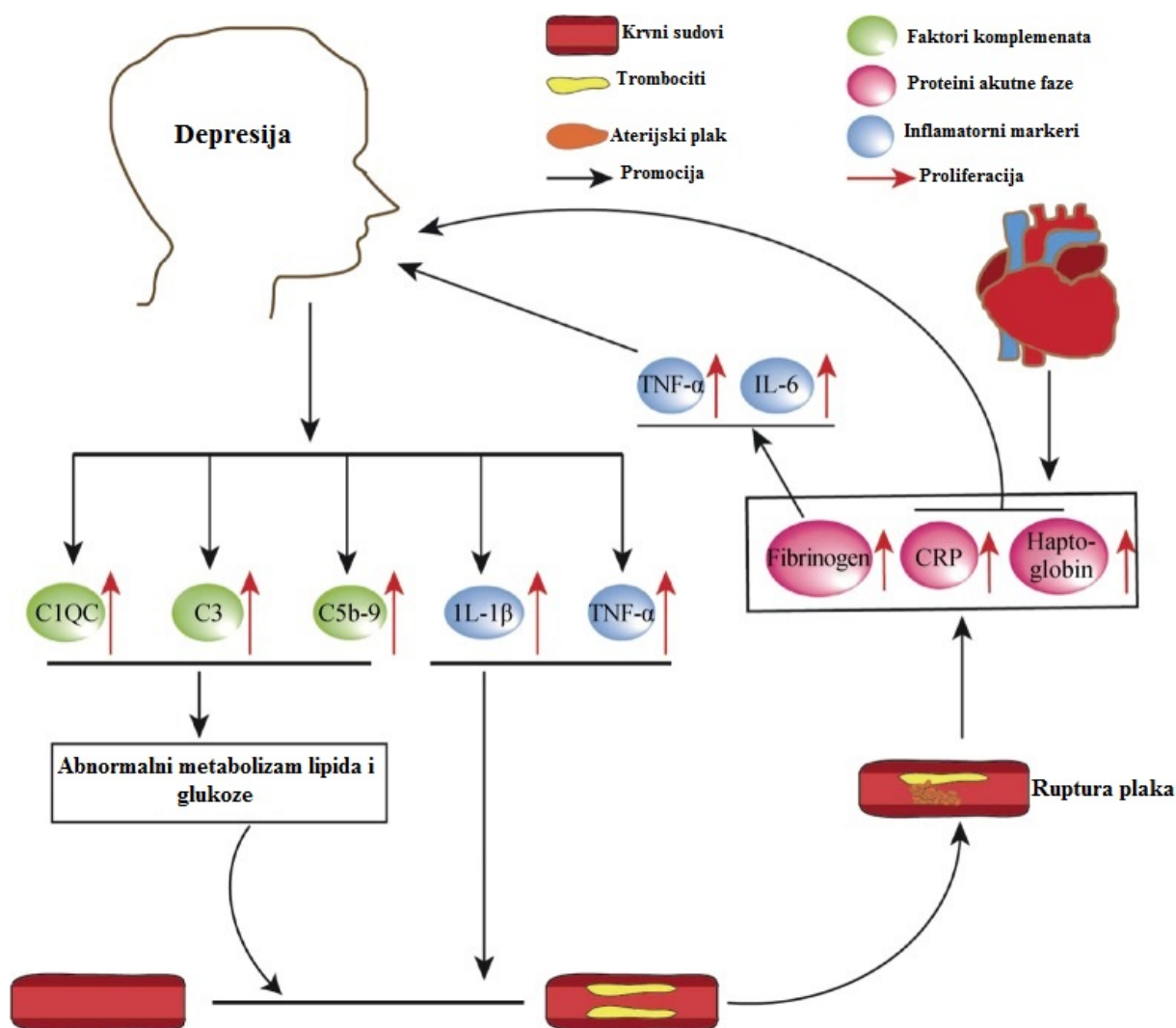
serotonin/kininrenin puteve, koji su praćeni inflamacijom i endotelnom disfunkcijom. Povećani koncentracije proinflamatornih citokina zabilježeni su i kod pojedinaca s depresijom i onih s kardiovaskularnim bolestima. Zabilježeni su povećane koncentracije interleukina-6 (*engl. interleukin-6, IL-6*) i C-reaktivnog proteina (*engl. C-Reactive Protein, CRP*) u oba ova stanja (15).



Slika 3. Potencijalni čimbenici koji mogu objasniti povezanost između kardiovaskularnih bolesti i depresije. Slika preuzeta iz Mattina G, Van Lieshout R, Steiner M. Inflammation, depression and cardiovascular disease in women: the role of the immune system across critical reproductive events. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2019;13:1753944719851950.

Povećana koncentracija inflamatornih biomarkera (CRP, interleukini 1 i 6), metabolička disregulacija, disfunkcija u kaskadi agregacije trombocita, smanjena varijabilnost srčane frekvencije, hiperaktivacije osi hipotalamus-hipofiza nadbubrežna žlijezda i smanjenje cirkulirajućih endotelnih progenitornih stanica su neki od faktora koji mogu predstavljati patofiziološku osnovu povezanosti između depresije i kardiovaskularnih bolesti (13). Depresija se često javlja zajedno sa drugim bolestima koji uključuju kronične inflamatorne ili autoimune

poremećaje, kao što su reumatoidni artritis, multipla skleroza i dijabetes tip 1 i 2. S obzirom na utvrđene uloge inflamatornih procesa u patogenezi ateroskleroze i predviđanju srčanih događaja, predloženo je da inflamacija može biti posrednik između depresije i mortaliteta, posebno kod kardiovaskularnih bolesti. Dok su određena istraživanja pokazala da simptomi depresije i koncentracija CRP-a stupaju u interakciju u predviđanju koronarnih bolesti srca kod muškaraca, u drugim studijama je pokazano da simptomi depresije povećavaju rizik od kardiovaskularnih bolesti neovisno o inflamatornim biomarkerima (23).



Slika 4. Imunološke abnormalnosti koje su u osnovi zajedničke patofiziologije kardiovaskularnih bolesti i depresije. Slika preuzeta iz Liu RH, Pan JQ, Tang X, Li B, Liu SF, Ma WL. The role of immune abnormality in depression and cardiovascular disease. *J Geriatr Cardiol.* 2017;14(11):703-710.

Inflamatorni citokini se povezuju s formiranjem, progresijom i rupturom arterosklerotskih plakova. Pokazano je da oni imaju ulogu u patogenezi koronarne arterijske bolesti, nestabilne angine i infarkta miokarda. Inflamatorni citokini su nezavisni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta kod zdravih pojedinaca i pacijenata s kardiovaskularnim bolestima. Imuna aktivacija, povećan broj cirkulatornih leukocita i proinflamatornih citokina kao što su interleukini (IL-1, IL-2 i IL-6) povezuju se i s depresijom. Povećane koncentracije interleukina 1 $\beta$ , koji su povećani u depresiji, imaju proaterogeni kapacitet. Proaterogeni učinci IL-1 $\beta$  uzrokovani su povećanom endotelnom adhezijom, povećanom vaskularnom permeabilnošću, aktivacijom makrofaga, glatkih mišića i proliferacijom endotelnih stanica i rupturom plaka induciranom proteazom. U istraživanju Ma i suradnika je pokazano da su koncentracije IL-1 $\beta$  povećane u serumu pacijenata s kardiovaskularnim bolestima i teškom depresijom. Također je pokazano da su koncentracije IL-6 povećane kod pacijenata s depresijom s ili bez povijesti kardiovaskularnih bolesti. IL-12 je također povećan kod pacijenata s depresijom i kardiovaskularnim bolestima. Proteini akutne faze, kao što su CRP, fibrinogen i haptoglobin, se povezuju s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti. Veće koncentracije CRP-a povezuju se s različitim psihosocijalnim čimbenicima, uključujući niži socioekonomski status, kronični stres na poslu, napor, neprijateljstvo i socijalnu izolaciju. Pokazana je i povezanosti između depresije i porasta nivoa CRP (24).

### **1.3. Terapijski postupci**

#### **1.3.1. Srčana rehabilitacija**

Srčana rehabilitacija je esencijalna komponenta uspješnog upravljanja kod pacijenata s kardiovaskularnim bolestima, kako bi se smanjile štetne emocionalne, psihosocijalne i fizičke posljedice. Ključne komponente programa rehabilitacije su edukacija i vježba. Programi srčane rehabilitacije pokazuju poboljšanje depresije i drugih aspekata kvaliteta života. Vježbanje na grupnim treninzima pokazalo se pozitivnim za smanjenje depresije, iako nije jasno da li su korisni učinci posljedica same vježbe ili grupne psihološke podrške. Sveobuhvatni, strukturirani kardiološki program rehabilitacije kod kuće smanjuje depresiju i anksioznost i može biti jednako učinkovit kao bolnički program.

### **1.3.2. Programi vježbanja**

Kod pacijenata s koronarnim srčanim bolestima, aerobne vježbe u grupama pokazale su se jednako efikasnim kao antidepresivi. Također je pokazano da programi vježbanja smanjuje depresiju kod pacijenata sa zatajenjem srca.

### **1.3.3. Terapije razgovorom**

Zabilježeni su pozitivni učinci opće podrške, davanja općih informacija, savjeta i sigurnosti od medicinskog stručnjaka. Kognitivna bihevioralna terapija ima za cilj da se suprotstavi psihološkim poremećajima ili problemima koji nastaju zbog disfunkcionalnih misli, osjećaja i ponašanja koji se mogu aktivirati kao odgovor na stres. Kod pacijenata s depresijom, negativne percepcije o sebi, iskustvu i budućnosti se kontroliraju. Selektivnom obradom informacija, učenjem pacijenata da mijenjaju misli i neadekvatno ponašanje i razvijaju vještine za prevazilaženje negativnih osjećaja (2).

