
Извештај

за проект

**Метаболни нарушувања
при примена на втора
генерација антипсихотици
и влијанието на полот
и начинот на исхрана**



ДЕКЕМВРИ 2021

**Катедра за психијатрија
и медицинска психологија**

Автор: Ненси Манушева



Главен истражувач,

Вонр. проф. д-р Ненси Манушева, Катедра за психијатрија и медицинска психологија

Соработници на проектот:

Проф. д-р Бранислав Стефановски, Катедра за психијатрија и медицинска психологија

Вонр. проф. д-р Снежана Марковиќ, ЈЗУ Универзитетска клиника за ендокринологија, дијабетес и метаболички нарушувања

Проф. д-р Марија Ралева, Катедра за психијатрија и медицинска психологија

Доц.д-р Зоја Бабинкостова, Катедра за психијатрија и медицинска психологија

Вонр. проф. д-р Славица Арсова Хаџи Ангелковска, Катедра за психијатрија и медицинска психологија

в.н.сор. д-р Кадри Хаџихамза, Катедра за психијатрија и медицинска психологија

н.сор. Андрوماхи Наумовска, Катедра за психијатрија и медицинска психологија

Објавени трудови:

-Manusheva N, Chabukovska E, Babinkostova Z, Markovikj S. Hyponatremia in olanzapine treated patient. Macedonian Journal of Anaesthesia 2021;5(2):78-83

-Manusheva N, et al. Metabolic disturbances during treatment with second generation antipsychotics. Archives of public health 2022; (in print)

МЕТАБОЛНИ НАРУШУВАЊА ПРИ ПРИМЕНА НА ВТОРА ГЕНЕРАЦИЈА НА АНТИПСИХОТИЦИ И ВЛИЈАНИЕТО НА ПОЛОТ И НАЧИНОТ НА ИСХРАНА

Извадок

Вовед:

Втората генерација на антипсихотици (second generation antipsychotics - SGA) иако подобро се поднесуваат од правата генерација може да предизвикаат несакани ефекти како што се пораст во телесна тежина, дислипидемии (холестеролемија, хипертриглицеридемија) како и засегната хомеостаза на гликозата. Цел на ова истражување е да се испитаат метаболните промени кај пациентите третирани со SGA.

Материјали и методи:

Ова беше проспективна студија на 50 пациенти третирани со SGA (olanzapine, clozapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole) на ЈЗУ Универзитетска клиника за психијатрија кои ги исполнуваа соодветните МКБ-10 критериуми. Беа следени следните параметри: анамнеза и преглед, ТА и пулс, висина, тежина, индекс на телесна маса (body mass index-BMI), Кратка скала за психијатриска проценка (BPRS), скала за глобален клинички впечаток (CGI), дозата на ординираниот SGA. Следните лабораториски тестови беа направени: гликемија на гладно, липиден статус, HDL, LDL, гликолизирани хемоглобин (HbA1C). Параметрите беа одредувани на почеток и после три месечен третман. Хлорпромазин еквивалентни дози на антипсихотиците се користени за ранг корелација.

Резултати:

Испитаниците во однос на критериумите на метаболен синдром беа: 64% со поголем обем на струк, 53,2% со пораст на систолен и/или дијастолен крвен притисок, 31,3% со BMI>30, а 39% со пораст на гликемија и намалени вредности на HDL кај 23,4%. Со исполнети три и повеќе критериуми беа 18% од испитаниците. Статистичката анализа на разликите во анализираните параметри покажа статистички сигнификантни разлики за CGI-S скорот ($p=0.00007$) и за дијастолниот притисок ($p=0.038$). Добиена е корелација на еквивалентните дози на SGA со BMI ($r=-0,637$).

Дискусија:

Истражувањето ја потврди присутноста на метаболни нарушувања кај пациентите третирани со SGA. Постојат статистички значајни разлики во дијастолниот крвен притисок, CGI скорот и полови разлики во телесна тежина и нивото на триглицериди. Утврдена е негативна корелација со BMI.

Заклучок:

Ова истражување покажа дека пациентите третирани со SGA треба постојано да бидат постојано следени за време на нивното лекување во однос на параметрите на метаболен синдром, особено BMI.

Клучни зборови: Метаболен синдром; Обезитност; Втора генерација на антипсихотици; Психијатриски растројства; Пол; Стил на живот.

Истражувањето е финансирано со средства за поддржани проекти од Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Северна Македонија, одобрено од Етичката комисија на Медицински факултет со број 03-2134/8 во 2018.

Авторот нема никаков конфликт на интерес.

METABOLIC DISORDERS DURING TREATMENT WITH SECOND GENERATION ANTIPSYCHOTICS AND THE INFLUENCE OF GENDER AND NUTRITION

Abstract

Introduction:

Second generation antipsychotics (SGA) although better tolerated than the first generation can cause side effects through weight gain, dyslipidemias (cholesterolemia, hypertriglyceridemia) as well as affected glucose homeostasis. The aim of this study was to investigate metabolic changes in patients treated with SGA.

Materials and methods:

This was a prospective study of 50 patients treated with SGA (olanzapine, clozapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole) at the PHI University Clinic of Psychiatry who met the relevant ICD-10 criteria. The following parameters were monitored: history and clinical examination, blood pressure and pulse, height, weight, body mass index (BMI), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Clinical Global Impression Scale (CGI-S), dose of prescribed SGA. Laboratory tests performed were: fasting glycemia, lipid status, HDL, LDL, glycosylated hemoglobin (HgA1C). The parameters were obtained at the beginning and after three months of treatment. Chlorpromazine equivalent doses of antipsychotics were used for rank correlation analysis.

Results:

At the beginning in terms of the criteria of metabolic syndrome 64% of the subjects were with a larger waist circumference, 53.2% with an increase in systolic and/or diastolic blood pressure, 31.3% with a BMI > 30, and 39% with an increase in glycaemia and reduced HDL values at 23.4%. Also, 18% of the respondents met three or more criteria. Statistical analysis of the differences in the analyzed parameters showed statistically significant differences for the CGI-S score ($p = 0.00007$) and for the diastolic pressure ($p = 0.038$). Negative correlation of equivalent doses of SGA with BMI ($r = -0.637$) was obtained.

Discussion:

The study confirmed presence of metabolic disorders in patients treated with SGA. There were statistically significant differences in diastolic blood pressure, CGI scores and gender differences in weight and triglyceride levels. Correlation with BMI has been established.

Conclusion:

This study showed that patients treated with second-generation antipsychotics should be continuously monitored during their treatment for the parameters of the metabolic syndrome, particularly BMI.

Keywords: Metabolic syndrome; Obesity; Second Generation Antipsychotics; Psychiatric disorders; Gender; Lifestyle

Funding: Faculty of Medicine, University "Ss. Cyril and Methodius" Skopje, Republic of North Macedonia, approved by the Ethical Committee-number 03-2134/8 in 2018.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

МЕТАБОЛНИ НАРУШУВАЊА ПРИ ПРИМЕНА НА ВТОРА ГЕНЕРАЦИЈА НА АНТИПСИХОТИЦИ И ВЛИЈАНИЕТО НА ПОЛОТ И НАЧИНОТ НА ИСХРАНА

ВОВЕД

Во терапија на различни психијатриски нарушувања и состојби, особено психотичните растројства, се користат различни антипсихотици, кои може значително да се разликуваат во нивната ефикасност и профилите на несакани ефекти. Разликите во ефикасноста, но и во појавата на несакани ефекти зависат од механизмот на дејство врз различните невротрансмитерски системи и рецептори. [Huhn M, et al., 2019]. Втората генерација на антипсихотици (second generation antipsychotics-SGA) се создадени со цел намалување на појавата на екстрапирамидна симптоматологија (ЕПС) за разлика од првата генерација антипсихотици, кои се нарекуваат невролептици токму поради ова својство. Но, и новите антипсихотици предизвикуваат несакани ефекти, кои доведуваат до пораст на телесна тежина (obesitas), дислипидемии (холестеролемија, хипертриглицеридемија), како и засегната хомеостаза на гликозата во смисла на хипергликемија, резистентност на инсулин и појава на дијабетес мелитус тип 2. Разлика во ефектот врз метаболичните функции кај пациенти третирани со SGA е прикажана во мета-анализата објавена во 2020 година [Pillinger T, et al., 2020]

Употребата на антипсихотици насекаде во светот е со голем пораст во последните 15 години. Во САД за периодот од 1997-2007 година се зголемил бројот на корисници од 2,2 на 3,9 милиони лица, а кај педијатриската популација за 60% во периодот од 2002-2007 година. [Shulman M, et al., 2014] Се смета дека ова се должи на подобрен профил со намалени екстрапирамидни симптоми, употребата како адјувантна терапија кај афективните растројства и подобрената прифатеност од страна на пациентите. Мета-анализата потврдила преваленца на метаболен синдром и кај акутните форми, но и кај хроничните форми на шизофренија, независно од антипсихотици и тој процент изнесувал околу 32%. Но, со студии на пресек е утврдено дека преваленцата на MetS кај болните кои се третирани со AP изнесувал 45-50% со соодветно висок ризик за КВБ. [Shulman M, et al., 2014]

Според некои автори дури 50% од пациентите на SGA ги исполнуваат критериумите на метаболен синдром, а со тоа е зголемен и ризикот од кардиоваскуларни болести. Метаболичниот синдром често не се дијагностицира кај психијатриските пациенти, а се влошува со примената на SGA, освен кај арипипразол и зипрасидон (кој не е достапен во нашата земја). Според Луи и сор. [Lui et al, 2016] само 2,4 % од пациентите биле евалуирани во однос на метаболен синдром, додека од нив 34,5% ги исполнувале критериумите за оваа состојба. Според CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) утврдени се специфични полови разлики во однос на метаболичниот ризик кај жените [Lieberman JA, et al., 2005].

