

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Jelena Rebić

POVEZANOST INTERAKCIJA POLIMORFIZAMA GENA
PPARA I PPARG I PREHRAMBENIH NAVIKA S
METABOLIČKIM PARAMETRIMA I TEŽINOM SIMPTOMA U
BOLESNIKA SA SHIZOFRENIJOM I VELIKIM DEPRESIVNIM
POREMEĆAJEM

Doktorski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Jelena Rebić

POVEZANOST INTERAKCIJA POLIMORFIZAMA GENA
PPARA I PPARG I PREHRAMBENIH NAVIKA S
METABOLIČKIM PARAMETRIMA I TEŽINOM SIMPTOMA U
BOLESNIKA SA SHIZOFRENIJOM I VELIKIM DEPRESIVNIM
POREMEĆAJEM

Doktorski rad

Mentorica: prof.dr.sc. Alena Buretić-Tomljanović, dipl.inž.

Komentorica: prof.prim.dr.sc. Klementina Ružić, dr.med.

Rijeka, 2024.

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULTY OF MEDICINE

Jelena Rebić

THE ASSOCIATION OF INTERACTIONS BETWEEN PPARA
AND PPARG GENE POLYMORPHISMS AND DIETARY HABITS
WITH METABOLIC PARAMETERS AND SEVERITY OF
SYMPTOMS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND
MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

Doctoral thesis

Mentor: Prof. Alena Buretić-Tomljanović, PhD

Co-mentor: Prof. Klementina Ružić, MD, PhD

Rijeka, 2024.

Mentorica rada: prof.dr.sc. Alena Buretić-Tomljanović, dipl.inž.

Komentorica rada: prof.prim.dr.sc. Klementina Ružić, dr.med.

Doktorski rad obranjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____ (titula, ime i prezime)

2. _____ (titula, ime i prezime)

3. _____ (titula, ime i prezime)

4. _____ (titula, ime i prezime)

5. _____ (titula, ime i prezime)

Rad ima _____ listova.

UDK: _____

PREDGOVOR

Istraživanje na kojem se temelji ovaj doktorski rad provedeno je u okviru istraživačkog projekta naslova „Genetika metabolizma fosfolipida u shizofreniji“ voditeljice prof. dr. sc. Buretić-Tomljanović, dipl.inž., financiranog sredstvima Sveučilišta u Rijeci (13.06.1.3.39) od 2014. do 2017.g., u kojem periodu sam i sama bila suradnica u projektu.

ZAHVALA

Iskreno zahvaljujem mentorici prof.dr.sc. Aleni Buretić-Tomljanović i komentorici prof.prim.dr.sc. Klementini Ružić na svojoj pomoći i podršci u provedbi istraživanja i izradi doktorskog rada.

Od srca hvala i mojoj obitelji na motivaciji i beskrajnoj potpori.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Proteini PPAR važni su u regulaciji metabolizma glukoze i lipida, upalnog odgovora, oksidacijskog stresa i mnogim drugim biološkim procesima te su, stoga, značajni u zdravlju, ali i etiopatogenezi niza bolesti uključujući psihičke bolesti poput shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja (VDP). Sustav gena/ proteina PPAR ovisi o ligandima iz prehrane, a, također, polimorfizmi gena *PPARA/PPARG* utječu na gensku ekspresiju te posljedično funkcije proteina PPAR. Glavni cilj istraživanja bio je ispitati da li interakcije polimorfizama gena *PPARA (L162V)* te *PPARG (P12A i C161T)* i prehrane utječu na metaboličke parametre (vrijednosti glukoze i lipida u serumu) i težinu simptoma ovih bolesti. Slične studije na ovim kliničkim populacijama do sada nisu objavljene. **Ispitanici i metode:** Skupina od 211 ispitanika oba spola - 94 bolesnika s dijagnozom shizofrenije ili shizoafektivnog poremećaja te 117 osoba s VDP-om - uključena je u istraživanje u periodu od 2014. do 2017., tijekom bolničkog liječenja pri Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Istraživanje je uključilo prikupljanje demografskih i kliničkih/ medicinskih te podataka o prehranbenim navikama bolesnika, kao i procjenu težine simptoma bolesti, a analizirani su metabolički parametri te je provedena genotipizacija. Dobiveni podaci obrađeni su deskriptivnom statistikom, neparametrijskim testovima, faktorskom analizom te općim linearnim modelom. **Rezultati:** Istraživani polimorfizmi gena *PPARA/PPARG* nisu čimbenici podložnosti za shizofreniju niti VDP te (samostalno) ne utječu na metaboličke niti parametre težine simptoma bolesti. Potvrđene su loše prehranbene navike u bolesnika obje skupine, a između skupina opažene značajne razlike u obrascima unosa namirnica zdrave, nezdrave prehrane te mesa (prehranbeni faktori 1, 2 i 3). Nadalje, prehrana utječe na promatrana obilježja - mediteranska prehrana modulira vrijednosti lipida u obje skupine bolesnika, a učestalost unosa nezdrave prehrane (prehranbeni faktor 2) prediktor je težine negativnih simptoma shizofrenije. Analiza interakcija polimorfizama gena *PPARA/PPARG* i prehrane pokazala je značajan utjecaj na obje vrste kliničkih obilježja - pritom, u skupini oboljelih od shizofrenije interakcije imaju veći utjecaj na težinu simptoma bolesti, dok je u bolesnika s VDP-om dokazan njihov veći utjecaj na metaboličke parametre. U interakciji s PPAR genotipom/ haplotipom, konzumacija namirnica mediteranske te nezdrave prehrane (prehranbeni faktori 1 i 4 te 2) moduliraju vrijednosti lipida, dok konzumacija namirnica nezdrave prehrane i mesa (prehranbeni faktori 2 i 3) utječu na težinu simptoma obje bolesti. **Zaključak:** Istraživanjem je potvrđen utjecaj polimorfizama gena (i proteina) PPAR i njihovih interakcija s prehranom na više kliničkih obilježja u shizofreniji i VDP-u što upućuje da bi prehranbena intervencija, odnosno, modifikacija prehranbenih navika, usklađena prema PPAR genotipu osobe, mogla rezultirati poboljšanjem metaboličkog zdravlja oboljelih, kao i liječenja shizofrenije i VDP-a.

Ključne riječi: Biomarkeri; Depresivni poremećaj, veliki; Interakcije gena i prehrane; Peroksisomnim proliferatorom aktivirani receptori; Polimorfizmi, genski; Shizofrenija; Težina simptoma.

SUMMARY

Objectives: PPAR proteins are important in the regulation of glucose and lipid metabolism, inflammatory response, oxidative stress and many other biological processes, and therefore, they are significant in health, but also in the etiopathogenesis of many illnesses including mental illnesses such as schizophrenia and major depressive disorder (MDD). PPAR gene/protein system depends on ligands from the diet, and in addition, polymorphisms of the *PPARA/PPARG* gene can change gene expression and functions of PPAR proteins. Therefore, the main goal of the research was to examine whether the interactions between polymorphisms of the gene *PPARA* (*L162V*) and gene *PPARG* (*P12A* and *C161T*) and diet affect metabolic parameters (levels of glucose and lipids in serum) and severity of symptoms. Similar studies on these clinical populations have not been conducted so far.

Patients and methods: The research included a total of 211 patients of both sexes: 94 patients with schizophrenia or schizoaffective disorder and 117 persons with MDD. Patients were recruited between 2014 and 2017, during hospitalization at the Clinic for Psychiatry of the Clinical Hospital Center Rijeka. The research included collecting demographic and clinical/ medical data, data on dietary habits, and assessment of symptoms severity, as well as analysis of metabolic parameters and genotyping. The obtained data were processed using descriptive statistics, nonparametric tests, factor analysis, and general linear model. **Results:** Polymorphisms *L162V* in the *PPARA* gene, *P12A* and *C161T* in the *PPARG* gene were not susceptibility factors for schizophrenia or MDD and, independently, did not affect metabolic parameters or symptoms severity. All patients showed poor eating habits, and significant differences between groups were observed in the patterns of intake of healthy and unhealthy food as well as meat (dietary factors 1, 2, and 3). Furthermore, diet affected clinical features: the Mediterranean diet modulated levels of lipids in both groups, while the frequency of unhealthy food intake (dietary factor 2) was a predictor of severity of negative symptoms in schizophrenia. The analysis of interactions between *PPARA/PPARG* gene polymorphisms and diet revealed a significant influence on both types of clinical features - in the schizophrenia group interactions had greater influence on symptoms severity, and in MDD group greater influence was found on metabolic parameters. In interaction with PPAR genotype/ haplotype, consumption of foodstuff of Mediterranean and unhealthy diet (dietary factors 1, 4, and 2) modulated lipid parameters, while unhealthy food and meat consumption patterns (dietary factors 2 and 3) influenced symptom severity in two illnesses. **Conclusion:** Interactions between *PPAR* gene polymorphisms and diet affected several clinical features in schizophrenia and MDD suggesting that nutritional intervention or modification of eating habits, coordinated according to the person's PPAR genotype/ haplotype, could result in an improvement of metabolic health as well as treatment of schizophrenia and MDD.

Keywords: Biomarkers; Depressive Disorder, Major; Gene-Environment Interaction; Peroxisome Proliferator-Activated Receptors; Polymorphism, Genetic; Schizophrenia; Symptoms Assessment

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1.	Shizofrenija.....	1
1.1.1.	Uvod.....	1
1.1.2.	Etiologija shizofrenije.....	1
1.1.3.	Klinička slika i tijek bolesti.....	3
1.1.4.	Dijagnostički kriteriji za shizofreniju.....	4
1.1.5.	Liječenje shizofrenije.....	5
1.2.	Veliki depresivni poremećaj.....	6
1.2.1.	Uvod.....	6
1.2.2.	Etiologija velikog depresivnog poremećaja.....	6
1.2.3.	Klinička slika i tijek bolesti.....	7
1.2.4.	Dijagnostički kriteriji za veliki depresivni poremećaj.....	9
1.2.5.	Liječenje velikog depresivnog poremećaja.....	11
1.3.	Zajednička obilježja shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja.....	12
1.3.1.	Poremećaj na razini staničnih membrana/ membranskih lipida.....	12
1.3.2.	Disregulacija imunološkog sustava.....	13
1.3.3.	Metabolička disregulacija.....	14
1.3.4.	Disregulacija endokrinog sustava: hiperaktivnost hipotalamo-hipofizno-adrenalne (HHA) osi.....	16
1.4.	Važnost prehrane za zdravlje mozga i psihičko zdravlje	17
1.5.	Peroksisomnim proliferatorom aktivirani receptori.....	24
1.5.1.	Peroksisomnim proliferatorom aktivirani receptor alfa (PPAR α).....	26
1.5.2.	Peroksisomnim proliferatorom aktivirani receptor gama (PPAR γ).....	29
1.5.3.	Ligandi proteina PPAR.....	32
1.5.3.1.	Prirodni ligandi proteina PPAR.....	32
1.5.3.2.	Sintetski ligandi proteina PPAR.....	33
1.5.3.2.1.	Sintetski ligandi proteina PPAR u kliničkim istraživanjima.....	33
1.5.3.2.2.	Sintetski ligandi proteina PPAR u zdravlju i bolestima mozga.....	34
1.6.	Gen <i>PPARA</i>	37
1.6.1.	Polimorfizam <i>LI62V</i> gena <i>PPARA</i>	37
1.7.	Gen <i>PPARG</i>	37
1.7.1.	Polimorfizam <i>P12A</i> gena <i>PPARG</i>	38
1.7.2.	Polimorfizam <i>C161T</i> gena <i>PPARG</i>	38
1.8.	Istraživanja polimorfizama gena <i>PPARA</i> i <i>PPARG</i>	39

1.8.1. Istraživanja polimorfizama gena <i>PPARA</i> i <i>PPARG</i> u shizofreniji i velikom depresivnom poremećaju.....	43
1.9. Interakcije polimorfizama gena <i>PPARA/PPARG</i> i prehrane.....	45
1.9.1. Povezanost interakcija polimorfizama <i>L162V</i> gena <i>PPARA</i> te <i>P12A</i> gena <i>PPARG</i> i prehrane s metaboličkim obilježjima.....	46
1.9.1.1. Interakcije polimorfizma <i>L162V</i> gena <i>PPARA</i> i prehrane.....	46
1.9.1.2. Interakcije polimorfizma <i>P12A</i> gena <i>PPARG</i> i prehrane.....	46
1.9.2. Povezanost interakcija polimorfizma <i>P12A</i> gena <i>PPARG</i> i prehrane s karcinomima.....	48
1.9.3. Interakcije polimorfizma <i>C161T</i> gena <i>PPARG</i> i prehrane.....	48
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	49
2.1. Hipoteze istraživanja	50
2.2. Ciljevi istraživanja.....	51
3. ISPITANICI I METODE	52
3.1. Ispitanici.....	52
3.2. Tijek istraživanja.....	53
3.3. Metode.....	54
3.3.1. Prikupljanje općih podataka o ispitanicima.....	54
3.3.2. Procjena prehrambenih navika ispitanika.....	55
3.3.3. Procjena težine simptoma psihičke bolesti.....	56
3.3.4. Analiza metaboličkih parametara	57
3.3.5. Molekularno-genetička analiza.....	58
3.3.5.1. Analiza polimorfizma <i>rs1800206 (L162V)</i> (SNP3) gena <i>PPARA</i>	60
3.3.5.2. Analiza polimorfizama <i>rs1801282 (P12A)</i> (SNP1) i <i>rs3856806 (C161T)</i> (SNP2) gena <i>PPARG</i>	60
3.3.6. Etički aspekti istraživanja	61
3.3.7. Statistička obrada podataka.....	62
3.3.7.1. Obrada kvantitativnih podataka.....	62
3.3.7.2. Obrada kvalitativnih podataka.....	62
3.3.7.3. Analiza interakcija polimorfizama gena <i>PPAR</i> i prehrambenih navika bolesnika.....	64
4. REZULTATI	66
4.1. Analiza demografskih, biokemijskih i kliničkih obilježja ispitanika.....	66
4.1.1. Demografska obilježja ispitanika.....	67
4.1.2. Biokemijska (metabolička) obilježja ispitanika.....	67
4.1.2.1. Analiza metaboličkih parametara po spolu	67
4.1.3. Klinička obilježja ispitanika.....	69

4.1.3.1. Analiza kliničkih parametara prema spolu	69
4.2. Analiza genetičkih obilježja ispitanika.....	71
4.3. Analiza prehrambenih navika ispitanika	72
4.3.1. Faktorska analiza.....	72
4.3.2. Raspodjela ispitanika prema prehrabnim navikama.....	73
4.3.3. Usporedba prehrambenih navika bolesnika sa shizofrenijom i bolesnika s velikim depresivnim poremećajem.....	75
4.3.4. Usporedba prehrambenih navika muškaraca i žena sa dvjema psihičkim bolestima.....	78
4.4. Raspodjela <i>PPARG</i> haplotipova i <i>PPARA</i> genotipova prema prehrabnim navikama ispitanika.....	83
4.5. Metabolički i klinički parametri bolesnika u ovisnosti o <i>PPAR</i> haplotipu/ genotipu.....	85
4.6. Utjecaj prehrambenih navika na vrijednosti metaboličkih parametara i težinu psihičkih simptoma u bolesnika sa shizofrenijom i bolesnika s velikim depresivnim poremećajem.....	91
4.7. Povezanost interakcija polimorfizama gena <i>PPARA/ PPARG</i> i prehrambenih navika s metaboličkim parametrima i težinom simptoma u bolesnika sa shizofrenijom i velikim depresivnim poremećajem.....	95
4.7.1. Utjecaj interakcija polimorfizama gena <i>PPARA/ PPARG</i> i prehrambenih navika na metaboličke parametre bolesnika sa shizofrenijom.....	95
4.7.2. Utjecaj interakcija polimorfizama gena <i>PPARA/ PPARG</i> i prehrambenih navika na težinu simptoma shizofrenije.....	100
4.7.3. Utjecaj interakcija <i>PPARG</i> haplotipa i prehrambenih navika na metaboličke parametre bolesnika s velikim depresivnim poremećajem	107
4.7.4. Utjecaj interakcija <i>PPARG</i> haplotipa i prehrambenih navika na težinu simptoma velikog depresivnog poremećaja.....	114
5. RASPRAVA	116
5.1. Učestalosti genotipova i alela polimorfizama gena <i>PPARA</i> i <i>PPARG</i>	116
5.2. Usporedba prehrambenih navika bolesnika	119
5.3. Utjecaj genetičkih čimbenika - polimorfizama gena <i>PPAR</i> - na klinička obilježja.....	124
5.3.1. Utjecaj genetičkih čimbenika na metaboličke parametre	124
5.3.2. Utjecaj genetičkih čimbenika na težinu simptoma shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja	128
5.4. Utjecaj prehrambenih navika na klinička obilježja.....	131
5.4.1. Utjecaj prehrambenih navika na metaboličke parametre.....	131
5.4.1.1. Utjecaj mediteranske prehrane na metaboličke parametre.....	133
5.4.1.2. Utjecaj nezdrave prehrane i mesa na metaboličke parametre.....	136
5.4.1.3. Zaključci o povezanosti prehrane i metaboličkog zdravlja.....	139

5.4.2. Utjecaj prehrambenih navika na težinu simptoma shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja.....	140
5.4.2.1. Utjecaj mediteranske prehrane na težinu simptoma shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja.....	142
5.4.2.2. Utjecaj nezdrave prehrane na težinu simptoma shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja.....	146
5.4.2.3. Utjecaj unosa mesa na težinu simptoma shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja.....	148
5.4.2.4. Završne napomene o povezanosti prehrane s težinom simptoma shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja	149
5.5. Utjecaj interakcija polimorfizama gena <i>PPARA/ PPARG</i> i prehrambenih navika na klinička obilježja	152
5.5.1. Utjecaj interakcija polimorfizama gena <i>PPARA/ PPARG</i> i prehrambenih navika na metaboličke parametre	153
5.5.1.1. Utjecaj interakcija polimorfizama gena <i>PPAR</i> i mediteranske prehrane na metaboličke parametre	154
5.5.1.2. Utjecaj interakcija polimorfizama gena <i>PPAR</i> i nezdrave prehrane na metaboličke parametre	157
5.5.1.3. Značaj kovarijabli u interakcijama polimorfizama gena <i>PPAR</i> i prehrambenih navika	159
5.5.2. Utjecaj interakcija polimorfizama gena <i>PPARA/ PPARG</i> i prehrambenih navika na težinu simptoma shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja	162
5.5.2.1. Utjecaj interakcija polimorfizama gena <i>PPAR</i> i nezdrave prehrane na težinu simptoma shizofrenije	162
5.5.2.2. Utjecaj interakcija polimorfizama gena <i>PPAR</i> i unosa mesa na težinu simptoma shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja	165
5.5.2.3. Značaj kovarijabli u interakcijama polimorfizama gena <i>PPAR</i> i prehrane....	169
5.6. Završna rasprava	172
5.6.1. Utjecaj polimorfizama gena <i>PPARA/ PPARG</i> na klinička obilježja	172
5.6.2. Utjecaj prehrambenih navika na klinička obilježja	173
5.6.3. Utjecaj interakcija polimorfizama gena <i>PPARA/ PPARG</i> i prehrambenih navika na klinička obilježja	175
5.7. Ograničenja istraživanja	182
5.8. Prednosti istraživanja i znanstveni doprinos	184
6. ZAKLJUČCI	186
7. LITERATURA	188

ILUSTRACIJE	243
POPIS SLIKA	243
POPIS TABLICA	245
POPIS POKRATA	247
PRIVITCI	249
PRIVITAK 1: Dijagnostički kriteriji za shizoafektivni poremećaj	249
PRIVITAK 2: Opći upitnik	250
PRIVITAK 3: Upitnik prehrambenih navika	251
ŽIVOTOPIS	253

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. Shizofrenija

1.1.1. Uvod

Shizofrenija je teška i kronična psihička bolest iz skupine psihotičnih poremećaja. Bolest je obilježena različitim poremećajima mnogih psihičkih funkcija, uz posljedično narušeno psihološko, obiteljsko i socijalno, akademsko i radno funkcioniranje te smanjenu kvalitetu života [1-3]. Obzirom na raznolikost fenotipske ekspresije i brojnost zaključaka o etiologiji (etiopatogenezi) bolesti, smatra se da shizofrenija nije jedinstven klinički entitet već klinički sindrom [4]. Shizofrenija se s podjednakom učestalošću pojavljuje u svim dijelovima svijeta i u svim kulturama [2,5], a prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2022. godine od shizofrenije boluje 24 milijuna ljudi u svijetu [6]. Bolest je podjednako zastupljena u oba spola, a nešto je raniji nastup bolesti u osoba muškog spola [7]. Shizofrenija tipično počinje u adolescenciji ili mlađoj /do srednjoj/ odrasloj dobi; većina bolesnika oboli između 20. i 39. godine života [8].

1.1.2. Etiologija shizofrenije

Nakon više od stoljeća istraživanja, etiologija (etiopatogeneza) shizofrenije do danas nije sasvim razjašnjena. Smatra se da shizofrenija nastaje složenom interakcijom brojnih genetičkih i čimbenika okoline [9].

Davno je opaženo da se shizofrenija češće javlja u krvnih srodnika osoba oboljelih od shizofrenije, te da je rizik za obolijevanje proporcionalan stupnju krvnog srodstva s oboljelim [10]. U obiteljima oboljelih osoba dokazan je povećan rizik i za poremećaje „shizofrenog spektra“ (shizoafektivni poremećaj, shizotipni poremećaj, shizoidni i paranoidni poremećaj ličnosti), što ide u prilog njihovoj zajedničkoj genetičkoj osnovi [3,10].

Brojna genetička istraživanja izdvojila su više „gena rizika“ za shizofreniju, ali nisu uspjela dokazati da je određeni (jedan) gen, varijanta (polimorfizam) gena ili kombinacija više gena, ključna ili dovoljna za nastanak bolesti [4]. Studije genetičke povezanosti (engl. *linkage analysis*) i asocijacijske studije pružaju snažne dokaze za sljedeće najvažnije lokuse podložnosti: 1q, 3p, 5q, 6p, 6q, 8p, 10p, 11q, 13q, 15q, 20p, 22q, 2p12-q22.1 [11, 12]. Od oko 1000 gena kandidata najčešće se spominju neuregulin (NRG1), disbindin (DTNBP1), „poremećen u shizofreniji 1“ (DISC1), ErbB4, aktivator D-aminokiselinske oksidaze (DAOA; G72/G30), D-aminokiselinska oksidaza (DAAO), regulator G-proteinske signalizacije 4 (RGS4), prolin dehidrogenaza (PRODH2), katehol-O-metiltransferaza (COMT), AKT1 (AKT Serine/Threonine Kinase 1), neurotrofni moždani faktor (BDNF), geni za dopaminske (D2 i D3) receptore te za metabotropni glutamatni receptor 3 (mGluR3). Većina ovih gena kodira proteine ključne u nizu procesa važnih za strukturu i funkciju mozga [10, 12-

14]. Smatra se da (ovi) geni, odnosno njihove mutacije/ varijante, ne uzrokuju shizofreniju, već stvaraju predispoziciju za bolest, osobito ukoliko je osoba nositelj više gena rizika; pojedinačnim genima ili njihovim varijantama (polimorfizmima) se pripisuje relativno malen učinak [12]. Navedeno, u kombinaciji s nepovoljnim okolinskim čimbenicima koji, epigenetskim mehanizmima, mogu u pogrešnom trenutku aktivirati ili „utišavati“ i druge gene, doprinosi nastanku bolesti [14]. Osim genetičkih, i brojni okolinski čimbenici mogu biti predisponirajući za shizofreniju.

U kontekstu razmatranja shizofrenije kao neurorazvojnog poremećaja, a uzevši u obzir da se većina neurogeneze odvija prije rođenja, izdvajaju se nepovoljni čimbenici prenatalnog/ perinatalnog perioda koji mogu kompromitirati razvoj mozga, te predstavljaju rizik za nastanak bolesti: viša životna dob oca (u trenutku začeća djeteta), Rh-inkompatibilnost majke i ploda te druge komplikacije trudnoće, malnutricija majke (osobito tijekom prvog trimestra trudnoće), izloženost majke toksinima u trudnoći, izloženost virusu gripe (u drugom trimestru trudnoće) te drugim mikroorganizmima (Rubella, Poliovirus, *Toxoplasma gondii*), komplikacije prilikom porođaja (praćene fetalnim distresom i /moždanom/ hipoksijom), perinatalno oštećenje mozga. Uporaba marihuane u periodu adolescencije povezana je s povećanim rizikom za shizofreniju, a istraživanja ukazuju na uzročnu povezanost [15]. I psihosocijalni čimbenici poput traumatskih iskustava, disfunkcionalnih obiteljskih odnosa te drugih stresnih događaja, počevši od ranog djetinjstva, također se smatraju predisponirajućima/ precipitirajućima za nastanak shizofrenije [10, 16, 17].

Jedan od preduvjeta urednog funkcioniranja mozga je adekvatna organizacija membrana stanica mozga što u shizofreniji nije slučaj - naime, ovdje su dokazane promjene membranskih fosfolipida, konkretno, nedostatak dugolančanih višestruko nezasićenih masnih kiselina (LC-PUFA, od engl. *Long chain polyunsaturated fatty acids*) na čemu se temelji membranska (fosfolipidna) hipoteza etiologije shizofrenije [18].

Neurodegenerativna hipoteza shizofrenije tumači da je u osnovi bolesti degeneracija uredno razvijenih moždanih struktura, uvjetovana poremećajima neuroplastičnosti, neurotoksičnošću/ ekscitotoksičnošću. Izražena gliozna, demijelinizacija i apoptoza, opisane u moždanom tkivu bolesnika, osobito doprinose razvoju neurodegenerativnih promjena [1, 14, 19]. U osnovi neurodegeneracije u shizofreniji jest i disregulacija autofagije s posljedičnim nakupljanjem neurotoksičnih proteinskih agregata, remećenjem sinaptoplastičnosti i općenito neuronalne funkcije; također, u postmortem uzorcima moždane kore i hipokampusa oboljelih smanjena je ekspresija gena koji reguliraju autofagiju [20, 21]. Neurodegenerativnoj teoriji u prilog idu zaključci neuroslikovnih pretraga mozga osoba sa shizofrenijom koje pokazuju smanjenje moždanog volumena (osobito hipokampusa i amigdale), stanjenje kore prefrontalne i temporalne regije mozga te povećanje lateralnih moždanih komora [2,10].

Pojačana aktivnost stanica mikroglije koje oslobađaju proupalne citokine, a što dovodi do promjena u različitim procesima u mozgu, uz druge pokazatelje disfunkcije imunološkog sustava, u osnovi je neuroimunološke (neuropalne) teorije shizofrenije [22-26], kojoj u prilog idu i podatci o riziku prenatalnih/ perinatalnih infekcija za razvoj mozga ploda.

Neurotransmitterske teorije temelje se na složenim disfunkcijama mnogih neurotransmiterskih sustava u osnovi shizofrenije, prvenstveno dopaminskog, ali i serotoniniskog, glutamatnog, noradrenergičkog, acetilkoliniskog i sustava gama-aminomaslačne kiseline (GABA-e, od engl. *Gamma-aminobutyric acid*) [3, 10].

Uz ove te druge biološke teorije etiologije shizofrenije, postoje i psihodinamska tumačenja nastanka bolesti: nedovoljno dobra okolina i loši rani objektni odnosi u simbiotskoj fazi rezultiraju nedostatnom diferencijacijom selfa i objekta, zastojem u shizoparanoidnoj poziciji, uz vulnerabilne, najprimitivnije mehanizme obrane te duboku slabost Ega. Anksioznost prijete dezorganizacijom selfa, a psihotični simptomi predstavljaju obnovu kohezije selfa na patološkoj razini [27].

1.1.3. Klinička slika i tijek bolesti

Švicarski psihijatar E. Bleuler uveo je koncept četiri za shizofreniju tipična simptoma, „4A“: poremećaj afekta, poremećaj asocijacija, ambivalencija i autizam. Kurt Schneider, njemački psihijatar, definirao je za shizofreniju specifične simptome „prvog reda“: ozvučene misli, tipične slušne halucinacije (glasove koji razgovaraju o bolesniku u trećem licu ili ga komentiraju), fenomene nametanja/ oduzimanja misli, fenomen čitanja misli, cenestetske halucinacije [28].

Simptomi shizofrenije mogu se podijeliti u četiri skupine:

1) pozitivni simptomi: sumanute ideje, halucinacije, poremećaji mišljenja (i govora), dezorganizirano ponašanje te poremećaji psihomotorike;

2) negativni ili deficitarni simptomi: poremećaj afekta u vidu osjećajne zaravnjenosti ili pak nesklada emocija, alogija (siromaštvo govora), avolicija (nedostatak motivacije/ inicijative), anhedonija (nedostatak užitka i interesa), autizam, apatija, abulija (nedostatak volje);

3) afektivni odnosi simptoma poremećaja raspoloženja: depresivnost, bezvoljnost, ravnodušnost, suicidalnost;

4) kognitivni simptomi: oštećenje koncentracije, procesiranja informacija i pamćenja, apstraktnog mišljenja te učenja [2, 3, 10, 28, 29].

Uz raznolikost kliničke slike, shizofrenija može imati vrlo različit tijek bolesti, kao i ishod/ prognozu bolesti, a što potvrđuje stajalište da se radi o skupini heterogenih poremećaja [2]. Početak bolesti može biti postupan, i tijekom nekoliko godina, ili nagao, akutan [3]. Tijek shizofrenije može se podijeliti u četiri faze, iako one nemaju uvijek jasne granice: premorbidna, prodromalna, akutna i kronična faza; ove su faze razvidne kod postupnog početka bolesti.