### **1.3.4. Farmakološka intervencija**

Farmakološki pristup uključuje nekoliko klasa lijekova koji induciraju porast sinaptičkih razina neurotransmitera – serotonina, noradrenalina i dopamina. Prva generacija antidepresiva uključuje inhibitore monoamin oksidaze (*engl. inhibitor of monoamine oxidase, MAOI*) i tricikličke/tetracikličke antidepresive (*engl. tricyclic/tetracyclic antidepressant, TCA*). Druga generacija uključuje selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (*engl. selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI*), selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (*engl. selective norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI*) i tipične antidepresive (11). Antidepresivi, od kojih se najčešće koriste SSRI pokazali su se korisnim u poboljšavanju depresije kod pacijenata s kardiovaskularnim bolestima, posebno onih s teškom depresijom (2). Drugi objavljeni podatci pokazuju povezanost između uzimanja SSRI i povećanja morbiditeta nakon neželjenih kardiovaskularnih učinaka. Ovo može biti posljedica povećanih koncentracija serumskog serotonina, koji djeluje kao vazokonstriktor tijekom endotelnih oštećenja i vazodilatator tijekom stresa (25).

Zbog njihove kardiotoksičnosti, triciklični antidepresivi i inhibitori monoamin oksidaze su kontraindicirani kod pacijenata s kardiovaskularnim bolestima (26). Triciklički antidepresivi u toksičnim dozama izazivaju za život opasne srčane poremećaje, a smatra se da se štetni učinci za srce javljaju i pri terapijskim dozama, posebno kod dugoročne primjene. Posljedica primjene

tricikličkih antidepresiva može biti neočekivana smrt kod neprepoznatih srčanih bolesnika. Prije nego što se počne s primjenom ovih lijekova treba isključiti mogućnost srčanih bolesti i tijekom njihove primjene kontrolirati EKG. Razlog za prekid liječenja tricikličkim antidepresivima kod čak 10% depresivnih pacijenata je ortostatska hipotenzija (10).

#### **1.4. Urolitijaza**

Urolitijaza je bolest urogenitalnog sustava, koja je definirana kao prisustvo mokraćnih kamenaca na bilo kojem mjestu u mokraćnim putevima. Predstavlja jednu od najstarijih bolesti poznatih čovječanstvu. Ova bolest se odnosi na stvaranje naslaga u mokraćnom sustavu koje nastaju reakcijom taloženja kemijskih spojeva koji su komponente urina (27). U većini slučajeva riječ je o kalcijским kamencima (28).

Klasifikacija mokraćnih kamenaca ovisi o kriterijima kao što su veličina taloga, položaj u urinarnom traktu, kemijski sastav, etiologija formiranja, svojstva uočena analizom X-zrakama i rizik od sekundarnog formiranja. Na osnovu lokacije kamenaca, urolitijaza može biti bubrežna, uretralna, ona smještena u mokraćnom mjehuru i multifokalna (27).

Urolitijaza je jedna od najčešćih uroloških bolesti, sa prevalencijom od 5 do 10%. Ova bolest se češće javlja kod muškaraca nego kod žena (29).

Osnovni simptomi koji se javljaju kod pacijenata s urolitijazom su iznenadni napadi bola u slabinskom i donjem dijelu leđa do genitalija, te hematurija (30).

Sa povećanom vjerojatnošću za stvaranjem mokraćnih kamenaca povezuje se više faktora, uključujući genetske faktore, starost, spol, rasu, geografsko podneblje, prehranu, zanimanje i pretilost (30, 31). Također su zabilježeni utjecaji temperature okoliša na stvaranje bubrežnih kamenaca i pokazano je da izloženost toplini tijekom rada povećava rizik od urolitijaze (31).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE**

### **2.1. Cilj istraživanja**

Cilj ovog istraživanja je istražiti postoji li povezanost između pojave depresije i povećanog kardiovaskularnog rizika (32, 33, 5).

### **2.2. Hipoteze**

U pacijenata oboljelih od depresije češće se javlja povećani kardiovaskularni rizik negoli u pacijenata koji boluju od urolitijaze.

## **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Ustroj i mjesto istraživanja**

Povijesno kohortno istraživanje provelo se analizom broja posjeta kroničnog bolesnika liječniku u jednoj ordinaciji obiteljske medicine (OM) u Splitu analizom posjeta prema zdravstvenoj dokumentaciji.

Posjete su bilježene tako da je prvu predstavljala ona kad je bolest dijagnosticirana, a sljedeće su se pratile narednih 365 dana. Ispitivanje je provedeno za vremensko razdoblje od 2012. do 2017. godine, što je ujedno i jedan od kriterija uključenja ispitanika u istraživanje.

Budući da uključivanje pacijenata u istraživanje nije bilo istodobno, a svakog od njih se pratilo jednaki vremenski period (godinu dana od dana postavljanja dijagnoze depresije ili urolitijaze), riječ je o ispitivanju dinamične kohorte.

### **3.2. Ispitanici**

U istraživanje je uključeno ukupno 68 ispitanika iz jedne ordinacije obiteljske medicine u Splitu. Pacijenti ove ordinacije obiteljske medicine pripadali su urbanom području. Od navedenog ukupnog broja ispitanika, 36 ispitanika je bilo u intervencijskoj skupini, a 37 ispitanika u kontrolnoj skupini. U intervencijsku skupinu su svrstani pacijenti koji imaju depresiju, a u kontrolnoj skupini se nalaze pacijenti koji imaju urolitijazu. Svi prikupljeni podaci su anonimizirani.

#### **3.2.1. Kriteriji uključenja ispitanika**

U istraživanje su uključeni svi pacijenti ordinacije u kojih je prema medicinskoj evidenciji u ispitivanom razdoblju prvi put utvrđena jedna od ispitivanih bolesti.

#### **3.2.2. Kriteriji isključena ispitanika**

Kriteriji za neuključivanje u istraživanje prvenstveno su bili nedostatna medicinska evidencija za traženo razdoblje. Osim toga, iz istraživanja su isključeni ispitanici koji su bolovali od težih akutnih i kroničnih bolesti (AIM, CVI, maligne bolesti), jer u njih zbog povećane učestalosti posjeta liječniku nije uvijek moguće točno odrediti razlog posjete. Također su isključeni ispitanici u kojih je u ispitivanom razdoblju dijagnosticirana urolitijaza, ali su od ranije bolovali

od depresije, kao i ispitanici u kojih je u ispitivanom razdoblju dijagnosticirana depresija, ali su od ranije imali urolitijazu.

### **3.3. Glavni ulazni podatci**

Glavni ulazni podatci su bili dob, spol, školska sprema, bračni status, te odgovarajući nalazi.

### **3.4. Mjere ishoda**

#### **3.4.1. Glavna mjera ishoda**

Glavna mjera ishoda je bila stupanj kardiovaskularnog rizika na kraju ispitivanog razdoblja.

#### **3.4.2. Sporedne mjere ishoda**

Sporedne mjere ishoda su bile vrsta i broj lijekova za liječenje ispitivanih bolesti u zadnjih godinu dana od početka istraživanja, te broj posjeta ordinaciji OM zbog ispitivane (osnovne) bolesti i to: zbog pogoršanja osnovne bolesti ili zbog kontrole osnovne bolesti.

Kardiovaskularni rizik izračunat je metodom prema American College of Cardiology (34)

### **3.5. Način prikupljanja podataka**

Podatci su se prikupljali iz medicinskih dokumentacija u ordinacijama obiteljske medicine urbanog područja.

### **3.6. Statistička obrada podataka**

Prikupljeni podatci su se unjeli u programske pakete Microsoft Office za obradu teksta, te Microsoft Excel za izradu tabličnog prikaza. U empirijskom dijelu ovog rada upotrebom kvantitativnih metoda u biomedicini testirali su se postavljene hipoteze. Analiza je rađena u statističkom softveru STATISTICA 12.

U radu su se koristile metode deskriptivne statistike gdje se u slučaju normalne razdiobe koristi aritmetička sredina i standardna devijacija kao pokazatelj disperzije, dok se u suprotnom koristi medijan kao srednja vrijednost, te interkvartilni raspon kao pokazatelj disperzije. Normalnost razdiobe testirana je Kolmogorov-Smirnov-im testom.

Kod testiranja hipoteze istraživanja koriste se T-test, dok se razlika u zastupljenosti s obzirom na sociodemografska obilježja testirala upotrebom Hi kvadrat testa ( $\chi^2$  test), Z-testa proporcije za nezavisne uzorke, te T-testa.



## 4. REZULTATI

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 73 ispitanika, 36 pacijenata koji boluju od depresije (intervencijska skupina), te 37 pacijenata koji boluju od kamenca mokraćnog sustava (kontrola skupina). Analizirane su opće značajke pacijenata kojima pripadaju dob, spol, radni i bračni status, te školska sprema, a zatim su analizirane glavne i sporedne mjere ishoda kao i značajke same farmakoterapije. U tabeli 1 je prikazana normalnost razdiobe vrijednosti.

Tablica 1. Testiranje normalnosti razdiobe vrijednosti.