Се почесто SGA се употребуваат и во индикационото подрачје, во смисла на третман на психотични депресии, кај неадекватните структури на личност, како и други состојби кои се рефрактерни на терапија (растројство во исхранување, опсесивно-компулсивен синдром и др.) [Rojo et al. 2015]

Метаболен синдром (MetC) по дефиниција не е болест, туку кластер на индивидуални метаболни ризик фактори кои вклучуваат абдоминална обезитност, хипергликемија, хипертриглицеридемија, хипертензија и ниски вредности на HDL (high-density lipoprotein) холестерол. [Huang, 2009] Важно е да се препознае рано бидејќи се поврзува со појава на инсулинска резистентност, а сите овие фактори се поврзуваат со зголемен ризик за дијабетес мелитус тип 2, кардиоваскуларни болести (КВБ) и/или цереброваскуларни инциденти (ЦВИ)

Постојат многу дефиниции на метаболен синдром, но најчесто користени се четири. Во 1998 година СЗО прва опишала дефиниција во која инсулинската резистентност (изразена како засегната гликемија на гладно или орален гликоза тест на толерантност -ОГТТ) која е апсолутно неопходна за дијагноза сметајќи ја централна во патофизиологијата на овој синдром. Во 1999 година Европската група за проучување на инсулинска резистентност (European Group for the Study of Insulin Resistance-EGIR) која исто ја нагласува инсулинската резистентност дефинирана како инсулинска вредност на гладно повисока од 75 перцентили, но вели дека се потребни уште два дополнителни критериуми избрани од обезитност, хипертензија или дислипидемија, а критериуми за обезитност биле симплифицирани само на обем на струк, за разлика од СЗО која барала сооднос на обем на струк и колкови или BMI. Во 2001 година Националниот едукативен програм за холестерол (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III - NCEP ATP III) осмислил дефиниција, која потоа е ажурирана заедно со Американската асоцијација за срце и националниот институт за бели дробови и крв (American Heart Association and the National Heart Lung and Blood Institute) [Huang PL, 2009; Grundy SM, et al., 2004] Според нив, метаболен синдром е присутен ако се исполнети 3 или повеќе од следните 5 критериуми: обем на струк над 40 инчи кај маж или 35 инчи кај жена, крвен притисок повисок од 130/85 mmHg, ниво на триглицериди на гладно над 150 mg/dl, HDL холестерол на гладно пониско од 40mg/dl (маж) или 50mg/dl (жена) или гликемија на гладно над 100 mg/dl. Таа е најчесто користена дефиниција за метаболен синдром бидејќи ги опфаќа клучните особини на хипергликемија/инсулинска резистенција, висцералната обезитност, атерогената дислипидемија и хипертензијата. Се користат и мерења, лабораториски тестови кои се достапни за лекарите што ја олеснува клиничката, но и епидемиолошката применливост, а од друга страна е едноставна и лесна за запамтување. При тоа, дефиницијата не ја вградува во себе претпоставката за основната причина за MetC, без разлика дали е инсулинска резистентност или дебелина. Во 2005 година Интернационалната фондација за дијабетес (International Diabetes Foundation - IDF) објавила критериуми за метаболен синдром [Alberti KG, et al., 2006] која иако ги вклучува истите општи критериуми како другите дефиниции, бара обезитноста да биде присутна, а не е неопходна инсулинската резистентност. Иако обезитноста е препознаена како важен фактор, сепак се замерува на IDF дефиницијата бидејќи акцентот е на обезитноста, а не на инсулинската резистентност, која се однесува на патофизиологијата. (Reaven GM., 2006; Huang PL., 2009]

Обезитноста носи сигнификантен негативен ефект врз здравјето, најчесто поради пораст на вкупниот холестерол, LDL (low density lipoprotein) холестерол, крвниот притисок и нарушениот метаболизам на гликозата. Критериумот за обезитност е симплифициран со мерење на обем на струк, или однос на обем на струк/колк или индекс на телесна маса (Body Mass Index – BMI). Обезитноста бележи пораст насекаде во светот и добива епидемски пропорции особено во Западните земји, бидејќи околу 20-25% од возрасните имаат BMI ≥ 30 kg/m². Според Интернационалната федерација за дијабетес (The International Diabetes Federation - IDF) се проценува дека околу 25% од светската популација има метаболен синдром. Обезитноста и атерогената дислипидемија (HDL-

high density lipoproteins дефицитот и високите триглицериди), високиот притисок и гликемија се главните критериуми на метаболниот синдром поддржани од IDF, СЗО и Националниот едукативен програм за холестерол (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, односно NCEP ATP III). Но, во последно време се прават обиди да се одредат предиктори како додаток на претходно наведените критериуми, а еден од тие предиктори се антропометриските со мерења на димензии на телото и нивниот меѓусебен однос, во кои спаѓаат BMI, обем на струк, сооднос на обем на струк и колкови и сл. [Pouragha H, et al. 2021]

Обезитноста е поврзана со специфични одлики на поедини популации или етникуми кои имаат различни норми за телесна тежина или обем на струк поради нивната различна телесна конституција, а со тоа и разликите во поврзаност до ризик од ДМтип 2 или КВБ во различните националности. Според критериумите кои водат сметка за разликите во популациите според Европските критериуми на IDF (Europid) односно Медитерански тип на кој припаѓаме ние, утврдени се следните вредности за критериуми на метаболен синдром: обем на струк за мажи ≥ 94 cm за мажи, а ≥ 80 cm за жени; триглицериди $\geq 1,7$ mmol/L; HDL холестерол за мажи $<1,03$ mmol/L, а за жени $<1,29$ mmol/L; покачен систолен притисок ≥ 130 mmHg и покачен дијастолен притисок ≥ 85 mmHg, како и зголемени вредности на гликемија $\geq 5,6$ mmol/L. [Wang HH, et al., 2020] Освен тоа, потребно е да се опишат и категориите според индексот на телесна маса, како што се потхранетост со BMI $\leq 18,5$; нормална телесна тежина со BMI од 18,5-24,9; прекумерна телесна тежина ако е BMI=25-29,9 и обезитни со BMI ≥ 30 . [Weir CB, & Jan A., 2021]

Известувањата пак за преваленцата на метаболниот синдром варираат во зависност од тоа која дефиниција се користи, полот, возраста, социо-економскиот статус, етничката припадност, како и испитуваната популација. Често се испитувани преваленцата во однос на тоа да бидат исполнети три, четири или пет компоненти на метаболен синдром и во однос на најпревалентните комбинации – на пораст на триглицериди, крвен притисок и гликемија, и во трудот од Кореа се опишани како почести кај мажите (30,8%) во однос на жените каде биле застапени кај 14,5% од испитаниците. [Lee S, et al., 2016] Се смета дека метаболниот синдром се јавува поради седентарниот стил на живеење во модерниот свет. Затоа се воведуваат предиктори на метаболен синдром преку антропометриски мерења и анализа на биоелектрични мерења (Bio-Electrical Impedance Analysis - BIA test values) кои припаѓаат на поновите технологии. [Pouragha H, et al., 2021]

Она што е воочливо е дека во последните 30 години преваленцата на обезитност е двојно зголемена, има високи вредности и се смета дека засегнува околу 20-30% од општата популација и се зголемува различно со возраста во однос на полот, кај мажите е почеста под 50 годишна возраст, додека кај жените над 50 годишна возраст. Гликозната хомеостаза различно е регулирана кај мажите во однос на жените, особено кога станува збор за обезитност, метаболен синдром и преваленца на дијабетес мелитус тип 2, што се поврдува во епидемиолошки студии. [Mauvais-Jarvis F., 2017; Mauvais-Jarvis F., 2018] Според бројни мета-анализи потврдено е дека КВ ризик од метаболниот синдром е почест кај жените во однос на мажите, што се објаснува со липидниот профил, хормоналниот статус и централна адипозност. [Santilli F, et al., 2017] Се смета дека порастот кај жените се должи на генетски и биолошки промени во хормоналниот статус поради менопаузата. Преваленца на метаболен синдром била присутна кај жените во 29%, а кај мажите кај 23%. Кај жените биле почесто присутни: пораст во БМИ, понизок ХДЛ холестерол, хипергликемија и поголем обем на струк. Според овие автори постојат

полово специфични разлики во различниот придонес на метаболните компоненти, кои допринесуваат за развој на инсулин резистентност. Освен тоа, важноста на метаболниот синдром лежи во тоа дека го зголемува ризикот од кардиоваскуларна болест за два пати, а за дијабетес мелитус три пати. [Beigh SH, & Jain S., 2012] Бидејќи е утврдено дека жените носат специфичен ризик, се нагласува и потребата да се работи соодветно на превенција на истиот. [Appelman Y, et al., 2015]

Секако дека со пол поврзаните разлики се и социолошки и културолошки условени во однос на навиките за исхрана и психосоцијалните фактори [Pucci G, et al., 2017]. Се смета дека постојат полови разлики во метаболниот синдром и во однос на различните земји, па така во едно истражување во Германија кај дури 40% од возрасната популација е дијагностициран тип 2 дијабетес, кој почесто бил недијагностициран кај мажите. Во однос на акумулација на липиди се следела половина разлика во тоа дека централна обезитност (или андрогена) имале мажите и постменопаузалните жени, додека пременопаузалните жени почесто имале периферна обезитност со субкутана акумулација на масти. [Regitz-Zagrosek V, et al., 2006; Novak M, et al., 2013] Поради овие причини оваа состојба е препознаена како водечка причина за метаболниот синдром во 21. век, и тоа не само во САД и Европа туку и во Азија. [Wang HH, et al., 2020] Во студијата спроведена во Кина преваленцата била околу 22%, но метаболниот синдром растел со возраста кај жените, а пореметување на триглицеридите било пратено со повисок БМИ, повисоко образование и непушачи [Jiang B, et al., 2018] Некои студии го нагласуваат влијанието врз појавата на ДМ тип 2 кај жените, па се препорачува редовно мерење на крвниот притисок, телесната тежина и менаџирање на промените во липидниот статус особено кај повозрасните жени. [Juutilainen A, et al., 2004; Zhang H, et al., 2019]

Овој метаболен синдром често не се дијагностицира кај психијатриските пациенти, бидејќи според некои автори само 2,4% од пациентите биле евалуирани, а од нив 34,5% ги исполнувале критериумите за оваа состојба. Според САТИЕ (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) утврдени се специфични полови разлики во однос на метаболниот ризик кај жените. Се смета дека кај шизофренијата, особено кај женската популација обезитноста би имала и повисоки вредности, додека кај БАР би била со 50% пораст во инциденцијата. Бројни епидемиолошки студии наведуваат дека лицата со афективни растројства и шизофренија имаат зголемен релативен ризик за морталитет кој е 1,5-3,3 пати повисок од општата популација, кој може да се припише на кардиоваскуларни болести или цереброваскуларни инциденти. Се смета дека тоа може да се должи на слабата исхрана или намалена физичка активност, пушење или разни облици на алкохолизам и други зависности, но и други високо-ризични однесувања за здравјето (разни инфекции и сл). Особен ризик носи и самиот третман за себе, односно медикаментите кои се употребуваат. [Sharif Z., 2008]

Биполарното афективно растројство и шизофренијата се ендогени ментални растројства со заеднички клинички карактеристики, како психотични или афективни симптоми, понекогаш и когнитивни симптоми, но и заеднички генетски ризици за обезитност, ДМ и КВБ, и затоа се смета дека имаат 15-20 години пократок животен век споредено со општата популација. Освен тоа во терапијата се употребуваат антипсихотици кои лекови освен очекуваниот тераписки ефект, носат со себе одредени ризици во смисла на несакани ефекти. Особено втората генерација на антипсихотици кои влијаат на општото здравје во смисла на појавување на метаболни промени. [Jahr Vedal TS, et al., 2019]

Но, ризикот од појава на метаболни нарушувања може да се редуцира со соодветна психоедукација на пациентите во смисла на хигиено-диететски режим и правилна исхрана, како и совет за психофизичка активност. [Wang HH, et al., 2020]

ЦЕЛ НА ИСПИТУВАЊЕТО

Со оглед на фактот дека досега се правени истражувања само на метаболниот синдром кај пациенти со шизофренија, а втората генерација на антипсихотици се употребуваат и вон ова индикационо подрачје, а исто така и утврдениот поголем ризик кај жени, цел на овој научно-истражувачки проект е да се утврдат метаболните промени според дијагностички категории, полови разлики, ординираната доза и времетраење, како и улогата на психоедукацијата во превенирање на појавата на метаболниот синдром кај третираните пациенти.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

Ова клиничко испитување е проспективна студија (follow-up) на 50 пациенти третирани со SGA (risperidone, olanzapine, clozapine, quetiapine, aripiprazole) за период од 6 месеци, кои ги исполнуваат МКБ 10 критериумите за:

-шизофрени растројства, шизоафективни растројства, акутни психотични растројства, перзистентни налудничави растројства (F20-F29)

-афективни растројства: манични/хипоманични состојби, депресија со психотични симптоми и рефрактерна на терапија (F30-F34)

-неадекватна структура на личност, двојна дијагноза, растројства во исхрана и спиење (F60, F11- F19, F42, F51) и др.