Premorbidna faza je period u kojem nema jasnih simptoma bolesti, ali postoje naglašene crte ličnosti/ ponašanja poput sklonosti povlačenju, izražene anksioznosti u socijalnim situacijama, nesigurnosti, nepovjerljivosti i preosjetljivosti. Prodromalna faza obilježena je pojavom nespecifičnih simptoma/ znakova uz odstupanja u funkcioniranju. Osoba se povlači iz socijalne sredine, zanemaruje obaveze, pokazuje anksioznost, razdražljivost, sumnjičavost, depresivnost, nedostatak inicijative, nesanicu,

gubitak apetita, smetnje koncentracije, može zapustiti higijenu, pokazivati neuobičajeno ponašanje/ neobične interese, a nije rijetkost ni zlouporaba alkohola i droga. Ova se faza obično manifestira u adolescenciji te može trajati nekoliko godina, do pojave specifičnih simptoma. U akutnoj, aktivnoj ili floridnoj fazi, najčešće između 20. i 30. godine života, dolazi do javljanja za bolest tipičnih simptoma koji su izraženi te značajno remete bolesnika u funkcioniranju, što obično dovodi do (prve) hospitalizacije. Kronična (rezidualna) faza slijedi nakon završetka akutne faze - obično izostaju floridni simptomi, a naglašene su trajne promjene kognitivnog, emocionalnog, osobnog i interpersonalnog funkcioniranja. Najveći dio bolesnika ima kronični tijek bolesti, s izmjenama egzacerbacija bolesti i povlačenja simptoma odnosno remisije [3, 29].

1.1.4. Dijagnostički kriteriji za shizofreniju

Relevantni kriteriji za dijagnozu shizofrenije kroz povijest su se mijenjali, a danas ovu bolest dijagnosticiramo prema važećim klasifikacijama: Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema, 10. revizija, MKB-10 [30] te Dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje, 5. izdanje, DSM-5 [31].

Dijagnostički kriteriji za shizofreniju prema *MKB-10*:

- najmanje jedan simptom od a) do d):

a) jeka misli, umetanje ili oduzimanje misli i emitiranje misli,

b) sumanute ideje upravljanja, utjecaja ili pasivnosti koje se jasno odnose na tijelo ili kretanje udova ili pak na specifične misli, postupke ili osjećaje i sumanuto percipiranje,

c) halucinatorni glasovi koji komentiraju bolesnika ili međusobno razgovaraju o njemu, ili pak potječu iz nekog dijela tijela,

d) trajne sumanute ideje druge vrste, kulturno neprimjerene i sasvim nemoguće, primjerice o vjerskom ili političkom identitetu, o nadljudskoj moći i sposobnostima;

- ili najmanje dva od simptoma od e) do i):

e) trajne halucinacije bilo kojeg modaliteta, praćene prolaznim ili poluuobičajenim sumanutim idejama bez jasnog afektivnog sadržaja, precijenjenim idejama ili uz uporno javljanje svakodnevno, tjednima ili mjesecima,

f) prekid misli ili umetanje u tok misli, uz posljedično nepovezan, irelevantan govor ili neologizme,

g) katatono ponašanje (uzbuđenje, zauzimanje neprirodnog položaja, voštana savitljivost, negativizam, mutizam i stupor),

h) "negativni" simptomi (apatija, oskudan govor, tupost/ nesklad emocija), što uzrokuje socijalno povlačenje i pad socijalne efikasnosti (mora biti jasno da nije riječ o posljedici depresije ili terapije antipsihoticima),

i) dosljedna promjena ukupne kvalitete nekih aspekata osobnog ponašanja koje se izražava kao bitan gubitak interesa, besciljnost, pasivnost, zaokupljenost sobom i povlačenje iz društva.

Navedeni simptomi moraju biti prisutni u trajanju od najmanje mjesec dana.

DSM-5 kriteriji za dijagnozu shizofrenije:

a) Dva ili više od sljedećih simptoma /a barem jedan mora biti (1), (2) ili (3)/, svaki prisutan značajan dio vremena tijekom jednomjesečnog razdoblja (ili manje, ako su bili uspješno liječeni): 1) sumanutosti, 2) halucinacije, 3) disociran govor, 4) jako dezorganizirano ili katatono ponašanje, 5) negativni simptomi.

b) Značajan dio vremena od pojave smetnji, razina funkcioniranja u jednom ili više područja (rad, međuljudski odnosi, briga o sebi) značajno je ispod razine funkcioniranja prije pojave bolesti (ili ako se simptomi jave u djetinjstvu ili adolescenciji, ne postiže se očekivana razina međuljudskog, akademskog ili radnog funkcioniranja).

c) Kontinuirani znakovi bolesti traju najmanje šest mjeseci, a što mora uključivati najmanje mjesec dana (ili kraće ako su uspješno liječeni) trajanja simptoma koji zadovoljavaju kriterij (a) (simptomi aktivne faze), a može uključivati i razdoblja prodromalnih ili rezidualnih simptoma.

d) Isključen je shizoafektivni poremećaj, depresivni ili bipolarni poremećaj.

e) Simptomi se ne mogu pripisati fiziološkim učincima neke psihoaktivne tvari (npr. neke droge ili lijeka) ili nekom drugom/ općem zdravstvenom stanju.

f) Ukoliko je u osobe prisutan poremećaj iz spektra autizma/ komunikacijski poremećaj s početkom u djetinjstvu, dijagnoza shizofrenija postavlja se samo ako su prominentne sumanutosti ili halucinacije, uz ostale obavezne simptome, bile prisutne najmanje mjesec dana (ili kraće, ako su uspješno liječene).

1.1.5. Liječenje shizofrenije

Osnovni princip liječenja shizofrenije je integracija bioloških i psihosocijalnih terapijskih metoda s ciljem postizanja što potpunije remisije. Farmakoterapija antipsihoticima temelj je liječenja shizofrenije, premda su nerijetko, uslijed nezadovoljavajućeg terapijskog odgovora, potrebne kombinacije antipsihotika i drugih psihofarmaka. Izbor antipsihotika ovisi o kliničkoj slici, profilu nuspojava lijeka, mogućim interakcijama s drugim lijekovima, prisustvu tjelesnih/ neuroloških bolesti, suradljivosti bolesnika (za uzimanje lijeka) te drugim čimbenicima [1, 2, 14, 32, 33]. Elektrokonvulzivna/ elektrostimulativna terapija indicirana je kod terapijski rezistentnih slučajeva, te shizofrenije s katatonim i afektivnim simptomima. Psihoterapijski i socioterapijski postupci primjenjuju se (uglavnom) u fazama (barem djelomične) remisije i u kroničnih bolesnika - isti dokazano produljuju faze remisije, smanjuju broj hospitalizacija, pomažu u postizanju bolje funkcionalnosti te potiču (re)socijalizaciju bolesnika [5].

1.2. Veliki depresivni poremećaj

1.2.1. Uvod

Veliki depresivni poremećaj (VDP; depresija) je psihički poremećaj/ bolest iz skupine poremećaja raspoloženja (afektivnih poremećaja) te jedan od najčešćih entiteta u psihijatrijskoj praksi. Depresija je jedan od značajnijih javnozdravstvenih problema, uz značajno socioekonomsko opterećenje zbog radne disfunkcionalnosti, troškova liječenja, ali i brojnih posljedica u slučaju neliječenja. U posljednjim desetljećima raste incidencija depresije te je po učestalosti, među svim bolestima, na četvrtom mjestu, a Svjetska zdravstvena organizacija 2023.g. objavila je da oko 280 milijuna osoba u svijetu boluje od depresije [34-36]. Bolest se javlja u svim dobnim skupinama, najčešće u srednjoj životnoj dobi, a u odnosu na muškarce, žene obolijevaju gotovo dvostruko češće. VDP često prate i druga psihijatrijska i tjelesna komorbiditetna stanja [35], uz (posljedičnu) višu stopu smrtnosti [37] koja se dijelom pripisuje i visokom riziku suicidalnosti; naime, oko 15% bolesnika s VDP-om život završi suicidom [35].

1.2.2. Etiologija velikog depresivnog poremećaja

Dosadašnje spoznaje temeljene na brojnim istraživanjima ukazuju da je VDP uvjetovan interakcijom niza bioloških, socijalnih čimbenika (vanjskih stresora, nepovoljnih životnih događaja) te psiholoških čimbenika (temperament, crte ličnosti, mehanizmi suočavanja sa stresom) [9, 14]. Obzirom na fenotipsku heterogenost depresije, smatra se da ni uzrok/ uzroci bolesti nisu jednoznačni.

Među biološkim čimbenicima važno je istaknuti ulogu genetike u nastanku depresije. Kao i u slučaju shizofrenije, i ovdje se radi o poligenom nasljeđivanju pri čemu svaki gen pridonosi malim (aditivnim) učinkom. U obiteljima depresivnih bolesnika rizik za obolijevanje od depresije je dva do tri puta veći [35]. Nasljednost VDP-a, temeljeno na studijama blizanaca, iznosi oko 37%. Među genima rizika, najčešće se izdvajaju geni (i njihovi polimorfizmi) koji kodiraju proteine važne za neurotransmisiju, neurorazvoj i neuroplastičnost, geni za upalne citokine te oni koji kodiraju receptore hormona hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi [13, 38]; istraživanja ovih gena temelje se na najvažnijim aktualnim teorijama o nastanku bolesti.

Monoaminska (neurotransmitterska) hipoteza temelji se na poremećenoj neurobiokemiji mozga u depresiji – dokazan je poremećaj ravnoteže i nedostatak triju monoamina: serotonina, noradrenalina i dopamina, uz kompenzatorno povećanje broja/ hipersenzitivnost („up-regulaciju“) postsinaptičkih receptora za te neurotransmitere.

Monoaminska signalizacija povezana je s lučenjem BDNF-a (od engl. *Brain derived neurotrophic factor*), moždanog proteina važnog u neurogenezi i sinaptogenezi, održavanju neuroplastičnosti i sprečavanju apoptoze. Neurotrofna hipoteza depresije tumači kako kronični stres može dovesti do „gašenja“ gena koji kodira BDNF, što remeti navedene procese i dovodi do apoptoze

moždanih stanica i atrofije koja je u VDP-u najočitija u području hipokampusa, prefrontalnom korteksu i amigdali [14].

(Psiho)neuroendokrinološka teorija temelji se na opažanjima da su u depresivnih bolesnika povišene vrijednosti kortizola, što je posljedica poremećene regulacije hipotalamo-hipofizno-adrenalne (HHA) osi.

Prema psihoneuroimunološkoj/ neuroupalnoj/ citokinskoj hipotezi, u osnovi VDP-a je aktivacija sustava upalnog odgovora. Pretjerano lučenje medijatora upale, što je dokazano u depresivnih bolesnika, doprinosi (daljnjoj) neuroendokrinol i neurobiokemijskoj neravnoteži [14, 34, 38].

Postoje i psihološka te psihodinamska tumačenja nastanka VDP-a. Prema bihevioralnoj teoriji u osnovi (nekih) oblika ovog poremećaja je nedostatak socijalnih vještina osobe, zbog čega osoba ne nalazi zadovoljstvo u međuljudskim odnosima te se povlači. Kognitivna teorija depresiju vidi kao posljedicu negativnih misli osobe o vlastitoj manjoj vrijednosti, krivnji, neuspjehu, bespomoćnosti, te kognitivnih distorzija o sebi, vlastitim postupcima i reakciji okoline na iste. Depresija se tumači i kao naučena bespomoćnost, a poznata je i negativna kognitivna trijada koja označava set vjerovanja/stavova depresivne osobe – negativno razmišljanje o sebi, svijetu oko sebe i budućnosti [39]. Psihodinamska/ psihoanalitička tumačenja depresije počinju od Sigmunda Freuda prema kojem je ovo stanje odraz žalovanja zbog gubitka voljenog objekta prema kojemu postoje ambivalentni osjećaji koji se „okreću“ prema bolesniku, a što se manifestira depresivnim simptomima, a također, u osnovi depresije može biti narcistična povreda. Prema teoriji privrženosti, depresija je posljedica neadekvatne, nesigurne privrženosti u najranijem razvojnem periodu [40].

1.2.3. Klinička slika i tijek bolesti

VDP je ozbiljan, nekada i dugotrajan poremećaj koji uzrokuje izrazitu patnju bolesne osobe i oštećuje funkcioniranje osobe u svim sferama života.

Depresivni simptomi mogu se pojaviti naglo i potpuno razviti u toku nekoliko dana ili se pak razvijaju postupno, kroz više tjedana. Epizode depresivnog poremećaja mogu nastupiti spontano, ali se često javljaju nakon određene stresne situacije odnosno nekog emocionalno nabijenog događaja. Obzirom na često ponavljanje epizoda bolesti, kao i dugotrajnost pojedinih epizoda (osobito ukoliko su iste neliječene), VDP je nerijetko kronično stanje. U oko 25% bolesnika ponovna pojava simptoma bolesti javlja se u prvih šest mjeseci nakon oporavka od prethodne epizode depresije, a gotovo 60% bolesnika ima relaps unutar pet godina. Iako trajanje depresivne epizode varijabilno, u oko četvrtine bolesnika (s teškom epizodom bolesti) depresija traje i dulje od godine dana. U većine bolesnika, simptomi bolesti se s liječenjem u potpunosti povuku. No, u oko 20 do 30% bolesnika zaostaju rezidualni simptomi koji ometaju funkcioniranje i narušavaju kvalitetu života osobe. U oko 10%

bolesnika možemo govoriti o kroničnom tijeku bolesti – simptomi depresije perzistiraju tijekom dvije ili više godina [10, 34].

VDP se može očitovati promjenama gotovo svih psihičkih, a i mnogih tjelesnih funkcija.

Kliničku sliku depresije određuje patološki izmijenjen, depresivni afekt. Bolesnici svoje raspoloženje opisuju kao tužno, utučeno, nesretno, osjećaju se beznadno, bespomoćno, prazno, a pozitivni događaji ne mogu utjecati na ovakvo raspoloženje. Gotovo je uvijek prisutan gubitak interesa i zadovoljstva.

Promjene psihomotorike mogu biti u smjeru usporenosti/ inhibicije (bolesnik je usporenih pokreta, govora i misaonog tijeka, oskudne mimike i gestikulacija, do razine stupora sa odsutnosti govora, pokreta i reagiranja) ili pak uznemirenosti/ agitacije (osoba je nemirna, u pokretu, usplahirena).

Depresiju karakteriziraju sniženi voljno-nagonski dinamizmi - bolesnik je slabe volje/ bezvoljan, bez inicijative, smanjena je potreba za hranom, smanjen seksualni i nagon za samoodržanjem (zapušta brigu o sebi, zdravlju i sigurnosti), a obično je prisutna i nesanica. Smanjen nagon za životom manifestira se suicidalnošću bolesnika, od suicidalnih razmišljanja, planova, priprema te (pokušaja) počinjenja suicida.

Misaoni tijek je često usporen, pa i osiromašen, a sadržaj mišljenja obiluje depresivnim idejama koje mogu dosegnuti sumanutu razinu (ideje krivnje, sagrađenja, propasti, osiromašenja, nihilističke, hipohondrijske te paranoidne ideje). Ukoliko su prisutne sumanutosti i/ ili halucinacije, govorimo o teškoj depresivnoj epizodi sa psihotičnim simptomima.

U depresivnih su bolesnika često prisutne smetnje koncentracije, pamćenja, prisjećanja, uz poremećaj i izvršnih funkcija, pa klinička slika nalikuje demenciji (pseudodementni oblik).

Nerijetko su prisutne i vegetativne smetnje i funkcionalne organske tegobe poput pojačanog znojenja, usporenog pulsa, suhoće usta, smetnji disanja, smetnji mokrenja, opstipacije, poremećaja menstrualnog ciklusa, seksualnih smetnji, a vrlo često i bolni sindrom. Ponekad su ovi simptomi vodeći te se takav oblik bolesti (koji se obično teže i kasnije prepoznaje) naziva „maskirana depresija“.

Atipična depresija karakterizirana je određenim simptomima koji odudaraju od „tipične“ kliničke slike VDP-a – prisutni su pretjerano spavanje i povećan apetit, reaktivnost raspoloženja (poboljšanje raspoloženja kao odgovor na neki pozitivan događaj/iskustvo), olovna paraliza (osjećaj težine u ekstremitetima), uz osjetljivost na odbacivanje, a smetnje su izraženije u večernjim satima.

Klinička slika VDP-a može biti specifična ovisno o dobi osobe. Depresivni simptomi u djece predškolske/ školske dobi često su nespecifični te uključuju usporen rast i razvoj, poremećaj sna i apetita, enkoprezu/ enurezu, pritužbe na tjelesne tegobe, nesigurnost, tjeskobu, teškoće u učenju i slabiji školski uspjeh, dok je depresija adolescenata slična onoj kod odraslih. U depresivnih osoba starije životne dobi česte su pritužbe na tjelesne tegobe do hipohondrijskih preokupacija, smanjen unos hrane i tekućine, razdražljivost i emocionalna labilnost, paranoidnost, kognitivne promjene te viši suicidalni rizik (u odnosu na mlađu populaciju) [29, 34, 35].

1.2.4. Dijagnostički kriteriji za veliki depresivni poremećaj

Dijagnoza VDP-a postavlja se prema kriterijima dvije već navedene klasifikacije: MKB-10 [30], koja je važeća u Hrvatskoj, ali i prema DSM-5 klasifikaciji [31], čiji se dijagnostički kriteriji često koriste u istraživačke svrhe (što je slučaj i u ovom istraživanju).

Nazivlje za VDP donekle se razlikuje u MKB-10 i DSM-5. U MKB-10 klasifikaciji prva (jedna) epizoda depresivnog poremećaja označava se kao Depresivna epizoda (F32), a pojava svake sljedeće epizode bolesti kao Ponavljajući (povratni) depresivni poremećaj (F33). Prema DSM-5, pojava prve epizode bolesti označava se kao Veliki depresivni poremećaj, jedna epizoda (ili Velika depresivna epizoda) (F32), a ponavljanje epizoda kao Veliki depresivni poremećaj, ponavljajući (F33).

Prema *MKB-10* klasifikaciji [30], za dijagnozu Depresivne epizode (F32)/ Ponavljajućeg depresivnog poremećaja (F33) potrebni su:

a) tipični depresivni simptomi: 1) depresivno raspoloženje; 2) gubitak interesa i uživanja; 3) smanjenje energije (povećani umor i smanjena aktivnost);

b) drugi uobičajeni simptomi: 1) smanjena koncentracija i pažnja; 2) smanjeno samopouzdanje i samopoštovanje; 3) osjećaji krivnje i bezvrijednosti; 4) sumoran i pesimističan pogled na budućnost; 5) ideje o samoozljeđivanju ili samoubojstvu; 6) poremećaj spavanja; 7) smanjen apetit;

c) tjelesni (somatski) simptomi koji čine tjelesni (somatski) sindrom: gubitak interesa ili uživanja za aktivnosti koje su se ranije doživljavale ugodnima; nedostatak emocionalne reaktivnosti na uobičajeno ugodnu okolinu/ događaje; rano jutarnje buđenje (dva ili više sati ranije od uobičajenog); stanje lošije u jutarnjim satima; psihomotorna usporenost ili nemir; gubitak apetita; gubitak na tjelesnoj težini (gubitak 5% ili više u zadnjih mjesec dana); smanjenje libida;

d) težina depresivne epizode određuje se prema broju/ intenzitetu prisutnih simptoma depresije i stupnju disfunkcionalnosti;

e) trajanje simptoma barem dva tjedna (i kraće ako su isti vrlo izraženi i brzo se razvijaju);

f) kriterij za postavljanje dijagnoze Ponavljajućeg (povratnog) depresivnog poremećaja (F33): barem dvije depresivne epizode u trajanju od najmanje dva tjedna, a koje su morale biti odvojene s nekoliko mjeseci bez uočljivih simptoma poremećaja raspoloženja (depresije ili (hipo)manije).

Kriteriji za težinu epizode jednaki su za (jednu) Depresivnu epizodu (F32) i za Ponavljajući (povratni) depresivni poremećaj (F33) (u slučaju ponavljanja epizoda bolesti):

F32/ F33.0 Blaga depresivna epizoda: najmanje dva tipična + najmanje dva druga (uobičajena) simptoma depresije + blaži poremećaj socijalnog/ radnog funkcioniranja (osoba, iako uz poteškoće, obično i dalje obavlja uobičajene aktivnosti);

F32/ F33.1 Umjerena depresivna epizoda: najmanje dva tipična + najmanje tri (ili četiri) druga (uobičajena) simptoma depresije + umjereni poremećaj funkcioniranja (izraženije poteškoće u obavljanju uobičajenih aktivnosti);

F32/ F33.2 Teška depresivna epizoda (bez psihotičnih simptoma): sva tri tipična + najmanje četiri druga (uobičajena) simptoma depresije od kojih neki moraju biti teškog intenziteta + značajno reducirana funkcionalnost (često su prisutni psihomotorna usporenost/ nemir; tjelesni sindrom uobičajen; suicidalni rizik);

F32/ F33.3 Teška depresivna epizoda, sa psihotičnim simptomima: zadovoljeni svi kriteriji za tešku depresivnu epizodu, uz prisutne sumanutosti, halucinacije ili depresivni stupor.

Prema DSM-5, dijagnostički kriteriji za Veliki depresivni poremećaj (jedna /velika depresivna/ epizoda, F32/ ponavljajuća epizoda, F33) [31] jesu:

a) Pet ili više od sljedećih simptoma prisutni su tijekom dvotjednog razdoblja i predstavljaju promjenu od ranijeg funkcioniranja /barem jedan od simptoma je 1) depresivno raspoloženje ili 2) gubitak zanimanja ili uživanja/:

1) depresivno raspoloženje veći dio dana, skoro svaki dan – kao subjektivna pritužba ili uočeno od strane drugih (napomena: u djece i adolescenata i razdražljivo raspoloženje);

2) značajno smanjeno zanimanje ili uživanje u svim ili gotovo svim aktivnostima veći dio dana, gotovo svaki dan;

3) značajan gubitak tjelesne težine (bez dijete) ili dobivanje na težini (npr. promjena više od 5% tjelesne težine u mjesec dana) ili smanjenje ili povećanje apetita;

4) nesanica ili pretjerano spavanje, gotovo svakodnevno;

5) psihomotorni nemir ili usporenost gotovo svaki dan (opaženo i od strane drugih);

6) umor ili gubitak energije, gotovo svakodnevno;

7) osjećaj bezvrijednosti ili velike i neodgovarajuće krivnje (koja može biti sumanuta), gotovo svakodnevno;

8) smanjena sposobnost mišljenja ili koncentriranja, ili neodlučnost, gotovo svakodnevno;

9) ponavljajuća razmišljanja o smrti, ponavljajuća suicidalna promišljanja bez specifičnog plana ili pokušaj suicida ili specifični plan za izvršenje suicida.

b) Simptomi bolesti uzrokuju klinički značajnu patnju ili oštećenje u socijalnom, radnom ili drugim važnim područjima funkcioniranja.

c) Ova epizoda se ne može pripisati fiziološkim učincima neke psihoaktivne tvari ili drugom (općem) zdravstvenom stanju.

d) Pojava velike depresivne epizode ne može se bolje objasniti nekim od poremećaja iz skupine psihotičnih poremećaja.

e) Nikada nije zabilježena (hipo)manična epizoda.

f) U slučaju ponavljanja velike depresivne epizode radi se o VDP-u, ponavljajuća epizoda. Da bi se epizoda smatrala ponavljajućom, mora postojati razdoblje od najmanje dva uzastopna mjeseca između dviju odvojenih epizoda, tijekom kojih nisu zadovoljeni kriteriji za veliku depresivnu epizodu.

g) Odrednice težine velike depresivne epizode (na temelju broja i težine simptoma te stupnju disfunkcionalnosti):

F32/ F33.0 blaga epizoda: točno onoliko ili malo više simptoma od broja koji se zahtijeva za postavljanje dijagnoze, a jačina simptoma uzrokuje podnošljivu patnju i manja oštećenja u socijalnom/ radnom funkcioniranju;

F32/ F33.1 umjerena epizoda: broj/ intenzitet simptoma i/ ili oštećenje funkcionalnosti je između odrednica „blaga“ i „teška“;

F32/ F33.2 teška epizoda: simptoma je značajno više nego je potrebno za postavljanje dijagnoze, a jačina simptoma uzrokuje ozbiljnu i teško podnošljivu patnju, uz značajno ometeno radno/ socijalno funkcioniranje;

F32/ F33.3 teška epizoda sa psihotičnim obilježjima: prisutna psihotična obilježja, bez obzira na težinu epizode.

1.2.5. Liječenje velikog depresivnog poremećaja

Temeljeno na spoznajama o biološkim, psihološkim i socijalnim čimbenicima u nastanku VDP-a, i ovdje se primjenjuje sveobuhvatni pristup u liječenju; upravo se kombinirano liječenje farmakoterapijom, psihoterapijom i socioterapijskim postupcima pokazalo najučinkovitijim. Osnova farmakoterapije VDP-a jesu lijekovi iz skupine antidepresiva koji se dijele u više podskupina prema mehanizmu njihovog djelovanja, odnosno prema utjecaju na jedan ili više neurotransmiterskih sustava. Antidepresivne učinke pokazuju i određeni antipsihotici (osobito atipični) i neki stabilizatori raspoloženja, pa nije rijetko da se u liječenju posegne za kombinacijom antidepresiva s ovim skupinama lijekova, pogotovo kod depresije sa psihotičnim simptomima. Psihoterapijske i socioterapijske metode su vrlo važne u liječenju bolesnika, a u blagih depresivnih epizoda iste mogu biti i dostatne za postizanje remisije; u liječenju pak izraženijih simptoma nužan je terapijski pristup integracije ovih metoda s farmakoterapijom. U slučaju izostanka odgovora na uobičajene farmakoterapijske intervencije, ili njihovu kombinaciju s psihoterapijskim tehnikama liječenja, indicirana je elektrostimulativna terapija, osobito u slučaju teških depresivnih epizoda (s ili bez psihotičnih simptoma), praćenih ozbiljnom suicidalnošću, u bolesnika s depresivnim stuporom, odbijanjem hrane s posljedičnom životnom ugroženosti. Od drugih neuromodulatornih metoda u liječenju depresije koriste se transkranijalna magnetna stimulacija, stimulacija n.vagusa, terapija svjetlom te neurofeedback [14, 34, 41].

1.3. Zajednička obilježja shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja

Shizofrenija i VDP psihičke su bolesti s različitom kliničkom slikom, tijekom i prognozom bolesti, međutim, uz mnoga zajednička obilježja. Radi se o multifaktorski uvjetovanim bolestima, uz značajnu podlogu plejotropne genetičke vulnerabilnosti, pri čemu su neki geni kandidati, odnosno njihove varijante (polimorfizmi), zajednički za obje bolesti [13]. Pretpostavlja se da je za pojavu ovih bolesti odgovoran veći broj genetičkih lokusa od kojih svaki zasebno posjeduje slab učinak, ali koji u međusobnoj interakciji ili u interakciji s čimbenicima okoline pogoduju pojavi kliničkih simptoma [42].

Obje se bolesti promatraju i kroz prizmu biopsihosocijalnog koncepta koji naglašava značaj bioloških, psiholoških i socijalnih (okolinskih) čimbenika u nastanku, ali i tijeku, liječenju te prognozi bolesti. Brojna istraživanja etiopatogeneze shizofrenije i VDP-a ukazuju da u podlozi obje bolesti postoji poremećaj na razini staničnih membrana/ membranskih lipida, upalna komponenta/ imunološka disregulacija te metabolička i endokrina disregulacija.

1.3.1. Poremećaj na razini staničnih membrana/ membranskih lipida

Poslije masnog tkiva, najveću količinu lipida u ljudskom organizmu sadrži mozak, a 35% od ukupne količine lipida u mozgu čine molekule dugolančanih višestrukonezasićenih masnih kiselina, LC-PUFA (od engl. *Long-Chain PolyUnsaturated Fatty Acids*). Membrane moždanih stanica i njihovih organela, osobito mitohondrija i endoplazmatskog retikuluma, sadržavaju obilje LC-PUFA, naročito onih iz n-3 obitelji, pohranjenih u membranskim fosfolipidima [43].

No, u shizofreniji i VDP-u dokazan je promijenjen sastav lipida u membranama centralnih (moždanih) i perifernih stanica (primjerice eritrocita, trombocita, fibroblasta) - deficit dugolančanih LC-PUFA-a, osobito iz n-3 obitelji: dokozaheksaenske kiseline, DHA (od engl. *Docosahexaenoic Acid*, 22:6n-3), eikozapentaenske kiseline, EPA (od engl. *Eicosapentaenoic Acid* 20:5n-3) i dokozapentaenske kiseline, DPA (od engl. *Docosapentaenoic Acid*, 22:5n-3). Navedene promjene nisu specifične isključivo za ove bolesti, već se opisuju i u drugim psihičkim bolestima kao što su bipolarni afektivni poremećaj (BAP), autizam, deficit pažnje/ hiperaktivni poremećaj (ADHD) i anoreksija nervoza, a također i u neurodegenerativnim bolestima kakve su Alzheimerova demencija, multipla skleroza i Parkinsonova bolest [43-46].

Među uzroke opisanog membranskog deficita LC-PUFA navode se: (i) prehrana siromašna LC-PUFA-ma i njihovim prekursorima - esencijalnim masnim kiselinama [45, 46], (ii) neravnoteža ugradnje i otpuštanja tih masnih kiselina (FA, od engl. *Fatty Acid*) u membranske fosfolipide (uslijed pojačane hidrolize fosfolipida s posljedičnim otpuštanjem LC-PUFA, što nastaje zbog hiperaktivnosti enzima iz superobitelji enzima PLA2 /fosfolipaza A2/) [43, 47], (iii) stanje oksidacijskog stresa i posljedična povećana peroksidacija membranskih lipida te (iv) genetski faktori poput mutacija ili polimorfizama gena za proteine koji sudjeluju u biosintezi (LC-)PUFA [48].