	Intervencijska		Kontrolna	
	N	p	N	p
<b>Dob</b>	36	p >0,050	37	p >0,050
<b>Ukupni kolesterol početak</b>	36	p >0,050	37	p >0,050
<b>Ukupni kolesterol kraj</b>	36	p >0,050	37	p >0,050
<b>HDL početak</b>	36	p >0,050	37	p >0,050
<b>HDL kraj</b>	36	p >0,050	37	p >0,050
<b>Sistolički tlak početak</b>	36	p >0,050	37	p >0,050
<b>Sistolički tlak kraj</b>	36	p >0,050	37	p >0,050
<b>Dijastolički tlak početak</b>	36	p >0,050	37	p >0,050
<b>Dijastolički tlak kraj</b>	36	p >0,050	37	p >0,050
<b>Kardio rizik početak</b>	32	p >0,050	37	p >0,050
<b>Kardio rizik kraj</b>	32	p >0,050	37	p >0,050

\*Kolmogorov-Smirnov test

Empirijske p vrijednosti > 0,050 upućuju na zaključak da razdioba vrijednosti ne odstupa značajno od normalne distribucije, slijedom čega se može utvrditi da je opravdana upotreba parametrijskih inačica testa.

### 4.1. Sociodemografska obilježja ispitanika

Tablica 2. Starost ispitanika u intervencijskoj i kontrolnoj skupini

SKUPINA	ARITMETIČKA SREDINA (GOD)	STANDARDNA DEVIJACIJA	N
<b>Intervencijska</b>	60,6	13,7	36
<b>Kontrolna</b>	62,5	12,3	37

\*T-test

Prosječna starost u kontrolnoj skupini je za 1,9 godine veća u odnosu na intervencijsku skupinu, međutim ta razlika nije statistički značajna. (t=0,63; p=0,529).

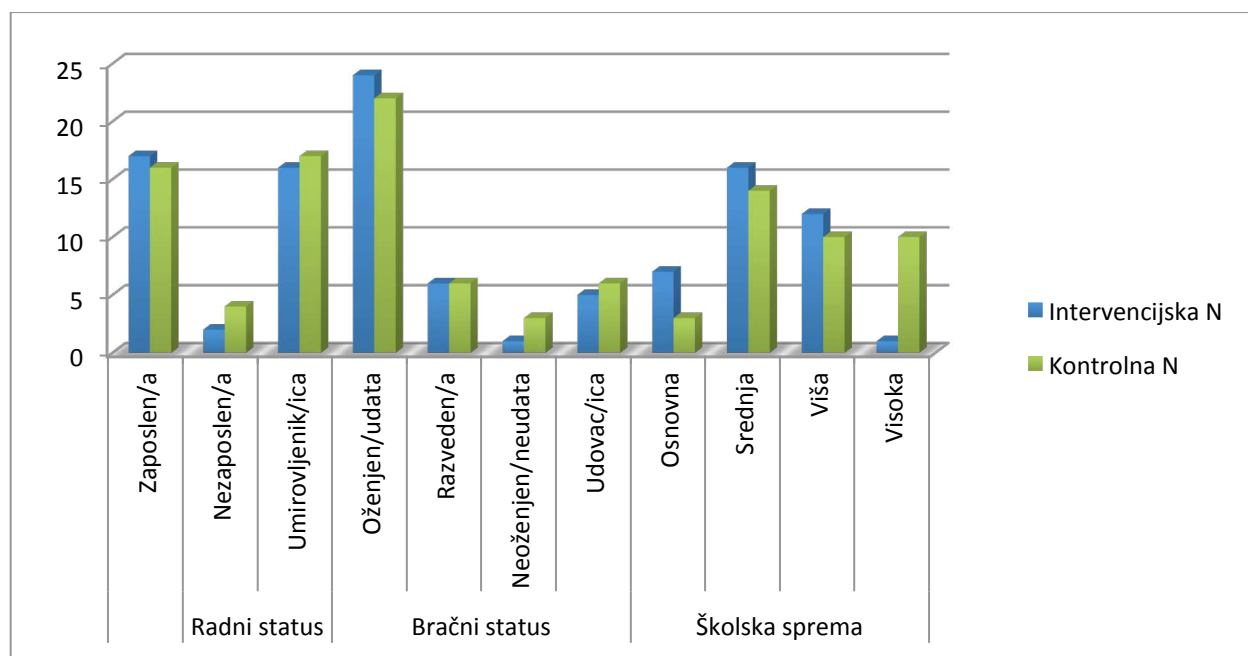
Tablica 3. Razlike u spolnoj zastupljenosti u intervencijskoj i kontrolnoj skupini.

Spol	Intervencijska		Kontrolna		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
M	18	50,00%	18	48,7%	0,01	0,908
Ž	18	50,00%	19	51,3%		

\*  $\chi^2$  test

U intervencijskoj skupini su muškarci zastupljeni za 1,4 posto učestalije u odnosu na kontrolnu skupinu. Nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike između zastupljenosti spolova u ove dvije skupine ( $\chi^2=0,01$ ;  $p=0,908$ ).

Slika 5. Grafički prikaz ostalih sociodemografskih obilježja ispitanika u intervencijskoj i kontrolnoj skupini



U ispitivanju radnog statusa pokazano je da su u intervencijskoj skupini zastupljeniji zaposleni ispitanici u odnosu na zastupljenost zaposlenih ispitanika u kontrolnoj skupini, međutim ta razlika nije statistički značajna ( $p=0,324$ ). Umirovljenici i nezaposleni ispitanici su zastupljeniji u kontrolnoj skupini u odnosu na intervencijsku, razlike nisu postigle statističku značajnost ( $p=0,492$ ;  $p=0,215$ ).

Prema bračnom statusu, oženjeni/udati i razvedeni su u većoj mjeri zastupljeni u intervencijskoj skupini u odnosu na kontrolnu skupinu, dok su neoženjeni/neudati i udovice zastupljeniji u kontrolnoj skupini.

Prilikom ispitivanja razlika u školskoj spremi utvrđeno je da su ispitanici sa završenom visokom stručnom spremom za 24,25 posto učestalije zastupljeni kod ispitanika kontrolne skupine u odnosu na ispitanike intervencijske skupine, te je testiranjem utvrđeno postojanje statistički značajne razlike ( $p=0,002$ ). Ispitanici s navršenom osnovnom, srednjom i višom stručnom spremom su u većoj mjeri zastupljeni kod intervencijske skupine u odnosu na kontrolnu, međutim testiranjem nije utvrđeno postojanje statistički značajnih razlika ( $p>0,050$ ).

## 4.2. Promjene u odabranim parametrima tijekom ispitivanja

Tablica 4. Razlike u odabranim parametrima u intervencijskoj i kontrolnoj skupini.

Vrijednosti odabranih parametara	Intervencijska			Kontrolna			t-vrijednost	df	p*
	N	Aritmetička sredina	SD	N	Aritmetička sredina	SD			
Kolesterol početak (mmol/L)	36	5,5	1,3	37	5,6	1,3	0,1	71	0,925
Kolesterol kraj (mmol/L)	36	5,4	1,2	37	5,4	1,0	0,03	71	0,977
HDL početak (mmol/L)	36	1,4	0,4	37	1,4	0,2	0,5	71	0,654
HDL kraj (mmol/L)	36	1,5	0,6	37	1,4	0,2	0,5	71	0,627
Sistolički tlak početak (mm Hg)	36	135,2	18,4	37	138,4	22,0	0,6	71	0,524
Sistolički tlak kraj (mm Hg)	36	133,6	21,6	37	132,3	13,2	0,3	71	0,759
Dijastolički tlak početak (mm Hg)	36	82,8	11,0	37	83,0	11,3	0,1	71	0,940
Dijastolički tlak kraj (mm Hg)	36	83,0	12,7	37	80,1	7,7	1,2	71	0,241

\*T-test

Kolesterol na početku mjerenja je za 0,03 mmol/L imao manju vrijednost kod intervencijske skupine u odnosu na kontrolnu skupinu, dok testiranjem nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike ( $t=0,09$ ;  $p=0,925$ ). Kod obje promatrane skupine je došlo do pada kolesterola nakon terapije, te je vrijednost na kraju terapije kod intervencijske skupine za 0,01 mmol/L manji nego kod kontrolne skupine. Testiranjem nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike ( $t=0,03$ ;  $p=0,977$ ).

HDL prije terapije je kod intervencijske skupine bio za 0,03 mmol/L manji u odnosu na nivo u kontrolnoj skupini, dok testiranjem nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike ( $t=0,45$ ;  $p=0,654$ ). Nakon provedene terapije je došlo do porasta prosječne vrijednosti HDL kod obje promatrane skupine, te je na kraju razdoblja veća vrijednost za 0,05 mmol/L utvrđena kod intervencijske skupine u odnosu na kontrolnu. Testiranjem nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike ( $t=0,49$ ;  $p=0,627$ ).

Sistolički tlak na početku terapije je kod intervencijske skupine pacijenata za 3,05 mmHg manji u odnosu na vrijednost utvrđenu kod kontrolne skupine, dok postojanje statistički značajne razlike nije utvrđeno ( $t=0,64$ ;  $p=0,524$ ). Nakon provedene terapije je bilježen pad vrijednosti kod obje promatrane skupine gdje je nakon provedene terapije utvrđena veća vrijednost kod intervencijske skupine, dok postojanje statistički značajne razlike nije utvrđeno ( $t=0,35$ ;  $p=0,759$ ).

Dijastolički tlak na početku terapije je za 0,19 mmHg manji kod intervencijske skupine u odnosu na kontrolnu, dok postojanje statistički značajne razlike nije utvrđeno ( $t=0,07$ ;  $p=0,940$ ). Nakon provedene terapije je bilježen pad razine dijastoličkog tlaka kod obje promatrane skupine gdje je veći pad utvrđen kod kontrolne skupine, dok testiranjem nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u vrijednosti nakon terapije ( $t=1,18$ ;  $p=0,241$ ).