Критериуми за влучување: пациенти на возраст од 18-65 години, пациенти кои ги исполнуваат критериумите за претходно наведените растројства и кои ќе дадат согласност

Критериуми за исклучување: не е дадена согласност, дијагностициран ДМ тип 2 пред примена на SGA, бременост и доење.

Со клиничко интервју се добиени демографските податоци (пол, возраст, вработен/невработен, брачна состојба, пушач, и др), анамнезата за сегашната состојба и дијагностицираното растројство, минатите болести, како и фамилијарна анамнеза за дијабетес мелитус. Потоа се одвиваше психијатриска проценка и се употребуваа клиничката скали: Кратка скала за психијатриска проценка (Brief Psychiatric Rating Scale - BPRS) и Скалата за општа глобална импресија за изразеност на симптомите (Clinical Global Impression – Severity) [Timotijević I, & Paunović VR., 2003]. Според препораките на Европското здружение за психијатрија од 2009 година [De Hert M, et al., 2009] се водеше сметка за соматската состојба преку витални знаци: ТА и пулс, телесна тежина и висина, од кои се одредуваше индексот на телесна маса (Body Mass Index – BMI), и мерење на обем на струк и колкови. За одредување на BMI беа употребени линкови на Националниот Институт за Здравје во Англија: [Body Mass Index Table 1 \(nih.gov\)](http://www.nih.gov) и [BMI calculator | Check your BMI - NHS | Please fill in your details \(www.nhs.uk\)](http://www.nhs.uk) – [пристапено

на 30.8.2021]. За одредување на категоријата според BMI се воведме од препораките, па според нив: потхранети лица се со $BMI \leq 18,5$; со нормална тежина се лица со BMI од 18,5-24,9; со прекумерна телесна тежина се со BMI од 25-29,9; додека обездитни се со $BMI \geq 30$. [Weir CB, & Jan A., 2021] Секој пациент добиваше информација за ризикот од појава на метаболен синдром и препорака за хигиено-диететски режим според СЗО, достапни на сајтот на нашето Министерство на здравство¹ и Институтот за јавно здравје².

Беа направени и лабораториски анализи: гликемија на гладно, липиден статус (триглицериди и холестерол, HDL, LDL), гликолизан хемоглобин (HbA1c) кои се реализирани пред започнување на терапија, по три месеци и по 6 месеци. За одредување на вредностите на гликолизан хемоглобин беше користен и калкулатор достапен на линкот www.omnicalculator.com/health/hemoglobin-a1c (пристапено на 3.9.2021).

Исто така, SGA се хетерогена група и се класифицираат според механизмот на дејство на MARTA (multi-acting receptor-targeted antipsychotics) во која група спаѓаат: olanzapine, clozapine, quetiapine, serotonin-dopamine antagonists (SDA) во која спаѓа risperidone, а aripiprazole е парцијален допамински рецептор агонист. [Horacek J, et al., 2006] Бидејќи во студијата се опфатени пет SGA, направена е конверзија во хлорпромазин еквивалентни дози (chlorpromazine е конвенционален антипсихотик кој што служи како база за споредба) [Leucht S, et al., 2016] [Woods SW., 2003] како и повеќе линкови за конверзија на дози на антипсихотици.^{3, 4}

Податоците беа статистички анализирани со соодветни статистички методи. Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS 23,0. Shapiro Wilk's test беше користен за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците.

Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности, медијална вредност и интерквартилен ранг.

За компарирање на анализираниите варијабли пред почеток на терапија и 3 месеци потоа беа користени Student t-test for dependent samples и Wilcoxon matched pairs test, додека за компарирање на варијаблите во однос по пол, беа користени Chi-square test, Student t-test for independent samples и Mann-Whitney test.

Корелацијата на еквивалентната доза со одредени варијабли беше анализирана со Pearson-ов коефициент на линеарна корелација и Spearman-ов коефициент на ранг корелација.

Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

Податоците од интерес се прикажани табеларно и графички.

¹ <http://zdravstvo.gov.mk/vodich-za-ishrana/?cn-reloaded=1>

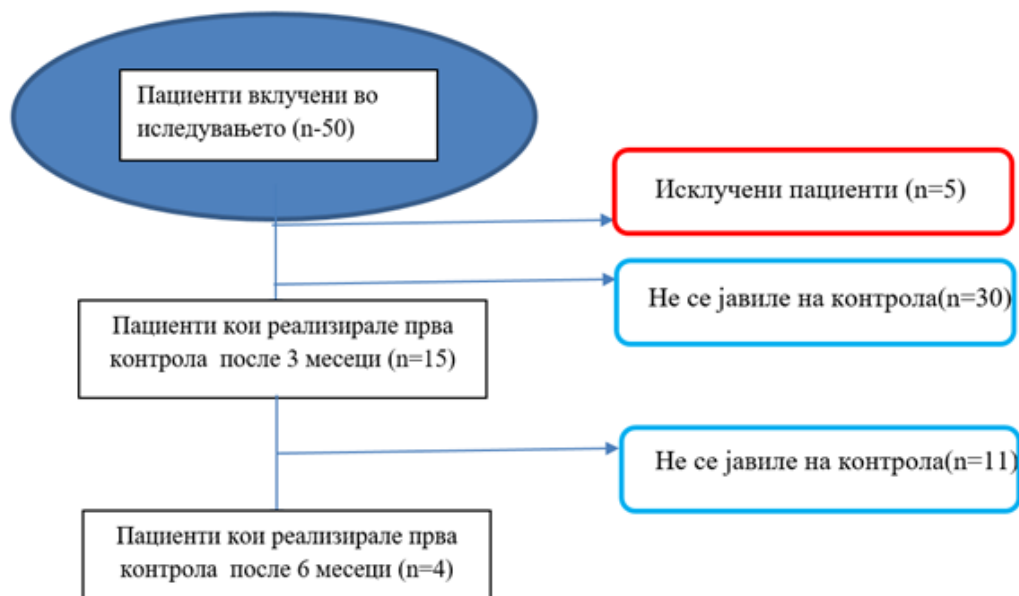
² <http://iph.mk/wp-content/uploads/2014/09/Flaer-preporaki-za-zdrava-ishrana-na-vozasno-naselenie-makedonski.pdf>

³ https://psychopharmacopeia.com/antipsychotic_conversion.php [пристапено на 25.3.2021]

⁴ <https://cpnp.org/guideline/essentials/antipsychotic-dose-equivalents> [пристапено на 25.3.2021]

РЕЗУЛТАТИ

Во досегашниот тек од испитувањето досега се вклучени 50 испитаници кои ги исполнуваат критериумите за вклучување. Од нив уште во почетокот поради актуелната симптоматологија и потребата од корекција на третманот или поради соматска состојба беа исклучени 5 испитаници (еден пациент е преместен во друга установа за третман, еден пациент имаше високи вредности на гликемија, еден пациент е поставен на депо препарат кој не е опфатен во испражувањето, еден пациент е дијагностициран со психоорганичен синдром, а еден пациент разви компликација од метаболна природа која е опишана како студија на случај [Manusheva N, et al.,2021]. Од преостанатите 45 пациенти, на првата контрола после 3 месеци проследени се само 15 пациенти кај кои се добиени соодветни параметри за анализа и компарација. Од овие пациенти на втората контрола после 6 месеци добиени се резултати само од 4 пациенти. Приказ на овие податоци е даден на слика 1.



Слика 1. Дијаграм на вклучени пациенти

Овие податоци се резултат на прогласената пандемија со Ковид која го оневозможуваше следењето на пациентите, поради причини кои се однесуваат и на самите пациенти, но и на специјалистите истражувачи вклучени во оваа студија кои поради објективни причини беа ангажирани во третман на друга болест. Целосната организација на здравствениот систем претрпе коренити промени и контролите се одвиваа претежно телепсихијатриски, а самите лабораториски анализи беа сведени на минимум и на она што е нужно неопходно. Она што е резултат на психичките фактори кои се однесуваат на пациентите како учесници во ова истражување секако беше одраз на актуелната состојба, која имаше свој одраз и врз менталното здравје и во општата популација, а секако дека беше поизразено кај пациентите испитувани во оваа студија. Нивното учество беше оневозможено, како поради претходно набројаните објективни фактори, така и поради нивниот страв да се појават за испитување, а особено што голем период имаше и карантин кој го оневозможуваше непреченото движење. Стравот од контаминација со вирусот особено при појава во здравствена установа придонесе за овој

мал одзив на пациентите и неможноста за редовно следење на параметрите. Од друга страна пак треба да се нагласи и податокот од бројни студии дека лицата со психијатриски растројства не се придржуваат на протоколите за истражување и не се јавуваат на закажаните контроли.

Од добиените параметри може да ги приложиме демографските показатели кои се прикажани на табела 1. Во истражувањето беа вклучени 50 испитаници, на возраст од 18 до 63 години, со просечна возраст од 37.4 ± 12.5 години. Половата структура на испитаниците ја сочинуваа 48% (24) пациенти од машки пол и 52% (26) пациенти од женски пол.

Табела 1. Приказ на испитаниците според демографски карактеристики

Параметар	Број N (проценти %)
<i>Пол</i>	
Маж	24 (48)
Жени	26 (52)
<i>Возраст</i>	
mean \pm SD	37.44 ± 12.5
min – max	18 – 63
<i>Брачна состојба</i>	
- во брак	16 (32)
- разведен/а	6 (12)
- неженет/немажена	27 (54)
- нема податок	1 (2)
<i>Работен однос</i>	
- невработен	29 (58)
- вработен	19 (38)
- пензионер	2 (4)
<i>Пушач</i>	
- да	23 (46)
- не	27 (54)
<i>Претходно на терапија</i>	
- да	22 (44)
- не	28 (56)
<i>Семејна анамнеза за ДМ</i>	
- да	8 (16)
- не	42 (84)

На табела 2 се прикажани пациентите според дијагнозите, и во приказот се опфатени акутни психози (F23), хронични психози (F20, F21, F22, F25), афективни растројства (F30, F31, F32, F33, F34) и други растројства (F41, F42, F45, F51).

Табела 2 . Приказ на пациентите по дијагнози

Дијагноза	N (%)
Акутни психози (АП)	18 (36)
Хронични психози (ХП)	17 (34)
Афективни растројства (АР)	11 (22)
Други дијагнози (ДР)	4 (8)

Во табела 3 прикажана е дистрибуцијата на испитаниците во однос на типот на ординираната терапија.

Табела 3. Приказ на употребените антипсихотици од втора генерација

Лек	Почеток N (%)	mean ± SD	Втора посета N (%)	mean ± SD
Aripiprazole	11 (22)	22,50±36,20	6 (12)	16,67±6,83
Clozapine	2 (4)			
Quetiapine	4 (8)	75,00±35,36	3 (6)	56,25±12,5
Risperidone	17 (34)	3,19±1,33	4 (8)	4,25±0,96
Olanzapine	16 (32)	9,71±5,15	2 (4)	

На табела 4 се прикажани податоците за тоа колку критериуми од метаболниот синдром биле присутни на почетокот на испитувањето. На оваа табела може да се воочи дека од вкупниот број на испитаници, 64% се оние кои имаат поголем обем на струк според критериумите за популација на Медитеранот или според ЕУРОИД [Wang НН, 2020], од кои 14 испитаници од машки пол, и кај 18 женски испитаници.