Membranski deficit LC-PUFA kompromitira brojne molekularne i stanične procese koji se odvijaju na razini membrana moždanih stanica: procese stanične signalizacije, neurotransmisije, neuroplastičnosti i sinaptoplastičnosti, oksidacijskog metabolizma, genske ekspresije, kontrole upalnih te drugih važnih procesa u mozgu. Poremećaji navedenih procesa dio su (etio)patogeneze shizofrenije i VDP-a, a i drugih prethodno istaknutih psihičkih i neuroloških bolesti [43, 46, 49]; na ovome se temelji i ranije spomenuta teorija etiologije shizofrenije - membranska (fosfolipidna) teorija [18].

1.3.2. Disregulacija imunološkog sustava

Područje psihoneuroimunologije (ili imunopsihijatrije) temelji se na brojnim spoznajama o ulozi imunološke disregulacije i upale u podlozi psihičkih bolesti, osobito shizofrenije i VDP-a.

Imunološki sustav značajno utječe na funkcioniranje mozga, uglavnom posredstvom citokina. Iako se mozak dugo smatrao „imunoprivilegiranim“ organom kojega od štetnih utjecaja perifernih citokina štiti krvno-moždana barijera, danas se u literaturi navodi više načina na koje citokinski signali mogu doprijeti do mozga [50]. Također, mozak sam posjeduje imunokompetentne stanice - astrocite te osobito stanice mikroglije, koje reguliraju indukciju (oslobađanjem citokina) i supresiju (neuroprotektivnim djelovanjem – oslobađanjem neurotrofnih faktora) neuroupalnih procesa [51].

Upala i shizofrenija odnosno VDP su blisko isprepleteni, međusobno se pokreću i facilitiraju. Upala pridonosi patofiziologiji i kliničkoj progresiji ovih bolesti, što se tumači učincima proupalnih citokina na redukciju razine neurotransmitera, aktivaciju neuroendokrinog odgovora (citokini su potentni aktivatori hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi), poticanje ekscitotoksičnosti i oštećenje neuroplastičnosti [10, 35, 52, 53].

U prilog zajedničkoj osnovi imunološke disregulacije odnosno aktivacije imunološkog odgovora te postojanja kronične sistemske upale niskog stupnja, govori nalaz povišenih vrijednosti proupalnih citokina i proteina akutne faze - IL-6, IL-1 β , TNF- α , CRP-a - u plazmi i cerebrospinalnom likvoru u osoba sa shizofrenijom i VDP-om, kao i povišenih koncentracija kemokina, adhezijskih molekula i prostaglandina; također, nađene su snižene vrijednosti protuupalnih citokina, osobito IL-10 [52, 54-56]. Neuroupala u podlozi ovih bolesti može potaknuti stvaranje i perifernih neurotoksičnih faktora, a također suprimira proizvodnju i oslobađanje neurotrofnih faktora pa je u obje bolesti nađena snižena razina BDNF-a – navedeno kompromitira neurogenezu i sinaptičku plastičnost te potiče apoptozu moždanih stanica, odnosno vodi u neurodegeneraciju [10, 35, 53]. Prethodno navedene promjene (pro)upalnih i neurotrofnih faktora su prisutne već na samom početku shizofrenije i VDP-a [53].

Stres, koji je dio etiopatogeneze shizofrenije i VDP-a, ali je svakako i posljedica ovih bolesti, također potiče upalu preko simpatičkog živčanog sustava – kateholamini posredstvom α - i β -adrenergičkih receptora potiču ekspresiju perifernih i citokina u mozgu [50].

Povezanost upale i shizofrenije/ VDP-a potvrđuju i istraživanja koja ukazuju na imunomodulatorni učinak psihofarmakoterapije, odnosno lijekova koji se koriste u liječenju shizofrenije i VDP-a - antipsihotika i antidepresiva; naime, dokazana je normalizacija vrijednosti upalnih markera po uspješnom liječenju tim skupinama lijekova [26, 50, 57, 58]. Osim toga, brojne studije potvrđuju povoljan učinak nekih protuupalnih lijekova/ tvari na simptome shizofrenije i VDP-a; najviše istraživanja uključivalo je inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2) /osobito celekoksib/, acetilsalicilnu kiselinu, minociklin i omega-3 masne kiseline (LC-PUFA-e iz n-3 obitelji); i druge vrste lijekova s protuupalnim svojstvima poput statina i fibrata (PPAR α agonisti) te pioglitazona (PPAR γ agonist), pokazale su sličan učinak kada se dodaju psihofarmacima u liječenju shizofrenije/ VDP-a [51, 59-63].

Među okidačima kronične upale kakva je u podlozi ovih dviju psihičkih bolesti navode se neadekvatna prehrana, promjene u metabolizmu i neuroendokrinoj regulaciji, te navike sa štetnim utjecajem na zdravlje (pušenje, nedostatna fizička aktivnost) – sve su to značajke shizofrenije i VDP-a, odnosno značajke stila života oboljelih [52, 64].

Upala, smatra se, predstavlja i zajednički patofiziološki mehanizam za nastanak komorbiditetnih stanja koja nerijetko prate ove psihičke bolesti, od kojih su najčešći metabolički poremećaji te kardiovaskularne i autoimune bolesti [55, 64-66].

1.3.3. Metabolička disregulacija

U osoba koje boluju od shizofrenije i VDP-a, prevalencija komorbiditeta metaboličkih poremećaja i metaboličkog sindroma veća je u odnosu prema općoj populaciji. Metabolički sindrom (MetS, od engl. *Metabolic Syndrome*) je multifaktorski uvjetovan klaster stanja koji uključuje (centralnu, abdominalnu) pretilost, arterijsku hipertenziju, inzulinsku rezistenciju/ hiperglikemiju te dislipidemiju. MetS je rizičan za nastanak šećerne bolesti tipa 2, kardiovaskularnih (KVB) i cerebrovaskularnih bolesti (CVB) te posljedični povećani (i raniji) mortalitet u osoba s ovim psihičkim bolestima [66, 67]. Učestalost MetS-a kod shizofrenije varira od 11% do čak 69% [68], a kod VDP-a od 25% do 48% [69]. Literatura donosi podatke o trostrukom porastu stope smrtnosti u shizofreniji te za 15–20 godina skraćenom životnom vijeku oboljelih u usporedbi s općom populacijom, kao i četverostruko većem riziku prerane smrti u bolesnika s VDP-om, a što se pripisuje upravo metaboličkim poremećajima te posljedičnim KVB [70, 71].

Visoka pojavnost metaboličkih poremećaja/ MetS-a u bolesnika sa shizofrenijom i VDP-om (dijelom) se objašnjava čimbenicima okoline poput utjecaja (i) neadekvatne (nezdrave) prehrane, (ii) štetnih navika poput pušenja, uporabe alkohola i droga te manjka tjelesne aktivnosti te (iii) psihofarmakoterapije - lijekova od kojih neki nepovoljno utječu na metabolizam lipida i glukoze, uzrokuju povećan apetit, porast tjelesne težine te endokrinološke promjene, a što se u prvom redu

odnosi na pojedine antipsihotike, naročito atipične (poput klozapina, olanzapina, kvetiapina, risperidona, sulpirida i amisulprida) te neke antidepressive (poput tricikličkih antidepressiva, paroksetina i mirtazapina) [14, 33, 64, 65, 68, 69]. Disregulacija glikemije te dislipidemije kao nuspojave psihofarmaka mogu se pojaviti rano, prije porasta tjelesne težine, što govori u prilog o tjelesnoj težini/ indeksu tjelesne mase (ITM) neovisnim, molekularnim osnovama metaboličkih poremećaja [72]. Pojava metaboličkih (kao i drugih nuspojava) na pojedine psihofarmake može biti uvjetovana i genetičkim polimorfizmima koje osoba nosi; stoga, određeni genetički markeri mogu biti koristan alat u preveniranju nuspojava, odnosno predmnijevanja koji su bolesnici skloniji razviti metaboličku nuspojavu uz primjenu lijeka [32]. Pušenje, inače češće prisutno u osoba koje boluju od psihičkih bolesti, pridonosi metaboličkim poremećajima/ MetS-u proaterogenim učinkom, oksidacijskim stresom, lipidnom peroksidacijom (čime se smanjuje razina n-3 LC-PUFA u membranama stanica/ u tkivima) te pogodovanjem nastanka/ održavanja stanja kronične upale [64].

No, osobe sa shizofrenijom i VDP-om posjeduju i svojevrsnu biološku predispoziciju za (komorbiditetne) metaboličke poremećaje. Metabolička disregulacija smatra se intrinzičnim obilježjem shizofrenije i VDP-a. Naime, abnormalnost u metabolizmu glukoze dokazana je (i) u osoba s prvom epizodom shizofrenije i VDP-a, dakle, na samom početku psihičke bolesti [73]. Poremećaji u biologiji lipida također su opisani u neliječenih bolesnika sa shizofrenijom [74], a isti su prisutni i u osoba s VDP-om, neovisno o okolinskim čimbenicima (poput psihofarmakoterapije, neadekvatne prehrane, nedostatne tjelesne aktivnosti) [75].

Genetička istraživanja ukazuju na moguću zajedničku genetičku osnovu za psihičke bolesti i metaboličke poremećaje, te se u tom smislu spominju brojni geni koji reguliraju energetske i metabolizam glukoze i lipida, oksidacijski stres, staničnu i signalizaciju posredovanu neurotransmiterima, neurogenezu, sinaptogenezu itd. [67, 76].

Ključnim procesom u podlozi komorbiditeta metaboličkih poremećaja/ MetS-a u oboljelih od ovih psihičkih bolesti smatra se kronična sistemska upala (niskog stupnja) koja inducira oksidacijski/nitrosativni stres i oštećenje neurona, endotelnih i stanica gušterače [65, 66]. Također, i endokrina disregulacija, kakva je prisutna u shizofreniji i VDP-u, doprinosi metaboličkim poremećajima – hiperaktivnost hipotalamo-hipofizno-adrenalne (HHA) osi (hiperkortizolemija) povezana je s nakupljanjem visceralne masti /abdominalnom pretilošću/, hipertenzijom, dislipidemijom i inzulinskom rezistencijom, odnosno nastankom MetS-a [65, 67, 77, 78].

Istraživanja ukazuju na dvosmjernu povezanost MetS-a i shizofrenije/ VDP-a [65], kao i na korelaciju MetS-a s težinom simptoma i trajanjem psihičke bolesti [67]. Također, utvrđena je i razlika među spolovima - žene oboljele od shizofrenije/ VDP-a podložnije su razvoju MetS-a [66]. Istaknuti mehanizmi podločnosti za metaboličke poremećaje, u interakciji s navedenim nepovoljnim okolinskim čimbenicima, u konačnici omogućuju pojavu učestalih metaboličkih poremećaja/ MetS-a u osoba sa shizofrenijom i VDP-om [65-67].

1.3.4. Disregulacija endokrinog sustava: hiperaktivnost hipotalamo-hipofizno-adrenalne (HHA) osi

Disregulacija hipotalamo-hipofizno-adrenalne (HHA) osi je, nedvojbeno, dio patofiziologije shizofrenije i VDP-a – u obje bolesti opisana je hiperaktivnost HHA osi. HHA os je važan sustav odgovora na stres u organizmu i ima složene regulatorne mehanizme. I inhibitorni i ekscitatorni putevi koji polaze od hipokampusa, amigdala i prefrontalnog korteksa (PFK), reguliraju sekreciju kortikotropin-oslobađajućeg hormona (kortikoliberina), CRH (od engl. *Corticotropin releasing hormone*) iz paraventricularne jezgre hipotalamusa; CRH stimulira oslobađanje kortikotropina, ACTH (od engl. *Adrenocorticotropic hormone*) iz adenohipofize, što rezultira (povećanom) sekrecijom kortizola iz kore nadbubrežne (adrenalne) žlijezde. Kortizol pak, djelujući na višim razinama ove HHA osi, negativnom povratnom spregom regulira aktivnost te osi. Disregulacija HHA osi može biti posljedica smetnji na bilo kojoj od tih razina. Tako je posljedica kroničnog stresa (kakav može biti precipitirajući faktor za shizofreniju i VDP, ali je i njihova posljedica), koji uzrokuje atrofiju hipokampusa, amigdale i PFK-a, gubitak inhibitornog utjecaja na hipotalamus, što rezultira pretjeranom aktivnosti HHA osi te povećanom sekrecijom kortizola koji doprinosi daljnjoj atrofiji neurona (određenih dijelova mozga poput hipokampusa) odnosno neurodegeneraciji u podlozi psihičke bolesti. U stanjima kroničnog stresa i protrahirane hiperkortizolemije, što je prisutno u shizofreniji i depresiji, smanjuje se serotoninska, mijenja i dopaminska neurotransmisija, a povećava se glutamatna neurotransmisija koja, pak, dodatno povišuje kortizol, sa sinergističkim neurotoksičnim učinkom [14, 79, 80].

Na povezanost (neuro)upale i hiperaktivnosti HHA osi u shizofreniji i depresiji upućuje i fenomen izostanka supresije sekrecije kortizola kod deksametazonskog testa – ovo je odraz glukokortikoidne rezistencije zbog smanjene ekspresije i/ili funkcije glukokortikoidnih receptora (GR), osobito u hipotalamusu i hipofizi, što vodi ka izostanku negativne povratne sprege HHA osi. Jedno je od tumačenja da disrupciju na razini ovih receptora uzrokuju povišeni upalni citokini koji su, kako je navedeno, prisutni u shizofreniji i depresiji [50, 79-81].

Kortizol ima brojne fiziološke uloge u organizmu. Naime, taj je hormon važan u brojnim metaboličkim procesima - utječe na metabolizam proteina i lipida te glukoze (aktivacijom pohrane glikogena u jetri, redukcijom oksidacije glukoze, stimulacijom lipolize i glukoneogeneze). Osim toga, sudjeluje u regulaciji krvnog tlaka i tjelesne temperature, ravnoteže tjelesne tekućine i elektrolita te mineralizaciji kosti i regeneraciji tkiva, važan je i u rastu i reprodukciji. Značaj utjecaj kortizol ima i na imunološki sustav – redukcijom sekrecije upalnih citokina, smanjenjem migracije leukocita ka mjestu upale te indukcijom stanične apoptoze ostvaruje protuupalni/ imunosupresivni učinak. U mozgu, kortizol, svojim utjecajem na neurogenezu, neuroplastičnost i neurotransmisiju te imunološki odgovor, modulira raspoloženje, ponašanje, koncentraciju i pamćenje, apetit, ciklus budnosti i spavanja te percepciju boli [77, 79, 82]. Hiperkortizolemija uslijed hiperaktivacije HHA osi u shizofreniji i depresiji, a i općenito u stanjima kroničnog stresa, dovodi do disregulacije svih

navedenih bioloških procesa uz nastanak metaboličkih poremećaja/ MetS-a, (daljnje) (neuro)imunološke disregulacije i poremećaja niza funkcija u mozgu.

Endokrine funkcije su vrlo ovisne o okolinskim čimbenicima, osobito prehrani i tjelesnoj aktivnosti koje pokazuju narušene obrasce u osoba sa shizofrenijom i depresijom [79].

1.4. Važnost prehrane za zdravlje mozga i psihičko zdravlje

Obilje dostupne literature ukazuje na značaj prehrane za zdravlje mozga, kao i psihičko zdravlje/ bolest, na čemu se temelji sve razvijenije područje "nutritivne psihijatrije". Mehanizmi u podlozi tih nalaza su vrlo kompleksni, a izdvaja se nekoliko ključnih čimbenika/ mehanizama posredstvom kojih prehrana utječe na psihičko zdravlje: (i) značaj lipida iz hrane te utjecaj prehrane na (ii) crijevni mikrobiom, (iii) neuroupalu, (iv) oksidacijski stres, (v) neurotransmisiju i (vi) neurotrofne čimbenike i neurogenezu/ neuroplastičnost [83-88]; svi su navedeni procesi (odnosno njihova disregulacija) važni u nastanku mnogih psihičkih bolesti, pa i shizofrenije i VDP-a.

i) Značaj lipida iz hrane za psihičko i zdravlje mozga

Sastav, strukture i funkcije mozga ovisne su o dostupnosti mnogih sastavnica iz prehrane, poput lipida/ masnih kiselina, aminokiselina, vitamina i minerala. Deficit (ili suvišak) tih elemenata prehrane može biti involviran u etiopatogenezu, progresiju i težinu (neuro)psihijatrijskih bolesti [83]. Brojna istraživanja iz domene nutritivne psihijatrije ističu važnost masnih kiselina (FA, od engl. *Fatty Acids*) iz prehrane, a osobito višestruko nezasićenih masnih kiselina (PUFA, od engl. *Poly Unsaturated Fatty Acids*) i dugolančanih (engl. *Long Chain*) PUFA (LC-PUFA), bioloških sastavnica s brojnim strukturnim, metaboličkim te signalnim ulogama.

Ljudski organizam može sintetizirati zasićene FA (SFA, od engl. *Saturated Fatty Acids*), jednostruko nezasićene FA (MUFA, od engl. *Mono Unsaturated Fatty Acids*) te višestruko nezasićene FA (PUFA-e, pa i LC-PUFA-e), ali ne i esencijalne PUFA-e zbog nedostatka potrebnih enzima. PUFA-e pripadaju obiteljima n-3 (poznate kao „omega-3“) i n-6 („omega-6“) FA, ovisno o položaju (omega/ ω /-3 ili omega/ ω /-6) prve dvostruke veze počevši od karboksilnog kraja molekule. Prekursori u sintezi LC-PUFA su esencijalne PUFA-e: linolna kiselina, LA (od engl. *Linoleic Acid*) (18:2n-6) iz obitelji n-6 te alfa-linolenska kiselina, ALA (od engl. α (Alpha)-Linolenic Acid) (18:3n-3) iz obitelji n-3 – ove FA čovjek mora unijeti prehranom biljnog i/ili životinjskog porijekla jer ih ljudski organizam ne može sintetizirati. LA i ALA se, najvećim dijelom u jetri, metaboliziraju u FA duljih lanaca i višeg stupnja nezasićenosti, do LC-PUFA [43]. Međutim, procesi sinteze LC-PUFA u organizmu mogu biti ograničeno učinkoviti, poglavito zbog vremena koje je potrebno ključnim enzimima (desaturazama i elongazama) za dovršenje endogene sinteze tih FA [89]; osim toga, dokazano je da je sinteza LC-PUFA manje učinkovita u muškaraca negoli u žena, kao i da ju može suprimirati unos većih količina

SFA. Stoga, da bi se kompenziralo moguću nedostatnu sintezu tih FA, važno je hranom unositi dovoljno gotovih LC-PUFA i to osobito u namirnicama poput plodova mora i mesa (divljih) životinja, jer uzimanje esencijalnih PUFA isključivo/ većinski iz biljne hrane može biti nedostatno za učinkovitu sintezu LC-PUFA potrebnih za izgradnju i funkcije membranskih sustava (naročito u mozgu) [43].

Kao jedne od ključnih građevnih molekula mozga, a osobito membrana moždanih stanica, LC-PUFA-e – DHA, DPA i EPA iz n-3 obitelji te arahidonska kiselina (AA, od engl. *Arachidonic Acid*, 20:4n-6) iz n-6 obitelji – neophodne su za razvoj i funkcioniranje mozga (i uopće živčanog sustava - centralnog i perifernog), za procese neuroplastičnosti, sinaptogeneze/ sinaptoplastičnosti, mijelinizacije i provodnje signala te neurotransmisije (DHA i EPA utječu na funkciju membranskih receptora te sintezu i metabolizam neurotransmitera), stanične signalizacije (lipidi i sami djeluju kao signalne molekule), kontrole neuroupage, fluidnosti i funkcije staničnih membrana – naime, membranski lipidni dvosloj moždanih stanica održava strukturalni integritet i omogućuje funkcije za njega vezanih proteinskih molekula poput različitih receptora, transportera, enzima i staničnih adhezijskih molekula [90].

Sastav i metabolizam lipida u mozgu podložni su različitim prirodnim, fiziološkim utjecajima kakvi su dob, spol, kvaliteta sna, ali i patološkim procesima i bolestima mozga, osobito onima s obilježjima upale i propadanja moždanih stanica kakve su i teže psihičke bolesti [91]. Nadalje, u uvjetima prehrane deficijentne (LC-)PUFA-ma određeni dijelovi mozga - hipofiza, korteks, hipokampus, strijatum i mali mozak - pokazuju smanjeni sadržaj tih FA, a što posljedično ugrožava razvoj, strukturu i funkciju tih dijelova mozga [24, 90, 92]. I kod shizofrenije i VDP-a dokazan promijenjen sastav moždanih lipida smatra se (jednim dijelom) rezultatom prehrane siromašne esencijalnim FA (LA, ALA) i zdravim FA (MUFA, (LC-) PUFA, osobito onima iz n-3 obitelji), a isti za posljedicu ima disfunkciju prethodno navedenih procesa u kojima su lipidi implicirani, što je u osnovi etiopatogeneze tih i drugih (neuro)psihijatrijskih bolesti [24, 43, 45, 46, 49, 90, 93, 94]. Dakle, adekvatan unos (LC-)PUFA prehranom važan je počevši od prenatalnog perioda, čak i prije začeća; optimalan majčin unos (LC-)PUFA osigurava normalan razvoj ploda te može preventivno utjecati na pojavnost mnogih bolesti u odrasloj dobi, što se postiže epigenetičkim mehanizmima utjecaja na brojne gene, među kojima se u literaturi navode geni *PPAR* (od engl. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*) koji kodiraju istoimene proteine - peroksisomnim proliferatorom aktivirane receptore [43, 95].

Nadalje, FA (SFA-e, MUFA-e, te (LC-)PUFA-e) i njihovi derivati posjeduju različit upalni potencijal što upućuje na važnost relativne zastupljenosti određenih FA u prehrani, odnosno uravnoteženog unosa pojedinih FA; konkretno, poželjan je veći unos LC-PUFA iz obitelji n-3 naspram onih iz obitelji n-6. Naime, mnogi metaboliti PUFA-a iz n-6 obitelji, poput derivata AA kao što su leukotrieni, prostaglandini, tromboksani i lipoksini, posjeduju proupalni učinak (također i protrombotski učinak, a potiču i ekscesivnu staničnu proliferaciju), dok oni iz PUFA n-3 obitelji, derivati DHA poput resolvina, neuroprotektina i dokozatriena, pokazuju protuupalni učinak. Međutim,

suvremena (zapadnjačka) prehrana obiluje rafiniranim ugljikohidratima, solju i kalorijama te SFA i transmasnim kiselinama, uz veći unos LC-PUFA iz n-6 obitelji, što stvara proupalne uvjete, a siromašna je nezasićenim FA (MUFA-e te naročito LC-PUFA-e iz obitelji n-3), kao i vlaknima, voćem te povrćem odnosno namirnicama s visokim antioksidativnim potencijalom. U ovako neuravnoteženoj prehrani, omjer n-6 FA prema n-3 FA je 10:1 do čak 20(25):1, dok je preporučeni omjer 2:1 [49]. Takav obrazac prehrane potiče upalne procese u stanicama/ organizmu što je etiopatogenetska podloga niza bolesti s upalnom komponentom kakve su shizofrenija i VDP, Alzheimerova demencija te druge psihičke i neurološke bolesti, ali i metabolički poremećaji/ MetS, ateroskleroza te kardiovaskularne (i cerebrovaskularne) bolesti, upalne i autoimune bolesti te karcinomi [64, 96-100]. Upravo opisani stil prehrane još je češće zastupljen u osoba koje boluju od shizofrenije (i shizoafektivnog poremećaja) te VDP-a [85, 86], što dijelom objašnjava visoku učestalost komorbiditeta metaboličkih poremećaja i kardiovaskularnih bolesti u osoba s ovim psihičkim bolestima. I po nastanku psihičke bolesti, ovakav obrazac prehrane dalje podržava (neuro)upalu koja doprinosi kliničkoj progresiji bolesti. S druge strane, LC-PUFA-e iz n-3 obitelji poznate kao „omega-3“ FA (HUFA-e, od engl. *Highly Unsaturated Fatty Acids*) - EPA i DHA, odnosno njihov povećan unos (prehranom/ suplementima), pokazale su blagotvorne učinke kod tjelesnih bolesti povezanih s imunološkim disbalansom te kod metaboličkih poremećaja i KVB [101-103]

Dokazano je, također, da veći unos odnosno nadoknada (LC-)PUFA, osobito onih iz n-3 obitelji (EPA, DHA) može umanjiti mnoge psihičke simptome shizofrenije i VDP-a; također, te FA mogu umanjiti depresivne simptome i kod BAP-a i anksioznih poremećaja, povoljno utjecati na različita stanja s visokom razinom impulzivnosti i agresivnosti, a dokazan je i prokognitivni učinak kod shizofrenije, VDP-a, Alzheimerove demencije i drugih neurodegenerativnih stanja [96, 101, 104, 105]. Ovi su povoljni učinci rezultat utjecaja (n-3) LC-PUFA na (i) smanjenje neuroupale, oksidacijskog stresa i apoptoze/ neurodegeneracije, (ii) smanjenje atrofije sive tvari, kao i smanjenje deficita mikrostrukturnog integriteta bijele tvari mozga, (iii) poticanje neuroplastičnosti, (iv) promjene u sastavu membranskih lipida, a što se neminovno odražava na fluidnost staničnih (neuralnih) membrana, funkciju membrana moždanih stanica, staničnu signalizaciju te modulaciju neurotransmisije [96, 101, 106, 107]. Pritom, učinkovitost suplementacije ovim nezasićenim FA-ma ovisna je i trenutku u kojem je primijenjena - učinkovitost je veća u ranoj fazi bolesti, prije pojave značajnijih oštećenja moždanog tkiva uslijed patofizioloških procesa (poput neuroupale, oksidacijskog stresa i neurodegeneracije) koje prate shizofreniju i VDP [106, 108]. Bitno je istaknuti i potencijalni učinak na tijek bolesti - istraživanje iz 2010.godine pokazalo da je nadoknada n-3 LC-PUFA-ma dovela do umanjenja stope progresije subsindromalne psihoze u prvu psihotičnu epizodu u adolescenata i mladih odraslih [109].

ii) Uloga crijevnog mikrobioma

Posljednjih godina sve više interesa istraživača privlači uloga crijevnog mikrobioma kojega se smatra centralnim regulatorom metabolizma i imunskog sustava organizma, s posredujućom ulogom u utjecaju prehrane na tjelesno i psihičko zdravlje. Naime, taj je sustav crijevnih mikroorganizama, inače vrlo podložan promjenama zbog utjecaja prehrane i kroničnog stresa, povezan s razvojem i funkcioniranjem mozga te se smatra ključnom komponentom osi crijevo-mozak. Utjecaj na mozak crijevni mikrobiom postiže posredstvom crijevnih hormona, neurotransmitera (podrijetlom iz mikrobioma) i metabolita mikroorganizama te enteralnog i autonomnog živčanog sustava, imunološkog sustava, endokrinog sustava i HHA osi; ova se komunikacija odvija u oba smjera (crijevni mikrobiom – mozak/ mozak - crijevni mikrobiom). Poremećaji u homeostazi osi crijevni mikrobiom - mozak odražavaju se na mnoge fiziološke procese u organizmu te stvaraju osnovu za nastanak i progresiju niza bolesti, a dokazano su implicirani u različitim (neuro)psihijatrijskim bolestima/ poremećajima poput shizofrenije i depresije, autizma, ADHD-a te mnogim neurološkim (i drugim) stanjima [82, 83, 87, 110]. Nezdave prehrambene navike, konkretno, obrazac zapadnjačke prehrane s više nezdravih masti i šećera, značajnim unosom biljnih ulja i mesa bogatih n-6 PUFA-ma, mijenjaju sastav crijevnog mikrobioma – tako nastala crijevna disbioza posredno uvjetuje alteracije imunskog sustava, uz otpuštanje upalnih citokina, abnormalnu aktivaciju stanica mikroglije i neuroupalu te stvaranje slobodnih kisikovih radikala, smanjenu sintezu BDNF-a i neurotransmitera, a posljedično apoptozu živčanih stanica, oštećenu neuroplastičnost i neurotransmisiju; sve navedeno stvara podlogu za bolesti kakve su shizofrenija i VDP te druge neuropsihijatrijske bolesti [110]. S druge strane, sastavnice prehrane poput (i) nezasićenih FA, osobito n-3 PUFA, (ii) probiotika (korisnih živih mikroorganizama u fermentiranoj hrani), (iii) prebiotika (prehrambenih vlakana iz voća, povrća, žitarica, orašastih plodova) koji promiču rast populacije korisnih bakterija (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) te (iv) namirnica bogatih antioksidansima poput polifenola, doprinose raznolikosti mikrobioma čime pozitivno utječu na os crijevo-mozak i sve implicirane biološke procese [110, 111]. Stoga, liječenje crijevne disbioze sve se češće spominje kao jedan od adjuvantnih pristupa i u liječenju shizofrenije i VDP-a obzirom da određene crijevne bakterije imaju ulogu u sintezi i/ili potrošnji za te bolesti ključnih neurotransmitera poput serotonina, dopamina, noradrenalina, glutamata i gama-aminomaslačne kiseline, što se izravno odražava na težinu kliničke slike psihičke bolesti [111-114].

iii) Utjecaj prehrane na neuroupalu

Kvaliteta prehrane može modulirati funkcioniranje imunološkog sustava i utjecati na upalne procese u organizmu - naime, prehrambene namirnice koje obiluju jednostavnim ugljikohidratima te SFA, TFA i PUFA-ma iz n-6 obitelji dovode do porasta razine upalnih citokina, dok prehrana bogata prehrambenim vlaknima (voćem i povrćem, žitaricama, orašastim plodovima) i n-3 (LC-)PUFA-ma umanjuje (neuro)upalu [85, 115]. Shizofrenija i VDP bolesti su sa dokazanom sistemskom upalom,

povišenim razinama perifernih upalnih markera te neuroupalnom komponentom [23, 24, 46, 51, 52]. Oboljele osobe sklonije su većem unosu hrane sa značajnim udjelom šećera i masti te industrijski procesirane hrane [49, 85, 86, 116 -118], uz, osobito u oboljelih od shizofrenije te nešto manje u onih s VDP-om, povišen „upalni indeks prehrane“ (DII, od engl. *Dietary Inflammatory Index*), mjeru koja odražava upalni potencijal stila prehrane [85]. Opisani obrazac prehrane podržava te dodatno potiče sistemsku upalu i neuroupalu, u čemu važnu ulogu ima i crijevni mikrobiom [110]. Neuroupala pak, s vremenom, inducira i neurodegeneraciju, uz neminovni utjecaj na progresiju psihičke bolesti i težu kliničku sliku [115].