### 4.3. Razlike u kardiovaskularnom riziku

Tablica 5. Razlike u kardiovaskularnom riziku između intervencijske i kontrolne skupine

	Intervencijska			Kontrolna			Z	p
	N	Medijan	IQR	N	Medijan	IQR		
<b>Kardio rizik početak (%)</b>	32	2,9	0,95-7,95	37	6,2	1,40-13,00	1,4	0,161
<b>Kardio rizik kraj (%)</b>	32	3,2	1,05-8,65	37	6,9	1,50-14,00	1,4	0,161

\*Mann-Whitney U test

Srednja vrijednost kardiovaskularnog rizika kod intervencijske skupine je za 3,30 postotnih bodova manja u odnosu na kontrolnu skupinu, dok postojanje statistički značajne razlike nije utvrđeno ( $Z=1,40$ ;  $p=0,161$ ).

Kod obje promatrane skupine je došlo do rasta kardiovaskularnog rizika, dok testiranjem nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u razini kardiovaskularnog rizika između intervencijske i kontrolne skupine ( $Z=1,40$ ;  $p=0,161$ ).

Tablica 6. Rast razine kardiovaskularnog rizika kod intervencijske skupine

Intervencijska skupina	N	Rast razine rizika (%)	Z	p
Kardiovaskularni rizik početak	27	100,00	5,00	<0,001

\*Sign test za jedan nezavisan uzorak

Kod intervencijske skupine ispitanika utvrđen je porast razine kardiovaskularnog rizika kod svih promatranih pacijenata, te je utvrđeno da je riječ o statistički značajnom porastu ( $Z=5,00$ ;  $p<0,001$ ).

Tablica 7. Rast razine kardiovaskularnog rizika kod kontrolne skupine

Kontrolna skupina	N	Rast razine rizika (%)	Z	p
Kardiovaskularni rizik početak i Kardiovaskularni rizik kraj	34	100,00	5,66	<0,001

\*Sign test za jedan nezavisan uzorak

Kod kontrolne skupine ispitanika utvrđen je porast razine kardiovaskularnog rizika kod svih promatranih pacijenata, te je utvrđeno da je riječ o statistički značajnom porastu ( $Z=5,00$ ;  $p<0,001$ ).

Tablica 8. Razlike u pojedinim parametrima na početku istraživanja između intervencijske i kontrolne skupine.

	Intervencijska		Kontrolna		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
<b>Liječenje arterijskog tlaka početak</b>						
Ne	10	27,8	16	43,2	1,90	0,168
Da	26	72,2	21	56,8		
<b>Pušenje početak</b>						
Ne	16	44,4	15	40,5	0,11	0,736
Da	20	55,6	22	59,5		
<b>Dijabetes početak</b>						
Ne	29	80,6	28	75,7	0,25	0,614
Da	7	19,4	9	24,3		

\*  $\chi^2$  test

Na početku istraživanja, liječenje tlaka je propisano kod 72,2% pacijenata intervencijske skupine, te kod 56,8% pacijenata kontrolne skupine. Testiranjem nije utvrđena statistički značajna povezanost između liječenja tlaka i skupine ( $\chi^2=1,90$ ;  $p=0,168$ ). Pušači su činili 55,6% pacijenata intervencijske skupine, te kod 59,5% pacijenata kontrolne skupine. Nije utvrđena statistički značajna povezanost između pušenja i skupine ( $\chi^2=0,11$ ;  $p=0,736$ ). Dijabetes je utvrđen kod 19,4% pacijenata intervencijske skupine, te kod 24,3% pacijenata kontrolne skupine. Testiranjem nije utvrđena statistički značajna povezanost između pušenja i skupine ( $\chi^2=0,25$ ;  $p=0,614$ ).

Tablica 9. Razlike u pojedinim parametrima na kraju istraživanja između intervencijske i kontrolne skupine.

	Intervencijska		Kontrolna		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
<b>Liječenje arterijskog tlaka kraj</b>						
Ne	9	25,0	16	43,2		
Da	27	75,0	21	56,8	2,70	0,101
<b>Pušenje kraj</b>						
Ne	16	44,4	16	43,2		
Da	20	55,6	21	56,8	0,01	0,918
<b>Dijabetes kraj</b>						
Ne	29	80,6	28	75,9		
Da	7	19,4	9	24,3	0,25	0,614

\*  $\chi^2$  test

Na kraju istraživanja, liječenje arterijskog tlaka je propisano kod 75,0% pacijenata intervencijske skupine, te kod 56,8% pacijenata kontrolne skupine. Testiranjem nije utvrđena statistički značajna povezanost između liječenja tlaka i skupine ( $\chi^2=2,70$ ;  $p=0,101$ ). Pušači na kraju terapije su bili 55,6% pacijenata intervencijske skupine, te 56,8% pacijenata kontrolne skupine. Nije utvrđena statistički značajna povezanost između pušenja i skupine ( $\chi^2=0,01$ ;  $p=0,918$ ). Dijabetes je na kraju terapije utvrđen kod 19,4% pacijenata intervencijske skupine, te kod 24,3% pacijenata kontrolne skupine. Nije utvrđena statistički značajna povezanost između pušenja i skupine ( $\chi^2=0,25$ ;  $p=0,614$ ).

Tablica 10. Razine ispitivanih parametara prije i nakon terapije u intervencijskoj skupini.

Intervencijska skupina	Prije terapije		Poslije terapije		t	df	p*
	Aritmetička sredina	SD	Aritmetička sredina	SD			
Kolesterol (mmol/L)	5,54	1,28	5,43	1,18	0,38	70	0,703
HDL (mmol/L)	1,35	0,37	1,45	0,59	0,85	70	0,400
Sistolički tlak (mmHg)	135,19	18,44	133,58	21,63	0,34	70	0,735
Dijastolički tlak (mmHg)	82,78	10,98	83,03	12,67	0,09	70	0,929

\*T-test

Kod intervencijske skupine, kolesterol je bilježio pad za 0,11 mmol/L nakon terapije u odnosu na razinu prije terapije, te testiranjem nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike ( $t=0,38$ ;  $p=0,703$ ). HDL je bilježio rast za 0,10 mmol/L nakon terapije u odnosu na razinu prije terapije. Testiranjem nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike između razine prije i nakon terapije. ( $t=0,85$ ;  $p=0,400$ ). Sistolički tlak je bilježio pad za 1,61 mmHg nakon terapije u odnosu na razinu prije terapije, međutim, ni ova razlika nije bila statistički značajna ( $t=0,34$ ;  $p=0,735$ ). Dijastolički tlak je bilježio rast za 0,25 mmHg nakon terapije u odnosu na razinu prije terapije, te testiranjem nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike ( $t=0,09$ ;  $p=0,929$ ).

Tablica 11. Koncentracije ispitivanih parametara prije i nakon terapije u kontrolnoj skupini.

Kontrolna skupina	Prije terapije		Poslije terapije		t	df	p*
	Aritmetička sredina	SD	Aritmetička sredina	SD			
Kolesterol (mmol/L)	5,6	1,3	5,4	0,96	0,49	72	0,623
HDL (mmol/L)	1,4	0,2	1,4	0,23	0,26	72	0,796
Sistolički tlak (mmHg)	138,2	22,0	132,3	13,21	1,41	72	0,163
Dijastolički tlak (mmHg)	83,0	11,3	80,1	7,68	1,27	72	0,210

\*T-test

Kod kontrolne skupine, kolesterol je bilježio pad za 0,13 mmol/L nakon terapije u odnosu na razinu prije terapije, međutim ta razlika nije bila statistički značajna ( $t=0,49$ ;  $p=0,623$ ). HDL je bilježio rast za 0,02 mmol/L nakon terapije u odnosu na razinu prije terapije. Testiranjem nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike ( $t=0,26$ ;  $p=0,796$ ). Sistolički tlak je kod kontrolne skupine bilježio pad za 5,94 mmHg nakon terapije u odnosu na razinu prije terapije, te

testiranjem nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike ( $t=1,41$ ;  $p=0,163$ ). Dijastolički tlak je bilježio pad za 2,83 mmHg nakon terapije u odnosu na razinu prije terapije, te testiranjem nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike ( $t=1,27$ ;  $p=0,210$ ).



#### 4.4. Povezanost između pojave depresije i povećanog kardiovaskularnog rizika

Tablica 12. Propisani lijekovi u intervencijskoj skupini.

Intervencijska skupina		
Lijek	n	%
Normabel®	7	20,0
Xanax®	2	5,7
Valdoxan®	1	2,9
Cipraleks®	3	8,6
Neptika®	1	2,9
Velatax®	2	5,7
Coaxil®	2	5,7
Calixta®	1	2,9
Helex®	2	5,7
Elicea®	3	8,8
Seroxat®	2	5,7
Cymbalta®	1	2,9
Zoloft®	1	2,9
Velotax®	1	2,9
Praxiten®	1	2,9
Halea®	1	2,9
Serpentil®	1	2,9
Leponex®	1	2,9
Paluxon®	1	2,9
Loquen®	1	2,9

Kod intervencijske skupine najčešći propisan prvi lijek je bio Normabel® (n=7; 20,00%).

Tablica 13. Propisani lijekovi u kontrolnoj skupini.