Табела 4. Присутни критериуми на метаболен синдром кај испитаниците

Критериум	N	%
Обем на струк	50	100
Мажи ≥ 94cm	14	28
Жени ≥ 90cm	18	36
Крвен притисок	47	100
Систолен >130mmHg	7	14,9
Дијастолен >85mmHg	18	38,3
ВМІ	48	100
25-29,9	13	27,1
≥ 30	15	31,3
Гликемија	46	100
На гладно ≥ 5,6 mmol/L	18	39,1
HDL	30	100
Мажи <1,03 mmol/L	2	6,7
Жени <1,29 mmol/L	5	16,7

И во критериумот на пораст на крвниот притисок, кај 53,2% од испитаниците тој е со повисоки вредности, а процентот е повисок кај дијастолниот притисок. И во однос на индексот на телесна маса (BMI) од вкупниот број испитаници со вредности поголеми од 30 (обезитни) беа 29,2% од испитаниците, но и процентот на лица кои биле со ТТ над просекот (прекумерна телесна тежина) беа 27,1% од испитаниците. Гликемијата на гладно беше над препорачаниот просек кај 18 лица или (39,1%) имале пораст. Параметарот со пониски вредности на HDL бил присутен кај 23,4% од испитаниците нешто повисок процентот кај жените.

Во однос на присутни критериуми на метаболен синдром може да се види на табела 5, дека 18% уште при првата посета имале 3 и повеќе исполнети критериуми за дијагноза на метаболен синдром кој би требал да се дијагностицира и да се превенира понатамошна прогресија.

Табела 5. Број на исполнети критериуми на метаболен синдром кај испитаниците

Исполнети критериуми	Број (%)
≤ 1	30 (60)
2	11 (22)
3	8 (16)
4	1 (2)

Во однос на BMI и категоризацијата на лицата според критериумите може да се воочи дека двајца пациенти биле потхранети, 18 пациенти (%) биле со нормална телесна тежина (ТТ), 13 пациенти биле со прекумерна ТТ, а 15 пациенти биле со обезност. Кај два пациенти не се мерени телесната тежина и висина и не е добиен BMI. Притоа за одредување на индекс на телесна маса (BMI) се служевме со калкулатор достапен на линк на националниот сервис на Англија (National Health Service) на кој може да се одреди во мерни единици во метрички систем (kg/m²) [[BMI calculator](#) | [Check your BMI - NHS](#) | [Please fill in your details \(www.nhs.uk\)](#) пристапено на 30.8.2021]

Табела 6. Приказ на испитаниците според вредности на BMI

BMI категорија	Број (%)
Потхранети (BMI ≤ 18,5)	2 (4,17)
Нормална ТТ (BMI=18,5-24,9)	18 (37,5)
Прекумерна ТТ (BMI =25-29,9)	13 (27,08)
Обезитност (BMI ≥ 30)	15 (31,25)

На следната табела е прикажана разликата во параметрите на метаболниот синдром во однос на полот, и како што може да се воочи статистички сигнификантна разлика постои само во однос на телесната тежина и нивото на триглицериди, кои се со повисоки вредности кај машкиот пол, но исто така може да се забележи дека кај ТТ има и поголеми варијации (изразени преку стандардна варијација).

Табела 7. Разлики во параметри на метаболен синдром според пол

Карактеристика	Мажи	Жени	p-level
Број (N)	22	26	
Возраст (mean ± SD)	39.92 ± 14.1	35.15 ± 10.5	t=1.4 p=0.18
Телесна тежина- kg (mean ± SD)	87.74 ± 25.9	72.02 ± 16.2	t=2.6 *p=0.014
BMI (mean ± SD)	28.09 ± 7.99	26.26 ± 5.7	t=0.92 p=0.36
Гликемија на гладно	6.37 ± 3.5	5.45 ± 1.4	Z=1.01 p=0.31
HgA1C	6.46 ± 3.6	5.71 ± 0.6	Z=0.15 p=0.88
Триглицериди	1.61 ± 0.9	1.05 ± 0.5	Z=2.3 *p=0.023
Холестерол (вкупен)	4.59 ± 1.1	4.63 ± 1.04	t=0.38 p=0.71
Обем на струк n (%) нормален	8 (30.77)	9 (40.91)	X ² =0.53 p=0.46
Зголемен	18 (69.23)	13 (59.09)	
BPRS	33.41 ± 9.6	33.08 ± 11.4	t=0.11 p=0.91
CGI-S	4.45 ± 0.6	4.61 ± 0.7	t=0.81 p=0.42

t(Student t-test), Z(Mann-Whitney test)
X² (Chi-square test)

*p<0.05

За понатамошна статистична анализа беа користени само вредностите на почетокот на иследувањето и првата контрола после 3 месеци, бидејќи на втората контрола после шест месеци беа достапни податоци само за четири пациенти што ја оневозможуваше понатамошната статистичка обработка и споредба на податоците. На табела 8 се презентирани просечните вредности на анализираните параметри регистрирани пред почетокот на давање на терапија и 3 месеци потоа.

Табела 8. Приказ на испитувани параметри меѓу две посети

Параметри	Почеток		Втора посета	
	N	mean ± SD	N	mean ± SD
BMI	48	27.1 ± 6.8	14	31.8 ± 8.5
Гликемија (гладно)	46	5.9 ± 2.6	11	5.6 ± 0.4
Вкупен холестерол	45	4.6 ± 1.04	10	4.9 ± 0.8
Триглицериди (TG)	45	1.3 ± 0.8	10	1.4 ± 0.6
HDL	30	1.7 ± 0.6	7	1.6 ± 0.3
LDL	25	2.6 ± 0.9	7	2.5 ± 0.9
HgA1C	40	6.0 ± 2.3	6	4.9 ± 2.4
ТА /систолен	47	123.3 ± 15.4	9	116.7 ± 10.0

ТА /дијастолен	46	89.2 ± 12.2	9	79.7 ± 6.4
BPRS	48	33.3 ± 10.5	17	38.9 ± 32.5
CGI-S	48	4.5 ± 0.7	12	3.75 ± 0.6

За да се утврдат разликите во анализираните параметри на метаболен синдром кои беа достапни за споредба после 3 месечен третман земени се само резултатите на популација од 14 испитаници. Резултатите од статистичката анализа за тестираните разлики во анализираните параметри помеѓу двете временски точки, пред почеток на терапија и по 3 месеци терапија се прикажани во табела 9. Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во вредностите на ВМИ ($p=0.13$), гликемија ($p=0.75$), вкупниот холестерол ($p=0.64$), триглицеридите ($p=0.67$), HDL ($p=0.15$), LDL ($p=0.75$), HgA1C ($p=0.18$), BPRS скорот ($p=0.63$), и систолен притисок ($p=0.27$), додека по 3 месеци терапија беше најдена сигнификантна разлика во вредностите на CGI-S скорот ($p=0.00007$) и дијастолниот притисок ($p=0.038$). По 3 месеци терапија беше регистрирано значајно намалување на CGI-S скорот (4.67 ± 0.65 наспроти 3.75 ± 0.62), и на дијастолниот притисок (91.9 ± 14.9 наспроти 79.7 ± 6.4).

Табела 9. Приказ на тестираните разлики пред почеток и после 3 месечен третман

Параметри	Почеток		Втора посета		p-value
	N	mean ± SD	N	mean ± SD	
ВМИ	14	30.5 ± 8.8	14	31.8 ± 8.5	t=1.6 p=0.13
Гликемија	11	5.48 ± 0.9	11	5.57 ± 0.4	t=0.3 p=0.75
Вкупен холестерол	10	5.0 ± 0.9	10	4.9 ± 0.8	t=0.5 p=0.64
Триглицериди (TG)	10	1.32 ± 0.4	10	1.38 ± 0.6	t=0.4 p=0.67
HDL	7	2.07 ± 0.6	7	1.68 ± 0.3	t=1.7 p=0.15
LDL	7	2.57 ± 0.9	7	2.38 ± 0.9	t=0.3 p=0.75
HgA1C	6	5.8 ± 0.5	6	4.9 ± 2.4	t=0.9 p=0.37
ТА /систолен	9	121.3 ± 19.2	9	116.7 ± 10.0	t=1.2 p=0.27
ТА /дијастолен	9	91.9 ± 14.9	9	79.7 ± 6.4	t=2.5 *p=0.038
BPRS	17	34.4 ± 12.2	17	38.9 ± 32.5	Z=1 p=0.3
CGI-S	12	4.7 ± 0.6	12	3.7 ± 0.6	t=6.2 ***p=0.00007

t (Student t-test for dependent samples)

* $p < 0.05$; *** $p < 0.0001$

Z (Wilcoxon matched pairs test)

Обемот на струк имаше просечна вредност од 119.7 ± 29.5 cm пред терапија, 122.7 ± 31.1 cm по терапија во групата машки пациенти; во групата пациенти од женски пол пред терапија просечниот обемот на струк имаше вредност од 93.0 ± 12.7 cm, по терапија 93.3 ± 15.4 cm (табела 10). И во двете групи не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во обемот на струк 3 месеци по почетокот на терапија ($p=0.24$ и $p=0.93$, соодветно).

Табела 10. Полови разлики во однос на обем на струк

Обем на струк	Почеток		Втора посета		p-value
	N	mean ± SD	N	mean ± SD	
Мажи	4	119.7 ± 29.5	4	122.7 ± 31.1	t=1.5 p=0.24
Жени	7	93 ± 12.7	7	93.3 ± 15.4	t=0.1 p=0.93

t (Student t-test for dependent samples)

Од прикажаната табела воочливо е дека вредности на обем на струк и кај мажите и кај жените уште на самиот почеток на третманот е со многу повисоки вредности во однос на критериумите на претходно наброените здруженија (поточно препорачани вредности за мажите се обем на струк ≥ 94 cm, додека кај жените ≥ 80 cm). Освен тоа се бележи и мал пораст во обемот на струкот, но не постои статистички значајна разлика.

Потоа е направена статистичка анализа во однос на полови разлики кај испитаниците во однос на испитуваните параметри, која е прикажана на табела 11. Како што може да се воочи од табелата на почетокот на истражувањето машките и женски испитаници не се разликуваа сигнификантно во однос на BMI ($p=0.36$), серумското ниво на гликоза ($p=0.31$), вкупниот холестерол ($p=0.71$), HDL ($p=0.73$), LDL ($p=0.37$), HgA1C ($p=0.88$), обемот на струк ($p=0.46$) и дијастолниот притисок ($p=0.34$), додека сигнификантно се разликуваа во однос на триглицеридите, како резултат на значајно повисоки вредности кај машките пациенти (median 1.58 vs 1.08; $p=0.023$), и во однос на просечните вредности на систолниот крвен притисок, исто така како резултат на значајно повисоки вредности кај машките пациенти (mean 128.9±17.9 vs 118.3±10.8; $p=0.016$).

По 3 месеци терапија не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во сите овие анализирани параметри, а во зависност од полот на пациентите ($p>0.05$). По примената терапија, машките пациенти споредено со женските имаа несигнификантно повисок BMI (35.50 ± 11.3 наспроти 29.70 ± 5.3 ; $p=0.21$), вкупен холестерол (5.23 ± 0.6 наспроти 4.65 ± 0.9 ; $p=0.29$), триглицериди (1.80 ± 0.7 наспроти 1.09 ± 0.5 ; $p=0.093$), LDL (3.0 ± 0.9 наспроти 2.12 ± 0.7 ; $p=0.22$), HgA1C (5.77 ± 0.2 наспроти 4.11 ± 3.5 ; $p=1.0$), и систолен притисок (125.0 ± 8.7 наспроти 112.50 ± 8.2 ; $p=0.072$). Женските пациенти спредено со машките имаа незначајно повисоки вредности на гликемија (5.71 ± 0.4 наспроти 5.34 ± 0.3 ; $p=0.21$), HDL (1.70 ± 0.4 наспроти 1.53 ± 0.1 ; $p=0.49$), скор за BPRS (25.11 ± 10.4 наспроти 22.25 ± 5.8 ; $p=0.62$), скор за CGI-S (3.87 ± 0.6 наспроти 3.50 ± 0.6 ; $p=0.35$) и дијастолен притисок (80.33 ± 7.1 наспроти 78.33 ± 5.8 ; $p=0.69$).