Među hranjivim tvarima koje, svojim protuupalnim (i drugim) svojstvima, mogu umanjiti simptome shizofrenije i VDP-a ističu se n-3 (LC-)PUFA-e (EPA i DHA) [105] i povećan unos namirnica koje njima obiluju poput ribe i morskih plodova, orašastih plodova, sjemenki te nekih jestivih ulja poput maslinovog, lanenog i sojinog. Pritom, ove su nezasićene FA učinkovitije u oboljelih koji imaju osobito povišene parametre upale (time i neuroupalnu komponentu), a također, njihova je učinkovitost u smanjenju težine simptoma shizofrenije možda manje jasna (u odnosu na učinak smanjenja simptoma depresije), te se smatra da su n-3 PUFA-e u oboljelih od shizofrenije korisne u ranim fazama bolesti kada je upala osobito izražena, pa bi dodatak tih FA uz protuupalni imao i neuroprotektivni učinak, uz povoljan utjecaj na tijek/ progresiju i težinu bolesti [106, 119].

iv) Utjecaj prehrane na oksidacijski stres

Smanjena antioksidacijska obrana organizma implicirana je u patogenezu shizofrenije i VDP-a [120]. Povećan oksidacijski stres, kakav je prisutan kod tih bolesti, u podlozi je peroksidacije membranskih (fosfo)lipida, što rezultira narušenom homeostazom lipida u membranama moždanih stanica s izravnim utjecajem na procese neurotransmisije, a time i intenzitet simptoma bolesti [121, 122]; također, dolazi do peroksidacijskog oštećenja i proteina i DNA stanice, s posljedičnom disfunkcijom različitih receptora i enzima te disregulacijom aktivnosti gena [108, 123-125].

Sustav obrane organizma od oksidacijskog stresa ovisan je o prehrambenim kofaktorima i fitokemikalijama [120]; literatura ističe da bi oksidacijsko oštećenje neurona mogli prevenirati sastojci iz prehrane s antioksidativnim potencijalom poput vitamina A, C i E, β -karotena, flavonoida, polifenola te n-3 LC-PUFA-e [124, 126]. 2021.godine objavljen je sustavni pregledni rad opservacijskih i intervencijskih studija o utjecaju određenih stilova prehrane na razinu oksidacijskog stresa (i upale) – mediteranska i DASH prehrana (od engl. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) povezane su sa smanjenom razinom oksidacijskog stresa, lipidne peroksidacije i DNA oštećenja, a sličan učinak opservacijske studije nalaze i uz vegetarijansku i paleolitičku prehranu; s druge strane, zapadnjačka prehrana povezana je s većim oksidacijskim stresom i višim vrijednostima upalnih parametara [127]. Konkretnije, visok energetske unos, prekomjeren unos masti (osobito SFA i TFA) i jednostavnih šećera (glukoze, fruktoze i sukroze), uz nedostatan unos namirnica koje su glavni izvori

prirodnih antioksidansa i vlakana - voća i povrća, ali i ribe i drugih plodova mora (izvor n-3 PUFA), izravno potiče oksidacijski stres [128, 129]. Dokazano je i da kalorijskom restrikcijom (ne toliko ovisnoj o tipu prehrane) uzrokovan gubitak tjelesne težine, konkretnije, gubitak tjelesne masti, uvećava endogeni antioksidacijski kapacitet organizma [130].

v) Utjecaj prehrane na neurotransmisiju

Sastavnice prehrane poput proteina, ugljikohidrata i masti, minerala (cinka, željeza) i vitamina (B, C i D) izvor su kofaktora i prekursora te energije u sintezi različitih neuroaktivnih supstanci, a neke namirnice su prirodni (egzogeni) izvori neurotransmitera; pregledni rad iz 2018.godine izdvaja brojne prehrambene namirnice koje mogu utjecati na biokemiju neurotransmitera [131]. Općenito, osobito je važan adekvatan unos proteina odnosno aminokiselina koje su prekursori u sintezi neurotransmitera ključnih u shizofreniji i VDP-u - aminokiselina triptofan prekursor je serotonina, a tirozin svih katekolamina (dopamina, noradrenalina i adrenalina), dok su neki neurotransmiteri i sami aminokiseline (glutamat, glicin, gama-aminomaslačna kiselina /GABA, engl. *Gamma-AminoButyric Acid*); acetilkolin je jedini neurotransmiter koji nije sintetiziran iz aminokiseline, ali je za njegovu sintezu nužan kolin iz prehrane jer tu tvar neuroni ne mogu sintetizirati [131-133]. Osim aminokiselina, važne su i FA; primjerice, na animalnim modelima dokazana je za 50% smanjena razina serotonina i dopamina kod prehrambenog deficita n-3 LC-PUFA [134]. Dakle, kvaliteta i sastav prehrane mogu modulirati razine neurotransmitera, te tako utjecati na emocije, ponašanje, bol, ciklus spavanja i budnosti, apetit, kognitivne funkcije, imunosni sustav, kao i simptome odnosno težinu simptoma niza (neuro)psihijatrijskih bolesti. Sinteza većine neurotransmitera (dopamina, serotonina, GABA-e, endokanabinoida) odvija se u mozgu i crijevu, pa je, primjerice, čak 95% serotonina sintetizirano na razini crijeva [133]. Kim i sur. nalaze povišene razine triptofana u serumu, a snižene razine serotonina u slučaju disbioze crijevne flore [112], a istraživanje Guo i sur. utvrdilo je da hrana bogata mastima i šećerima inducira promjenu sastava crijevne mikroflore, što kompromitira metabolizam neurotransmitera - lokalno i u mozgu [135]. Stoga, ciljanje homeostaze crijevnog mikrobioma vrlo je važno u svjetlu postizanja regulacije neurotransmisije nužne za moždane, a i druge fiziološke funkcije organizma te psihičko zdravlje. Na životinjskom modelu, i hrana bogata solju, oštećenjem neuroplastičnosti dovela je do disrupcije na razini neurotransmiterskih sustava [136].

vi) Utjecaj prehrane na neurotrofne čimbenike i neurogenezu/ neuroplastičnost

Neurotrofni čimbenici (neurotrofini) signalne su molekule koje potiču rast, diferencijaciju i sazrijevanje živčanih stanica (neurogenezu), omogućuju uspostavljanje veze između živca i ciljnog neurona, a time i sinaptičku neurotransmisiju i plastičnost, uključeni su u mehanizme popravka neuronalnog oštećenja te utječu na preživljenje neurona i neuroplastičnost, a dokazano djeluju

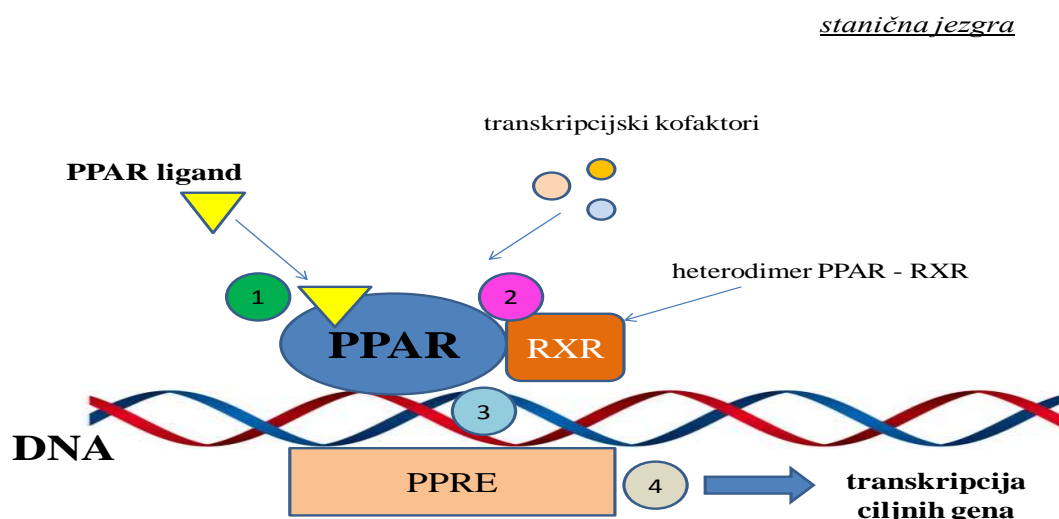
neuroprotektivno u patološkim uvjetima [132]. Neurotrofna hipoteza mnogih psihičkih (i neuroloških) bolesti, među kojima i shizofrenije i depresije, izvedena je na osnovi eksperimentalnih istraživanja koja ukazuju da su ta stanja povezana s odumiranjem neurona te s oštećenjem stanične otpornosti i sinaptoplastičnosti/ neuroplastičnosti, uz promjene u razini neurotrofina u serumu bolesnika [137-139]. Snižene razine BDNF-a, najčešće istraživanog među neurotrofinima, nađene su u oboljelih od ovih bolesti, a ovo neminovno mijenja učinkovitost sinaptičke transmisije i odražava se na simptome shizofrenije odnosno depresije [138, 139]. Neki /atipični/ antipsihotici i antidepresivi uvećavaju razinu BDNF-a te, posredstvom neurotrofina, reguliraju navedene procese u kojima su isti implicirani, a čime se, u konačnici, postiže terapijski učinak kod simptoma shizofrenije i depresije [140-142]. Uz terapiju tih psihofarmacima opisana je pojačana neurogeneza u hipokampusu, uz posljedično uvećanje volumena te strukture koju izražena neurogeneza karakterizira i u odrasloj dobi; međutim, u shizofreniji i depresiji, hipokampus je zahvaćen neurodegeneracijom, što se manifestira simptomima bolesti, konkretnije, afektivnim i kognitivnim smetnjama [143, 144]. Adultnu neurogenezu u hipokampusu smanjuju upala niskog stupnja, (oksidacijski) stres i starenje, a okolinski čimbenici poput tjelovježbe te nutritivno bogate prehrane i/ili kalorijske redukcije istu dokazano uvećavaju [145, 146]. Pregledni rad iz 2022.g. donosi rezultate 48 istraživanja utjecaja različitih oblika prehranbenih intervencija na razinu BDNF-a te ističe pozitivan učinak polifenola (osobito flavonoida) na povišenje razine tog čimbenika [147], a takav učinak imala je, na uzorku oboljelih od shizofrenije, i hipokalorijska prehrana [148], te, na uzorku osoba s depresijom, dodatak polifenola kurkumina [149] te prebiotika i probiotika [150]. Suplementacija PUFA-ma inducirala je antidepresivni učinak povezan s promjenama na razini hipokampusa - strukturalnim (uvećanjem populacije neurona) i molekularnim (uvećanom razinom BDNF-a i sinaptofizina) [151], a posredstvom BDNF-a se objašnjava i terapijski učinak 6-mjesečne nadoknade n-3 PUFA u osoba s prvom epizodom shizofrenije [152]. S druge strane, prehrana s visokim sadržajem masnoća i rafiniranih šećera povezana je sa sniženom razinom BDNF-a i umanjenom neuronalnom proliferacijom, uvećanim stvaranjem reaktivnih kisikovih radikala te poticanjem (neuro)upale i neurodegeneracije hipokampusa, uz negativne implikacije na psihičke funkcije [145, 146, 153].

Zaključno, na temelju upravo navedenih spoznaja i opisanih mehanizama kojima prehrana utječe na zdravlje i bolesti mozga, ističe se ključna uloga FA- a među njima osobito LC-PUFA- koje svoje djelovanje ostvaruju posredstvom proteina PPAR – naime, na PPAR-e se FA (kao ligandi) vezuju te ih aktiviraju, omogućujući tako sve njihove funkcije [96].

1.5. Peroksisomnim proliferatorom aktivirani receptori

Peroksisomnim proliferatorom aktivirani receptori (PPAR, od engl. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*) su ligandom aktivirani transkripcijski čimbenici iz obitelji jezgrinih receptora. Ova skupina proteina naziv je dobila po zapažanju s početka 1990-tih godina da određene supstance/kemikalije potiču proliferaciju peroksisoma u stanicama jetre i bubrega u glodavaca – istraživanja o mehanizmu u podlozi tog učinka dovela su do otkrića peroksisomnim proliferatorom aktiviranih receptora, PPAR-a [154]. PPAR-i su možda i najčešće istraživani transkripcijski čimbenici koji mogu, posljedično konformacijskim promjenama, modulirati vlastitu transkripcijsku aktivnost i gensku ekspresiju. Sustav PPAR proteina vrlo je kompleksan, a čemu doprinose polimorfizmi kodirajućih gena PPAR, velik brojnih ciljnih gena, liganada te koregulatora i korepresora njihove aktivnosti [155].

Protein PPAR posjeduje dvije domene, od kojih jedna vezuje ligand (prirodni /iz prehrane/ ili sintetski), a druga je domena receptora neophodna za vezanje na deoksiribonukleinsku kiselinu (DNA, od engl. *Deoxyribonucleic acid*) u jezgri. Nakon što se ligand veže na svoje vezno mjesto, PPAR stvara heterodimer s retinoidnim X-receptorom (RXR) koji potom prepoznaje element PPRE (engl. *Peroxisome Proliferator Response Element*) u DNA, odnosno u promotorskim regijama ciljnih gena, inducirajući dalje transkripciju niza gena koji kodiraju proteine uključene u mnogobrojne biološke procese [96, 156-158]. PPAR-i, međutim, mogu posredovati i u represiji genske transkripcije - ovisno o ciljnom genu, vrsti vezanog liganda (kao i u slučaju odsutnosti liganda), prisutnosti molekula korepresora/ ko-aktivatora, interakciji s drugim transkripcijskim čimbenicima te odrednicama transkripcijskog odgovora specifičnog za pojedine stanice/ tkiva/ organe [158].



Slika 1. Mehanizam aktivacije proteina PPAR i transkripcije ciljnih gena

PPAR - peroksisomnim proliferatorom aktivirani receptor; RXR - retinoidni X-receptor; PPRE (engl. *Peroxisome Proliferator Response Element*); DNA – deoksiribonukleinska kiselina; 1 – vezivanje ligand na vezno mjesto na proteinu PPAR; 2 – stvaranje heterodimera PPAR- RXR (retinoidni X-receptor); 3 - heterodimer PPAR-RXR prepoznaje PPRE element PPRE u DNA; 4 – transkripcija ciljnih gena

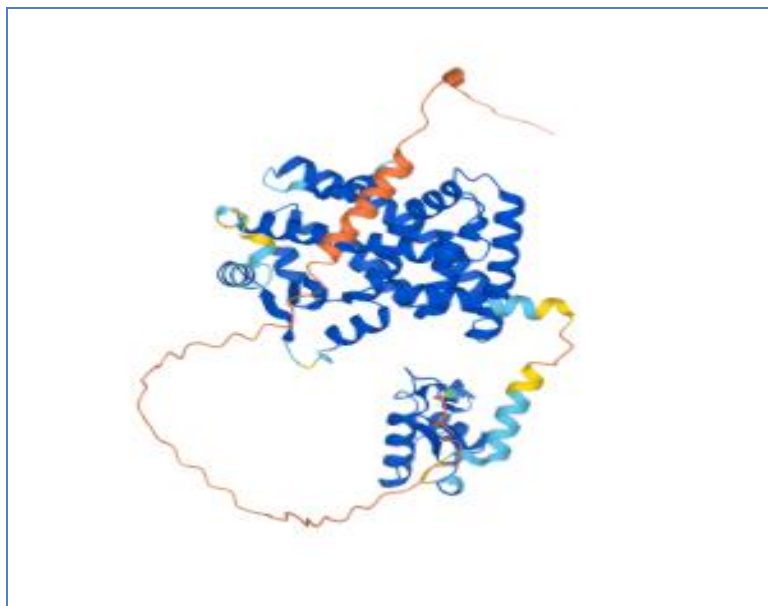
PPAR proteini prisutni su u mnogim humanim tkivima i organima [156], a brojna istraživanja o PPAR-ima ukazuju na niz njihovih važnih uloga na staničnoj i razini cijelog organizma.

Predominantna uloga PPAR-a je u regulaciji metabolizma glukoze i lipida te održavanju metaboličke i energetske homeostaze; PPAR-i su glavni senzori statusa glukoze i lipida u organizmu, poglavito razine masnih kiselina (FA, od engl. *Fatty acids*) [96, 154, 157, 159]. Ovi proteini posreduju i u regulaciji inzulinske osjetljivosti, upalnog odgovora, oksidativnog stresa i oštećenja stanica, u procesima starenja, diferencijaciji različitih staničnih linija, embrionalnom/ fetalnom razvoju (naročito važno u razvoju središnjeg živčanog sustava), modulaciji boli, cijeljenju i regeneraciji kože i drugih tkiva te mnogim drugim biološkim procesima [96, 154, 156, 157, 160-162]. Iz navedenog slijedi značaj PPAR-a u zdravlju organizma, a također i u (etio)patogenezi niza bolesti koje u osnovi imaju poremećaj nekog od prethodno navedenih procesa; stoga su PPAR geni/ proteini osobito često istraživani u različitim metaboličkim poremećajima, aterosklerozi/ kardiovaskularnim bolestima, karcinomima, upalnim i autoimunim bolestima, različitim neurološkim i psihičkim bolestima te nizu drugih stanja [163-170].

Identificirana su tri izotipa PPAR proteina: PPAR α (alfa), PPAR β/δ (beta/delta) te PPAR γ (gama), a koji su kodirani genima *PPARA*, *PPARB/D* i *PPARG*; ovi su geni visokog stupnja sličnosti. Tri se izotipa razlikuju obzirom na ligande koji ih aktiviraju, ciljne gene čiju transkripciju potiču, donekle različitu distribuciju u tkivima i funkcije koje posjeduju [156, 159, 163].

1.5.1. Peroksisomnim proliferatorom aktivirani receptor alfa (PPAR α)

Peroksisomnim proliferatorom aktivirani receptor alfa, PPAR α (NR1C1, od engl. *Nuclear Receptor subfamily 1 group C member 1*) je izražen u brojnim tkivima i organima, a posebno onima s visokom razinom oksidacije FA, odnosno s višim energetske potrebama: u jetri, srcu, bubrezima, skeletnim mišićima, stanicama mozga/ živčanog sustava te smeđem masnom tkivu, tankom crijevu, stanicama krvi i kardiovaskularnog sustava (u monocitima/ makrofagima te glatkim mišićnim i stanicama endotela) [96, 166, 167, 171].



Slika 2. Protein PPAR α

(preuzeto s: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PPARA>)

Glavni ligandi PPAR α su oni prirodni, odnosno oni kojima je izvor prehrana - (i) masne kiseline (FA): SFA (palmitinska, stearinska), MUFA (oleinska), esencijalna LA i osobito LC-PUFA-e (AA i EPA), (ii) mnoge tvari biljnog porijekla, (iii) endogeni ligandi (eikozanoidi, leukotrieni /B₄/, FA sintetizirane de novo u organizmu /PEA – palmitoiletanolamid, OEA – oleoiletanolamid/, oksidirani fosfolipidi, produkti lipolize lipoproteina), a također i sintetski ligandi – fibrati (skupina hipolipemika) i nesteroidni protuupalni lijekovi [96, 156, 167, 172]. Zanimljivo, slobodne FA iz cirkulacije ne mogu aktivirati PPAR α [171].

U jetri je PPAR α ključan u metabolizmu lipida i to u smjeru poticanja katabolizma, odnosno u regulaciji: (i) sustava oksidacije FA (mitohondrijskih, peroksisomnih i mikrosomnih), odnosno poticanju tog procesa, a što osigurava energetske izvore u stresnim uvjetima - u gladovanju, (ii) (povećanog) unosa FA, (iii) gena uključenih u metabolizam (odnosno endogenu sintezu) FA (geni za

$\Delta 6$ -desaturazu, $\Delta 5$ -desaturazu i elongazu) te (iv) apolipoprotein gena i gena uključenih u metabolizam HDL-kolesterola i sintezu ketonskih tijela. PPAR α je senzor lipida – FA (osobito PUFA) u organizmu, posebice u uvjetima gladovanja kada organizam ne dobiva dovoljne količine (esencijalnih) PUFA [96, 154, 159, 167, 171]. Prilikom gladovanja i u okolnostima fizičkog/ psihičkog stresa, potaknuto je oslobađanje glukokortikoida iz nadbubrežne žlijezde što stimulira ekspresiju PPAR α u jetri i omogućuje njegove (prethodno navedene) funkcije [156]; s druge strane, smanjena ekspresija PPAR α u jetri dokazana je kod ekscesivnog unosa lipida [96, 156, 157, 159]. Delecija gena PPAR α kod miševa izloženih gladovanju, povezana je s izraženom steatozom jetre (masnom jetrom) i nakupljanjem masti u srcu, hipoglikemijom, sniženom razinom ketonskih tijela i povišenim slobodnim FA u plazmi te hipotermijom [173]. U okolnostima adekvatne prehrane, PPAR α ima drugačiju ulogu te koordinira lipogenezu - poticanjem aktivnosti $\Delta 6$ -desaturaza, $\Delta 5$ -desaturaza i elongaza omogućuje endogenu sintezu FA, prije svega LC-PUFA, koje postaju rezerve energije za uvjete gladovanja [159].

Aktivnošću ovog proteina potaknuta je razgradnja lipida u tkivima poput smeđeg masnog tkiva, bubrega, srca i skeletnih mišića, što dovodi do redukcije razine cirkulirajućih i lipida u stanicama [172]. Tako PPAR α aktivacija uslijed vezivanja sintetskih agonista (fibrata) dovodi do smanjenja razine aterogenih lipida poput triglicerida, lipoproteina bogatih trigliceridima, slobodnih FA, LDL-kolesterola i apolipoproteina CIII (apo-CIII), uz povećanje razine HDL-kolesterola u plazmi, ostvarujući time kardioprotektivni učinak [159, 167, 174].

PPAR α ima ulogu i u metabolizmu i homeostazi glukoze. U jetri ovaj protein modulira proces glukoneogeneze [157]; uz to, smanjenjem glikolize te poticanjem sinteze glikogena i oksidacije FA naposljetku dovodi i do inhibicije nakupljanja lipida [159]. Aktivacija PPAR α posredovana n-3 LC-PUFA-ma, posljedično regulatornim ulogama u metabolizmu lipida i glukoze, inducira redukciju tjelesne težine [96].

PPAR α ima i protuupalni učinak; naime, aktivacija tog receptora, posredovana ligandima (prirodnim - FA ili pak sintetskim – fibratima) smanjuje/ inhibira stvaranje medijatora upale, što postiže nishodnom regulacijom (engl. down-regulation) aktiviranog nuklearnog transkripcijskog faktora- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) i ciljnih gena koji kodiraju IL-6, IL-12, TNF- α , ciklooksigenazu-2 (COX-2) i MIF (faktor inhibicije migracije makrofaga) [96, 156], a inhibira i stvaranje CRP-a, fibrinogena i plazminogena [154, 157].

Također, PPAR α atenuira i brojne medijatore lipotoksičnosti, vaskularnog oštećenja, tromboze i angiogeneze, čime doprinosi redukciji rizika ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti /PPAR α deficijencija uzrokuje vaskularnu upalu i kardijalnu disfunkciju povezanu s abnormalnostima mitohondrija i down-regulacijom antioksidacijskih procesa/, a također i karcinoma [157, 159, 171]. Antitumorsku ulogu PPAR α ostvaruje upravo antiangiogenim, ali i spomenutim protuupalnim učinkom [96]. Aktivacija PPAR α , posljedično vezanju snažnog agonista - konjugirane linolne kiseline (CLA) - prevenira upalu i karcinogenezu u crijevu [154, 172].

PPAR α uključen je u različite aspekte trudnoće te embrionalnog i fetalnog razvoja. Na animalnim modelima dokazano je da životinje s delecijom gena PPAR α imaju povećani rizik od spontanog prekida trudnoće i smrtnosti novorođenih životinja. Također, ovaj protein regulira sekreciju hormona progesterona i humanog korionskog gonadotropina, važnih za održavanje trudnoće. Kako je PPAR α dokazan i u placenti, smatra se da ima važnu ulogu i u placentarnom prijenosu FA i drugih hranjivih tvari potrebnih za razvoj i rast ploda [96, 156].

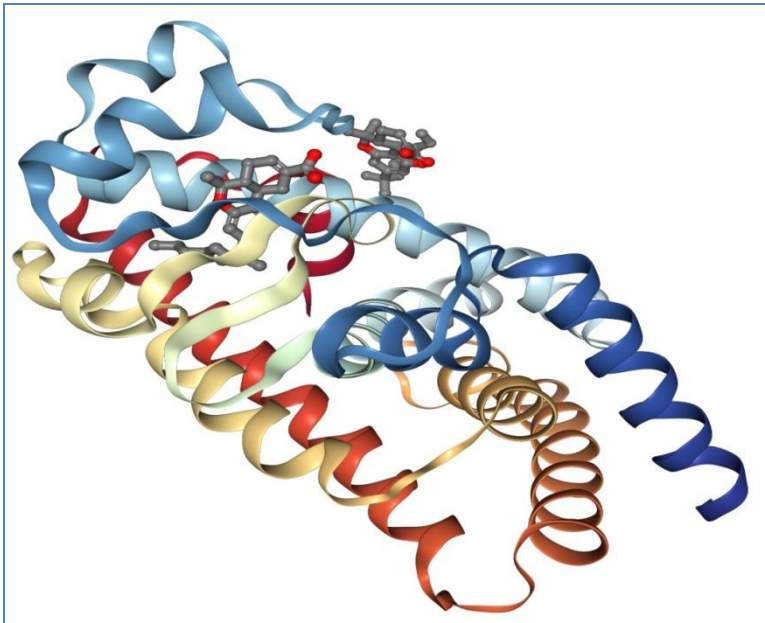
Otkriveno je da aktivacija PPAR α povećava ekspresiju enzima citokroma P-450 i to 3A4, 1A1, 1A2, 2B6, 2C8 i 7A1 u humanim hepatocitima [171], čime moguće utječe na metabolizam (i djelovanje) lijekova koji su supstrati tih enzima, a među kojima su i neki psihofarmaci.

PPAR α ima ključnu ulogu u kontroli oksidacijskog stresa, odnosno u održavanju/ ponovnoj uspostavi redoks-ravnoteže. Redoks-ravnoteža je određena omjerom tvari s antioksidacijskim djelovanjem s jedne strane te s druge strane slobodnih radikala (poput reaktivnih metabolita kisika-ROS) koji uzrokuju oksidativni stres, štetan proces koji posreduje u uništavanju brojnih staničnih struktura, uključujući membrane i (membranske) lipide, proteine te DNA u jezgri. Ova je ravnoteža narušena kod proupalnih i uvjeta oksidativnog stresa – isti su u podlozi procesa starenja, ali i psihičkih bolesti kakve su i shizofrenija i VDP, te drugih neurodegenerativnih bolesti. Smanjena ekspresija proteina PPAR α u organima poput jetre, srca i mozga dokazana je u stanjima povezanima sa starenjem /starijom dobi/. Istraživanje na modelu štakora pokazalo je da je kod ostarjelih životinja smanjena aktivnost PPAR α -om reguliranih gena uključenih u β -oksidaciju FA u jetri, što prate promjene u sastavu FA u mozgu – povećana je razina zasićenih FA i MUFA, a smanjena razina LC-PUFA, osobito DHA i AA, što je povezano s progresijom starenja mozga [175]. Stoga, aktivacija PPAR α (ligandima), s posljedičnim protuupalnim i općenito protektivnim (i neuroprotektivnim) učinkom na starenje odnosno oštećenje tkiva/ organizma, postaje vrlo važna u prevenciji i liječenju stanja/ bolesti povezanih sa starenjem i oksidativnim stresom, upalom i odumiranjem stanica [96, 157, 176].

U mozgu je PPAR α izražen u različitim vrstama stanica te sudjeluje u procesima proliferacije, diferencijacije i sazrijevanja stanica te apoptoze. Ekspimiran u stanicama hipokampusu, PPAR α ima ulogu u sinaptičkoj plastičnosti i procesu pamćenja [172], a također je uključen i u metabolizam acetilkolina i ekscitatornu neurotransmisiju te regulaciju (redukciju) oksidativnog stresa [177]. Studija ciljane delecije PPAR α gena (PPAR α „knock-out“) na životinjskom modelu sugerira ulogu ovog proteina u poništavanju učinka smanjene proliferacije neuralnih prekursorskih stanica, kakav je inače posljedica starenja i osiromašenih okolinskih uvjeta. Pretpostavlja se, stoga, da bi PPAR α agonisti mogli biti korisni u prevenciji neurodegenerativnih bolesti i ishemijskih oštećenja mozga, osobito u starijih i/ili onih s visokim kardiovaskularnim rizikom [166, 177].

1.5.2. Peroksisomnim proliferatorom aktivirani receptor gama (PPAR γ)

Peroksisomnim proliferatorom aktivirani receptor gama, PPAR γ (NR1C3, od engl. *Nuclear Receptor subfamily 1 group C member 3*) je protein s visokom izraženosti u bijelom i smeđem masnom tkivu, a izražen je i u tankom i debelom crijevu, stanicama imunološkog sustava, mišićima, jetri, gušterači i bubrezima, mozgu, a i stanicama tumora različitih sijela [96, 156, 159, 166, 168, 178, 179]. Postoje četiri izoforme PPAR γ proteina: PPAR γ 1, PPAR γ 2, PPAR γ 3 i PPAR γ 4 - sve izoforme imaju jednake uloge, ali različitu zastupljenost u tkivima; PPAR γ 2 je najpotentniji transkripcijski aktivator [157].