Kontrolna skupina		
Lijek	n	%
Buscol®	19	54,3
Brufen®	5	14,3
Ibuprofen®	4	11,4
Spasmex®	3	8,6
Voltaren Rapid®	1	2,9
Sinersul forte®	1	2,9
Naklofen ampule®	1	2,9
Bucopan®	1	2,9

Kod kontrolne skupine najčešći lijek je Buscol® (n=19; 54,29%).

Tablica 14. Razlike u primijenjenoj dozi, broju tableta na dan, te broju posjeta ambulanti zbog pogoršanja i kontrole između intervencijske i kontrolne skupine.

	Intervencijska		Kontrolna	
	N	p	N	p
Doza (mg)	36	p <0,050	37	p <0,050
Broj tableta na dan prvi lijek 1	36	p <0,050	37	p >0,050
Broj posjeta pogoršanja	36	p >0,050	37	p <0,050
Broj posjeta kontrole	36	p > 0,050	37	p >0,050

\* Kolmogorov-Smirnov test

Kod intervencijske skupine normalna razdioba je utvrđena kod varijabli broj posjeta zbog pogoršanja i broja posjeta zbog kontrole, dok je kod kontrolne utvrđena kod broja tableta na dan (i- lijek), te broja posjeta zbog kontrole.

Tablica 15. Razlike u primijenjenoj dozi i broju tableta na dan, te broju posjeta ambulanti zbog pogoršanja između intervencijske i kontrolne skupine.

	Intervencijska			Kontrolna			Z	p*
	N	Medijan	IQR	N	Medijan	IQR		
Doza (mg)	35	12,5	5,00-25,00	34	10,0	10,00-400,00	1,11	0,266
Broj tableta na dan prvi lijek 1	36	1,0	0,00-1,00	2	3,0	2,00-4,00	2,62	0,009
Broj posjeta pogoršanja	28	1,5	0,00-4,00	37	1,0	0,00-2,00	2,29	0,022

\*Mann-Whitney U test

Srednja vrijednost doze prvog lijeka je veća za 2,5 mg kod intervencijske skupine, no testiranjem nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike. Ispitanici kontrolne skupine su pili za dvije tablete više u odnosu na intervencijsku skupinu, te je utvrđeno postojanje statistički značajne razlike ( $Z=2,29$ ;  $p=0,022$ ).

Testiranjem razlike u broju posjeta zbog pogoršanja je za 0,5 veće kod intervencijske skupine u odnosu na kontrolnu, te je utvrđeno postojanje statistički značajne razlike ( $Z=2,29$ ;  $p=0,022$ ).

Tablica 16. Razlike u broju posjeta zbog kontrole između intervencijske i kontrolne skupine.

	Intervencijska			Kontrolna			t-vrijednost	df	p*
	N	Aritmetička sredina	SD	N	Aritmetička sredina	SD			
<b>Broj posjeta kontrole</b>	30	4,4	2,9	37	3,0	1,9	2,26	65	0,027

\*T-test

Prosječan broj posjeta kod intervencijske skupine radi kontrole je bio za 1,3 veći u odnosu na broj posjeta pacijenata kontrolne skupine, te je testiranjem utvrđeno postojanje statistički značajne razlike ( $t=2,26$ ;  $p=0,022$ ).

Postavljena hipoteza je da se u pacijenata oboljelih od depresije češće javlja povećani kardiovaskularni rizik negoli u pacijenata koji boluju od kamenaca mokraćnog sustava. Nakon provedenog testiranja nije utvrđeno postojanje razlika, te se hipoteza odbacuje.

## 5. RASPRAVA

Ideja za ovo istraživanje proizašla je iz čestog povezivanja depresije s povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti u znanstvenoj literaturi. Kod pacijenata s depresijom zabilježeni su veća smrtnost i lošiji ishodi u odnosu na pacijente koji nisu patili od depresije. Također je zabilježeno povećanje rizika od mortaliteta i drugih kardiovaskularnih neželjenih efekata s povećanjem ozbiljnosti depresije (2). Osnovna saznanja koja doprinose zaključku da depresija može biti faktor rizika za kardiovaskularne bolesti su da teška depresija može biti kardiopatogena, te podatci o kardiotosičnosti nekih antidepresiva, posebno tricikličnih antidepresiva (10).

U istraživanjima je zabilježen veći kardiovaskularni rizik kod pacijenata s depresijom (3, 35, 36, 37). Gustad i suradnici su utvrdili da simptomi depresije mogu predstavljati faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti kod ispitanika bez ranijih kardiovaskularnih bolesti. Ponavljani simptomi depresije povezuju se sa subkliničkom disfunkcijom lijevog ventrikula (38). U istraživanju provedenom u Švedskoj populaciji pokazano je da ozbiljnost depresije predstavlja važan faktor za povećanje kardiovaskularnog rizika među pacijentima s depresijom. Pored toga, veći rizik od kardiovaskularnih bolesti pronađen je kod depresivnih pojedinaca s anksioznošću (39). Simptomi depresije značajni su prediktori kardiovaskularnog mortaliteta, kao i mortaliteta od svih uzroka (40, 41). U istraživanju provedenom u Japanu, depresija kod pacijenata s kardiovaskularnim bolestima označena je kao značajan faktor rizika za pojavu nepovoljnih ishoda (42). Depresija i anksioznost su najčešći čimbenici koji utiču na srčane bolesti i kvalitetu života pacijenata sa srčanim zatajenjem. Depresija se smatra nezavisnim faktorom rizika za srčane incidente i smrt, te snažnim prediktorom ponovne hospitalizacije (6). U istraživanju provedenom u Latviji, depresija se povezuje sa 1,57 puta većim rizikom kardiovaskularnog mortaliteta (12). Drugo istraživanje provedeno od strane istih autora povezuje trenutne depresivne simptome i doživotne depresivne epizode s povećanim rizikom obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti (43). U općoj populaciji u Koreji kardiovaskularni rizik bio je veći u skupini pacijenata s umjerenom i teškom depresijom u odnosu na kontrolnu skupinu. Pored toga, postojala je tendencija porasta kardiovaskularnog rizika s povećanjem stupnja depresije (44). U drugom istraživanju provedenom u Koreji, depresija je povezana s povećanim rizikom od aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti (14). U našem istraživanju nije utvrđeno postojanje

statistički značajne razlike u razini kardiovaskularnog rizika između intervencijske i kontrolne skupine. U obje ispitivane skupine zabilježen je porast kardiovaskularnog rizika tijekom trajanja istraživanja.

Točan mehanizam koji povezuje psihološke poremećaje s kardiovaskularnim bolestima nije u potpunosti razjašnjen. Kao potencijalni mehanizmi predloženi su endotelna disfunkcija, visoke koncentracije medijatora upale, poput CRP-a, kao i promjene u autoimunom živčanom sistemu, funkciji i receptorima trombocita, koagulacijskim čimbenicima, kao što su plazminogen aktivator inhibitor-1 i fibrinogen, neurohormonalni čimbenici i genetske veze, poput mehanizama serotoninskih transportera (20, 21, 2). Pojačavanje aterogenih učinaka tradicionalnih čimbenika kardiovaskularnog rizika smatra se jednim od mogućih mehanizama kojim depresija može promovirati razvoj kardiovaskularnih bolesti (45). Zabilježena je značajna povezanost između aterogenog potencijala plazme i povećanog kardiovaskularnog rizika kod pacijenata s depresijom. Autori smatraju da aterogeni indeks plazme može biti korisniji od lipidnih parametara u identifikaciji pojedinaca s depresijom koji imaju povećan rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti (18). Povećan kardiovaskularni rizik kod pacijenata koji pate od depresije zabilježen je i u istraživanju koje su povelj Baghai i suradnici. Kod fizički zdravih pacijenata s depresijom zabilježeni su značajno veće koncentracije CRP-a i proinflammatoryh citokina, poput IL-1 $\beta$  i IL-6, što je povezano s većim kardiovaskularnim rizikom (20). U istraživanju utjecaja rada u smjenama na kardiovaskularni rizik, nije pronađena povezanost između stresa na radu, depresije i kvaliteta sna sa koncentracijom CRP-a, koji se povezuje s rizikom od kardiovaskularnih bolesti (46).

Prema rezultatima multivarijatne analize provedene u istraživanju Sever i suradnika, pacijenti sa simptomima depresije imali su veći broj ukupnih komorbiditeta, dijabetesa, moždanog udara, povećanje tjelesne težine, fizičke neaktivnosti i visoke rezultate anksioznosti (47). U istraživanju koje je uključivalo pacijente s dislipidemijom, pokazano da je da pacijenti s dijagnozom depresije imaju veći rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti (48). Rezultati istraživanja provedenog u Južnoj Africi pokazali su da su viši stupnjevi depresije pozitivno povezani s hipertenzijom kod starijih pacijenata (49). Gross i suradnici povezali su depresiju s koncentracijama HDL kolesterola, triglicerida i rezultatima za metabolički sindrom (50). U našem istraživanju, analizom parametara koji su značajno povezani s kardiovaskularnim

bolestima nisu zabilježene statistički značajne razlike. Kolesterol, HDL, sistolički i dijastolički tlak imali su slične vrijednosti u skupini pacijenata s depresijom i u skupini pacijenata bez depresije i na početku i na kraju ispitivanja. Za druge ispitivane parametre, kao što su liječenje arterijskog tlaka, pušenje i dijabetes, također nije utvrđena statistički značajna povezanost između datog parametra i skupine, ni na početku ni na kraju ispitivanja. Hamieh i suradnici u svom istraživanju također nisu pronašli povezanost između depresije i hipertenzije, dijabetesa i dislipidemije, koji se povezuju s kardiovaskularnim rizikom (51). U istraživanju u koje su uključene starije latinoameričke žene također nije pronađena povezanost između depresivnih simptoma i hipertenzije (52). Pored toga, u našem istraživanju, u obje skupine nisu zabilježene statistički značajne promjene u ispitivanim parametrima, uključujući kolesterol, HDL, sistolički i dijastolički tlak nakon terapije.