Табела 11. Статистичка анализа на полови разлики кај испитаниците во однос на испитуваните параметри

Варијабла	Почеток			Втора посета		
	N	mean ± SD	min – max median (IQR)	N	mean ± SD	min – max median (IQR)
BMI						
Мажи	22	28.09 ± 7.99	17.1 – 54	5	35.50 ± 11.3	27.5 – 53.3
Жени	26	26.26 ± 5.7	17.6 – 37.3	9	29.70 ± 5.3	20.5 – 36.7
p-level	t=0.92 p=0.36			t=1.33 p=0.21		

Гликемија						
Мажи	22	6.37 ± 3.5	5.55(5.13-5.93)	4	5.34 ± 0.3	5.09 – 5.84
Жени	24	5.45 ± 1.4	5.15(4.89-5.98)	7	5.71 ± 0.4	5.11 – 6.2
p-level	Z=1.01 p=0.31			t=1.44 p=0.18		
Вкупен холестерол						
Мажи	22	4.59 ± 1.1	2.3 – 6.78		5.23 ± 0.6	4.65 – 6.11
Жени	23	4.63 ± 1.04	3.3 – 7.57		4.65 ± 0.9	3.69 – 6.23
p-level	t=0.38 p=0.71			t=1.13 p=0.29		
Триглицериди (TG)						
Мажи	22	1.61 ± 0.9	1.58(0.91–1.92)	4	1.80 ± 0.7	1.3 – 2.75
Жени	23	1.05 ± 0.5	1.08(0.8-1.15)	6	1.09 ± 0.5	0.54 – 1.76
p-level	Z=2.27 *p=0.023			t=1.9 p=0.093		
HDL						
Мажи	11	1.61 ± 0.6	1.5(1.2-1.8)	3	1.53 ± 0.1	1.4 – 1.6
Жени	19	1.69 ± 0.6	1.6(1.2-2.2)	4	1.70 ± 0.4	1.3 – 2.2
p-level	Z=0.34 p=0.73			t=0.73 p=0.49		
LDL						
Мажи	11	2.80 ± 0.6	1.7 – 4.1	3	3.0 ± 0.9	2.4 – 4.1
Жени	14	2.48 ± 1.01	1.0 – 4.14	4	2.12 ± 0.7	1.7 – 3.2
p-level	t=0.91 p=0.37			t=1.39 p=0.22		
Гликолизиран хемоглобин (HgA1C)						
Мажи	17	6.46 ± 3.6	5.65(5.46-5.76)	3	5.77 ± 0.2	5.8(5.6-5.91)
Жени	23	5.71 ± 0.6	5.61(5.31-6.01)	3	4.11 ± 3.5	5.89(0.056-6.37)
p-level	Z=0.15 p=0.88			Z=0.0 p=1.0		
BPRS						
Мажи	22	33.41 ± 9.6	12 – 49	4	22.25 ± 5.8	16 – 29
Жени	26	33.08 ± 11.4	15 – 54	9	25.11 ± 10.4	12 – 40
p-level	t=0.11 p=0.91			t=0.51 p=0.62		
CGI-S						
Мажи	22	4.45 ± 0.6	3 – 5	4	3.50 ± 0.6	3 – 4
Жени	26	4.61 ± 0.7	3 – 6	8	3.87 ± 0.6	3 – 5
p-level	t=0.81 p=0.42			t=0.98 p=0.35		
Систолен крвен притисок						
Мажи	22	128.95 ± 17.9	98 – 161	3	125.0 ± 8.7	115 – 130
Жени	25	118.32 ± 10.8	90 – 135	6	112.50 ± 8.2	105 – 125
p-level	t=2.5 *p=0.016			t=2.12 p=0.072		
Дијастолен крвен притисок						
Мажи	21	87.33 ± 13.1	65 – 120	3	78.33 ± 5.8	75 – 85
Жени	25	90.80 ± 11.5	74 – 119	6	80.33 ± 7.1	70 – 90
p-level	t=0.95 p=0.34			t=0.42 p=0.69		

t (Student t-test for dependent samples)

*p<0.05

Z(Wilcoxon matched pairs test)

Машките и женски испитаници не се разликуваа сигнификантно во однос на обемот на струк пред почеток на терапија и 3 месеци потоа (p=0.46 и p=0.79, соодветно).

Зголемен обем на струк по спроведената терапија беше измерен кај 4 (80%) машки и кај 6(85.7%) женски пациенти. Податоците се прикажани на табела 12.

Табела 12. Полови разлика во обем на струк пред и после третман со SGA

Обем на струк	Почеток			Втора посета		
	Пол			Пол		
	N	мажи n (%)	жени n (%)	N	мажи n (%)	жени n (%)
нормален	17	9 (40.91)	8 (30.77)	2	1 (20)	1 (14.29)
зголемен	31	13 (59.09)	18 (69.23)	10	4 (80)	6 (85.71)
p-level	X ² =0.53 p=0.46			X ² =0.07 p=0.79		

X²(Pearson Chi-square test)

На табела 13 се прикажани статистички разлики кај испитуваните параметри на метаболен синдром во однос на придржување кон дадениот совет за исхрана.

Табела 13. Статистички разлики кај одредени параметри во однос на придржување кон даден совет за исхрана

Даден совет за исхрана	Почеток			Втора посета		
	N	mean ± SD	min – max median (IQR)	N	mean ± SD	min – max median (IQR)
ВМИ						
Да	26	26,76 ± 8,1	17.1 – 54	10	33.01 ± 9.1	20.5 – 53.3
Не	22	27.49 ± 5.1	19.3 – 37.3	4	28.67 ± 3.7	26.1 – 34.2
p-level	t=0.37 p=0.71			t=0.9 p=0.38		
Гликемија						
Да	25	6.01 ± 3.2	5.17 (4.7-5.9)	9	5.67 ± 0.4	5.09 – 6.2
Не	21	5.76 ± 1.7	5.59 (5.1-5.98)	2		5.11 – 5.16
p-level	Z=0.9 p=0.37					
Вкупен холестерол						
Да	24	4.69 ± 1.2	2.3 – 7.57	8	5.12 ± 0.7	4.28 – 6.23
Не	21	4.52 ± 0.8	3.29 – 6.3	2		3.69 – 4.14
p-level	t=0.57 p=0.57					
Триглицериди (TG)						
Да	24	1.19 ± 0.7	1.01(0.77-1.44)	8	1.46 ± 0.7	1.35(1.01-1.75)
Не	21	1.49 ± 0.8	1.2(0.91-1.89)	2	1.07 ± 0.7	1.07(0.54-1.6)
p-level	Z=1.3 p=0.18			Z=0.65 p=0.51		
HDL						
Да	18	1.61 ± 0.6	1.5(1.2-1.8)	6	1.63 ± 0.3	1.3 – 2.2
Не	12	1.73 ± 0.5	1.55(1.3-2.2)	1		1.6
p-level	Z=0.7 p=0.49					
LDL						
Да	15	2.73 ± 0.9	1.1 – 4.14	6	2.62 ± 0.9	1.7 – 4.1
Не	10	2.46 ± 0.8	1 – 3.5	1		1.8
p-level	t=0.74 p=0.47					

HgA1C						
Да	24	6.33 ± 3.0	5.71(5.38-6.03)	5	5.91 ± 0.3	5.89(5.8-5.91)
Не	16	5.59 ± 0.4	5.56(5.35-5.73)	1		0.056
p-level	Z=1.13 p=0.26					
BPRS						
Да	26	36.73 ± 10.8	15 – 54	9	24.0 ± 10.9	12 – 40
Не	22	29.09 ± 8.6	12 – 51	7	24.75 ± 3.1	22 – 29
p-level	t=2.66 p=0.0106			t=0.13 p=0.89		
Систолен крвен притисок						
Да	25	121.40 ± 16.8	90 – 161	6	114.17 ± 9.7	105 – 130
Не	22	125.45 ± 13.7	100 – 151	3	121.67 ± 10.4	110 – 130
p-level	t=0.9 p=0.37			t=1.07 p=0.32		
Дијастолен крвен притисок						
Да	24	88.29 ± 13.8	65 – 120	6	79.50 ± 7.4	70 – 90
Не	22	90.23 ± 10.5	69 – 110	3	80.0 ± 5.0	75 – 85
p-level	t=0.53 p=0.59			t=0.1 p=0.92		

Начинот на исхрана (односно придружувањето кон дадениот совет за правилна исхрана) немаше сигнификантно влијание на обемот на струк кај пациентите измерен по 3 месеци терапија (p=0.58). Како што може да се воочи од табела 14 кај 7 пациенти со даден совет за исхрана (87.5%) и кај 3 испитаници без даден совет (75%) имаше зголемен обем на струк.

Табела 14. Влијание на даден совет на исхрана во однос на обем на струк

Обем на струк	Почеток			втора посета		
	n	даден совет за исхрана		N	даден совет за исхрана	
		Да n (%)	Не n (%)		Да n (%)	Не n (%)
Нормален	17	8 (30.77)	9 (40.91)	2	1 (12.5)	1 (25)
Зголемен	31	18 (69.23)	13 (59.09)	10	7 (87.5)	3 (75)
p-level	X ² =0.53 p=0.46			X ² =0.3 p=0.58		

X²(Pearson Chi-square test)

На табела 15 се прикажани податоците од анализата на поединечните критериуми на метаболен синдром во однос на дијагнозата кај испитаниците. Како што може да се воочи постои високо статистички значајна разлика во однос на ВМІ и одредените анализирани групи на растројства, и тоа хроничните и акутните психози во однос на другите (останати) дијагнози, со тоа што кај нив имаше повисоки вредности на ВМІ (41.03 ± 13.1). Освен тоа статистички значајна разлика се регистрираше во однос на афективните растројства кои имаа повисоки вредности на ВМІ во однос на акутните психози и другите дијагнози. Исто така, постоеше високо статистички значајна разлика во однос на другите растројства и акутните психози, и статистички значајна разлика кај вредности на LDL кај акутните психози и афективните растројства, на почетокот на третманот. Со статистичка анализа на податоците при втората посета, после 3 месечен третман не се добија статистички значајни разлики.