Slika 3. Protein PPAR γ

(preuzeto s: <https://www.sinobiological.com/resource/ppar-gamma/proteins#pid=1>)

Među ligandima koji aktiviraju PPAR γ jesu (i) FA - esencijalna LA (linolna kiselina, n-6 PUFA) i njen konjugirani oblik (CLA) te LC-PUFA-e (DHA, AA), (ii) produkti metabolizma FA (oksidirane FA, prostaglandin 15d-PGJ2 /može i negativno regulirati ekspresiju PPAR γ /) te (iii) sintetski ligandi - PPAR γ agonisti - tiazolidindioni i nesteroidni protuupalni lijekovi [96, 156, 157].

U masnom tkivu ovaj protein posreduje u jednoj od svojih važnijih uloga - diferencijaciji (i preživljavanju) adipocita, iako sudjeluje i u diferencijaciji drugih stanica. U adipocitima, PPAR γ potiče oksidaciju FA, pomoću enzima lipoprotein lipaze (LPL) potiče hidrolizu lipoproteina bogatih trigliceridima, a također potiče i transkripciju gena uključenih u unos FA u stanicu, odnosno u pohranu lipida u masnom tkivu [96, 156]. Kod ekscesivnog unosa lipida povećana je ekspresija PPAR γ u jetri,

čime se potiče lipogeneza [96]. PPAR γ u masnom tkivu štiti i ostala tkiva/ organe od ekscesivnog nakupljanja lipida i tako omogućuje njihovo normalno funkcioniranje. Za razliku od PPAR α koji se obično aktivira u gladovanju, PPAR γ je aktiviran u stanju sitosti, pri čemu olakšava prijenos FA u bijelo masno tkivo gdje uslijedi sinteza (lipogeneza) i pohrana lipida [154, 159].

PPAR γ je, osim u metabolizmu lipida, ključan u metabolizmu glukoze. Naime, ovaj protein (odnosno njegova disregulacija), sudjeluje u putevima odgovornima za inzulinsku rezistenciju i nastanak šećerne bolesti tipa 2 - sintetski agonisti PPAR γ , tiazolidindioni (TZD) jesu inzulinski senzitivatori te se koriste u liječenju tih stanja. Aktivacija PPAR γ (agonistima) potiče gene koji favoriziraju pohranu masti (primjerice triglicerida) u masno tkivo čime se smanjuje koncentracija slobodnih FA, a također i lipotoksičnost u jetri i mišićima; također, u jetri ovaj protein potiče glukoneogenezu. Ovaj „pomak“ od slobodnih FA ka glukozi kao energetskom supstratu jedan je od mehanizama kako PPAR γ agonisti poput TZD-a povećavaju inzulinsku osjetljivost u perifernim tkivima, te indirektno povećavaju inzulinom potaknut unos glukoze u stanice (adipocite, hepatocite i stanice skeletnih mišića). Također, TZD-i preveniraju nakupljanje lipida u otopinama beta-stanica gušterače čime potiču njihovo preživljavanje, a posljedično i izlučivanje inzulina [96, 154, 159, 178]. Osim toga, aktivirani PPAR γ u adipocitima osigurava i uravnoteženu sekreciju adipocitokina poput adiponektina i leptina koji su medijatori aktivnosti inzulina u perifernim tkivima, a što dodatno osigurava inzulinsku osjetljivost organizma [178]. U istraživanju na modelu miševa s narušenom sintezom leptina, suplementacija s omega-3 FA, posredstvom aktivacije PPAR γ , rezultirala je pojačanom sekrecijom adiponektina, povećanom inzulinskom osjetljivošću i smanjenjem upale [180]. Studija na štakorima hranjenima povećanim unosom masti pokazala je zaštitni metabolički učinak aktivacije PPAR γ (pomoću liganda konjugirane LA - CLA), uz posljedično poticanje transkripcije gena povezanih s inzulinskom signalizacijom, unosom glukoze te unosom i pohranom lipida - FA, a što je rezultiralo izostankom hiperinzulinemije i povećanom razinom HDL-kolesterola [191]. PPAR γ agonisti imaju i sposobnost redistribucije masti – od štetnih visceralnih masti u korisne subkutane rezerve [178]. Također, agonisti ovog proteina – tiazolidindioni (TZD-i), osim utjecaja na metabolizam glukoze i inzulinsku osjetljivost, imaju i druge protektivne kardiovaskularne učinke u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 i to u smislu regulacije vrijednosti ukupnog, LDL- i HDL-kolesterola te triglicerida u plazmi – pri tome je pioglitazon, u usporedbi s drugim TZD-ima, pokazao premoć [168, 170, 181]. Uz to, PPAR γ agonisti su pokazali povoljan učinak (neovisan o učinku regulacije glikemije) na zaustavljanje progresije arterijske hipertenzije (vjerojatno sinergističkim učinkom na bubrežnu i vaskularnu funkciju), ateroskleroze, a također i kronične bubrežne bolesti [170, 181].

Poput PPAR α , i ovaj protein sudjeluje u razvoju ploda - embriji s delecijom gena za ovaj protein odumiru u ranoj razvojnoj fazi zbog oštećene vaskularizacije koja uzrokuje defekt placente [156].

PPAR γ je uključen i u regulaciju upalnih procesa pri čemu ostvaruje protuupalni učinak [154]. Naime, u interakciji s NF- κ B, ovaj protein kontrolira ekspresiju niza gena važnih u nastanku upale.

Aktivacija PPAR γ proteina vezanjem liganda (alfa-)lipoične kiseline (iz n-3 PUFA obitelji) rezultira protuupalnim učinkom uz smanjenu sintezu IL-1, IL-6 i TNF- α [157]. Prehrana bogata omega-3 FA, aktivacijom ovog proteina, rezultira protuupalnim učinkom u crijevu i stanicama karcinoma dojke [182, 183]. Dijeta s visokim sadržajem masti može uzrokovati poremećaj na razini crijevnog mikrobioma i to upravo posredstvom PPAR γ ; istraživanje je pokazalo da jedan od agonista TZD-a (pioglitazon) može biti koristan u liječenju sindroma iritabilnog crijeva, a općenito PPAR γ aktivnost štiti od upalnih bolesti crijeva [154, 159, 170].

U zdravoj je jetri ekspresija PPAR γ inače smanjena, a pojačana je ekspresija PPAR γ ključna u steatozi jetre [156, 159]. PPAR γ sudjeluje i u putevima odgovornima za nastanak pretilosti te ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti, a što postiže utjecajem na upalne procese, metabolizam lipida i oksidativni stres [157]; delecija gena za PPAR γ u miševa uzrokuje kardijalnu hipertrofiju s posljedičnim utjecajem na kardijalni metabolizam i funkcije [159]. Osim toga, ovaj protein posjeduje i antitumorske učinke, kako na solidne tumore, tako i leukemije; ovo se pripisuje PPAR γ posredovanoj inhibiciji stanične proliferacije, indukciji apoptoze i terminalne diferencijacije te inhibiciji angiogeneze [96, 159, 178, 179].

U mozgu je PPAR γ važan u diferencijaciji živčanih stanica, regulaciji (neuro)upale, a posjeduje i neuroprotektivna svojstva [157, 166, 177]. Istraživanja pokazuju da PPAR γ ligandi - endogeni 15d-PGJ2 i egzogeni TZD-i - zahvaljujući supresivnom učinku PPAR γ na upalu u SZS-u, smanjuju trajanje i težinu eksperimentalno induciranog autoimunog encefalomijelitisa /inače, radi se o životinjskom modelu neuroupale i demijelinizacije, zbog čega je koristan za istraživanje multiple skleroze i akutnog diseminiranog encefalomijelitisa u ljudi/ [154]. U istraživanju ispitanika sa shizofrenijom nađene su značajno niže serumske razine PPAR γ i njegovog liganda 15d-PGJ, što, obzirom da je PPAR γ ključan unutarstanični protuupalni regulator, podržava hipotezu kronične (sistemske) upale u toj bolesti [184]. Pozitivni učinci aktivacije ovog receptora dokazani su u istraživanjima neurodegenerativnih bolesti, osobito često kod Alzheimerove demencije, a i Parkinsonove bolesti – opaženo se pripisuje ulozi PPAR γ u reduciranju amiloidne i tau patologije, inhibiciji upale u mozgu, reparaciji mitohondrijske disfunkcije i poticanju neurotrofnih čimbenika poput BDNF-a i NGF-a (od engl. *Nerve Growth Factor*), uz poboljšanje dugoročne potencijacije i povećanu sinaptičku plastičnost, a sve posredno povoljno utječe na kognitivne funkcije poput koncentracije, učenja i pamćenja [185-189].

1.5.3. Ligandi proteina PPAR

Proteini PPAR sustava razlikuju se od drugih nuklearnih receptora po svom kapacitetu vezivanja mnogih različitih, naročito lipofilnih liganada, a čemu doprinosi i veličina veznog mjesta za iste [157].

Funkcije PPAR proteina ovisne su o dostupnosti njihovih liganada: egzogenih – prirodnih /iz prehrane/ te sintetskih, ali i endogenih - sintetiziranih u ljudskom organizmu.

1.5.3.1. Prirodni ligandi proteina PPAR

Prirodni aktivirajući PPAR ligandi jesu brojne sastavnice iz prehrane, a prvenstveno su to FA – zasićene (SFA), transmasne kiseline, esencijalne FA, mononezasićene (MUFA) te (dugolančane) višestrukonezasićene FA (LC-PUFA). Također, i mnogi produkti metabolizma FA iz prehrane djeluju kao endogeni ligandi ovih proteina – to su eikozanoidi, prostaglandini, leukotrieni, endokanabinoidi, FA sintetizirane de novo u organizmu, oksidirani fosfolipidi i komponente lipoproteina.

Ligandi PPAR-a jesu i različite fitokemikalije, odnosno biološki aktivne tvari biljnog porijekla: polifenoli, (izo)flavonoidi, terpeni, fenilpropanoidi, alkaloidi i fitokanabinoidi [88, 96, 154, 157, 167, 168, 172].

Među prirodnim ligandima, FA imaju najznačajniji utjecaj na ekspresiju gena i aktivnost proteina PPAR [157]. Od svih FA, LC-PUFA-e i to one iz n-3 obitelji, osobito dokozaheksaenska kiselina (DHA, 22:6n-3) i eikozapentaenoična kiselina (EPA, 20:5n-3), su „optimalni“ ligandi PPAR-a, jer se, zbog svojih fizičkih svojstava, za te receptore vežu snažnije u odnosu na druge navedene FA /osobito SFA ili transmasne FA koje su slabi ligandi ovih receptora/ [43, 96, 190]; također, LC-PUFA-e iz n-3 obitelji potiču ekspresiju PPAR-a u različitim tkivima. Dakle, aktivacija PPAR-a i posljedični biološki procesi u kojima ti proteini posreduju ovise o sadržaju (zasićenih ili nezasićenih) FA u prehrani [96, 157, 180, 191].

Suvremenu zapadnjačku prehranu karakterizira smanjen unos n-3 LC-PUFA - biljnih ulja koja su izvor esencijalnih FA (LA i ALA) te ribe i morskih plodova koji obiluju EPA-om i DHA-om – navedeno rezultira niskim sadržajem n-3 LC-UFA u tkivima, smanjenom sintezom derivata ovih FA, te naposljetku smanjenom aktivacijom svih PPAR izotipova, a što je u osnovi razvoja mnogih kroničnih bolesti [96].

Obzirom na regulatorne uloge u brojnim metaboličkim procesima, smatra se da PPAR-i predstavljaju poveznicu metabolizma i prehrane koja je izvor brojnih liganada za ove receptore [154], odnosno da su upravo ovi proteini „točka“ djelovanja interakcije gena (*PPAR*, a posljedično i drugih aktiviranih gena) i prehrane (odnosno okolinskih čimbenika) [172].

1.5.3.2. Sintetski ligandi proteina PPAR

Osim prirodnim, ove je proteine moguće aktivirati i sintetskim ligandima, odnosno agonistima tih receptora.

Sintetski PPAR ligandi su farmakološki aktivne tvari koje se koriste u liječenju metaboličkih poremećaja – u liječenju dislipidemije koriste se fibrati koji djeluju kao PPAR α agonisti, dok se u liječenju šećerne bolesti tipa 2/ inzulinske rezistencije rabe tiazolidindioni (TZD) – glitazoni, koji su PPAR γ agonisti.

Osim ovih skupina lijekova, i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIDs, od engl. *Nonsteroidal antiinflammatory drugs*) su ligandi za proteine PPAR, pri čemu su agonisti za PPAR α , a osobito za PPAR γ (indometacin, ibuprofen, fenoprofen) /dok primjerice na PPAR β/δ imaju antagonističko djelovanje/ [96, 154, 161].

Čini se da mnogi sintetski PPAR aktivatori generiraju suprafiziološki odgovor s posljedičnom aktivacijom gena koji vjerojatno ne bi bili eksprimirani uslijed aktivacije prirodnim ligandima [166].

1.5.3.2.1. Sintetski ligandi proteina PPAR u kliničkim istraživanjima

Saznanja o mnogobrojnim ulogama PPAR-a u osnovi su rastućeg broja istraživanja o kliničkim učincima njihovih sintetskih liganada u različitim bolestima.

Sintetski ligandi (agonisti) PPAR α i PPAR γ , obzirom na uloge tih proteina u regulaciji metaboličkih parametara – lipida i glukoze (te inzulinske osjetljivosti), kao i kontroli upalnih i protrombotskih uvjeta, dokazano su učinkoviti u liječenju različitih metaboličkih poremećaja/ i MetS-a, a modifikacijom tih patoloških stanja, imaju i preventivni/ terapijski učinak na nealkoholnu masnu bolest jetre, aterosklerozu, kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti [154, 167, 168, 170, 181]. Uz potvrđenu učinkovitost PPAR γ agonista tiazolidindiona (TZD-a) u liječenju šećerne bolesti tipa 2, PPAR α ligandi također su istraživani u tom kontekstu: fenofibrat je pokazao inhibirajući učinak na progresiju dijabetičke retinopatije [192], a dualni PPAR α/γ agonisti učinkoviti su u liječenju dijabetičke dislipidemije [193]. Uz jasan učinak PPAR α agonista u prevenciji kardiovaskularnih bolesti, nedavna meta-analiza koja je obuhvatila deset randomiziranih kliničkih studija potvrdila je da i PPAR γ agonist pioglitazon smanjuje rizik kardiovaskularnih događaja poput infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta [194].

Terapijski učinci liganada PPAR-a potvrđeni su i u upalnim i autoimunim bolestima [170]. PPAR α agonist fenofibrat pokazao je potentan protuupalni učinak u liječenju osoba s reumatoidnim artritisom, a korišten u liječenju bolesnika s aterosklerozom dovodi i do snižene razine niza upalnih čimbenika [154, 156, 171]; fenofibrat i drugi PPAR α ligand, gemfibrozil, smanjuju kliničke znakove bolesti u modelu eksperimentalnog autoimunog encefalomijelitisa [154]. PPAR α agonist WY-14643 pokazuje protuupalni učinak u životinjskom modelu atopijskog dermatitisa [195] te u upalnim crijevnim bolestima [196]. PPAR γ agonisti tiazolidindioni (TZD) dovode do regresije psorijatičnih

promjena [156, 170], što je posljedica sistemskih protuupalnih učinaka PPAR γ koji su odgovorni i za ublažavanje simptoma upalnih bolesti crijeva i sindroma iritabilnog kolona [154, 159, 170]. Pioglitazon kao adjuvatna terapija (standardnim antireumatskim lijekovima/ metotreksatu) u liječenju reumatoidnog artritisa dovodi do smanjenja aktivnosti bolesti i vrijednosti CRP-a [170], a također i u sistemskom eritemskom lupusu dovodi do značajnog smanjenja upale, uz povoljan učinak i na inzulinsku osjetljivost i lipidni profil [197]. U liječenju sepse, pioglitazon dovodi do redukcije upalnih citokina, te se smatra sigurnim za uporabu i u kritično bolesnih pedijatrijskih bolesnika [198].

Aktivacija PPAR proteina ligandima pokazala je inhibitorne učinke u nastanku kolorektalnog /PPAR α i PPAR γ / i karcinoma dojke /PPAR γ /, također i smanjenje upale u stanicama karcinoma [159, 170, 178, 179, 182, 183], a PPAR α agonist fenofibrat (primjenjen uz druge antiangiogene supstance) dovodi do određenog povoljnog odgovora u različitim malignim bolestima pedijatrijske populacije, osobito u ependimomu i gliomu niskog stupnja [199].

1.5.3.2.2. Sintetski ligandi proteina PPAR u zdravlju i bolestima mozga

U mozgu/ središnjem živčanom sustavu dokazana je ekspresija svih PPAR izotipova [166, 186, 200]. PPAR-i su uključeni u brojne procese važne za zdravlje mozga, njegove strukture i funkcije - ovi proteini posreduju u diferencijaciji moždanih stanica, neurogenezi i neuroplastičnosti, procesu mijelinizacije, sinaptogenezi i sinaptoplastičnosti, neurotransmisiji, kontroli oksidativnog stresa i oštećenja/ apoptoze stanica te neuropale. Sustav PPAR-a se, stoga, smatra važnim u nastanku različitih bolesti mozga – psihičkih i neuroloških, a obzirom da su poremećaji navedenih procesa u podlozi ovih bolesti [88, 157, 165, 176, 177, 185].

Ligandi/ agonisti PPAR-a, stoga, predstavljaju obećavajući terapijski pristup u liječenju različitih neuropsihijatrijskih bolesti; no, dosadašnja klinička istraživanja koja uključuju ove ligande obilježena su i njihovom limitiranom biodostupnošću u mozgu, obzirom na farmakokinetičko svojstvo slabijeg prolaza kroz krvno-moždanu barijeru [172, 185].

PPAR α i PPAR γ ligandi (agonisti), zahvaljujući neuroprotektivnim svojstvima, pokazuju terapijske učinke u eksperimentalnim modelima cerebrovaskularnog infarkta i traumatske ozljede mozga; u akutnoj fazi ozljede ove supstance ograničavaju oštećenje moždanog tkiva zaustavljanjem upale i neutralizacijom oksidativnog stresa, a u kroničnoj fazi doprinose reparaciji sive i bijele tvari mozga, jačanju krvno-moždane barijere i neurovaskularne mreže, rezoluciji upale te u konačnici funkcionalnom oporavku [176, 189, 200].

Istraživanja ukazuju na osobito važnu ulogu PPAR-a u procesu neurodegeneracije, što se odražava na rastući broj istraživanja liganada ovih receptora u neurodegenerativnim bolestima poput Alzheimerove demencije (AD), Parkinsonove bolesti (PB) i multiple skleroze (MS). PPAR-i se smatraju (potencijalnim) terapijskim ciljevima za ova stanja zbog svojih učinaka na prevenciju mitohondrijske i proteasomalne disfunkcije, oksidativnog stresa, blokadu amiloidogenog puta, uz down-regulaciju

neuropale – procesa koji dovode do neurodegeneracije odnosno odumiranja moždanih stanica [157, 159, 166, 177, 185]. Temeljna istraživanja (na animalnim modelima) potvrđuju navedene teorijske spoznaje. Na modelu miševa, agonist PPAR γ pioglitazon štiti tijela dopaminergičnih neurona u substanciji nigri i strijatumu od djelovanja mitohondrijskog neurotoksina (ove su regije mozga inače zahvaćene propadanjem dopaminergičnih neurona u PB) [189]; također, protuupalnim učinkom PPAR γ ligandi reduciraju aktivaciju β -amiloida mikroglije i time sprečavaju odumiranje neurona u hipokampusu i onih u korteksu (što su regije tipično zahvaćene promjenama u AD) [188]. Fenofibrat, PPAR α agonist, u istraživanju štakorskog modela PB, štiti od hipolokomocije, ponašanja nalik depresiji, oštećenja učenja i pamćenja te dopaminergičke neurodegeneracije [201], dok na modelu AD u transgeničnih miševa reducira stvaranje β -amiloida, proteina koji u ovoj bolesti stvaraju nakupine (plakove) između stanica neurona čime ometaju stanične funkcije [202]; na životinjskom neurorazvojnom modelu shizofrenije fenofibrat dovodi do smanjenja kognitivnog oštećenja [203]. Nesteroidni protuupalni lijekovi, aktiviranjem PPAR γ (manje i PPAR α), induciraju ekspresiju protuupalnih čimbenika i inhibiraju mikroglijalnu aktivaciju čime utišavaju neuropalu, što rezultira smanjenjem rizika za AD za 55% u populacijama bolesnika liječenih tom skupinom lijekova [187]. Bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 i AD-om liječeni pioglitazonom pokazali su poboljšanje i metaboličkih parametara i kognitivnih funkcija [204]; neregulirana inzulinska signalizacija je jedno od obilježja AD, a regulacija ovog sustava bitna je za preživljavanje i funkcije neurona [185]. Isti PPAR γ agonist kod blage AD dovodi do značajnog poboljšanja kognitivnih simptoma (pamćenja i učenja) [205]. U istraživanju MS, pioglitazon je pokazao značajnu redukciju atrofije sive tvari i pozitivan trend smanjenog broja specifičnih lezija na magnetskoj rezonanciji mozga [206]. S druge strane, postoje i istraživanja koja nisu potvrdila terapijske učinke PPAR liganada u liječenju neurodegenerativnih stanja [170], što implicira potrebu daljnjih istraživanja u tom smislu.

U istraživanjima epilepsije adjunktivna 6-mjesečna terapija fenofibratom (PPAR α agonist) značajno je reducirala broj epileptičnih napadaja u bolesnika s terapijski rezistentnim noćnim oblikom epilepsije frontalnog režnja; ovaj se učinak pripisuje regulaciji neuronalnih nikotinskih acetilkolinskih receptora [207].

Modulatorni učinak PPAR-a u boli dokazuju analgetski učinci agonista tih receptora u različitim vrstama boli [162]; fibrati su se pokazali učinkoviti u atenuiranju boli kod reumatoidnog artritisa i osteoartritisa [208], dok pioglitazon (u kombinaciji s D-cikloserinom) smanjuje kroničnu orofacijalnu neuropatsku boli i pridruženu anksioznost [209].

Uloga PPAR-a, a i učinci njihovih prirodnih, ali i sintetskih liganada, sve se više istražuju i u području psihijatrije. Obzirom na dokazane uloge PPAR-a – protuupalnu, neuroprotektivnu, posredovanje u regulaciji energetskog metabolizma, stanične (neuronalne) membrane i neurotransmisije - vjeruje se da bi PPAR ligandi mogli imati modificirajući učinak na kliničke ishode u bolesnika sa psihičkim bolestima koje imaju etiopatogensku komponentu poremećaja navedenih procesa, kakve su shizofrenija i veliki depresivni poremećaj.

Istraživanja pokazuju da PPAR modulatori - i sintetski, a i oni iz prehrane - mogu pozitivno utjecati na obilježja različitih psihičkih bolesti, od modifikacije tijeka bolesti do redukcije težine simptoma psihičke bolesti, a također i prevencije/ liječenja mnogih komorbiditetnih stanja [61-63, 177, 210, 211]. Dokazan je povoljan učinak sintetskih PPAR liganada na neurokognitivne deficite, česte kod različitih psihotičnih i poremećaja raspoloženja, kakvi su shizofrenija, odnosno VDP [165, 177, 210]. PPAR ligandi utječu na emocije i raspoloženje te ponašanje, a niz istraživanja potvrđuje antidepresivni učinak ovih tvari. U liječenju VDP-a, PPAR α agonist palmitoiletanolamid (PEA) dodan antidepresivu citalopramu doveo je do poboljšanja simptoma depresije [212]; fenofibrat, poticanjem BDNF signalne kaskade, pokazuje isti učinak na animalnim modelima [213]. Među PPAR γ agonistima pioglitazon je svakako najčešće istraživani u liječenju psihičkih bolesti/ poremećaja. U istraživanju bipolarnе depresije 8-tjedna adjuvantna terapija tim PPAR γ agonistom drastično umanjuje depresivne i anksiozne simptome te poboljšava socijalnu funkcionalnost [61]. Istraživanje na ispitanicima s VDP-om pokazalo je da kombinacija pioglitazona i citaloprama dovodi do boljeg i bržeg terapijskog odgovora te više stope remisije u usporedbi s monoterapijom antidepresivom [214]. Drugo istraživanje bolesnika s VDP-om nalazi antidepresivni učinak pioglitazona samo u ispitanika sa komorbidnom inzulinskom rezistencijom (pri čemu je ovaj učinak bio snažniji u mlađih ispitanika) [215], a jedan pregledni rad pokazuje da je poboljšanje depresivnih simptoma uz PPAR γ ligande bilo praćeno i s poboljšanjem biomarkera upale i inzulinske rezistencije [62, 216] – navedeni nalazi potvrđuju povezanost depresije i imunološke odnosno metaboličke disregulacije. I u istraživanju shizofrenije je ovaj agonist potvrdio antidepresivni učinak, uz povoljan učinak na antipsihoticima induciran metabolički disbalans [217]; također, pioglitazon u kombinaciji s antipsihotikom risperidonom u bolesnika s kroničnom shizofrenijom dovodi do smanjenja negativnih simptoma [63]; kliničke studije oboljelih liječenih ovim PPAR γ agonistom pokazale su (u usporedbi s placebo) poboljšanje negativnih i ukupnih simptoma na PANSS ljestvici, iako bi i drugi (pozitivni i opći psihopatološki simptomi) mogli biti ublaženi [185]. U istraživanjima na ispitanicima s ovisnosti o pušenju (nikotinu) i onima s ovisnosti o kokainu pioglitazon smanjuje žudnju za psihoaktivnom tvari [170]. Taj PPAR ligand (u monoterapiji) potvrdio je pozitivne učinke u vidu redukcije iritabilnosti, anksioznosti, hiperaktivnosti i stereotipnih pokreta/ radnji te poboljšanja socijalne funkcionalnosti u djece s poremećajima autističnog spektra [218].

1.6. Gen *PPARA*

Humani *PPARA* gen dimenzija je 93,236 baza (93.24KB), sadrži 8 egzona [167], a nalazi se na 22. kromosomu, odnosno regiji 22q13.31 [219].

PPARA gen kodira PPAR α protein koji sadrži 468 aminokiselina, molekularne mase 52225 daltona (Da).

Alternativnim prekranjem nastaje 16 mRNA varijanti gena *PPARA* [219]. Najčešće istraživana varijanta odnosno polimorfizam gena *PPARA* jest *Leu162Val* (*L162V*) [220].

1.6.1. Polimorfizam *L162V* gena *PPARA*

Polimorfizam *L162V* (*Leu162Val*) ili *rs1800206* je polimorfizam tipa „SNP“ (od engl. *Single Nucleotide Polymorphism*) što znači da je u osnovi istog varijacija jednog nukleotida (baze) [221]. Supstitucija baze citozina (C) u guanin (G) (C>G) u 5. egzonu gena *PPARA* dovodi do zamjene aminokiseline leucina (Leu) valinom (Val) u 162. kodonu, a što se označava kao *Leu162Val* polimorfizam [222]. Radi se o „missense“ varijanti odnosno „varijanti pogrešnog smisla“, nesinonimnoj varijanti jer je zamjena baze rezultirala zamjenom aminokiseline, s potencijalnim učinkom na fenotip.

Učestalost *minor* (od engl. *minor allele frequency*) odnosno rjeđeg G odnosno *162V* (*162Val*) alela *rs1800206* varijante u europskoj populaciji iznosi oko 6%, dok je, primjerice, ovaj polimorfizam nađen samo u južno-azijskoj, ali ne i ostalim azijskim populacijama, a izrazito je rijedak u afričkoj i afroameričkoj populaciji [221]. Također, ovo je jedini funkcionalni polimorfizam gena *PPARA* u bjelačkoj populaciji. Jača transkripcijska aktivnost gena *PPARA* značajno korelira s prisutnošću G (odnosno *162V*) alela [220].

Dosadašnjim istraživanjima jasno je utvrđeno da je *L162V* varijanta gena *PPARA* rizični faktor za hiperapobetalipoproteinemiju [221, 223, 224].

1.7. Gen *PPARG*

Humani gen *PPARG* dimenzija je 146,989 baza, sastoji se od 11 egzona i nalazi se na 3. kromosomu, točnije regija 3p25.2 [157, 225].

Ovaj gen kodira protein PPAR γ koji je sastavljen od 505 aminokiselina, s molekularnom masom 57620 daltona.

Do sada je poznato 67 polimorfizama ovog gena [225]; jedni od najčešćih jesu *Pro12Ala* i *C161T*, oba polimorfizma tipa „SNP“.

1.7.1. Polimorfizam *P12A* gena *PPARG*

Genetička varijanta *P12A* (*Pro12Ala*) ili *rs1801282*, nastaje zamjenom baze citozina (C) u guanin (G) (C>G) u 2. (ili B) egzonu gena *PPARG*, što dovodi do zamjene aminokiseline prolina (Pro) alaninom (Ala) u 12. kodonu; tako je ovaj, inače najčešći polimorfizam *PPARG* gena, kao i prethodno navedeni polimorfizam gena *PPARA*, „missense“ odnosno nesinonimna varijanta (obzirom da rezultira zamjenom aminokiselina). U genu *PPARG*, ova se varijanta nalazi unutar N-terminalne regije s aktivacijskom funkcijom.

Distribucija *minor G* odnosno *12A* (*12Ala*) alela ove varijante u europskoj populaciji je oko 11%, dok je u svim drugim ispitivanim populacijama učestalost tog alela znatno rjeđa [226].

Istraživanja ukazuju da ovaj polimorfizam rezultira smanjenom transkripcijskom aktivnošću proteina PPAR γ [227, 228].