Neuroticizam povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti kod depresivnih pojedinaca, što je zaključeno u istraživanju koje su proveli Almas i suradnici (53). Depresija se povezuje s lošijim pridržavanjem medicinskog tretmana i promjenama u prehranbenim navikama, kao i usvajanjem loših navika kao što su nedostatak sna, fizička neaktivnost, pušenje i konzumiranje alkohola (2, 22, 11). Pacijenti s kardiovaskularnim bolestima i depresijom imaju lošiju kvalitetu života i povećan rizik od kardiovaskularnih komplikacija i prerane smrti (54). Negativni utjecaji depresije na životne navike i indeks tjelesne mase povezani su s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti kod veterana s PTSP-em (55).

Objavljeni podaci pokazuju povezanost između uzimanja SSRI i povećanja morbiditeta nakon neželjenih kardiovaskularnih učinaka, a lijekovi poput tricikličnih antidepresiva i inhibitora monoamin oksidaze su kontraindicirani kod pacijenata s kardiovaskularnim bolestima (25, 26). U istraživanju u kojem je ispitivan utjecaj tipa antidepresiva na pojavnost kardiovaskularnih bolesti pokazano je da se upotreba SSRI ne može povezati s manjim kardiovaskularnim rizikom u usporedbi s drugim antidepresivima, uključujući i triciklične antidepresive (56). U našem radu, najčešće propisivan prvi lijek u intervencijskoj skupini je Normabel®, lijek iz skupine benzodiazepina, dok je u kontrolnoj skupine najčešće propisivan spazmolitik Buscol®.

Kod pacijenata s depresijom koji su uključeni u naše istraživanje utvrđene su češće posjete liječniku zbog pogoršanja bolesti i kontrole, u odnosu na kontrolnu skupinu. U istraživanju

provedenom u Poljskoj također je zabilježeno češće korištenje zdravstvene njege od strane pacijenata s depresijom (57).

Depresija se češće javlja kod žena nego kod muškaraca (5). Pored toga, nakon dijagnoze akutnog infarkta miokarda ženski pacijenti imaju veći rizik od razvoja depresije u usporedbi s muškim pacijentima (15). Prevalencija kliničke depresije među pacijentima sa srčanim bolestima procijenjena je na 40% u istraživanju provedenom u Trindadu i Tobagu. Prevalencija depresije bila je veća kod žena (58). U istraživanju koje su proveli Almas i suradnici zabilježen je veći kardiovaskularni rizik kod žena koje pate od depresije, u usporedbi s muškarcima s depresijom (59). U istraživanju u kojem je ispitivana spolno-specifična uloga depresije u razvoju kardiovaskularnih bolesti, pokazano je da su psihički stresori važni pokretači nastanka i napredovanja kardiovaskularnih bolesti, posebno kod žena (60). Veći kardiovaskularni rizik zabilježen je kod žena sa simptomima depresije u usporedbi s muškarcima i u istraživanju provedenom na Afro-Američkoj populaciji (61). Spolno-specifične razlike u utjecaju depresije na kardiovaskularni rizik zabilježene su i istraživanju koje su proveli Klakk i suradnici (7). Utvrđene su značajne razlike između spolova za nekoliko čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti koji su povezani s depresijom. Kod žena s depresijom češće su zabilježeni prekomjerna težina, abdominalna pretilost, inzulinska rezistencija, nizak HDL i visok LDL u odnosu na žene bez depresije. Muškarci s depresijom imali su značajno povećane izgleda za visok krvni tlak i češće su bili pušači u usporedbi s muškarcima bez depresije. Simptomi depresije u mlađoj dobi u ovom istraživanju su povezani s nepovoljnim čimbenicima kardiovaskularnog rizika, posebno kod žena (7).

Rottenberg i suradnici su povezali depresiju u djetinjstvu s nepovoljnim profilom kardiovaskularnog rizika u adolescenciji. Autori smatraju da učinkovita prevencija i liječenje dječje depresije može biti sredstvo za smanjenje učestalosti kardiovaskularnih bolesti kod odraslih (62). U istraživanju koje se zasnivalo na dvogodišnjem periodu praćenja utvrđeno da stariji pacijenti s depresijom imaju povećan kardiovaskularni rizik u usporedbi s kontrolama (63). Prilikom analize sociodemografskih obilježja, u našem istraživanju nisu uočeni statistički značajne razlike u vrijednostima pojedinih parametara između analiziranih skupina. U obje skupine pacijenti su bili približno iste starosti, uz sličnu zastupljenost oba spola. Nisu prisutne ni značajne razlike u radnom i bračnom statusu, te školskoj spremi.

U provedenom istraživanju nismo utvrdili povećan kardiovaskularni rizik kod pacijenata oboljelih od depresije u odnosu na pacijente koji boluju od urolitijaze. Ograničenje naše studije je to što je uzorak vjerojatno bio premali, što može biti razlog tome što su naši rezultati u suprotnosti za rezultatima drugih istraživanja.



## 6. ZAKLJUČCI

1. Nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u razini kardiovaskularnog rizika između intervencijske i kontrolne skupine.
2. U obje skupine zabilježen je porast kardiovaskularnog rizika tijekom trajanja istraživanja.
3. Nisu zabilježene statistički značajne razlike između dvije grupe u pogledu starosti, spola, radnog i bračnog statusa i školske spremne.
4. Vrijednosti za kolesterol, HDL, sistolički i dijastolički tlak bile su slične u skupini pacijenata s depresijom i u kontrolnoj skupini i na početku i na kraju istraživanja.
5. Nisu zabilježene statistički značajne promjene u vrijednostima za kolesterol, HDL, sistolički i dijastolički tlak nakon terapije.
6. Za liječenje arterijskog tlaka, pušenje i dijabetes nije utvrđena statistički značajna povezanost između datog parametra i skupine na početku i na kraju ispitivanja.
7. Najčešće propisivan lijek u interventnoj skupini je Normabel®, a u kontrolnoj skupini Buscol®.
8. Kod pacijenata oboljelih od depresije zabilježen je značajno veći broj posjeta liječniku zbog pogoršanja bolesti i kontrole, nego kod pacijenata oboljelih od urolitijaze.
9. Nije utvrđen povećan kardiovaskularni rizik kod pacijenata koji boluju od depresije u odnosu na pacijente koji boluju od urolitijaze.

## 7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Daskalopoulou M, George J, Walters K, Osborn D, Batty D, Stogiannis D i sur. Depression as a Risk Factor for the Initial Presentation of Twelve Cardiac, Cerebrovascular, and Pheripheral Arterial Diseases: Data Linkage study of 1.9 Million Women and Man. PLOS ONE. 2016;1-16.
2. Hare D, Toukhsati S, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. European Heart Journal. 2014;35(21):1365-1372.
3. Case S, Sawhney M, Stewart J. Atypical Depression and Double Depression Predict New-Onset Cardiovascular Disease in U.S. Adults. *Depress Anxiety*. 2018;35(1):10-17.
4. Ludwig V, Bayley A, Cook D, Treasure J, Asthworth M, Greenough A i sur. Association between depressive symptoms and objectively measured daily step count in individuals at high risk of cardiovascular disease in South London, UK: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018;8(4):e020942.
5. Dhar A, Barton D. Depresion and th Link with Cardiovascular Disease. *Front Psychiatry*. 2016;7:33.
6. Hiriscau EI, Bodolea C. The Role of Depression and Anxiety in Frain Patients with Heart Failure. *Diseases*. 2019;7(2):45.
7. Klakk H, Kristensen PL, Andersen LB, Froberg K, Moller NC, Grontved A. Symptoms of depression in young adulthood is associated with unfavorable clinical- and behavioral cardiovascular disease risk factors. *Prev Med Rep*. 2018;11:209-215.
8. Armstrong N, Carlson M, Schrack J, Xue QL, Carnethon M, Rosano C i sur. Late-life Depressive Symptoms as Patial Mediators in the Associations between Subclinical Cardiovascular Disease with Onset of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2018;26(5):559-568.
9. Petersen I, Bhana A, Folb N, Thornicroft G, Zani B, Selohilwe O i sur. Collaborative care for the detection and management of depression among adults with hypertension in South Africa: study protocol for the PRIME-SA randomised controlled trial. *Trials*. 2018;19:192.