Табела 15. Статистичка анализа на параметри на метаболен синдром во однос на дијагнози

Варијабла	Почеток			втора посета		
Дијагноза	n	mean ± SD	min – max median (IQR)	N	mean ± SD	min – max median (IQR)
ВМИ						
ХП	17	26.08 ± 4.3	17.6 – 32.7	4	27.85 ± 2.9	25.5 – 32
ДР	3	41.03 ± 13.1	27.8 – 54	2		40.2 – 53.3
АП	17	23.66 ± 5.3	17.1 – 37.3	4	26.72 ± 4.5	20.5 – 31.1
АР	11	30.17 ± 4.6	21.3 – 34.6	4	33.25 ± 3.9	27.5 – 36.7
p-level	F=10.3 ***p=0.0003 ХП vs ДР p=0.0005 ДР vs АП p=0.0002 ДР vs АР p=0.018 АП vs АР p=0.017					
Гликемија на гладно						
ХП	16	6.09 ± 3.8	3.8 – 20.16	3	5.68 ± 0.5	5.11 – 6.12
ДР	3	5.98 ± 0.5	5.52 – 6.5	2		5.09 – 5.84
АП	17	5.48 ± 1.5	4 – 10.93	3	5.41 ± 0.5	5.12 – 5.96
АР	10	6.27 ± 2.3	4.63 – 12.62	3	5.70 ± 0.5	5.3 – 6.2
p-level	F=0.23 p=0.88					
Вкупен холестерол						
ХП	16	4.66 ± 1.03	2.98 – 6.78	3	5.03 ± 1.1	4.14 – 6.23
ДР	3	6.22 ± 1.2	5.32 – 7.57	2		4.65 – 4.86
АП	17	4.14 ± 0.8	2.3 – 5.91	3	4.69 ± 1.3	3.69 – 6.11
АР	9	4.89 ± 0.9	3.3 – 6.3	2	5.06 ± 0.3	4.83 – 5.3
p-level	F=4.77 **p=0.0061 ДР vs АП p=0.0049					
TG						
ХП	16	1.59 ± 0.98	1.17(0.91-1.83)	3	1.54 ± 0.3	1.6(1.25-1.76)
ДР	3	1.27 ± 0.7	1.63(0.46-1.73)	2	1.58 ± 0.2	1.41 – 1.75
АП	17	1.09 ± 0.6	0.92(0.8-1.14)	3	0.83 ± 0.4	0.66(0.54-1.3)
АР	9	1.33 ± 0.6	1.1(0.94-1.92)	2	1.76 ± 1.4	1.76(0.77-2.75)
p-level	H=3.54 p=0.32					
HDL						
ХП	10	1.43 ± 0.5	1.25(1.1-1.6)	2	1.65 ± 0.07	1.6 – 1.7
ДР	3	2.39 ± 0.5	2.67(1.8-2.7)	1	1.6	
АП	11	1.71 ± 0.5	1.6(1.2-2.2)	2	1.80 ± 0.6	1.4 – 2.2
АР	6	1.58 ± 0.5	1.38(1.3-1.6)	2	1.45 ± 0.2	1.3 – 1.6
p-level	H=7.2 p=0.066					
LDL						
ХП	10	2.84 ± 0.7	2.7(2.6-2.7)	2	1.75 ± 0.07	1.7 – 1.8
ДР	3	3.05 ± 0.97	2.7(2.3-4.14)	1	2.4	
АП	8	1.90 ± 0.8	1.7(1.2-2.6)	2	2.95 ± 1.6	1.8 – 4.1
АР	4	3.21 ± 0.3	3.22(2.95-3.47)	2	2.85 ± 0.5	2.5 – 3.2
p-level	H=9.1 *p=0.028 АП vs АР p=0.029					
HgA1C						
ХП	11	7.11 ± 4.4	4.73 – 20.16	1	6.37	
ДР	3	5.41 ± 0.3	5.16 – 5.76	1	5.8	

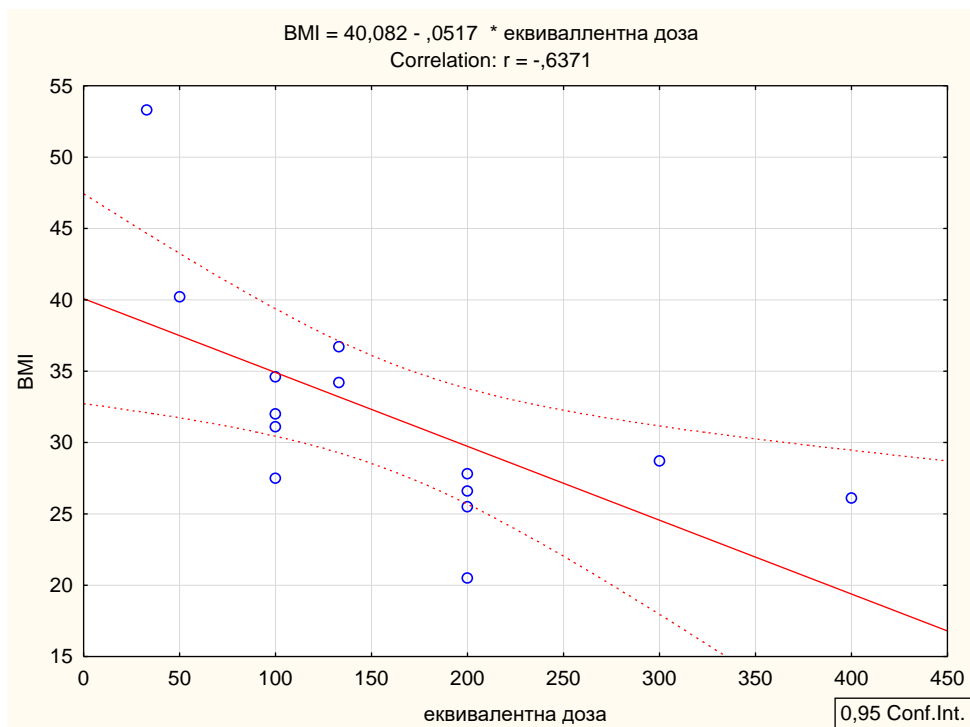
АП	15	5.63 ± 0.3	5.11 – 6.07	1	5.91	
АР	11	5.68 ± 0.5	4.81 – 6.84	3	3.85 ± 3.3	0.056 – 5.89
p-level	F=1.08 p=0.37					

Во истражувањето беше анализирана и корелацијата меѓу еквивалентна доза од лекот (SGA) со BMI, гликемија, вкупен холестерол, TG, HDL, LDL, тензијата и HgA1C. Како сигнификантна се потврди корелацијата меѓу еквивалентната доза и BMI (p=0.014), која според вредноста на Pearson-овиот коефициент на корелација е негативна, односно индиректна и со умерен интензитет (r= -0.637), и покажува дека со зголемување на еквивалентната доза индексот на телесна маса се намалува, и обратното.

Табела 16. Корелација меѓу еквивалентна доза на SGA и анализирани параметри на метаболен синдром

КОРЕЛАЦИИ		
еквивалентна доза &	R	p-level
BMI	-0.637	*0.014
Glikemija	0.0135	0.97
Chol vk	-0.125	0.73
TG	-0.116	0.75
HDL	-0.234	0.61
LDL	0.165	0.72
Систолен	-0.109	0.78
Дијастолен	0.210	0.59
	R	p-level
HgA1C	0.564	0.32

Овие податоци се графички прикажани на слика 2, каде може да се воочи корелацијата на BMI со применетата еквивалентна доза на SGA.



Слика 2. Корелација на BMI со применетата еквивалентна доза на SGA

ДИСКУСИЈА

Степенот на појава на метаболни алтерации при употреба на SGA не е точно одреден. Не е утврдена поврзаност на метаболните промени со изразеноста на психопатологијата, а исто така предикторите за метаболна дисрегулација се неодредени. [Pillinger T, et al., 2020] Поради тоа нашето истражување имаше за цел да се идентифицираат демографските и физиолошки предиктори на индуцирана метаболна дисрегулација и да се проучи поврзаноста на промените во метаболните параметри во однос на примената на SGA.

Ова е прва студија во нашата земја во која се следат и контролираат параметрите кои се клучни за дијагностицирање на метаболен синдром кај пациенти кои се третирани со SGA. Прикажаните резултати ја потврдија присутноста на метаболни нарушувања кај пациентите кои може да доведат до зголемен кардиоваскуларен ризик и појава на дијабетес мелитус од тип 2. Резултатите од истражувањето покажуваат дека уште на почетокот на истражувањето 64% од испитаниците имаа зголемен обем на струк, а 53,2% беа со покачени вредности на крвен притисок. Во однос на BMI со скор повисок од 30 беа 31,3% од испитаниците, но и со прекумерна телесна тежина 27,1% од нив. Испитувањето на лабораториските параметри на гликемија покажа покачени вредности кај 39,1% од испитаниците, а намалени вредности на HDL кај 23,4%. При тоа, со исполнети 3 и повеќе критериуми за MetC биле 18% од испитаниците. Слични резултати се добиени и во други студии, и се смета дека тоа се должи на самата болест, но и на седентарниот стил и пушење [Correll CU, et al., 2014]

Овие податоци се во согласност со податоците на IDF која смета дека метаболниот синдром се јавува поради седентарниот стил на живеење во модерниот свет и се проценува дека околу 25% од светската популација има метаболен синдром. [Pouragha H, et al., 2021] Затоа се воведуваат предиктори на метаболен синдром преку антропометриски мерења и анализа на биоелектрични мерења (Bio-Electrical Impedance Analysis - BIA test values) кои припаѓаат на поновите технологии. И во бројни други студии се потврдува преваленца на MetC од 23-29% во зависност од полот [Beigh SH, & Jain S., 2012] или 20-30% во општа популација, и која се зголемува различно со возраста во однос на полот. [Pucci G, et al., 2017; Jiang B, et al., 2018; Mauvais-Jarvis F., 2017]

Анализирајќи ги разликите во критериумите на метаболен синдром според пол, утврдена е статистички значајна разлика во однос на телесната тежина која е поголема кај машкиот пол ($87,74 \pm 27,9$) во однос на женските испитаници ($72,02 \pm 16,2$) и има поголеми варијации, Исто така, полова разлика се регистрира и кај триглицеридите кои се со повисоки вредности кај машкиот пол, кое е во согласност со податоци добиени од епидемиолошки студии [Mauvais-Jarvis F. 2017; Mauvais-Jarvis F. 2018]

Во натамошната анализа на податоците користени се само почетните вредности споредбено со добиените податоци за истите параметри после три месечен третман со SGA. Статистички значајна разлика е добиена само за вредностите на дијастолен крвен притисок (кои се нормализирале во однос на почетокот на третманот) и CGI-S скорот кој исто така е со намалени вредности што укажува на подобрување на психичката состојба и редукција на изразеноста на клиничката слика со употребата на SGA. И едниот и другиот параметар укажуваат на битно подобрена состојба едниот (CGI-S скорот) преку директно мерење на состојбата, а другиот индиректно преку смирување на психичката состојба кое доведува до редукција на анксиозноста и следствена редукција на дијастолниот крвен притисок. [Pillinger T, et al., 2020; Robinson DG, et al. 2018] За разлика од други студии во кои после 6 месечно следење на параметрите на MetC утврдиле пораст на телесна тежина и нивото на вкупен холестерол и триглицериди, [Attux C, et al., 2007] во нашето иследување не беа утврдени промени, можеби бидејќи следењето беше само три месеци.