1.7.2. Polimorfizam *C161T* gena *PPARG*

Drugi najčešći polimorfizam gena *PPARG* jest *C161T* (*H447H*, *His447His*) ili *rs3856806*, u osnovi kojega je zamjena baze citozina (C) u timin (T) (C>T) na 161. poziciji u 6. egzonu, unutar domene vezivanja liganda. Obzirom da ova zamjena ne rezultira zamjenom aminokiseline histidina (His) (pa se naziva i „tihom“ zamjenom), radi se o sinonimnoj genetičkoj varijanti koja se u literaturi najčešće označava kao *C161T* (rjeđe kao *C1431T*), što će biti slučaj i u nastavku teksta.

Poput prethodno navedene varijante gena *PPARG*, i ova je varijanta povezana sa smanjenom aktivnosti PPAR γ gena/ proteina.

Učestalost *minor T* odnosno *161T* alela u europskoj populaciji je oko 12%, dvostruko je rjeđa u afričkoj (i afroameričkoj), dok se u azijskoj populaciji učestalost kreće od 15 do 18% [229].

Glede kliničkog značaja, dosadašnje spoznaje ukazuju da su ove dvije varijante gena *PPARG* - *P12A* i *C161T* – vjerojatno benigne, temeljeno na istraživanjima njihove povezanosti sa šećernom bolesti tipa 2, obiteljskom parcijalnom lipodistrofijom (povezanim s *PPARG*) i pretilosti [226, 229].

Dva navedena polimorfizma - *P12A* i *C161T* - jesu u neravnoteži vezanja (engl. *linkage disequilibrium*) (neravnoteža vezanja iznosi $d=0,629$; izračunato pomoću programa HaploView4.2 - kombinacija alela tih dvaju lokusa u populaciji se nalazi češće nego bi bio slučaj da su lokusi neovisni ili u slučaju nasumične kombinacije. Istraživanja ukazuju da u ovom slučaju polimorfizam *C161T* modulira učinke polimorfizma *P12A* [230, 231].

U ovom ćemo istraživanju dva polimorfizma gena *PPARG* analizirati kao haplotip obzirom da se radi o blisko smještenim lokusima koji su u neravnoteži vezanja, što podrazumijeva da se nasljeđuju zajedno.

1.8. Istraživanja polimorfizama gena *PPARA* i *PPARG*

Zadnjih dvadesetak godina značajan je broj istraživanja analizirao polimorfizme gena *PPARA* i *PPARG*, odnosno genetičke varijante koje mijenjaju ekspresiju gena *PPAR* i (strukturu te) funkcije kodirajućih proteina. Većina je tih istraživanja usmjerena na proučavanje povezanosti polimorfizama gena *PPAR* i metaboličkih poremećaja, ali i nekih drugih stanja u kojima bi disfunkcija proteina *PPAR* mogla biti podliježeća.

Tablice 1 te 2 i 3 prikazuju glavne rezultate istraživanja polimorfizama *L162V* u genu *PPARA* te *P12A* i *C161T* u genu *PPARG*.

Unatoč brojnim istraživanjima polimorfizama gena *PPARG* i *PPARA* provedenima u različitim populacijama i kod različitih tjelesnih bolesti (tablice 1, 2 i 3), rezultati istraživanja odnosno zaključci o učincima ovih polimorfizama nerijetko nisu dosljedni ili su čak proturječni, što može sugerirati i upliv(e) drugih genetičkih i/ ili okolišnih čimbenika.

Tablica 1: Istraživanja polimorfizma *L162V* gena *PPARA*

<i>L162V/ minor (162V ili G) alel</i>				
Poremećaji metabolizma lipida	Poremećaj metabolizma glukoze	MetS, pretilost, AH	KVB i CVB	Ostale bolesti
<ul style="list-style-type: none"> ● <i>minor</i> alel povezan s povišenim ukupnim i LDL kolesterolom u muškaraca te povišenim ApoB u oba spola (<i>The Framingham Offspring study</i>) [223] ● <i>162V</i> alel u muškaraca povezan s nižom vrijednosti HDL-kolesterola te višom vrijednosti triglicerida (<i>SAD/ Irska, bijela populacija</i>) [232] ● <i>minor</i> alel u u žena povezan s nižom vrijednosti triglicerida, a u muškaraca sa značajnim sniženjem vrijednosti triglicerida uz statine (što nije slučaj u onih s <i>L162</i> alelom) (<i>Engleska</i>) [233] ● <i>162V</i> alel povezan s povišenim ukupnim i LDL-kolesterolom u ispitanika - učinak umanjen uz <i>minor</i> alel <i>C161T</i> varijante (<i>Turska</i>) [234] ● <i>L162V</i> nije povezan s vrijednostima lipoproteina/ lipida u serumu (<i>Kanada</i>) [235] 	<ul style="list-style-type: none"> ● samostalno/ u interakciji s <i>P12A</i> - povezan s povećanim rizikom za ŠB tip 2 (<i>STOP-NIDDM istraživanje</i>) [236] ● <i>L162V</i> nije povezan s inzulinskom osjetljivošću niti glikemijom (<i>Danska</i>) [237] 	<ul style="list-style-type: none"> ● u žena s <i>162V</i> alelom AH manje učestala u odnosu na one bez tog alela (<i>Engleska</i>) [233] ● <i>minor</i> alel povezan s povišenim trigliceridima, sniženim HDL-kolesterolom i centralnom pretilošću (<i>Kanada, muškarci</i>) [224] ● <i>L162V</i> (u populaciji bolesnika sa ŠB tip 2) povezan s nižim ITM-om (<i>Njemačka</i>) [238] 	<ul style="list-style-type: none"> ● <i>162V</i> alel povezan sa smanjenim rizikom za infarkt miokarda u osoba sa ŠB tip 2 (<i>Škotska, populacija bijelaca</i>) [241] ● <i>162V</i> alel učestaliji u stadiju teškog zatajenja srca (u odnosu na blaže slike zatajenja ili na zdrave pojedince) (<i>Španjolska</i>) [242] 	<ul style="list-style-type: none"> ● povezan s boljom bubrežnom funkcijom (niže vrijednosti ureje, mokr.kiseline, viša stopa glomerularne filtracije) (<i>Tunis</i>) [243] ● <i>L162V</i> moguće uključen u progresiju nealkoholne masne bolesti jetre (<i>Brazil</i>) [244]
	<ul style="list-style-type: none"> ● <i>L162V</i> nema značajan utjecaj u patogenezi ŠB tip 2 niti pretilosti (<i>TULIP/TUEF kohorta, LURIC studija</i>) [239] ● <i>L162V</i> nije povezan s ŠB tip 2 niti pretilosti (<i>Danska</i>) [240] 			

SNP (od engl. Single Nucleotide Polymorphism) = varijacija jednog nukleotida; ŠB 2 – šećerna bolest tip 2; AH-arterijska hipertenzija; KVB- kardiovaskularna bolest, CVB – cerebrovaskularna bolest; KB= koronarna bolest

Tablica 2: Istraživanja polimorfizma *P12A* gena *PPARG*

<i>P12A / minor (12A ili G) alel</i>				
Poremećaji metabolizma lipida	Poremećaj metabolizma glukoze	MetS, pretilost, AH	KVB i CVB	Ostale bolesti
<ul style="list-style-type: none"> ● <i>P12A</i> povezan s dislipidemijom (<i>Kina</i>) [245] ● <i>P12A</i> povezan s vrijednostima triglicerida, LDL- i ukupnog kolesterola: uz genotip <i>P12P</i> (u usporedbi s nositeljima <i>12A</i> alela) - više vrijednosti triglicerida te niže vrijednosti ukupnog i LDL-kolesterola (<i>Azija, meta-analiza 74 istraživanja</i>) [246] 	<ul style="list-style-type: none"> ● manji rizik za ŠB tip 2 uz <i>12A</i> alel (<i>meta analiza, 60 istraživanja</i>) [247] ● <i>12A</i> alel moguće protektivan u nastanku ŠB tip 2 (i pretilosti) (<i>Kina</i>) [248] ● povišen rizik za ŠB tip 2 uz <i>12A</i> (<i>meta-analiza, 14 istraživanja</i>) [249] ● <i>P12</i> (<i>major</i>) alel povezan s inzulinskom rezistencijom, uz 64% veći rizik za ŠB 2 (<i>Afrika</i>) [250] ● interakcija <i>P12A</i> i <i>C161T</i>: protektivni učinak <i>12A</i> alela na ŠB 2 poništen u onih koji nose i <i>minor</i> alel varijante <i>C161T</i> (<i>Škotska</i>) [230] 	<ul style="list-style-type: none"> ● <i>P12A</i> moguć rizični faktor za pretilost (<i>meta analiza 25 istraživanja</i>) [251] ● <i>12A</i> alel povezan s višim ITM-om i opsegom struka te više masnog tkiva (<i>Kanada</i>) [252] ● <i>P12A</i> povezan s pretilošću: viši ITM u nosioca <i>12A</i> alela (<i>Iran</i>) [253] ● <i>populacija bijelaca</i>: nema povezanosti <i>P12A</i> i AH; <i>azijska populacija</i>: <i>12A</i> alel protektivan za AH (<i>meta analiza, 21 studija</i>) [254] 	<ul style="list-style-type: none"> ● <i>12A</i> alel povezan s povećanim rizikom za nestabilnu anginu pektoris (<i>Poljska</i>) [255] ● <i>P12A</i> je moguće rizičan za KB u osoba sa ŠB 2 (<i>Egipat</i>) [256] ● <i>P12A</i> nije povezan s KB (<i>meta-analiza 20 istraživanja</i>) [257] ● <i>P12A</i> povezan s povećanim rizikom za moždani udar (sinergistički učinak interakcije <i>12A</i> i <i>minor</i> alela <i>C161T</i>) (<i>Sjeverna Koreja</i>) [258] 	<ul style="list-style-type: none"> ● <i>12A</i> alel povezan s boljom bubrežnom funkcijom (<i>Tunis</i>) [243] ● <i>P12A</i> moguće protektivan u nastanku nealkoholne masne bolesti jetre (<i>Brazil</i>) [244] ● <i>P12A</i> je povezan s težinom i ishodom sepse: manja težina bolesti/ smrtnost te brži oporavak u onih s <i>12A</i> alelom (<i>Kina</i>) [259] ● <i>P12A</i> povezan sa smanjenim rizikom za kolorektalni karcinom u bijelaca, ali ne i azijskim populacijama (<i>meta analiza, 17 istraživanja</i>) [260] ● <i>12A</i> alel moguće rizičan za karcinom želuca (<i>meta-analiza, 26 istraživanja</i>) [261]

SNP (od engl. Single Nucleotide Polymorphism) = varijacija jednog nukleotida; ŠB 2 – šećerna bolest tip 2; AH-arterijska hipertenzija; KVB- kardiovaskularna bolest, CVB – cerebrovaskularna bolest; KB= koronarna bolest

Tablica 3: Istraživanja polimorfizma *C161T* gena *PPARG*

<i>C161T</i> / <i>minor</i> (<i>161T</i> ili <i>T</i>) alel				
Poremećaji metabolizma lipida	Poremećaj metabolizma glukoze	MetS, pretilost, AH	KVB i CVB	Ostale bolesti
<ul style="list-style-type: none"> ● <i>C161T</i> povezan s dislipidemijom (<i>Kina</i>) [245] ● nema razlike u vrijednostima triglicerida ni ukupnog, HDL-, LDL-kolesterola između različitih genotipova <i>C161T</i> (azijske i ne-azijske populacije) (<i>meta analiza, 74 istraživanja</i>) [246] ● <i>C161T</i> (ni <i>P12A</i>) nije povezan s vrijednostima lipida (<i>Kina</i>) [262] 	<ul style="list-style-type: none"> ● <i>C161T</i> (odnosno <i>minor</i> alel) moguće protektivan u nastanku ŠB tip 2 (<i>Afrika</i>) [231] ● <i>161T</i> alel povezan s većim rizikom za ŠB tip 2 (<i>Kina</i>) [263] ● <i>C161T</i> (i <i>P12A</i>) povezan je s inzulinskom rezistencijom: oni s <i>minor</i> alelima imaju niže vrijednosti inzulina natašte i razinu HOMA-IR (<i>Kina</i>) [262] 	<ul style="list-style-type: none"> ● nosioci <i>161T</i> alela imaju povišen rizik za MetS (u usporedbi s homozigotima za <i>major</i> alel), a u interakciji s <i>P12A</i> rizik je dodatno uvećan (<i>Iran</i>) [264] ● <i>C161T</i> (i <i>P12A</i>) nije povezan s vrijednostima krvnog tlaka; viši ITM u nosioca <i>minor 161T</i> i <i>12A</i> alela (<i>Kina</i>) [262] 	<ul style="list-style-type: none"> ● <i>161T</i> alel - moguće umjereno protektivan u nastanku KB u kineskoj, ali ne u populacijama bijelaca (<i>meta-analiza, 11 istraživanja</i>) [265] ● <i>C161T</i> nosi povećan rizik za ishemijski moždani udar (uz sinergistički učinak interakcije <i>minor</i> alela te i <i>P12A</i> varijante) (<i>Kina</i>) [258] ● <i>C161T</i> u manjoj mjeri doprinosi podložnosti za KB (<i>meta-analiza, 20 istraživanja</i>) [257] 	<ul style="list-style-type: none"> ● <i>C161T</i> povezan sa smanjenim rizikom za kolorektalni karcinom u populacijama bijelaca, ali ne i azijskim populacijama (<i>meta analiza, 17 istraživanja</i>) [260] ● <i>C161T</i> marginalno povezan s rizikom za karcinom(e) (<i>meta-analiza: 26 istraživanja</i>) [261]

SNP (od engl. Single Nucleotide Polymorphism) = varijacija jednog nukleotida; ŠB 2 – šećerna bolest tip 2; AH-arterijska hipertenzija; KVB- kardiovaskularna bolest, CVB – cerebrovaskularna bolest; KB= koronarna bolest

1.8.1. Istraživanja polimorfizama gena *PPARA* i *PPARG* u shizofreniji i velikom depresivnom poremećaju

O ulozi polimorfizama gena *PPARA* i *PPARG* u psihičkim bolestima mnogo je manje saznanja. Postojeća istraživanja u ovom području usmjerena su na utvrđivanje povezanosti tih genetičkih varijanti i shizofrenije odnosno VDP-a, kao i nekih kliničkih i pratećih obilježja ovih bolesti poput metaboličkih poremećaja.

Dok jedno istraživanje sugerira povezanost *PPARA* polimorfizma *L162V* sa shizofrenijom u talijanskoj populaciji [266], u hrvatskoj populaciji povezanost *L162V* s rizikom shizofrenije (i shizoafektivnog poremećaja) nije utvrđena [267]. Što se tiče polimorfizama gena *PPARG*, istraživanje na iranskoj populaciji utvrdilo je da su *P12A* i *C161T* polimorfizmi povezani s podložnosti (rizikom) za shizofreniju [268], što nije potvrđeno na istraživanju britanske populacije [269]. Cjelogenomska asocijacijska studija iz 2020. godine nije pronašla značajnu povezanost varijanti gena *PPARA* i *PPARG* i shizofrenije, ali je utvrdila sniženu razinu ekspresije gena *PPARG* u bolesnika sa shizofrenijom (shizofrenija ranog početka), što upućuje da su utjecaji *PPAR* gena specifični/ ovisni za spol [270].

Istraživanja upućuju da bi varijante gena *PPAR* mogle biti povezane s određenim fenotipskim, konkretnije, metaboličkim obilježjima oboljelih od shizofrenije [271]. Jednim istraživanjem pronađeno je da bi *P12A* polimorfizam u genu *PPARG* mogao biti važan u porastu tjelesne težine uz terapiju atipičnim antipsihotikom olanzapinom u shizofrenih bolesnika, te zaključuje da bi genetske varijante trebalo uzimati u obzir pri odabiru antipsihotika [272]; no, druga istraživanja utjecaja (ovog i drugih) *PPARG* polimorfizama na porast tjelesne težine uz liječenje antipsihoticima ne potvrđuju navedeno [273, 274]. Istraživanje na korejskoj populaciji nije utvrdilo povezanost *PPARG C161T* varijante i MetS-a u bolesnika sa shizofrenijom koji uzimaju antipsihotik klozapin [275]; ni istraživanje na kineskoj populaciji ne nalazi povezanost tog niti drugog *PPARG* polimorfizma, *P12A*, s MetS-om te pretilosti u bolesnika sa shizofrenijom i shizoafektivnim poremećajem [276]. No, u potonjem je istraživanju nađen spolno-specifičan utjecaj ovih dvaju polimorfizama gena *PPARG* na neke metaboličke parametre: žene nosioci *I2A* alela (varijanta *P12A*) bile su u većem riziku za abdominalnu pretilost i arterijsku hipertenziju od žena koje nemaju taj alel; muškarci s *I61T* alelom (*C161T*) imali su niže vrijednosti inzulina i niži HDL-kolesterol od muškaraca bez tog alela, dok su žene s istim alelom imale veću tjelesnu težinu, opseg struka i rizik razvoja hipertenzije; analize haplotipova upućuju da su varijante *P12A* i *C161T* značajno povezane s vrijednostima HDL-kolesterola u muškaraca i krvnog tlaka u žena. Još jedna studija na kineskoj populaciji bolesnika sa shizofrenijom liječenih antipsihoticima nije pronašla povezanost *P12A* varijante i metaboličkih parametara, iako upućuje na povezanost gena *PPARG* (odnosno više SNP-ova tog gena) i promijenjene razine glukoze te profila psihoze u bolesnika liječenih antipsihoticima [277].

U hrvatskoj populaciji oboljelih od shizofrenije, na uzorku od 267 bolesnika, utvrđena je za spol specifična povezanost *L162V* polimorfizma s ovisnosti o nikotinu - konkretnije, prisutnost ove

varijante nosi povećan rizik za ovisnost o nikotinu u žena oboljelih od shizofrenije. Na istom uzorku nađena je povezanost interakcije *L162V* s pušenjem na težinu kliničke slike (konkretnije, pozitivnih simptoma) shizofrenije u muških bolesnika [222]. Studija Nadalina i sur. [267] alel *I62V* gena *PPARA* povezala je nižom vrijednošću zbroja negativnih simptoma PANSS ljestvice te s povišenom razinom serumskih triglicerida samo u bolesnika sa shizofrenijom.

Istraživanja polimorfizama gena *PPAR* kod VDP-a su zaista malobrojna. Jedno istraživanje ukazuje na povezanost *P12A* polimorfizma gena *PPARG* i depresije kod osoba visoke životne dobi kineske populacije [278], dok istraživanje na turskoj populaciji nije našlo povezanost te varijante i VDP-a [279], ali je genotip *A12A* istog polimorfizma povezano s povišenim vrijednostima triglicerida te sniženim vrijednostima HDL-kolesterola u bolesnika s VDP-om.

Zaključno, u hrvatskoj je populaciji istražena povezanost polimorfizma *L162V* s rizikom za pojavu shizofrenije te je negativan rezultat objavljen [267], dok učestalost polimorfizama gena *PPARG* nije istražena niti za shizofreniju, niti za VDP.

Prethodno navedena istraživanja polimorfizama gena *PPARA/ PPARG* u bolesnika sa shizofrenijom i VDP-om ukazuju na njihovu moguću povezanost sa određenim kliničkim obilježjima, no bez dosljednih zaključaka. Također, osim onih autora Nadalina i sur. [222, 267] te Liu i sur. [277], pretragom dostupne literature nismo pronašli drugih istraživanja povezanosti polimorfizama gena *PPAR* i težine/ osobitosti kliničke slike u bolesnika sa shizofrenijom ili VDP-om.

1.9. Interakcije polimorfizama gena *PPARA*/*PPARG* i prehrane

Desetljeća istraživanja složenih, multifaktorskih bolesti, kakve su, među ostalima, shizofrenija i depresija, rezultirala su saznanjem da osoba ne nasljeđuje takvu bolest („per se“), već nasljeđuje set genetičkih čimbenika podložnosti koji moderiraju utjecaje izloženosti različitim čimbenicima okoline. Umjesto istraživanja (polimorfizama) različitih gena kandidata za shizofreniju i depresiju, novije se studije usmjeravaju na proučavanje učinka interakcija gena (i njihovih polimorfizama) i okolinskih čimbenika [9, 42]. Općenito, interakcija gena i određenog okolinskog čimbenika određena je polimorfizmom/ alelom koji se povezuje s određenim zdravstvenim rizikom odnosno nepovoljnim zdravstvenim ishodom samo kada okolinski čimbenik prijeđe određeni prag [280].

Jedan od ključnih okolinskih čimbenika je prehrana. Dokazano je da uravnotežena prehrana povoljno utječe na produljenje životnog vijeka te je važna u prevenciji i liječenju mnogih bolesti poput metaboličkih poremećaja, kardiovaskularnih i upalnih bolesti, karcinoma, pa i (nekih) psihičkih bolesti. Prehrana modulira aktivnost brojnih gena i posreduje pri uspostavi epigenetičkih mreža, iako biološki mehanizmi u podlozi tih učinaka nisu sasvim razjašnjeni [84].

Zadnjih se godina sve više razvijaju komplementarna područja nutrigenomike i nutrigenetike, budući da je sve više dokaza o interakciji gena i prehrane u podlozi složenih tjelesnih i psihičkih bolesti [281, 282]. Dok se nutrigenomika usmjerava na proučavanje utjecaja nutrijenata na regulaciju genske ekspresije i odgovora, nutrigenetika nastoji objasniti kako genetički sklop pojedinca, uključujući genetičke polimorfizme, utječe na individualnu reakciju na stil ili sastavnice prehrane [283].

Studije interakcija gena odnosno polimorfizama gena *PPAR* i prehrane do sada su provedene na skupinama osoba s metaboličkim poremećajima (dislipidemijom, šećernom bolešću tipa 2, MetS-om/ komponentama MetS-a) te, u nekolicini istraživanja, u oboljelih od karcinoma različitih sijela. Glavnina istraživanja pokazuje da polimorfizmi gena *PPARA* i *PPARG* mogu modulirati fiziološke odgovore na određene nutrijente, te je za polimorfizam *L162V* u genu *PPARA* te *P12A* u genu *PPARG* (samostalno ili u sinergiji s *C161T* polimorfizmom) opetovano dokazana osjetljivost na sastav FA u prehrani. Metabolički parametri mijenjaju se u ovisnosti o tome da li u prehrani prevladavaju zasićene (SFA, od engl. *Saturated fatty acids*) ili nezasićene (MUFA, PUFA) FA te genotipa navedenih dvaju polimorfnih lokusa gena *PPAR*, *L162V* [235, 284] i *P12A* [252, 285-295].

1.9.1. Povezanost interakcija polimorfizama *L162V* gena *PPARA* te *P12A* gena *PPARG* i prehrane s metaboličkim obilježjima

1.9.1.1. Interakcije polimorfizma *L162V* gena *PPARA* i prehrane

Istraživanje interakcije *L162V* polimorfizma gena *PPARA* s unosom masti pokazuje da taj polimorfizam može doprinijeti inter-individualnoj varijabilnosti u vrijednostima lipida i lipoproteina nakon modifikacije omjera PUFA/ SFA u prehrani; nosioci *162V* alela izloženi prehrani s povećanim unosom PUFA imali su niže vrijednosti ukupnog kolesterola i apoA-I [235], odnosno triglicerida i apoC-III [284]; s druge strane, u pojedinaca bez *minor* alela odnosno u homozigota za *major L162* alel vrijednosti lipida nisu pokazivale varijacije ovisno o količini unosa PUFA u organizam [284]. Za razliku od prethodnih, istraživanje autora Pishva zaključuje da interakcija ovog polimorfizma i n-3 EPA nadoknade ne utječe na profil lipida i lipoproteina [296].

1.9.1.2. Interakcije polimorfizma *P12A* gena *PPARG* i prehrane

*a) Utjecaj interakcija polimorfizma *P12A* i prehrane na metabolizam lipida*

Intervencijska studija 6-mjesečne nadoknade n-3 PUFA u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 pokazala je da su pojedinci s polimorfizmom *P12A*, konkretnije, nosioci/ homozigoti za *minor 12A* alel imali bolji odgovor, tj. poboljšali profil lipida [285]. Slično nalazi i istraživanje Alsaleha i sur. u kojem je, s povećanjem omjera PUFA/ SFA u prehrani, u nosioca *12A* alela zamjetno smanjenje razine ukupnog kolesterola i triglicerida [286].

Druga dva istraživanja pokazuju da je *12A* alel povezan sa slabijim odgovorom na unos FA, odnosno da su homozigoti za *major P12* alel podložniji utjecaju prehrane. Memisoglu i sur. nalaze da je u osoba s *P12P* genotipom ukupan unos masti obrnuto povezan s vrijednostima HDL-kolesterola i ukupnog kolesterola [295]; također, istraživanje iz 2015. godine pokazuje bolji odgovor homozigota za *P12* alel na unos PUFA, uz poboljšane vrijednosti serumskih lipida [287].

*b) Utjecaj interakcija polimorfizma *P12A* i prehrane na metabolizam glukoze*

Osim na vrijednosti lipida u serumu polimorfizam *P12A*, u interakciji s FA iz prehrane, utječe i na metabolizam glukoze. Jedno istraživanje nalazi da su nosioci tog polimorfizma, odnosno *12A* alela (koji je, po nekim istraživanjima, protektivan za nastanak šećerne bolesti tipa 2), uz povećan unos transmasti podložniji obolijevanju od šećerne bolesti tipa 2 [288]. Istraživanje koje je proveo autor Soriguer sa suradnicima pokazalo je da je *12A* alel, ovisno o unosu MUFA oleinske kiseline, povezan sa šećernom bolešću tipa 2 i perifernom inzulinskom osjetljivošću – nađeno je da, osobito u uvjetima manjeg unosa te MUFA-e, (pretili) osobe s *12A* alelom, imaju više vrijednosti indeksa inzulinske rezistencije, HOMA-IR (od engl. *Homeostasis model assessment insulin resistance index*) [289]. I

Ylönen i sur. dokazali su značaj interakcije polimorfizma *P12A* s prehranom u regulaciji glukoze, ali i da ista ovisi o spolu. Naime, u ukupnom uzorku (muškaraca i žena zajedno), veći unos n-3 FA (EPA i DHA) konzumiranjem ribe, u interakciji s *12A* alelom, povezan je s redukcijom inzulinske rezistencije (što nije opaženo kod homozigota za *major P12* alel). U muškaraca, veći unos tih zdravih masnoća povezan je s niskim slobodnim FA u serumu natašte samo za genotip P12P, dok je u žena veći unos ribe bio povezan s nižom postprandijalnom glikemijom samo u onih s *12A* alelom [290].

c) Utjecaj interakcija polimorfizma P12A i prehrane na MetS/ komponente MetS-a te druga metabolička obilježja

Istraživanje iz 2018.g. upućuje na značajnu povezanost interakcija polimorfizma *P12A* i unosa nezasićenih FA s komponentama MetS-a u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 - konkretnije, u nosioca *12A* alela (u odnosu na one bez tog alela), uz manji unos zdravih FA (MUFA/ PUFA) zamjetan je viši ITM, a uz njihov veći unos manje vrijednosti triglicerida [291]. Slično, Luan i sur. nalaze da je u nosioca tog *minor* alela, u uvjetima manjeg unosa PUFA prehranom, opažen viši ITM; s druge strane, *12A* nosioci osjetljiviji su i na unos zasićenih masti pa su, s većim unosom SFA podložniji razvoju MetS-a od homozigota za *P12* alel [292]. I sustavni pregled iz 2014.godine zaključuje da su, uz nezdravu prehranu (s visokim udjelom šećera, masti te općenito visokoenergetsku prehranu) nosioci *minor 12A* alela podložniji pretilosti od homozigota za *major* alel, ali i da su, uz intervenciju zdravom prehranom (kao i tjelesnom aktivnosti) skloniji gubitku na tjelesnoj težini [297]. Nadalje, istraživanja pokazuju da mediteranska prehrana u interakciji s *12A* alelom (ali ne i s *P12* alelom u homozigota P12P) dovodi do smanjenja opsega struka, osobito u dijabetičara [294], a isti učinak dokazan je i na uzorku žena u postmenopauzi [293]. Istraživanje iz 2018. godine pokazuje da su nosioci *12A* alela (u odnosu na P12P genotip) uz prehranu obogaćenu ekstra djevičanskim maslinovim uljem imali veću redukciju postotka tjelesne masti i porast nemasne tjelesne mase [298].

Za razliku od upravo istaknutih, neka druga istraživanja pokazuju da je *12A* alel povezan sa slabijim odgovorom na unos FA, odnosno da su homozigoti za *major P12* alel podložniji utjecajima prehrane. U studiji Robitaillea i suradnika, (povećan) ukupni unos masti i unos SFA u P12P homozigota bio je povezan s povećanjem opsega struka i manjom vrijednosti HLD-kolesterola, što nije bio slučaj u nosioca *minor 12A* alela (heterozigota/ homozigota) [252] – ovo (moguće) ide u prilog studijama koje sugeriraju da je ovaj, *12A* alel protektivan u nastanku šećerne bolesti [247], a moguće i u nastanku MetS-a, čak i u uvjetima nezdrave prehrane. Slično, Memisoglu i sur. našli su da su homozigoti za *P12* alel s najvećim ukupnim unosom masti imali značajno viši ITM u usporedbi s onima s najmanjim unosom masti, dok u nosioca *12A* alela nije bilo povezanosti ITM s unosom masti; u istom istraživanju, unos zdravih MUFA nije bio povezan s ITM u žena homozigota za *P12* alel, ali je, u nosioca *12A* alela, bio obrnuto povezan s ITM (veći unos MUFA - manji ITM) [295].

Za razliku od prethodno navedenih, istraživanje provedeno u turskoj populaciji zaključuje da polimorfizam *P12A* odnosno *minor* alel ne modulira povezanost unosa vrste masti (SFA, MUFA,

PUFA) ili pojedinih makronutrijenata (ugljikohidrata, proteina i masti) iz prehrane s komponentama MetS-a, odnosno da ne utječe na ITM ni inzulinsku osjetljivost, kao niti na profil lipida [228].