10. Tasovac D, Vlastelica M, Matijević V. Depresija u kardioloških bolesnika: presječna studija. *Soc psihijat*. 2015;43:87-94.
11. Bucciarelli V, Caterino AL, Bianco F, Caputi CG, Salerni S, Sciomer S i sur. Depression and cardiovascular disease: The deep blue sea of women's heart. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2019;124:68-71.
12. Ivanovs R, Kivite A, Ziedonis D, Mintale I, Vrublevska J, Rancans E. Association of Depression and Anxiety With the 10-Year Risk of Cardiovascular Mortality in a Primary Care Population of Latvia Using the SCORE System. *Front Psychiatry*. 2018;9:276.
13. Barreto FJN, Garcia FD, Prado PHT, Rocha PMB, Las Casas NS, Vallt FB i sur. Childhood trauma and factors associated with depression among inpatients with cardiovascular disease. *World J Psychiatry*. 2017;7(2):106-113.
14. Jee YH, Chang H, Jung KJ, Jee SH. Cohort study on the effects of depression on atherosclerotic cardiovascular disease risk in Korea. *BMJ Open*. 2019;9(6):e026913.
15. Mattina G, Van Lieshout R, Steiner M. Inflammation, depression and cardiovascular disease in women: the role of the immune system across critical reproductive events. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2019;13:1753944719851950.
16. Bahall M. Prevalence and associations of depression among patients with cardiac diseases in public health institute in Trinidad and Tobago. *BMC Psychiatry*. 2019;19:4.
17. AbuRuz ME, Al-Dweik G. Depressive Symptoms and Complications Early after Acute Myocardial Infarction: Gender Differences. *Open Nurs J*. 2018;12:205-214.
18. Kalelioglu T, Unalan P, Kok B, Sozen S, Yuksel O, Akkus M i sur. Atherogenic index of plasam as a cardiovascular risk marker in manic, depressive, and euthymic stages of bipolar disorders. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2018;46(1):32-38.
19. Patel J, Berntson J, Polanka B, Stewart J. Cardiovascular Risk Factor as Differential Predictors of Incident Atypical and Typical Major Depressive Disorder in U.S. Adults. *Psychosom Med*. 2018;80(6):508-514.

20. Baghai T, Varallo-Bedarida G, Born C, Hafner S, Schule C, Eser D i sur. Classical Risk Factor and Inflammatory Biomarkers: One of the Missing Biological Links between Cardiovascular Disease and Major Depressive Disorder. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1740.
21. Olive L, Abhayaratna W, Byrne D, Richardson A, Telford R. Do self-reported stress and depressive symptoms effect endotelial function in health youth? The LOOK longitudinal study. *PloS One.* 2018;13(4):e0196137.
22. Trebaticka J, Dukat A, Duračková Z, Muchova J. Cardiovascular Diseases, Depression Disorders and Potential Effects of Omega-3 Fatty Acids. *Physiol. Res.* 2017;66:363-382.
23. Lawes S, Demakakos P, Steptoe A, Lewis G, Carvalho L. Combined influence of depressive symptoms and systemic inflammation on all-cause and cardiovascular mortality: evidence for differential effects by gender in the English Longitudinal Study of Ageing. *Psychol Med.* 2019;49(9):1521-1531.
24. Liu RH, Pan JQ, Tang X, Li B, Liu SF, Ma WL. The role of immune abnormality in depression and cardiovascular disease. *J Geriatr Cardiol.* 2017;14(11):703-710.
25. Liu M, Liu J, Zhang L, Geng Q, Ge Y. Antidepressan-like effects of ginseng fruit saponin in myocardial infarction mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019;115:108900.
26. Medvedev V. Agomelatine in the treatment of mild-to-moderate depression in patients with cardiovascular disease: results of the national multicenter observational study PULSE. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:1141-1151.
27. Wrobel G, Kuder T. The role of selected environmental factors and the type of work performed on the development of urolithiasis – a review paper. *Int J Occup Med Environ Health.* 2019;32(6):761-775.
28. Qin J, Cai Z, Xing J, Duan B, Bai P. Association between calcitonin receptor gene polymorphisms and calcium stone urolithiasis: A meta-analysis. *Int Braz J Urol.* 2019;45:901-909.
29. Valente P, Castro H, Pereira I, Vila F, Araujo PB, Vivas C i sur. Metabolic syndrome and the composition of urinary calculi: is there any relation. *Cent European J Urol.* 2019;72(3):276-279.

30. Kim JW, Kim JY, Ahn ST, Oh MM, Moon DG, Park HS. Analysis of Patients with Urolithiasis Visiting the Emergency Department between 2014 and 2016 in Korea: Data from National Emergency Department Information System. *Sci Rep.* 2019;9:16630.
31. Zhang Y, Long G, Ding B, Sun G, Ouyang W, Liu M i sur. The impact of ambient temperature on the incidence of urolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Work Environ Health.* 2019.
32. David L, Hare Samia R, Toukhsati PJ, Tiny J. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *European Heart Journal.* 2014;35(21):1365-1372.
33. Rubin RR, Gaussoin SA, Peyrot M i sur. Cardiovascular disease risk factors, depression symptoms and antidepressant medicine use in the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) clinical trial of weight loss in diabetes. *Diabetologia.* 2010;53(8):1581-1589.
34. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G i sur. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;129(25):S49-S73.
35. Almas A, Moller J, Iqbal R, Lundin A, Forsell Y. Does depressed persons with non-cardiovascular morbidity have a higher risk of CVD? A population-based cohort study in Sweden. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19:260.
36. Correll C, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastoso 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(2):163-180.
37. Moise N, Khodneva Y, Richman J, Shimbo D, Kronish I, Safford M. Elucidating the Association Between Depressive Symptoms, Coronary Heart Disease, and Stroke in Black and White Adults, The Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *J AM Heart Assoc.* 2016;5(8):e003767.

38. Gustad LT, Bjerkeset O, Strand LB, Janszky I, Salvesen O, Dalen H. Cardiac function associated with previous, current and repeated depression and anxiety symptoms in a healthy population: the HUNT study. *Open Heart*. 2016;3(1):e000363.
39. Almas A, Forsell Y, Iqbal R, Janszky I, Moller J. Severity of Depression, Anxious Distress and the Risk of Cardiovascular Disease in a Swedish Population-Based Cohort. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140742.
40. Kozela M, Bobak M, Besala A, Micek A, Kubinova R, Malyutina S i sur. The association of depressive symptoms with cardiovascular and all-cause mortality in Central and Eastern Europe: Prospective results of the HAPIEE study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(17):1839-1847.
41. Appleton KM, Woodside JV, Arveiler D, Haas B, Amouyel P, Montaye M i sur. A Role for Behaviour in the Relationships Between Depression and Hostility and Cardiovascular Disease Incidence, Mortality, and All-Cause Mortality: the Prime Study. *Ann Behav Med*. 2016;50:582-591.
42. Suzuki T, Shiga T, Omori H, Tatsumi F, Nishimura K, Hagiwara N. Depression and Outcomes in Japanese Outpatients With Cardiovascular Disease – A Prospective Observational Study. *Circ J*. 2016;80:2482-2488.
43. Ivanovs R, Kivite A, Ziedonis D, Mintale I, Vrublevska J, Rancans E. Association of depression and anxiety with cardiovascular co-morbidity in a primary care population in Latvia: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2018;18:328.
44. Song J, Koh TH, Park O, Kwon D, Kang S, Kwak K i sur. Association between depression and cardiovascular disease risk in general population of Korea: results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2016. *Ann Occup Environ Med*. 2019;31:e10.
45. Polanka B, Berntson J, Vraney E, Stewart J. Are Cardiovascular Risk Factors Stronger Predictors of Incident Cardiovascular Disease in U.S. Adults With Versus Without a History of Clinical Depression. *Ann Behav Med*. 2018;52(12):1036-1045.

46. Kwak HS, Park HO, Kim YO, Son JS, Kim CW, Lee JH i sur. The effect of shift work on high sensitivity C-reactive protein level among female workers. *Ann Occup Environ Med.* 2019;31:e5.
47. Sever S, Doherty P, Harrison AS, Golder S. To what extent is multi-morbidity associated with new onset depression in patients attending cardiac rehabilitation? *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19:256.
48. Kim JA, Choi S, Choi D, Park S. Pre-existing Depression among Newly Diagnosed Dyslipidemia Patients and Cardiovascular Disease risk. *Diabetes Metab J.* 2019;43:e55.
49. Jardim TV, Witham M, Abrahams-Gessel S, Gomez-Olive X, Tollman S, Berkam L i sur. Cardiovascular disease profile of the Oldest Old in rural South Africa: data from the HAALSI Study. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(11):2151-2157.
50. Gross A, Kaizer A, Ryder J, Fox C, Rudser K, Dengel D i sur. Relationship of Anxiety and Depression with Cardiovascular Health in Youth with Normal Weight to Severe Obesity. *J Pediatr.* 2018;199:85-91.
51. Hamieh N, Meneton P, Wiernik E, Limosin F, Zins M, Goldberg M i sur. Depression, treatable cardiovascular risk factors and incident cardiac events in the Gazel cohort. *Int J Cardiol.* 2018.
52. Zambrana R, Lopez L, Dinwiddie G, Ray R, Eaton C, Phillips L i sur. Association of Baseline Depressive Symptoms with Prevalent and Incident Pre.Hypertension and Hypertension in Postmenopausal Hispanic Women: Results from the Women's Health Initiative. *PLoS One,* 2016;11(4):e0152765.
53. Almas A, Moller J, Iqbal R, Forsell Y. Effect of neuroticism on risk of cardiovascular disease in depressed persons – a Swedish population-based cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17:185.
54. Johansson P, Westas M, Andersson G, Alehagen U, Brostrom A, Jaarsma T i sur. An Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy Program Adapted to Patients With Cardiovascular Disease and Depression: Randomized Controlled Trial. *JMIR Ment Health.* 2019;6(10):e14648.