Во однос на достапните вредности за полови разлики после три месечна терапија со SGA не се регистрираше статистички значајна разлика во однос на обем на струк и останатите параметри на метаболен синдром, освен кај триглицеридите и систолниот крвен притисок кои се со повисоки вредности кај машките испитаници на почетокот на третманот [Mauvais-Jarvis F., 2017; Mauvais-Jarvis F., 2018]. Иако според некои истражувања се смета дека порастот на ТТ е во првите 4-6 недели [Citrome L, et al., 2021] и се смета дека после тоа порастот на ТТ се стабилизира, тоа не се потврди во нашето истражување, бидејќи не се потврди статистички значајна разлика во однос на почетокот на терапијата, односно немаше пораст над 7% за тој временски период. Секако дека на ваквиот резултат би имала влијание и возрасната група на испитаници која во нашето истражување беше во просек околу 33 години, и недоволниот број испитаници каде тој параметар би можеле да го проследиме. Ова може да се објасни со податокот дека повеќето студии покажале дека постара возраст, подолго времетраење на терапијата (според некои мета-анализи и после 3 години) и пушењето се почесто асоцирани со метаболни промени кај пациенти кои се лекуваат со антипсихотици. [Hammoudeh S, et al., 2020] Според некои автори трендот за развивање на MetC постапно се зголемува при третман со SGA, и се јавува и тоа кај околу 32,5% и се разликува зависно од методологиите на истражувањата. [Pae CU., 2020]

Со цел да се превенира појава на метаболен синдром, на пациентите им беше даден совет за адекватна ихрана и физичка активност (според препораките на Институт за јавно здравје). Поради тоа, беа споредени испитуваните параметри пред почетокот и после 3 месечен третман и не беше утврдена разлика во параметрите меѓу пациентите кои се придржувале на дадениот совет, и оние кои не се придржувале, кој податок е утврден и во други студии. [Barnes TR, et al., 2020]

Анализирањето во однос на поединечните критериуми на MetC во однос на дијагностичката група на која припаѓаат испитаниците на почетокот на испитувањето покажа високо статистички значајна разлика во однос на BMI кај хроничните и акутните психози, како и афективните растројства во однос на другите (останати) дијагнози, кај кои вредностите на BMI имаа повисоки вредности. Статистички значајна разлика беше утврдена и меѓу акутните психози и афективните растројства на почетокот на третманот. Ова може да се објасни со психопатологијата која е во основа на овие растројства, поточно кај психозите доминира засегнатост на когниција и процесите на мислење, а додека кај афективните и другите растројства промените се во сфера на конативните елементи (емоции и волево-нагонски динамизми). Овие разлики после 3 месечен третман не се анализирани поради намалениот број на испитаници.

Бидејќи SGA варираат многу во нивниот ефект врз параметрите на MetC [Huhn M, et al., 2019; Pillinger T, et al., 2020] и за да се избегне влијанието на различните дози на применетите антипсихотици, беше направена конверзија во chlorpromazine еквивалентни дози. [Leucht S, et al., 2016] Ова претставува придонес на нашето истражување бидејќи со тоа ги унифициравме SGA во однос на применетите дози. Испитувајќи ја корелацијата меѓу испитуваните параметри и еквивалентните дози на SGA сигнификантна беше само корелација со BMI која е негативна, односно индиректна и со умерен интензитет, а покажува дека со зголемување на еквивалентната доза на SGA индексот на телесната маса се намалува, и обратното. Ова е битно бидејќи не постои директна позитивна корелација меѓу употребените дози и порастот на TT и појавата на MetC. И во други истражувања не е најдена корелација со параметри на MetC. [Baptista T, et al., 2011; Citrome L, et al., 2021; Correll CU., 2020; Hammoudeh S, et al., 2018]

Клиничките ефекти на антипсихотиците поврзани со дејството на позитивните и негативните психотични симптоми се поврзани со дејство на D2 и D3 рецептори, анксиолитичното и антидепресивното дејство со дејството на 5-HT1A, 5-HT2A, додека дејството врз апетитот, пораст на TT и метаболните ефекти се поврзува со дејство на 5-HT2C и H1 рецепторите. [Hjorth S., 2021] Поаѓајќи од тоа може да се објасни негативната корелација која ја добивме во нашето истражување, поради тоа што висината на препорачаната доза и тераписката ефикасност би зависела од блокадата на допаминските рецептори, додека дејството врз апетитот и метаболните ефекти се поврзуваат со серотонергичниот и антихистаминскиот ефект кој не е директно зависен од големината на дозата. Исто така, потврда на ова тврдење е и примената на комбинации на различни дози на антипсихотик со единствена доза на лекови кои би влијаеле на метаболизмот. [Citrome L, et al., 2021]

Со цел да се добие поцелосна слика за влијанието на SGA врз појавата на MetC потребно е да бидат обработени и податоци од пациенти кои не се претходно лекувани со такви медикаменти (drug-naïve). А освен тоа, друго ограничување на ова истражување е недоволниот број на испитаници за потврдување на добиените податоци. Треба да се нагласи дека истражувањето е спроведено во периодот на прогласена пандемија со Ковид-19, кое оневозможи следење на пациентите и комплетна обработка на

испитаниците, бидејќи лабораториските анализи беа сведени на минимум и на она што е нужно неопходно. Освен овие промени во целосната организација на здравствениот систем, актуелната ситуација имаше свој одраз и врз менталното здравје како во општата популација, така и врз испитаниците. Исто така, хетерогеноста на примерокот во однос на дијагнозите и применетите лекови може да ја попречат генерализацијата на резултатите. Од друга страна пак, треба да се нагласи и податокот од бројни студии дека лицата со психијатриски растројства не се придржуваат на протоколите за истражување и не се јавуваат на закажаните контроли. [Attux S, et al., 2007] Многу е важно да се направат проспективни студии кои би опфатиле подолг временски интервал а истотака и ќе водат сметка за правилен мониторинг и на психичката состојба, но и на метаболните промени. [Hammoudeh S, et al., 2020]

ЗАКЛУЧОЦИ

Идеално психофармакотерапијата (па така и употребата на антипсихотици) треба да биде ефикасна во сите домени на делување, а притоа да не влијае на толерабилноста, безбедноста и несаканите ефекти, кои пак од своја страна може да доведат до намалено придржување кон третманот и намален квалитет на живот. [Hjorth S., 2021] Многу е важно да се знае дека пациентите уште при прва епизода на психоза реагираат добро (60-80%) на третман со антипсихотици, но треба од самиот почеток да се внимава на несаканите ефекти. [Robinson DG, et al., 2018] Иако втората генерација на антипсихотици подобро се поднесуваат, и тие со себе носат ризик од несакани ефекти во смисла на појава на карактеристики на метаболен синдром, па треба да се мониторираат постојано и во однос на овие параметри [Zhang J, et al., 2013]

Психијатрите, а и матичните лекари кои се често во контакт со своите пациенти, освен терапискиот одговор на применетиот SGA, потребно е да ги следат овие параметри на метаболен синдром редовно, особено BMI, со цел рано препознавање и дијагностицирање на почетните промени. Бидејќи постои индивидуализиран одговор кон одредениот SGA кој пациентот го прима, потребно е кога рано ќе се дијагностицира пораст на некој од параметрите на метаболниот синдром да се промени антипсихотикот со некој друг кој носи помал ризик од појава на метаболни нарушувања. Во мета-анализата која опфаќа 18 антипсихотици дадена е препорака кој лек најмалку влијае и секако препорачан е индивидуализиран приод во третманот. [Pillinger T, et al., 2020]

При долготрајна употреба на SGA, освен клинички мониторинг на метаболен синдром, се јавува потреба од интердисциплинарен приод и блиска соработка, односно тимска работа со специјалист од областа на ендокринологијата кој би имал улога во менаџирање на ризикот од појава на дијабетес мелитус тип 2 и ризикот од кардиоваскуларни болести. [Shulman M, et al., 2014; Galletly C, et al., 2016] Во последно време има актуелизирање на нови маркери за дистрибуција на масти кои во себе инкорпорираат и антропометриски и лабораториски мерења. Еден од поновите, опишан во неколку студии, е индексот на висцерална адипозност (visceral adiposity index - VAI) како скрининг алатка за MetC како сигурна, ниско буџетна и широко достапна постапка. [Bijari M, et al., 2021; Chen GP, et al., 2016]

Иако не е научно докажано, сепак постои надеж дека осознавањето во однос на дијагнозата на метаболен синдром ќе ги мотивира луѓето и нивните семејни доктори да преземат соодветни чекори во насока на редуција на ризикот за КВБ и ДМ2, особено во практикување на модифицирање на начинот на живот. Ризикот од појава на метаболни нарушувања може да се редуира со соодветна психоедукација на пациентите во смисла на хигиено-диететски режим и правилна исхрана, како и совет за зголемена психофизичка активност. [Attux C, et al., 2013] Но, секако ако се јави потреба, да се употребат соодветни фармаколошки интервенции зависно од засегнатите параметри. [Wang NH, et al., 2020; Eckel RH, et al., 2010] Тоа е препорака и во упатствата на повеќето психијатриски здруженија [Galletly C, et al., 2016; De Hert M, et al., 2009; Barnes TR, et al., 2020; Lee JS, et al., 2020], и од Националниот институт за клиничка извонредност (NICE), како и препораката за мониторинг и рана интервенција веднаш штом се препорачаат вакви медикаменти и да се направи избор на оној SGA кој предизвикува најмалку метаболни ефекти.

Освен тоа, во САД од нивната агенција за храна и лекови (FDA) е одобрена формулација на лек кој во себе ги содржи и SGA (olanzapine) и опиоиден рецептор антагонист (samidorphan) за да се намали порастот во телесна тежина поврзан со антипсихотикот, а да се исползува терапевскиот антипсихотичен ефект. [Citrome L, et al., 2020; Correll CU., 2020]

Нашето истражување утврди корелација меѓу употребата на SGA и метаболни нарушувања кај пациентите, со очекувани полови разлики во одредени параметри на MetC. Овие наоди ја нагласуваат важноста за постојана проценка и мониторинг на истите, со цел намалување на промените на метаболизам поврзани со третман со SGA.

Авторот **нема никаков конфликт на интерес** за пријавување.

Истражувањето е **финансирано** со средства за поддржани проекти од Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Северна Македонија како научно-истражувачки проект „Метаболни нарушувања при примена на втора генерација на антипсихотици и влијанието на полот и начинот на исхрана“ кој беше одобрен од Етичката комисија на Медицински факултет со административен број 03-2134/8 во 2018.