1.9.2. Povezanost interakcija polimorfizma *P12A* gena *PPARG* i prehrane s karcinomima

Do sada nema mnogo saznanja o značaju utjecaja različitih epigenetičkih čimbenika (među kojima i prehrane) na sustav gena/ proteina PPAR u odnosu na nastanak karcinoma [299]. Zadnjih su godina, međutim, provedena i istraživanja interakcije polimorfizama gena *PPAR(G)* i prehrane na rizik karcinoma, a 2021.g. objavljen je sistematski pregled istraživanja u tom području. Pregled je obuhvatio devet studija (za karcinom dojke, prostate i kolorektalni karcinom), uz zaključak da su nosioci minor *I2A* alela (heterozigoti i homozigoti) polimorfizma *P12A* gena *PPARG*, u usporedbi s homozigotima za *P12* alel, bili više podložni utjecajima zdrave i nezdrave prehrane, s posljedičnim manjim odnosno većim rizikom za karcinome; s druge strane, na masti u prehrani, kao snažne aktivatore proteina PPAR, genotipovi CG/ ili GG i CC alela reagirali su slično [300].

1.9.3. Interakcije polimorfizma *C161T* gena *PPARG* i prehrane

Glede interakcija polimorfizma *C161T* i prehrane, pretragom dostupnih izvora našli smo dva istraživanja koja nisu usmjerena na unos FA, već druge sastavnice prehrane, konkretnije, one biljnih izvora bogate izoflavonoidima, važnim ligandima proteina PPAR.

Istraživanje iz 2014.g. nalazi da je u nosioca minor alela varijante *C161T (C1431T)* gena *PPARG* (za razliku od onih s major *C161* alelom), uz prehranu obogaćenu namirnicom „Doenjang“ (namirnica na bazi soje, bogata izoflavonoidima), značajno umanjeno visceralno masno tkivo, te zaključuje o povoljnom učinku te interakcije u pretilih osoba [301]. Istraživanje slične naravi (uz dodatak namirnice „Kochujang“, paste na bazi soje i crvene paprike), na istoj, korejskoj populaciji, nalazi da je povoljan učinak ove namirnice (na sniženje razine triglicerida, povišenje razine HDL-kolesterola) oslabljen u nosioca minor *161T* alela, uz povećanje potkožnog masnog tkiva, ali da je uz taj alel poboljšana inzulinska osjetljivost [302].

Na kraju, na temelju navedenih do sada objavljenih studija interakcija polimorfizama gena *PPARA/PPARG* i prehrane, razvidno je da su rezultati istih nekonzistentni i teško usporedivi, budući da se radilo o istraživanjima vrlo raznolikog dizajna, u etnički različitim, općim ili raznovrsnim kliničkim populacijama. Na skupinama ispitanika sa psihičkim bolestima, istraživanja interakcija polimorfizama gena *PPARA* i *PPARG* i prehrane, za sada izostaju.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Brojna objavljena istraživanja o genima/ proteinima PPAR potvrđuju njihov značaj u različitim molekularnim/ biološkim procesima u organizmu, a napose u domeni metabolizma glukoze i lipida, a u mozgu posreduju u procesima ključnima u patogenezi različitih bolesti mozga, pa tako i shizofrenije i VDP-a. Stoga, a imajući na umu da su polimorfizmi gena *PPAR* funkcionalne varijante što znači da mogu mijenjati gensku ekspresiju i funkcije proteina koje ti geni kodiraju, nametnulo nam se pitanje o utjecaju varijanti gena *PPARA* i *PPARG* na neka klinička obilježja u shizofreniji i VDP-u - konkretno, ovim smo istraživanjem ispitali utjecaj triju polimorfizama gena *PPAR* – *L162V* u genu *PPARA* te *P12A* i *C161T* u genu *PPARG* - na metaboličke parametre i težinu kliničke slike u oboljelih. Pretraživanjem literature razvidno je da su, u populacijama oboljelih od ovih dviju psihičkih bolesti, do sada rijetka istraživanja PPAR-a i polimorfizama gena koji kodiraju za PPAR-e. Polimorfizmi gena *PPARA* i *PPARG* koji su analizirani u ovom istraživanju već su istraženi kao mogući rizični čimbenici za pojavu shizofrenije, te je potvrđeno da isti ne nose rizik za pojavu bolesti [267, 269, 270]. S obzirom na ove rezultate, uz objavljen negativan rezultat studije koja je ispitala povezanost jedinog od ovdje analiziranih polimorfizama, polimorfizma *P12A* u genu *PPARG*, s VDP-om [279], a uvažavajući mnoge zajedničke značajke ovih dviju bolesti, pretpostavili smo da polimorfizmi obuhvaćeni ovim istraživanjem neće biti rizični niti za pojavu VDP-a, te da se genetička obilježja bolesnika sa shizofrenijom neće bitno razlikovati od onih bolesnika s VDP-om.

U hrvatskoj je populaciji, na skupinama ispitanika sa psihičkim bolestima, osim istraživanja Nadalina i sur. koje nije utvrdilo povezanost polimorfizma *L162V* u genu *PPARA* sa shizofrenijom [267], provedeno samo još jedno istraživanje koje je istu genetičku varijantu povezalos pušenjem te pronašlo da interakcija varijante *L162V* i pušenja utječe na težinu pozitivnih simptoma shizofrenije u osoba muškog spola [222]. Za polimorfizme gena *PPARG* slična istraživanja nisu provedena na skupinama oboljelih od shizofrenije niti VDP-a.

U drugim europskim/ svjetskim populacijama, postojeća, malobrojna istraživanja polimorfizama gena *PPAR* u populacijama bolesnika sa shizofrenijom i VDP-om najčešće su usmjerena na ispitivanje postojanja (smjera) povezanosti tih genetičkih varijanti s vrijednostima metaboličkih parametara (osobito glukoze i lipida u serumu) odnosno nekim metaboličkim poremećajima, što je očekivano obzirom na potvrđen poremećaj metaboličkih puteva u tih bolesnika – međutim, objavljeni rezultati tih istraživanja često su nepodudarni [267, 271-277, 279]. Nadalje, dostupni izvori, uz već istaknuto istraživanje Nadalina i sur. iz 2016. [222] donose tek još jednu studiju koja se posvetila analizi povezanosti polimorfizama gena *PPAR* s drugim obilježjima kliničke ekspresije psihičkih bolesti, u ovom slučaju s profilom psihoze u osoba sa shizofrenijom [277].

Jasno je dokazana dvosmjerna povezanost prehrane i genetičke osnove osobe - prehrana utječe na ekspresiju gena, a genetička obilježja poput polimorfizama gena, određuju specifičan i individualan odgovor organizma na prehranu [283]. Proteini PPAR važna su karika u povezanosti prehrane i metabolizma obzirom da ih aktiviraju brojni prirodni ligandi iz prehrane, a osobito FA, a ukoliko postoji deficit i/ili neravnoteža FA (osobito LC-PUFA) i drugih sastavnica prehrane, tada su kompromitirane i aktivacija sustava PPAR, a posljedično i sve uloge tih proteina PPAR.

Objavljene studije interakcija gena *PPARA*/*PPARG* i prehrane provedene su na populacijama osoba s različitim tjelesnim bolestima, a zaključci tih studija nisu sasvim dosljedni što se (dijelom) može objasniti različitim uzorcima ispitanika (opća ili različite kliničke populacije) i veličinama uzoraka, kao i različitim etničkim pripadnostima (a time i različitim genetičkim obilježjima) ispitanika, a moguće da i neki drugi čimbenici, poput interakcije s drugim genima (polimorfizmima gena) i/ ili drugim okolinskim čimbenicima, imaju modulirajući utjecaj na ispitivane parametre.

Međutim, na skupinama ispitanika sa psihičkim bolestima, istraživanja interakcija polimorfizama gena *PPARA* i *PPARG* i prehrane, za sada izostaju.

U ovom smo istraživanju, stoga, u skupinama bolesnika sa shizofrenijom odnosno bolesnika s VDP-om, željeli ispitati da li interakcije polimorfizama gena *PPARA* odnosno *PPARG* i prehrane utječu na vrijednosti metaboličkih parametara u serumu i težinu simptoma bolesti, evaluiranih u trenutku pogoršanja/ egzacerbacije psihičke bolesti.

2.1. Hipoteze istraživanja

Hipoteza 1.: učestalosti genotipova i alela triju analiziranih polimorfizama gena *PPARA* (*rs1800206*) i *PPARG* (*rs1801282* i *rs3856806*) ne razlikuju se značajno između dviju skupina ispitanika s različitim psihijatrijskim dijagnozama – skupine ispitanika s dijagnozom shizofrenije i skupine ispitanika s dijagnozom velikog depresivnog poremećaja;

Hipoteza 2.: polimorfizmi gena *PPARA* (*rs1800206*) i *PPARG* (*rs1801282* i *rs3856806*), samostalno ili u sinergiji s prehrambenim navikama, moduliraju klinička obilježja dviju bolesti: metaboličke parametre - serumske vrijednosti glukoze i lipida i/ ili težinu simptoma psihičke bolesti bolesnika sa shizofrenijom i bolesnika s velikim depresivnim poremećajem.

2.2. Ciljevi istraživanja

Glavni cilj istraživanja je utvrditi da li su interakcije polimorfizama gena *PPARA* i *PPARG* i prehrambenih navika, bolesnika sa shizofrenijom i velikim depresivnim poremećajem, povezane s njihovim metaboličkim parametrima (serumskim vrijednostima glukoze i lipida) i težinom simptoma psihičke bolesti.

Specifični ciljevi istraživanja jesu utvrditi:

1. učestalost genotipova i alela za sljedeće genetičke polimorfizme: rs1800206 u genu *PPARA* (*L162V*) (C>G) te rs1801282 (*P12A*) (C>G) i rs 3856806 (*C161T, H447H*) (C>T) u genu *PPARG* u skupini ispitanika sa shizofrenijom i skupini ispitanika s VDP-om;
2. prehrambene navike (temeljem upitnika o učestalosti konzumiranja različitih vrsta namirnica) ispitanika sa shizofrenijom i ispitanika s VDP-om;
3. serumske vrijednosti metaboličkih parametara: glukoze i lipida (triglicerida, ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i HDL kolesterola) ispitanika iz dvije ispitivane skupine (onih sa shizofrenijom i onih s VDP-om);
4. težinu simptoma psihičke bolesti (korištenjem odgovarajućih ocjenskih ljestvica - PANSS za shizofreniju i HAM-D za veliki depresivni poremećaj) u bolesnika sa shizofrenijom i bolesnika s VDP-om.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

U ovo su istraživanje uključene dvije skupine ispitanika - prvu skupinu čine bolesnici s potvrđenom dijagnozom shizofrenije, a drugu bolesnici s potvrđenom dijagnozom VDP-a - liječenih pri Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra (KBC-a) Rijeka u periodu između 2014. i 2017. godine.

Obje istraživane skupine čine bolesnici koji su u navedenom periodu bili hospitalizirani radi pogoršanja psihičkog stanja s intenziviranjem simptoma psihičke bolesti; u tijeku tog liječenja ispitanici su bili uključeni u ovo istraživanje. U istraživanje su uključivani bolesnici s ranije dijagnosticiranom psihičkom bolesti (shizofrenijom ili VDP-om), kao i oni kojima je takva dijagnoza postavljena kod navedene hospitalizacije. Psihijatrijske su dijagnoze postavili specijalisti psihijatrije, sukladno dijagnostičkim kriterijima 5. izdanja Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje, DSM-5 (od engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition*) [31].

U istraživanje je uključeno ukupno 211 ispitanika.

Skupinu bolesnika sa shizofrenijom čini ukupno 94 bolesnika oba spola s dijagnozom shizofrenije. Dio ispitanika ove skupine čine bolesnici s dijagnozom shizoafektivnog poremećaja; naime, radi se o poremećaju koji je dio shizofrenog spektra psihičkih poremećaja, jer se preklapa sa shizofrenijom u kliničkoj prezentaciji i genetičkoj podlozi, zbog čega se, u mnogim istraživanjima, ova dva entiteta često svrstavaju u istu skupinu; stoga, (i) u ovom istraživanju ćemo bolesnike s ove dvije dijagnoze promatrati kao jednu skupinu. Dijagnostički kriteriji za shizoafektivni poremećaj prema DSM-5 [31] nalaze se među privitcima (*Privitak 1*).

U skupinu bolesnika s dijagnozom VDP-a uključeno je 117 osoba oba spola s jednom (prvom) ili ponavljajućom velikom depresivnom epizodom. U ovu skupinu nismo uključili bolesnike koji su u trenutku ispitivanja zadovoljavali kriterije za tešku depresivnu epizodu sa psihotičnim simptomima, upravo kako bi skupina bila, u kliničkom smislu, što jasnije odvojena od psihotičnih poremećaja kakvi su shizofrenija i shizoafektivni poremećaj.

Kriteriji uključivanja u istraživanje za skupinu bolesnika s dijagnozom shizofrenije bili su:

- a) dob bolesnika od 18 do 75 godina;
- b) dijagnosticirana shizofrenija (F20) /ili shizoafektivni poremećaj (F25)/ sukladno dijagnostičkim kriterijima DSM-5;
- c) suglasnost bolesnika za sudjelovanje u istraživanju.

Kriteriji uključivanja u istraživanje za skupinu bolesnika s dijagnozom VDP-a bili su:

- a) dob bolesnika od 18 do 75 godina;
- b) dijagnosticiran VDP – jedna epizoda (F32.0-F32.2 - blaga, umjerena i teška epizoda) ili ponavljajuća epizoda (F33.0-F33.2 - blaga, umjerena i teška epizoda), prema DSM-5 dijagnostičkim kriterijima;
- c) suglasnost bolesnika za sudjelovanje u istraživanju.

Isključni kriteriji bili su jednaki za obje skupine ispitanika - dakle, istraživanje ne uključuje osobe:

- i) mlade od 18 ni starije od 75 godina
- ii) s organski uvjetovanim oštećenjem/ bolesti mozga;
- iii) s intelektualnim smetnjama;
- iv) sa zluporabom ili ovisnosti o alkoholu/ drogama;
- v) sa šećernom bolešću;
- vi) s nereguliranom arterijskom hipertenzijom;
- vii) s teškom bolešću pluća, bubrega, srca ili jetre;
- viii) s malignom bolešću (bilo kojeg sijela).

U istraživanju ne postoji kontrolna skupina zdravih ispitanika. Naime, istraživanjem smo željeli usporediti dvije skupine bolesnika s različitim psihičkim bolestima i to s obzirom na njihova genetička obilježja, njihove prehrambene navike te interakcije prehrambenih navika s glavnim polimorfizmima gena PPAR.

3.2. Tijek istraživanja

Prvi dio istraživanja proveden je tijekom hospitalizacije bolesnika pri Klinici za psihijatriju KBC-a Rijeka u prethodno navedenom periodu, te je uključivao odabir ispitanika (prema uključnim i isključnim kriterijima navedenima u dijelu 3.1.), prikupljanje relevantnih podataka o ispitanicima dvama upitnicima (demografski i klinički/ medicinski podaci te podaci o prehrambenim navikama) te procjenu težine simptoma psihičke bolesti pomoću kliničkih ocjenskih ljestvica. Također, u jednom su navratu od ispitanika, natašte, prikupljena dva uzorka periferne venske krvi (u dvije zasebne epruvete, po 3-4mL krv), od kojih je jedan poslužio za potrebe analize biokemijskih - metaboličkih parametara, a drugi uzorak krvi za potrebe genotipizacije. Potonji je uzorak istoga dana dostavljen u Laboratorij za molekularnu genetiku Zavoda za medicinsku biologiju i genetiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, te je iz uzorka izolirana DNA koja je do trenutka provođenja genotipizacije pohranjena na - 20°C u Laboratoriju.

Prije uključenja u istraživanje, bolesnici su bili informirani o sadržaju i postupcima istraživanja te su u istraživanje uključeni samo oni bolesnici koji su, nakon informiranja, dali svoju pisanu suglasnost za sudjelovanje u istraživanju.

U ovoj, prvoj fazi istraživanja, prikupljeno je 105 uzoraka DNA bolesnika s dijagnozom shizofrenije te 134 uzorka bolesnika s dijagnozom VDP-a.

Drugi dio istraživanja koji se odnosio na genotipizaciju i statističku analizu provodio se pri Laboratoriju za molekularnu genetiku Zavoda za medicinsku biologiju i genetiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci. .

Konačan broj ispitanika definiran je s obzirom na broj uspješno provedenih genotipizacija te nakon isključenja dijela ispitanika (zbog tjelesnih komorbiditeta koji su navedeni među isključnim kriterijima); tako je konačan ukupni broj ispitanika 211, odnosno 94 ispitanika u skupini bolesnika s dijagnozom shizofrenije i 117 ispitanika u skupini s dijagnozom VDP-a (vidjeti tablicu 1. u dijelu 4.1. Rezultati).

Ovo je istraživanje provedeno u okviru istraživačkog projekta „Genetika metabolizma fosfolipida u shizofreniji“ financiranog sredstvima Sveučilišta u Rijeci (13.06.1.3.39) u periodu od 2014.-2017.

3.3. Metode

3.3.1. Prikupljanje općih podataka o ispitanicima

Za potrebe istraživanja izrađen je „Opći upitnik“ (*Privitak 2*) s ciljem prikupljanja relevantnih općih podataka o ispitanicima (bolesnicima): osobnih podataka, dijagnoze psihičke bolesti, dobi prvog liječenja, pušačkim navikama, tjelesnim bolestima (komorbiditetnim stanjima), tjelesnoj visini i težini, vrsti psihofarmakoterapije i postojanju psihičkih bolesti u obitelji.

Trajanje bolesti izraženo je u godinama, od dobi prvog liječenja do hospitalizacije tijekom koje je bolesnik uključen u istraživanje. Među ispitanicima ima onih kojima je dijagnoza shizofrenije odnosno VDP-a postavljena za hospitalizacije tijekom koje je provedeno istraživanje, uzevši u obzir kriterije DSM-5 o vremenskom periodu u kojem moraju biti prisutni simptomi bolesti prije postavljanja dijagnoze (najmanje šest mjeseci u slučaju shizofrenije, najmanje dva tjedna u slučaju VDP-a); stoga je u nekih ispitanika trajanje bolesti bilo kraće od jedne godine.

Vrijednost indeksa tjelesne mase (ITM) izračunata je korištenjem jednadžbe omjera tjelesne težine (u kilogramima) i kvadrata tjelesne visine (u metrima); vrijednost ITM-a izražena je u kg/m^2 .

Glede pušačkih navika, ispitanike smo označili kao nepušače i pušače; iako su upitnikom dobiveni i detaljniji podatci o pušačkim navikama, za potrebe istraživanja uzeli smo u obzir ova dva parametra.

Anamnestički (te pregledom medicinske dokumentacije) prikupljeni su podaci o vrsti psihofarmaka koje bolesnik uzima, uzevši u obzir period od tri mjeseca prije predmetne hospitalizacije, odnosno, prikupljanja venske krvi za analizu metaboličkih parametara. S obzirom da istraživanje za cilj ima analizu metaboličkih parametara (u ovisnosti o genotipu/ prehranbenim navikama te interakcijama genotipa i prehranbenih navika), psihofarmake (antipsihotike i antidepresive), ovisno o njihovom utjecaju na metaboličke parametre, podijelili smo u dvije skupine: 1) psihofarmake koji nemaju osobit utjecaj na metaboličke parametre (antipsihotici poput aripiprazola, ziprasidona, haloperidola i flufenazina te većina antidepresiva) i 2) one koji značajno utječu na iste (antipsihotici poput klopazina, olanzapina, kvetiapina, risperidona, amisulprida te antidepresivi poput paroksetina, mirtazapina i tricikličkih antidepresiva). Ukoliko je osoba uzimala lijekove i jedne i druge skupine, tada je za vrstu psihofarmaka odabrana druga navedena skupina. U obzir je uzeta i mogućnost da ispitanik u navedenom vremenskom periodu nije uzimao psihofarmake iz skupine antipsihotika/ antidepresiva – zbog nesuradljivosti, iako su takvi lijekovi bili propisani (u slučaju bolesnika s otprije poznatom dijagnozom psihičke bolesti) ili da takvi lijekovi do te hospitalizacije nisu bili propisani (u slučaju da je osoba hospitalizirana zbog prve epizode bolesti, odnosno, da prethodno nije bila liječena). Odlučili smo se da za kovarijablu uzmemo upravo vrstu psihofarmaka, umjesto odvojeno „vrstu antipsihotika“ i „vrstu antidepresiva“, obzirom da je značajan broj ispitanika i jedne i druge skupine u terapiji imao obje skupine lijekova (i antipsihotike i antidepresive).

Neke od podataka prikupljenih ovim upitnikom poput trajanja bolesti, indeksa tjelesne mase, pušačkih navika, vrste psihofarmaka te spola, zbog činjenice da mogu utjecati na ispitivana klinička obilježja (vrijednosti metaboličkih parametara i težinu simptoma psihičke bolesti), koristili smo kao kovarijable u analizi interakcija polimorfizama gena *PPARA/PPARG* i prehrane.

3.3.2. Procjena prehranbenih navika ispitanika

Za ovu svrhu dizajnerali smo samoprocjenski „Upitnik prehranbenih navika“ (*Privitak 3*) kojim smo dobili podatke o učestalosti konzumiranja pojedinih skupina namirnica u uzorku ispitanika. Upitnik je prilagođen za potrebe ovog istraživanja, a u izradi smo se bazirali na upitniku „Dlugosch and Krieger’s General Health Behavior Questionnaire“ [303], odnosno, njegovom dijelu („Nutrient section“) za procjenu prehranbenih navika; naime, prema literaturi, ovaj se upitnik smatra prikladnim instrumentom za procjenu prehranbenih navika u osoba s težim psihičkim bolestima [304, 305].

S obzirom na to da se istraživanje temelji na analizi (polimorfizama) gena *PPAR*, željeli smo se usmjeriti na one sastojke u prehrani koji proteine *PPAR* aktiviraju ili pak vrlo slabo ili uopće ne aktiviraju, a što je poznato iz literature. Stoga smo iz prethodno navedenog upitnika izdvojili one namirnice/ skupine namirnica osobito bogate nezasićenim FA (MUFA, PUFA) koje su najvažniji prirodni ligandi za *PPAR*-e, odnosno oni koji aktiviraju *PPAR* proteine i omogućuju njihove metaboličke, protuupalne i druge važne uloge. Među ove skupine namirnica u naš smo upitnik dodali

maslinovo ulje kao bitnu sastavnicu mediteranske prehrane, što je važno budući da ispitanici u istraživanju pripadaju podneblju koje uključuje obilježja mediteranskog tipa prehrane [306], ali i miješanog tipa prehrane (kombinacije mediteranskog i kontinentalnog tipa). Mediteranska prehrana obiluje namirnicama bogatima nezasićenim FA poput maslinova ulja, orašastih plodova, zelenog lisnatog povrća i voća te ribe.

Upitnikom smo, također, procjenjivali učestalost konzumiranja rafiniranih šećera te zasićenih i transmasnih kiselina (upitom o učestalosti konzumiranja zaslađenih i gaziranih bezalkoholnih pića i raznih grickalica) – ovo su skupine namirnica koje uopće ne sadrže nezasićene FA te posljedično ne aktiviraju ili vrlo slabo aktiviraju proteine PPAR. Bijelo i crveno meso su, pak, namirnice koje sadrže i zasićene i nezasićene FA u različitim omjerima (ovisno o vrsti mesa i načinu uzgoja životinja).

Naš se upitnik, dakle, sastojao od 10 skupina namirnica: plave („masne“) ribe, bijele ribe, sezonskog voća, zelenog (lisnatog) povrća, orašastih plodova, maslinovog ulja, crvenog mesa, bijelog mesa, različitih grickalica te zaslađenih i gaziranih bezalkoholnih pića.

Upitnik je dizajniran tako da ne mjeri stvarno unesene količine, već se njime prikupljaju informacije o tome koliko često (na dnevnoj, tjednoj, mjesečnoj osnovi ili rjeđe) bolesnici konzumiraju pojedine skupine namirnica, uzevši u obzir period od godine dana. Za svaku prehrambenu stavku (skupinu namirnica) ponuđeni su sljedeći odgovori: 0 – nikada ne konzumiram; 1 - konzumiram rijetko, 1-6 puta godišnje; 2 – konzumiram jednom mjesečno; 3 - konzumiram 2-3 puta mjesečno; 4 - konzumiram jednom tjedno; 5 - konzumiram 2-3 puta tjedno; 6 - konzumiram jednom ili više puta dnevno.

3.3.3. Procjena težine simptoma psihičke bolesti

Procjena težine/ intenziteta simptoma psihičke bolesti provedena je u trenutku pogoršanja psihičkog stanja (egzacerbacije/ relapsa bolesti ili pak prve pojave izraženih simptoma bolesti) bolesnika sa shizofrenijom, odnosno velikim depresivnim poremećajem, a što je zahtijevalo bolničko liječenje.

Za ovu procjenu korišteni su specifični, standardizirani i strukturirani procjenski upitnici: za skupinu bolesnika sa shizofrenijom (ili shizoafektivnim poremećajem), ispitivač (specijalist psihijatar) je koristio „PANSS“ upitnik (od engl. *Positive And Negative Syndrome Scale*) (Ljestvica /težine/ pozitivnih i negativnih simptoma) [307]; za skupinu bolesnika s VDP-om upitnik „HAM-D“ (od engl. *Hamilton Depression Rating Scale*) (Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju) [308].

Obje su ljestvice primjenjene kroz klinički intervju.

a) Ljestvica /težine/ pozitivnih i negativnih simptoma - PANSS upitnik

PANSS upitnik [307] koristi se za procjenu težine simptoma psihičke bolesti u bolesnika sa psihotičnim poremećajima kakav je shizofrenija, a također i shizoafektivni poremećaj.

Upitnik se sastoji od 30 čestica, podijeljenih u tri podljestvice: podljestvica *pozitivnih simptoma* ima 7 čestica, isti broj čestica ima i podljestvica *negativnih simptoma*, a podljestvica *općih simptoma (simptoma opće psihopatologije)* ima 16 čestica. Ukupan zbroj simptoma PANSS ljestvice dobije se zbrajanjem zbrojeva pojedinih podljestvica simptoma; isti je razmjeran težini kliničke slike shizofrenije.

Izraženost svake od čestica odnosno simptoma bolesti ocjenjuje se ocjenama od 1 (simptom je odsutan) do 7 (ekstremna izraženost simptoma).

b) Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju - HAM-D upitnik

HAM-D [308] je jedna od najpoznatijih i najčešće korištenih ocjenskih ljestvica za procjenu izraženosti depresivnih simptoma odnosno težine depresivne epizode.

Ova se ljestvica sastoji od 17 čestica kojima se procjenjuju: depresivno raspoloženje, osjećaj krivnje, suicidalnost, smetnje sna (usnivanja, prosnivanja i ranog buđenja), rad i aktivnost, psihomotorika (usporenost/ uznemirenost), anksioznost (psihička/ tjelesne manifestacije), tjelesni (gastrointestinalni, opći i genitalni) te hipohondrijski simptomi, gubitak na tjelesnoj težini i uvid u bolest.

Osam ovih čestica ocjenjuje se ocjenama od 0 do 4, a devet čestica ocjenama od 0 do 2, pri čemu 0 označava da simptom nije prisutan, a 4 (odnosno 2) da je simptom iznimno izražen/ težak.

U kliničkoj praksi prihvaćeno je da zbroj bodova za blagu depresivnu epizodu ne prelazi 18, zbroj od 18 do 25 bodova ide u prilog umjereno teškoj depresivnoj epizodi, a u teškoj depresivnoj epizodi zbroj na ovoj ljestvici prelazi 25 bodova.

3.3.4. Analiza metaboličkih parametara

Tijekom hospitalizacije, u jednom su navratu od bolesnika prikupljena dva uzorka periferne venske krvi i to natašte (12 sati od zadnjeg obroka ili pića /osim vode/).

Jedan od dva prikupljena krvna uzorka korišten je za određivanje vrijednosti glukoze i lipida (ukupnog kolesterola, HDL kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida) u serumu. Analiza je provedena pri Kliničkom Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Rijeka (uređaj autoanalizator, Olympus AU640, Olympus, Tokyo, Japan), u okviru rutinske laboratorijske obrade bolesnika hospitaliziranih pri Klinici za psihijatriju KBC-a Rijeka.

Dobivene vrijednosti metaboličkih parametara izražene su u mmol/L.

3.3.5. Molekularno-genetička analiza

Uzorak periferne venske krvi, uzet kada i uzorak za potrebu analize metaboličkih parametara, prikupljen je u zasebnu epruvetu koja je istoga dana dostavljena u Laboratorij Zavoda za medicinsku biologiju i genetiku Medicinskog fakulteta (MF) Sveučilišta u Rijeci. Za potrebe genotipizacije, iz dobivenih uzoraka krvi bolesnika, prema uputama proizvođača i korištenjem „FlexiGen DNA kit-a 250“, ekstrahirana je genomski DNA (QIAGEN GmbH, Hilden, Germany). Izolirana genomski DNA je potom pohranjena na -20°C do provođenja genotipizacije umnažanjem specifičnih fragmenata DNA lančanom reakcijom polimeraze (PCR, od engl. *Polymerase Chain Reaction*) na PCR uređaju (Mastercycler Personal, Eppendorf, Hamburg, Germany) te, prema potrebi, restrikcijskom analizom.

Općenito, za PCR reakciju nužne su sljedeće komponente: 1) uzorak jednolančane DNA sa DNA sekvencom koja će biti „predložak“ za umnažanje komplementarnog DNA lanca, 2) odgovarajuće početnice (primeri)/ oligonukleotidne sekvence specifične za krajeve DNA sekvence koja se umnaža, 3) nukleotidi adenin, gvanin, timin i citozin (A, G, T i C), 4) termostabilni enzim DNA polimerazu (obično Taq polimeraza) koja, dodavanjem deoksinukleotida, na kalupu jednog DNA lanca sintetizira novi, komplementarni lanac, pri čemu veličinu sintetiziranog segmenta DNA određuju izabrani primeri; uz navedeno, potreban je i 5) PCR pufer – detaljnije o PCR reakcijskoj smjesi slijedi u nastavku teksta (zasebno za polimorfizam gena *PPARA* odnosno polimorfizme gena *PPARG*).