55. Hoerster K, Campbell S, Dolan M, Stappenbeck C, Yard S, Simpson T i sur. PTSD is associated with poor health behavior and greater Body Mass Index through depression, increasing cardiovascular disease and diabetes risk among U.S.veterans. *Prev Med Rep.* 2019;15:100930.
56. Almuwaqqat Z, Jokhadar M, Norby F, Lutsey P, O'Neal W, Seyerle A i sur. Association of Antidepressant Medication Type With the Incidence of Cardiovascular Disease in the ARIC Study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(11):e012503.
57. Kozela M, Dorynska A, Misiowiec W, Bilelecki W, Kozakiewicz K, Tykarski A i sur. Do participants with depression receive more counseling on cardiovascular disease risk factor? The results of the WOBASZ II Study. *Kardiol Polska.* 2019.
58. Bahall M. Prevalence and associations of depression among patients with cardiac diseases in a public health institute in Trinidad and Tobago. *BMC Psychiatry.* 2019;19:4.
59. Almas A, Forsell Y, Millischer V, Moller J, Lavebratt C. Association of Catechol-O-methyltransferase (COMT Val<sup>158</sup> Met) with future risk of cardiovascular disease in depressed individuals – a Swedish population-based cohort study. *BMC Med Genet.* 2018;19:126.
60. Kouvari M, Panagiotakos D, Chrysohoou C, Notara V, Georgousopoulou E, Tousoulkis D i sur. Sex-discrete role of depressive symptomatology on 10-year first and recurrent cardiovascular disease incidence: results from ATTICA and GREECS prospective studies. *Hellenic J Cardiol.* 2019.
61. Cooper D, Trivedi R, Nelson K, Reiber G, Zonderman A, Evans M i sur. Sex Differences in Associations of Depressive Symptoms with Cardiovascular Risk Factors and Metabolic Syndrome among African Americans. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2013;2013:979185.
62. Rottenberg J, Yaroslavsky I, Carney R, Freedland K, George C, Bajaj I i sur. The Association between Major Depressive Disorder in Childhood and Risk Factors for Cardiovascular Disease in Adolescence. *Psychosom Med.* 2014;76(2):122-127.



63. Van Marwijk H, van der Kooy K, Stehouwer C, Beekman A, van Hout H. Depression increases the onset of cardiovascular disease over and above other determinants in older primary care patients, a cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:40.

## 8. SAŽETAK

**Ciljevi istraživanja:** Ciljevi ovog istraživanja bili su da se utvrdi postoji li povezanost između pojave depresije i povećanog kardiovaskularnog rizika, kao i to da li je kardiovaskularni rizik veći kod pacijenata oboljelih od depresije negoli u pacijenata koji boluju od urolitijaze.

**Ispitanici i metode:** Za potrebe ovog istraživanja podatci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije jedne ordinacije obiteljske medicine (OM) u Splitu. U istraživanje je uključeno ukupno 68 pacijenata, od kojih je 36 bilo s depresijom (intervencijska skupina) i 37 s urolitijazom (kontrolna skupina), kod kojih je u razdoblju između 2012. i 2017. godine prvi put dijagnosticirana jedna od ove dvije bolesti. Svakog pacijenta se pratilo jednak vremenski period (365 dana) od dijagnoze jedne od ove dvije bolesti. U slučaju nedostatne medicinske evidencije, težih akutnih i kroničnih bolesti te dijagnoze osnovne bolesti u razdoblju prije ili poslije promatranog perioda ispitanici nisu uključeni u istraživanje. Glavna mjera ishoda bila je stupanj kardiovaskularnog rizika na kraju ispitivanog razdoblja. Sporedne mjere ishoda bile su vrsta i broj lijekova za liječenje ispitivanih bolesti u zadnjih godinu dana od početka istraživanja, te broj posjeta ordinaciji OM zbog ispitivane (osnovne) bolesti i to: zbog pogoršanja osnovne bolesti ili zbog kontrole osnovne bolesti. Statistička analiza je rađena u statističkom programu STATISTICA 12.

**Rezultati:** U ovom istraživanju nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike za analizirane parametre (kolesterol, HDL, sistolički tlak, dijastolički tlak, liječenje tlaka, pušenje i dijabetes) između intervencijske i kontrolne skupine ni na početku ni na kraju istraživanja. U obje skupine su zabilježene promjene u razinama analiziranih parametara (kolesterol, HDL, sistolički i dijastolički tlak) nakon terapije, ali te promjene nisu bile statistički značajne. Testiranjem nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u razini kardiovaskularnog rizika između interventne i kontrolne skupine ( $Z=1,40$ ;  $p=0,161$ ). Dakle, pacijenti oboljeli od depresije nisu imali veći kardiovaskularni rizik u usporedbi sa pacijentima sa urolitijazom. Tokom trajanja ispitivanja zabilježen je porast razine kardiovaskularnog rizika, i ovaj porast je postigao statističku značajnost. U interventnoj skupini je zabilježen značajno veći broj posjeta liječniku i zbog pogoršanja bolesti ( $Z=2,29$ ;  $p=0,022$ ) i zbog kontrole ( $t=2,26$ ;  $p=0,022$ ) u usporedbi s kontrolnom skupinom. Kod interventne skupine najčešći propisan prvi lijek je bio Normabel, a kod kontrolne Buscol.

**Zaključci:** U našem istraživanju razina kardiovaskularnog rizika nije bila veća kod pacijenata oboljelih od depresije nego kod pacijenata s urolitijazom. Ove dvije ispitivane skupine imale su slične vrijednosti za sve ispitivane parametre, uključujući kolesterol, HDL, sistolički tlak, dijastolički tlak, liječenje tlaka, pušenje i dijabetes. Kod pacijenata s depresijom zabilježen je značajno veći broj posjeta liječniku zbog pogoršanja bolesti ili kontrole u odnosu na pacijente oboljele od urolitijaze.

## 9. SUMMARY

**Aims of the study:** The objectives of this study were to determine whether there is an association between depression and increased cardiovascular risk, and whether cardiovascular risk is higher in patients with depression than in patients with bladder stones.

**Subjects and Methods:** For the purposes of this research, data were collected from the medical records from the one family physician's office in Split. A total of 68 patients were included in the study, 36 of whom were depressed (intervention group) and 37 with urolithiasis (control group), who were first diagnosed with one of these two diseases between 2012 and 2017. Each patient was monitored for an equal period of time (365 days) from the diagnosis of one of these two diseases. In the case of insufficient medical records, a severe acute and chronic diseases and the diagnosis of the primary disease in the time before or after the monitored period, the respondents were not included in the study. The main outcome measure was the degree of cardiovascular risk at the end of the study period. The secondary outcome measures were the type and number of medicines used to treat the investigated diseases in the last year from the start of the study, and the number of visits to the family physician office for the examined (primary) disease, either due worsening of the underlying disease or due to the control of the primary disease. Statistical analysis was performed in the statistical program STATISTICA 12.

**Results:** In this study, there was no statistically significant difference for the analyzed parameters (cholesterol, HDL, systolic pressure, diastolic pressure, pressure treatment, smoking and diabetes) between the intervention and control groups either at the beginning or at the end of the study. Changes in the levels of the analyzed parameters (cholesterol, HDL, systolic and diastolic pressures) were observed in both groups after therapy, but these changes were not statistically significant. The analysis did not establish a statistically significant difference in the level of cardiovascular risk between the intervention and control groups ( $Z = 1,40$ ;  $p = 0,161$ ). Therefore, patients with depression had no higher cardiovascular risk compared with patients with urolithiasis. An increase in the level of cardiovascular risk was observed during the study, and this increase was statistically significant in both the intervention ( $Z = 5,00$ ;  $p < 0,001$ ) and in the control group ( $Z = 5,00$ ;  $p < 0,001$ ) during the study. There was a significantly higher number of visits to the physician in the intervention group, both due to worsening of the primary disease ( $Z = 2,29$ ;  $p = 0,022$ ) and due to control ( $t = 2,26$ ;  $p = 0,022$ ) compared to the control group. In

the intervention group, the most commonly prescribed first drug was Normabel, and in the control group it was a Buscol.

**Conclusions:** In our study, the level of cardiovascular risk was not higher in patients with depression than in patients with urolithiasis. These two test groups had similar values for all parameters tested, including cholesterol, HDL, systolic pressure, diastolic pressure, pressure treatment, smoking, and diabetes. In patients with depression, there was a significantly higher number of visits to the physician due to worsening of the disease or control compared to patients with urolithiasis.

## 10. ŽIVOTOPIS

Loriana Marović rođena je 04. travnja 1989. godine u Splitu.

Osnovnu školu Manuš u Splitu, pohađala je od 1996. do 2004. godine. Istodobno, pohađala je osnovnu baletnu školu Plesnog teatra Glazbene mladeži Split od 1996. godine do danas. Aktivno je trenirala ronjenje i brzinsko plivanje s monoplerajom i osvajala brojna državna odličja. Uz roditelje, oca profesionalnog ronioca-koraljara i majke instruktorece ronjenja, završila je instruktorski tečaj 2007. godine te sudjelovala u vođenju ronilačkog centra u Primoštenu i Komiži (obiteljski posao).

Srednju medicinsku školu u Splitu po zanimanju farmaceutskog tehničara upisala je 2004. godine. Nakon završene srednje škole 2008. godine odlučila je odraditi stručni staž farmaceutskog tehničara u privatnoj ljekarni Alagić u Splitu, te u srpnju 2010. Godine položila državni ispit. 2009. godine upisala je Farmaceutski fakultet u Sarajevu, te narednih 5. godina studirala. 2015. godine zatražila je premještanje na Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacije u Splitu, te školske godine 2015./2016. polagala 15 ispita razlike. Također, 11. listopada 2015. godine je postala majka prekrasne djevojčice Maris. Od ožujka do rujna 2019. godine odradila je stručno osposobljavanje u ljekarni Splitsko-dalmatinske županije, u ljekarničkoj jedinici Grad. Završni ispit stručnog osposobljavanja položila je 4. rujna 2019. godine, te 10. rujna 2019. godine postala ponovno majka malenog Bepa.