Особена **благодарност** искажуваме кон проф. Бети Зафирова Ивановска која статистички ги обработи и анализираше добиените податоци. Исто така, голема благодарност и за пациентите кои учествуваа во истражувањето и покрај условите на пандемија со Ковид-19.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006 May;23(5):469-80. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
2. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus Statement: Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(2):267-272.
3. Appelman Y, van Rijn BB, Ten Haaf ME, Boersma E, Peters SA. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis* 2015 Jul;241(1):211-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.027
4. Attux C, Martini LC, Elkis H, et al. A 6-month randomized controlled trial to test the efficacy of a lifestyle intervention for weight gain management in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2013;13:60. Published 2013 Feb 18. doi:10.1186/1471-244X-13-60
5. Attux C, Quintana MI, Chaves AC. Weight gain, dyslipidemia and altered parameters for metabolic syndrome on first episode psychotic patients after six-month follow-up. *Braz J Psychiatry* 2007 Dec;29(4):346-9. doi: 10.1590/s1516-44462006005000061. Epub 2008 Jan 8
6. Baptista T, Serrano A, Uzcátegui E, et al. The metabolic syndrome and its constituting variables in atypical antipsychotic-treated subjects: comparison with other drug treatments, drug-free psychiatric patients, first-degree relatives and the general population in Venezuela. *Schizophr Res* 2011 Mar;126(1-3):93-102. DOI: 10.1016/j.schres.2010.10.014
7. Barnes TR, Drake R, Paton C, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2020;34(1):3-78. doi:10.1177/0269881119889296
8. Beigh SH, Jain S. Prevalence of metabolic syndrome and gender differences. *Bioinformatics* 2012;8(13):613-616. doi:10.6026/97320630008613
9. Bijari M, Jangjoo S, Emami N, Raji S, Mottaghi M, Moallem R, Jangjoo A, Saberi A. The Accuracy of Visceral Adiposity Index for the Screening of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol*. 2021 Jul 26;2021:6684627. doi: 10.1155/2021/6684627
10. BMI calculator | Check your BMI - NHS | Please fill in your details (www.nhs.uk) – [пристапено на 30.8.2021]
11. Body Mass Index Table 1 (nih.gov) [пристапено на 30.8.2021]
12. Chen GP, Qi JC, Wang BY, Lin X, Zhang XB, Zhao JM, Chen XF, Lin T, Chen DD, Lin QC. Applicability of visceral adiposity index in predicting metabolic syndrome in adults with obstructive sleep apnea: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2016 Mar 1;16:37. doi: 10.1186/s12890-016-0198-0
13. Citrome L, Graham C, Simmons A, Jiang Y, Todtenkopf MS, Silverman B, DiPetrillo L, Cummings H, Sun L, McDonnell D. An Evidence-Based Review of OLZ/SAM for Treatment of Adults with Schizophrenia or Bipolar I Disorder [published correction

- appears in *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021 Oct 15;17:3135-3136]. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021;17:2885-2904. Published 2021 Sep 9. doi:10.2147/NDT.S313840
14. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR, Brunette MF, Mueser KT, Rosenheck RA, Marcy P, Addington J, Estroff SE, Robinson J, Penn DL, Azrin S, Goldstein A, Severe J, Heinssen R, Kane JM. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry* 2014 Dec 1;71(12):1350-63. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1314.
 15. Correll CU. Current Treatment Options and Emerging Agents for Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2020 Apr 14;81(3):MS19053BR3C. doi: 10.4088/JCP.MS19053BR3C
 16. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*. 2009 Sep;24(6):412-24. doi: 10.1016/j.eurpsy.2009.01.005. Epub 2009 Aug 13.
 17. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010 Jan 16;375(9710):181-3. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61794-3
 18. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, Kulkarni J, McGorry P, Nielssen O, Tran N. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2016 May;50(5):410-472. doi: 10.1177/0004867416641195.
 19. Gebhardt S, Haberhausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, Gebhardt N, Remschmidt H, Krieg JC, Hebebrand J, Theisen FM. Antipsychotic-induced body weight gain: predictors and a systematic categorization of the long-term weight course. *J Psychiatr Res* 2009;43(6):620-6. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.11.001. Epub 2008 Dec 24.
 20. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C, and for the Conference Participants. Definition of Metabolic Syndrome. *Circulation* 2004;109:433–438. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6> (пристапено на 6.9.2021)
 21. Hammoudeh S, Al Lawati H, Ghuloum S, Iram H, Yehya A, Becetti I, Al-Fakhri N, Ghabrash H, Shehata M, Ajmal N, Amro I, Safdar H, Eltorki Y, Al-Amin H. Risk Factors of Metabolic Syndrome Among Patients Receiving Antipsychotics: A Retrospective Study. *Community Ment Health J*. 2020 May;56(4):760-770. doi: 10.1007/s10597-019-00537-y. Epub 2019 Dec 28. PMID: 31884574; PMCID: PMC7089884.
 22. Hammoudeh S, Ghuloum S, Mahfoud Z, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients receiving antipsychotics in Qatar: a cross sectional comparative study. *BMC Psychiatry* 2018;18:81. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1662-6>
 23. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia - a short version for primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017 Jun;21(2):82-90. doi: 10.1080/13651501.2017.1291839. Epub 2017 Feb 24.
 24. Hjorth S. The More, the Merrier...? Antipsychotic Polypharmacy Treatment Strategies in Schizophrenia From a Pharmacology Perspective. *Front Psychiatry*. 2021 Nov 24;12:760181. doi: 10.3389/fpsy.2021.760181

25. Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, Höschl C. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2006;20(5):389-409. doi: 10.2165/00023210-200620050-00004
26. <http://iph.mk/wp-content/uploads/2014/09/Flaer-preporaki-za-zdrava-ishrana-na-vozasno-naselenie-makedonski.pdf> [пристапено на 3.9.2021]
27. <http://zdravstvo.gov.mk/vodich-za-ishrana/?cn-reloaded=1> [пристапено на 3.9.2021]
28. <https://cpnp.org/guideline/essentials/antipsychotic-dose-equivalents> [пристапено на 25.3.2021]
29. https://psychopharmacopeia.com/antipsychotic_conversion.php [пристапено на 25.3.2021]
30. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2009;2(5-6):231-237. doi:10.1242/dmm.001180.
31. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leuch S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 394: 939–951.
32. Jahr Vedal TS, Steen NE, Birkeland KI, Dieset I, Reponen EJ, Laskemoen JF, Røddevand L, et al. Adipokine levels are associated with insulin resistance in antipsychotics users independently of BMI. *Psychoneuroendocrinology* 2019;103:87-95. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.01.001>
33. Jiang B, Zheng Y, Chen Y, Chen Yi, Li Q, Zhu C, al. Age and gender-specific distribution of metabolic syndrome components in East China: role of hypertriglyceridemia in the SPECT-China study. *Lipids Health Dis* 2018;17:92. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0747-z>
34. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Tapani Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Gender Difference in the Impact of Type 2 Diabetes on Coronary Heart Disease Risk. *Diabetes Care* 2004;27(12):2898-2904. DOI:10.2337/diacare.27.12.2898
35. Kraal AZ, Ward KM, Ellingrod VL. Sex Differences in Antipsychotic Related Metabolic Functioning in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Psychopharmacol Bull* 2017;47(2):8-21.
36. Lee JS, Yun JY, Kang SH, et al. Korean Medication Algorithm for Schizophrenia 2019, Second Revision: Treatment of Psychotic Symptoms. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2020;18(3):386-394. doi:10.9758/cpn.2020.18.3.386
37. Lee S, Ko Y, Kwak C, et al. Gender differences in metabolic syndrome components among the Korean 66-year-old population with metabolic syndrome. *BMC Geriatr* 2016;16:27. doi.org/10.1186/s12877-016-0202-9
38. Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophr Bull* 2016;42(Suppl 1):S90-S94.
39. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs

- in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 22;353(12):1209-23. Epub 2005 Sep 19.
40. Lui K, Randhawa G, Totten V, Smith AE, Raese J. Is Metabolic Syndrome On the Radar? Improving Real-Time Detection of Metabolic Syndrome and Physician Response by Computerized Scan of the Electronic Medical Record. *Prim Care Companion CNS Disord* 2016;18(1). doi: 10.4088/PCC.15m01849. eCollection 2016.
 41. Manusheva N, Chabukovska E, Babinkostova Z, Markovikj S. Hyponatremia in olanzapine treated patient. *Macedonian Journal of Anaesthesia* 2021;5(2):78-83.
 42. Mauvais-Jarvis F. Epidemiology of Gender Differences in Diabetes and Obesity. *Adv Exp Med Biol* 2017;1043:3-8. doi: 10.1007/978-3-319-70178-3_1.
 43. Mauvais-Jarvis F. Gender differences in glucose homeostasis and diabetes. *Physiol Behav.* 2018 Apr 1;187:20-23. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.08.016
 44. NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>
 45. Novak M, Björck L, Welin L, et al. Gender differences in the prevalence of metabolic syndrome in 50-year-old Swedish men and women with hypertension born in 1953. *J Hum Hypertens* 2013;27:56–61. <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.106>
 46. Pae CU. Antipsychotic Polypharmacy in Treatment of Schizophrenia; Should or Should Not? *Chonnam Med J* 2020 Sep;56(3):157-165. doi: 10.4068/cmj.2020.56.3.157. Epub 2020 Sep 24
 47. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumuham A, Hindley G, Beck K, Natesan S, Efthimiou O, Cipriani A, Howes OD. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7: 64–77.
 48. Pouragha H, Amiri M, Saraei M, Pouryaghoub G, Mehrdad R. Body impedance analyzer and anthropometric indicators; predictors of metabolic syndrome. *J Diabetes Metab Disord* 2021;1-10. doi:10.1007/s40200-021-00836-w. [published online ahead of print, 2021 Jul 13]
 49. Pucci G, Alcidi R, Tap L, Battista F, Mattace-Raso F, Schillaci G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacol Res* 2017 Jun;120:34-42. doi: 10.1016/j.phrs.2017.03.008. Epub 2017 Mar 12.
 50. Raben AT, Marshe VS, Chintoh A, Gorbovskaya I, Müller DJ, Hahn MK. The Complex Relationship between Antipsychotic-Induced Weight Gain and Therapeutic Benefits: A Systematic Review and Implications for Treatment. *Front Neurosci* 2018; 11:741. doi: 10.3389/fnins.2017.00741. eCollection 2017.
 51. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary?. *Am J Clin Nutr* 2006;83(6):1237–1247. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.6.1237>
 52. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Weickert MO. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 2006;95(3):136-47. doi: 10.1007/s00392-006-0351-5
 53. Robinson DG, Schooler NR, Correll CU, John M, Kurian BT, Marcy P, Miller AL, Pipes R, Trivedi MH, Kane JM. Psychopharmacological treatment in the RAISE-ETP study:

- Outcomes of a manual and computer decision support system based intervention. *Am J Psychiatry* 2018;175(2):169-179.
54. Rojo LE, Gaspar PA, Silva H, Risco L, Arena P, Cubillos-Robles K, Jara B. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology. *Pharmacol Res* 2015; 101:74-85. doi: 10.1016/j.phrs.2015.07.022. Epub 2015 Jul 26.
 55. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010; 123(2-3):225-33. Epub 2010 Aug 7.
 56. Santilli F, D'Ardes D, Guagnano MT, Davi G. Metabolic Syndrome: Sex-Related Cardiovascular Risk and Therapeutic Approach. *Curr Med Chem* 2017;24:2602-2627. doi: 10.2174/0929867324666170710121145
 57. Sharif Z. Side effects as influencers of treatment outcome. *J Clin Psychiatry* 2008;69(Suppl 30):38-43.
 58. Shulman M, Miller A, Misher J, Tentler A. Managing cardiovascular disease risk in patients treated with antipsychotics: a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc* 2014;7:489-501. Published 2014 Oct 31. doi:10.2147/JMDH.S49817
 59. Timotijević I, Paunović VR. Instrumenti kliničke procene u psihijatriji. Institut za mentalno zdravlje Beograd. Kramer-print, Zemun 2003.
 60. Uçok A, Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry* 2008;7(1):58-62.
 61. Wang HH, Lee DK, Liu M, Portincasa P, Wang DQ. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2020 May;23(3):189-230. doi: 10.5223/pghn.2020.23.3.189. Epub 2020 May 8.
 62. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile and Cut Off Points. [Updated 2021 Jun 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/>
 63. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003 Jun;64(6):663-7. doi: 10.4088/jcp.v64n0607
 64. www.omnicalculator.com/health/hemoglobin-a1c [пристапено на 3.9.2021]
 65. Zhang H, Ni J, Yu C, Wu Y, Li J, Liu J, Tu J, Ning X, He Q, Wang J. Sex-Based Differences in Diabetes Prevalence and Risk Factors: A Population-Based Cross-Sectional Study Among Low-Income Adults in China. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Sep 25;10:658. doi: 10.3389/fendo.2019.00658
 66. Zhang J, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16(6):1205-1218.