Podatci o slijedovima početnica, veličini PCR produkata i restrikcijskim enzimima (te veličini restrikcijskih fragmenata u slučaju polimorfizama gena *PPARG*) za genetičku analizu ispitivanih polimorfizama gena *PPAR* prikazani su u tablici 4.

Dizajn početnica za analizu polimorfizma *L162V* gena *PPARA* i polimorfizama *P12A* te *C161T* gena *PPARG* preuzet je iz literature [309, 310].

Tablica 4. Početnice, PCR produkti, restrikcijski enzimi (te veličine restrikcijskih fragmenata) u genetičkoj analizi polimorfizama gena *PPAR*

polimorfizam gena <i>PPAR</i>	polimorfni nukleotidi	početnice	PCR produkt	restrikcijski enzim	restrikcijski fragmenti
<i>PPARA-rs1800206 (L162V)</i> ^a	C/G	COM-L162V: 5'-TGACTTCGAATGCTGCCTCAT-3' A-L162: 5'-GACATCCCGACAGAAAG-3' B-V162: 5'-GACATCCCGACAGAAAC-3'	<i>genotip</i> CC A 684 bp B - <i>genotip</i> CG A 684 pb B 684 pb	-	-
<i>PPARG-rs1801282 (P12A)</i>	C/G	F: 5'-CAAGCCCAGTCCTTTCTGTG-3' R ^b : 5'-AGCTATGACCAGTGAAGGAATCGCTTTCCG-3'	247 bp	Hpa II	<i>genotip</i> CC 219pb 28pb CG 247pb 219pb 28pb GG 247pb
<i>PPARG-rs3856806 (C161T)</i>	C/T	F: 5'-CAGGTTTGCTGAATGTGAAGC-3' R: 5'-TGGCTCAGGACTCTCTGCTAGT -3'	259 bp ^c	Nla III	<i>genotip</i> CC 194pb 65pb CT 194pb 153pb 65pb 41pb TT 153pb 65pb 41pb

F (od engl. Forward)=nishodna početnica; R (od engl. Reverse)= ushodna početnica;

^a *L162V*: Za svakog ispitanika provedene su dvije PCR reakcije; razlika u zadnjem nukleotidu početnica A i B omogućila je razlikovanje *Leu* i *Val* alela. U onih sa genotipom CC amplifikacija se dogodila samo u reakciji A, dok je reakcija B bila negativna (bez PCR produkta). Kod heterozigota u obje reakcije (A i B) dobiven je PCR produkt.

Homozigote GG nismo imali u uzorku ispitanika. ^b *P12A*: R primer sadrži mismatch nukleotid čime se u PCR produktu formira restrikcijsko mjesto za Hpa II (genotip CC).

^c *C161T*: PCR produkt sadrži jedno ili dva restrikcijska mjesta za Nla III ovisno o tome radi li se o C-alelu (1 mjesto) ili T-alelu (2 mjesta).

3.3.5.1. Analiza polimorfizma *rs1800206 (L162V) (SNP3)* gena *PPARA*

Za identifikaciju ispitivane polimorfne varijante gena *PPARA* koristili smo PCR metodu; restrikcijska analiza nije bila potrebna obzirom da je procjenu genotipa bilo moguće provesti po završetku PCR reakcije, i to korištenjem dviju *forward* (engl.) početnica te jedne zajedničke *reverse* (engl.) početnice.

PCR reakcijska smjesa ukupnog volumena 25 µl sadržavala je 1 x PCR pufer, 1,5 mM MgCl₂, 0,2 mM dNTP („dNTP PCR Mix“, Metabion International AG, Planegg, Germany), 24 pM svake početnice i 0,5 U Taq polimeraze („AmpliTaq Gold DNA Polymerase“, Applied Biosystems, Inc., Massachusetts, USA).

Uvjeti PCR reakcije uključivali su početnu denaturaciju (15 minuta/95°C), potom 30 ciklusa denaturacije (45 sekundi/95°C), priližeganja početnica (45 sekundi/57°C) i produljivanja lanaca (45 sekundi/72°C) te jedan ciklus završnog produljivanja lanaca (10 minuta/72°C).

Umnoženi PCR produkti analizirani su u manjim serijama od po 10–20 uzoraka uz negativnu kontrolu (bez prisustva DNA uzorka) i pozitivnu kontrolu (poznati DNA uzorak) metodom elektroforeze u trajanju od 30–35 minuta pri 80 V. Na 2%-tni agarozni gel („SeaKem LE Agarose“, Lonza Rockland, ME, USA) u koji smo prethodno dodali 0,1 mg/ml etidium bromida, nanosili smo 8 µl umnoženog PCR produkta i 2 µl ksilen-cijanola, a prilikom utvrđivanja veličine PCR produkta korišten je DNA standardni marker od 100 pb.

Za analizu polimorfizma pripremili smo dvije PCR reakcijske smjese, a svaka je sadržavala zajedničku COM-L162V početnicu; u prvu PCR reakcijsku smjesu dodana je A-L162 početnica (za identifikaciju alela *L162*), a druga PCR reakcijska smjesa sadržavala je B-162V početnicu (za identifikaciju alela *162V*). Provođenjem dviju PCR reakcija, a na temelju prisutnosti produkta (samo u PCR reakciji koja je sadržavala prvu reakcijsku smjesu, samo u PCR reakciji koja je sadržavala drugu reakcijsku smjesu te objema reakcijama) bilo je moguće detektirati dva genotipa - *L162L* i *L162V*.

3.3.5.2. Analiza polimorfizama *rs1801282 (P12A) (SNP1)* i *rs3856806 (C161T) (SNP2)* gena *PPARG*

Dva polimorfizma gena *PPARG* analizirana su PCR metodom i restrikcijskom analizom; za amplifikaciju fragmenata iz izolirane DNA korištene su specifične početnice (tablica 4).

U slučaju polimorfizama *rs1801282* i *rs3856806*, PCR reakcijska smjesa ukupnog volumena 10 µl sadržavala je 5 µl već pripremljene PCR mješavine („PCR Master Mix“-„DNA AmpliTools Fast Master Mix“, Biotools, Madrid, Španjolska) /koja sadrži PCR pufer, enzim DNA polimerazu, MgCl₂ i dNTP/, po 0,25 µl *forward* (engl.) početnice i *reverse* (engl.) početnice, 0,5 µl DNA i 4,0 µl bidestilirane vode.

PCR reakcija uključivala je početnu denaturaciju (5 minuta/94°C), zatim 30 ciklusa denaturacije (1 minuta/94°C), spajanja početnica (1 minuta/59°C) i produljivanja lanaca (2 minute/72°C) te jedan ciklus završnog produljivanja lanaca (5 minuta/72°C).

Nakon završetka PCR reakcije, za procjenu genotipa na polimorfnim mjestima gena *PPARG* koristili smo restrikcijsku analizu: restrikcijski enzim *HpaII* u slučaju polimorfizma *rs1801282* te *NlaIII* u slučaju *rs3856806* (BioLabs, Inc., New England).

Restrikcijska smjesa ukupnog volumena 20,0 µl sastojala se od 2,0 µl pufera („CutSmart Buffer“, BioLabs, Inc., New England, USA), 0,2 µl restrikcijskog enzima *HpaII* / *NlaIII* (BioLabs, Inc., New England, USA), 10,0 µl PCR produkta i 7,8 µl bidestilirane vode.

PCR produkt bio je inkubiran preko noći u restrikcijskoj smjesi, na 37 °C vodene kupelji.

Analiza restrikcijskih fragmenata provedena je elektroforezom u trajanju od 40 minuta pri 100 V, u 2%-tnom gelu agaroze („SeaKem LE Agarose“, Lonza, Rockland, ME USA) sa 2,0 µl SybrSafe bojila (SYBR Safe DNA Gel Stain, Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, USA) (u 50,0 µl agaroznog gela). Prilikom utvrđivanja veličine PCR produkta korišten je standardni DNA marker od 100 pb.

3.3.6. Etički aspekti istraživanja

Istraživač (liječnik/ specijalist psihijatar) je, prije uključivanja bolesnika u istraživanje, bolesnika usmeno i pisanim putem informirao o sadržaju istraživanja te svim postupcima koji će se provoditi, kao i o koristima istraživanja. U istraživanje su bili uključeni samo oni bolesnici koji su dali svoju pisanu suglasnost za sudjelovanje. Kako se istraživanje provodilo na skupinama osoba sa psihičkim bolestima, uzeta je u obzir mogućnost da je bolesnik lišen poslovne sposobnosti; u tom slučaju suglasnost za sudjelovanje u istraživanju tražena je od bolesnika i njegovog skrbnika.

U prikupljanju, čuvanju i prikazivanju podataka poštivala se povjerljivost podataka i privatnost ispitanika te štitio njihov identitet, odnosno čuvala se medicinska tajna; uvid u podatke dobivene istraživanjem imali su isključivo istraživači.

Istraživanje se temeljilo na osnovnim bioetičkim principima: autonomnosti, pravednosti, dobročinstvu i neškodljivosti. Također, istraživanje je slijedilo preporuke Helsinške deklaracije (najnovije revizije) [311], Nirnberškog kodeksa [312], Kodeksa medicinske etike i deontologije (NN 55/08, NN 139/15) [313], Pravilnika o kliničkim ispitivanjima lijekova i dobroj kliničkoj praksi (NN 25/15 i 124/15) [314], a s obzirom da su ispitanici osobe s psihičkim (duševnim) smetnjama, poštivale su se i preporuke Zakona o zaštiti osoba s duševnim smetnjama (NN 76/2014) [315].

Ovo istraživanje dobilo je odobrenje Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Rijeka (srpanj 2020.g.) i Etičkog povjerenstva za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci (veljača 2021.g.).

3.3.7. Statistička obrada podataka

Podatci dobiveni istraživanjem bilježili su se u programu Excel (Microsoft Office Excel, 2003, SAD), a statistička obrada podataka učinjena je korištenjem softverskog programa „Statistica for Windows“, 12. verzija (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA).

Razina značajnosti, $p < 0.05$, smatrala se statistički značajnom.

Za usporedbu frekvencija genotipskih i alelnih varijanti između dvije skupine bolesnika koristio se hi-kvadrat test.

3.3.7.1. Obrada kvantitativnih podataka

Kvantitativni podatci (vrijednosti metaboličkih parametara, zbrojevi na PANSS-u i HAM-D-u te dob, trajanje bolesti i indeks tjelesne mase) opisani su odgovarajućim mjerama centralne tendencije i disperzije. S obzirom na to da prikupljeni podaci nisu pokazivali normalnu raspodjelu, podatke dviju ili više skupina ispitanika uspoređivali smo neparametrijskim statističkim testovima, Mann-Whitneyevim U-testom (u nastavku MWU test) ili Kruskal-Wallisovim testom (u nastavku KW test).

3.3.7.2. Obrada kvalitativnih podataka

Kvalitativne podatke koji se odnose na zastupljenost spolova, pušača i nepušača, pretilih i nepretelih u uzorku te učestalost genetičkih polimorfizama u dvjema skupinama ispitanika prikazali smo omjerom, a testirali hi-kvadrat testom.

U svim daljnjim statističkim analizama polimorfizmi gena *PPARA* i *PPARG* analizirani su kao *PPARA* genotipovi i *PPARG* haplotipovi. U slučaju polimorfizma *L162V* u genu *PPARA* (model G), u cijelom uzorku ispitanika dobili smo samo dva rezultirajuća genotipa od kojih je heterozigot *L162V* s prisutnim *minor* alelom dobio oznaku 1, a genotip homozigota *L162L* oznaku 0 (odsutnost *minor* alela). *PPARG* haplotipovi su grupirani u modelu H, s obzirom na prisutnost *minor* alela na jednom ili oba polimorfna lokusa (*P12A* te *C161T*) u genu *PPARG*, odnosno, odsutnost *minor* alela (tablica 5). Tri *PPARG* haplotipa u kojima je prisutan barem jedan *minor* alel (*G /12A/* odnosno *T /161T/*) na oba polimorfna mjesta grupirani su zajedno i u modelu H dobili su oznaku 1, dok je haplotip homozigota *CC/CC* (odsutnost *minor C* alela) na oba polimorfna lokusa dobio oznaku 0 (tablica 5). Modeli H i G sa odgovarajućim oznakama haplotipova/genotipova korišteni su u svim statističkim analizama koje obuhvaćaju genetičke polimorfizme gena *PPAR* (SNP1, SNP2 i SNP3) u ovom istraživanju. Dva polimorfizma gena *PPARG* (model H) analizirana su kao haplotip budući da se radi o blisko smještenim genetičkim lokusima koji se obično nasljeđuju zajedno (nalaze se u neravnoteži vezanja - engl. *linkage disequilibrium*); također, u obje istraživane skupine broj ispitanika nosioca *minor* alela varijante *C161T* je malen (u skupini ispitanika sa shizofrenijom tek 2, a u skupini s VDP-om 5 ispitanika), što je onemogućilo zasebnu analizu učinka *minor* alela tog polimorfizma.

Tablica 5. Modeli analize *PPAR* genotipa/ haplotipa

<i>PPARG</i> haplotipovi	Model H (oznaka)
SNP1-G+/SNP2-T+	1
SNP1-G+/SNP2-CC	1
SNP1-CC/SNP2-T+	1
SNP1-CC/SNP2-CC	0
<i>PPARA</i> genotipovi	Model G (oznaka)
SNP3-L162V	1
SNP3-L162L	0

Oznaka 0: odsutnost *minor* alela; oznaka 1: prisutnost *minor* alela;
 SNP (od engl. *Single Nucleotide Polymorphism*) - polimorfizam jednog nukleotida; SNP1=*P12A*, SNP2=*C161T*,
 SNP3=*L162V*

Kvalitativni podaci koji se odnose na prehrabne navike odnosno na učestalost konzumiranja pojedinih skupina namirnica, su, s obzirom na veći broj varijabli, analizirani faktorskom analizom temeljenom na primjeni metode analize glavnih komponenti (PCA, od engl. *Principal component analysis*), čime smo smanjili broj kategoričkih varijabli u analizi. Broj faktora u daljnjoj analizi procijenjen je temeljem svojstvenih vrijednosti faktora (engl. *eigenvalues*) koje su morale biti veće od 1, vrijednostima faktorskog opterećenja (engl. *factor loadings*) većeg od 0,70, kao i temeljem mogućnosti njihove interpretacije (dobivene su vrijednosti prikazane u poglavlju Rezultati). Faktorska analiza omogućila je grupiranje pojedinih namirnica u skupine, odnosno, prehrabne faktore; na taj način izolirali smo četiri faktora - voće, zeleno lisnato povrće, orašasti plodovi i maslinovo ulje grupirani su u Faktor 1, grickalice te zaslađena i gazirana bezalkoholna pića u Faktor 2, crveno i bijelo meso u Faktor 3, a plava („masna“) i bijela riba u Faktor 4. Nadalje, vrijednosti faktorskih rezultata (engl. *factor scores*) koje je statistički program u svakom faktoru dodijelio svakom ispitaniku posebno poredali smo u rastući niz (od najviše negativnih do najviše pozitivnih vrijednosti) te smo dobivene nizove (po jedan niz za svaki faktor) podijelili u tri podskupine podjednake veličine, odnosno, tertile – donji, srednji i gornji tercil. Tertili (donji, srednji, gornji) su odgovarali skupinama ispitanika s niskom, srednjom ili visokom učestalošću konzumacije pojedine grupe namirnica (unutar svakog od prehrabnih faktora). U statističkoj analizi svaki je tercil dobio oznaku: donji tercil (1), srednji tercil (2) te gornji tercil (3). Opisana metoda faktorske analize već je korištena u istraživanju koje je analiziralo prehrabne navike osoba sa shizofrenijom [316].

Faktorska je analiza provedena na ukupnom uzorku ispitanika u istraživanju što je omogućilo usporedbu prehrabnih navika bolesnika sa shizofrenijom i bolesnika s VDP-om; preciznije, mogli smo odrediti udio bolesnika sa pojedinom dijagnozom u svakom od tertila svakog prehrabnog

faktora. Za ovu usporedbu odnosno analizu raspodjele bolesnika dviju skupina po tertilima pojedinih prehrambenih faktora koristili smo hi-kvadrat test.

3.3.7.3. Analiza interakcija polimorfizama gena *PPAR* i prehrambenih navika bolesnika

Učinke interakcija *PPAR* polimorfizama sa prehrambenim navikama ispitanika (faktorima) i njihovu povezanost s kliničkim obilježjima dviju psihičkih bolesti računali smo pomoću općeg linearnog modela (GLM, od engl. *General Linear Models /for complex designs/*).

Interakcije su izračunate zasebno za svaku skupinu bolesnika.

U ovom dijelu statističke analize, dizajnirali smo dva modela: model „H x F₁₋₄“ (gdje H označava *PPARG* haplotip, a F označava određeni prehrambeni faktor) te model „GxF₁₋₄“ (gdje G označava *PPARA* genotip, a F određeni prehrambeni faktor). Zavisne varijable bile su klinička obilježja ispitanika (metabolički parametri i težina simptoma psihičke bolesti), dok su nezavisni prediktori bile interakcije H x F₁₋₄ i G x F₁₋₄. GLM analiza je rađena zasebno u skupinama bolesnika sa dijagnozom shizofrenije, odnosno, VDP-a, a modeli H x F₁₋₄ i G x F₁₋₄ testirani su zasebno za svaku zavisnu varijablu. GLM analize su učinjene na dva načina: uz uvrštavanje kategoričkih (*PPARG* haplotipa/*PPARA* genotipa, prehrambenih faktora /F1, F2, F3, F4/, spola, pušačkog statusa, vrste psihofarmaka) i kontinuiranih nezavisnih prediktora (duljine trajanja bolesti, indeksa tjelesne mase) odnosno kovarijabli te bez uvrštavanja kovarijabli (tablica 6). Time smo, u oba modela, testirali i da li *PPARG* haplotip/*PPARA* genotip ili pak neki od četiriju prehrambenih faktora samostalno moduliraju ispitivane kliničke parametre. Opisana analiza omogućila nam je otkriti i koji prediktori bolje, a koji slabije opisuju ispitivanu varijablu te učinke kovarijabli.

Pri analizi interakcija statistički je program prilagođen tako da istovremeno računa učinak svake pojedine varijable, interakciju dvaju prediktora, dok preostale prediktore/varijable uzima u izračun kao kovarijable.

U skupini bolesnika sa dijagnozom VDP-a bilo je moguće primijeniti jedino model H x F₁₋₄ zbog niske učestalosti polimorfizma *L162V* gena *PPARA* (SNP3) u toj skupini. Rezultat niske učestalosti *minor* alela *162V* jest taj da je faktorska analiza u pojedine tertile (čak) triju prehrambenih faktora uvrstila jednog ili niti jednog ispitanika u istraživanju.

Tablica 6 prikazuje shemu modela H i modela G u analizi interakcija haplotipa *PPARG*/ genotipa *PPARA* i prehrambenih faktora.

Tablica 6. Modeli u statističkoj analizi učinaka interakcija polimorfizama gena *PPAR* i prehrambenih faktora na klinička obilježja bolesnika *

model	H x F₁₋₄	G x F₁₋₄
nezavisni	<i>PPARG</i> haplotip (H)	<i>PPARA</i> genotip (G)
prediktori	prehrambeni faktori: F1, F2, F3, F4 interakcije: H x F1, H x F2, H x F3, H x F4	prehrambeni faktori: F1, F2, F3, F4 interakcije: G x F1, G x F2, G x F3, G x F4
kovarijable	spol, pušenje, vrsta psihofarmaka u terapiji indeks tjelesne mase duljina trajanja bolesti	spol, pušenje, vrsta psihofarmaka u terapiji indeks tjelesne mase duljina trajanja bolesti

F – raspodjela ispitanika po tertilima pojedinog prehrambenog faktora; x = oznaka interakcije;

PPARG haplotip: uključuje nosioce *minor* alela jednog ili oba polimorfizma (1), uključuje homozigote za *major* alel obaju lokusa (0);

PPARA genotip: uključuje nosioce *minor* alela (1), uključuje homozigote za *major* alel (0);

* model G x F₁₋₄ nije uključen u analizu interakcija kod VDP-a

Da bismo bolje razumjeli utjecaj neke interakcije ili prediktora/ kovarijabli na ispitivane ishode, nakon GLM analize provedeni su post-hoc testovi; pritom smo, obzirom na nepravilnu raspodjelu podataka, koristili neparametrijske testove: MWU test za usporedbu dviju grupa (dviju grupa ispitanika, dva *PPAR* haplotipa/ genotipa ili muškaraca i žena) te KW test za usporedbu grupa (npr. triju tertila prehrambenih faktora). U okviru post-hoc analize koristili smo i Spearmanov koeficijent korelacije za ispitivanje odnosa potvrdu značajnosti povezanosti (i njenog smjera) kovarijabli (za koje se GLM analizom pokazalo da utječu na određeni parametar) i ispitivanih kliničkih parametara (metaboličkih i parametara težine simptoma bolesti).

U svim smo statističkim analizama u kojima smo utvrdili statistički značajne razlike između ispitivanih grupa analizirali i veličinu učinka (η^2) (engl. *size effect*) kojega smo izračunali uporabom statističkih kalkulatora za računanje veličine učinka interakcije dostupnih na mrežnoj stranici „Psychometrica“ [317].

4. REZULTATI

4.1. Analiza demografskih, biokemijskih i kliničkih obilježja ispitanika

U tablici 7 prikazana su demografska, biokemijska i klinička obilježja ispitanika.

Tablica 7. Demografska, biokemijska i klinička obilježja ispitanika^a

	Shizofrenija N=94	VDP N=117	χ^2 ^b / Z ^c	<i>p</i>
Muškarci/ žene	41/53	22/95	15,324	<0,0001
Dob, godine	37,0 (18,0-60,0)	56,0 (28,0-75,0)	9,696	<0,001
Pušači/ nepušači	55/39	67/50	0,033	nz
Pretili/ nepretili	23/71	20/97	1,747	nz
ITM, kg/m²	25,3 (15,6-52,5)	24,6 (15,8-53,0)	-0,213	nz
Glukoza, mmol/L	5,3 (3,5-8,5)	5,1 (3,9-7,7)	-1,900	nz
Trigliceridi, mmol/L	1,4 (0,5-6,0)	1,7 (0,6-6,6)	1,664	nz
Kolesterol, ukupni, mmol/L	4,9 (2,9-8,5)	5,7 (3,1-10,7)	4,306	<0,0001
HDL-kolesterol, mmol/L	1,2 (0,7-2,4)	1,3 (0,8-2,4)	2,591	<0,01
LDL-kolesterol, mmol/L	3,0 (0,8-6,0)	3,5 (1,4-7,4)	3,776	<0,001
Trajanje bolesti, godine	10,0 (0,5-41,0)	6,0 (0,5-38,0)	-2,500	<0,05
Vrsta psihofarmaka (0/1/2)	25/ 8/ 61	23/ 46/ 48	26,178	<0,0001
PANSS pozitivni simptomi, zbroj	24.5 (11.0-38.0)	-		
PANSS negativni simptomi, zbroj	50.0 (28.0-78.0)	-		
PANSS opći simptomi, zbroj	26.0 (15.0-47.0)	-		
PANSS ukupan zbroj	100 (56,0-150,0)	-		
HAM-D, zbroj	-	20,0 (14,0-31,0)		

^a rezultati su prikazani omjerom ili medijanom i rasponom; ^b hi-kvadrat test; ^c Mann-Whitneyev U test;

nz= nije značajno; ITM= indeks tjelesne mase;

PANSS (engl. *Positive and negative syndrome scale*)=Ljestvica /težine/ pozitivnih i negativnih simptoma; HAM-D (engl. *Hamilton depression rating scale*)=Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju;

vrsta psihofarmaka u terapiji: 0=bez psihofarmaka, 1=psihofarmaci bez značajnog utjecaja na metaboličke parametre, 2= psihofarmaci koji značajno utječu na metaboličke parametre

U tablici 7, kvantitativni (kontinuirani) podatci (dob, ITM, vrijednosti metaboličkih parametara, trajanje psihičke bolesti, vrijednosti zbroja težine simptoma na ocjenskim ljestvicama - PANSS ili HAM-D) izraženi su mjerom centralne tendencije (medijan), uz koju je naveden raspon vrijednosti kao mjera disperzije varijabilnosti. Kategorički podatci (spol, pušenje, pretilost, vrsta psihofarmaka) su izraženi omjerom broja (ispitanika). Dvije su skupine ispitanika potom usporedene za sve ispitivane parametre.

4.1.1. Demografska obilježja ispitanika

Što se tiče demografskih obilježja, dvije se skupine ispitanika značajno razlikuju prema zastupljenosti spolova i dobi.

Ispitanici s VDP-om značajno su stariji (medijan dobi $v_{DP} = 56,0$ godina, raspon 28,0-75,0; medijan dobi $_{SHZ} = 37,0$ godina, raspon 18,0-60,0). U skupini ispitanika s VDP-om značajno su više zastupljene žene negoli muškarci te je omjer spolova između dviju skupina ispitanika značajno različit (tablica 7). U obje je ispitivane skupine više pušača u odnosu na nepušače, a obje skupine imaju podjednake vrijednosti indeksa tjelesne mase. Pretilih je ispitanika (s $ITM > 30 \text{ kg/m}^2$) u obje skupine manje u odnosu na nepretile. Uspoređivane za pušenje, ITM vrijednost i pretilost, dvije se skupine ispitanika statistički ne razlikuju značajno ($p > 0,05$) (tablica 7).

4.1.2. Biokemijska (metabolička) obilježja ispitanika

Ispitivane se skupine značajno razlikuju u vrijednostima sljedećih metaboličkih parametara: ukupnog kolesterola ($Z = 4,306$, $p < 0,0001$), HDL-kolesterola ($Z = 2,591$, $p < 0,01$) i LDL-kolesterola ($Z = 3,776$, $p < 0,001$) - srednje vrijednosti ovih metaboličkih parametara više su u ispitanika s VDP-om (tablica 7). Osim toga, u bolesnika s VDP-om, medijani vrijednosti ukupnog i LDL-kolesterola viši su i od referentnih vrijednosti tih lipida ($< 5,0 \text{ mmol/L}$ za ukupni kolesterol i $< 3,0 \text{ mmol/L}$ za LDL-kolesterol), dok u bolesnika sa shizofrenijom medijani ovih vrijednosti graniče s referentnim vrijednostima. Medijan vrijednosti HDL-kolesterola u obje je skupine bolesnika u okvirima referentne vrijednosti ($> 1,0 \text{ mmol/L}$).

4.1.2.1. Analiza metaboličkih parametara po spolu

Vrijednosti metaboličkih parametara u muškaraca i žena sa dvjema psihijatrijskim dijagnozama prikazuju tablice 8 i 9.

Tablica 8. Vrijednosti metaboličkih parametara u muškaraca i žena s dijagnozom shizofrenije ^a

	Muškarci		Žene		Z	P
	N=41		N=53			
	medijan	raspon	medijan	raspon		
Glukoza , mmol/L	5,2	3,5-8,5	5,4	4,1-8,5	0,508	nz
Trigliceridi , mmol/L	1,8	0,5-6,0	1,2	0,5-6,0	-2,079	<0,05
Kolesterol ukupni , mmol/L	4,7	2,9-8,4	5,0	3,0-8,5	1,476	nz
HDL-kolesterol , mmol/L	1,0	0,7-2,0	1,3	0,8-2,4	4,101	<0,0001
LDL-kolesterol , mmol/L	2,8	1,5-5,7	3,2	0,8-6,0	1,546	nz

^a Mann-Whitneyev U-test

Statistički značajna razlika između muškaraca i žena s dijagnozom shizofrenije pronađena je za vrijednosti triglicerida i HDL-kolesterola ($p_{\text{trigliceridi}} < 0,05$, $p_{\text{HDL-kol}} < 0,0001$) - pritom, muškarci ove skupine imaju više vrijednosti triglicerida, a žene više vrijednosti HDL-kolesterola. Za ostale metaboličke parametre nisu pronađene značajne razlike.

Tablica 9. Vrijednosti metaboličkih parametara u muškaraca i žena s dijagnozom velikog depresivnog poremećaja ^a

	Muškarci		Žene		Z	p
	N=22		N=95			
	medijan	raspon	medijan	raspon		
Glukoza , mmol/L	5,1	4,1-6,7	5,1	3,9-7,7	-0,440	nz
Trigliceridi , mmol/L	1,9	0,9-6,6	1,7	0,6-5,3	-1,201	nz
Kolesterol ukupni , mmol/L	5,3	3,1-10,7	5,8	3,1-9,4	1,800	nz
HDL-kolesterol , mmol/L	1,15	0,8-1,8	1,4	0,9-2,4	2,979	<0,01
LDL-kolesterol , mmol/L	3,3	1,4-7,4	3,7	1,8-6,7	1,258	nz

^a Mann-Whitneyev U-test

Muškarci i žene sa dijagnozom VDP-a razlikuju se samo prema vrijednostima HDL-kolesterola, pri čemu žene imaju više vrijednosti tog parametra (razina statističke značajnosti $p < 0,01$).

4.1.3. Klinička obilježja ispitanika

Od kliničkih obilježja analizirani su duljina trajanja psihičke bolesti, vrsta primijenjenih psihofarmaka te težina simptoma psihičke bolesti procijenjena vrijednošću zbroja na pojedinačnim podljestvicama ocjenske PANSS ljestvice te ukupnog zbroja simptoma ocjenske PANSS ljestvice (u slučaju shizofrenije) i HAM-D ljestvice (u slučaju VDP-a).

Glede trajanja psihičke bolesti, ispitanici s dijagnozom VDP-a bolovali su kraće vrijeme u odnosu na one sa shizofrenijom; razlika je statistički značajna (tablica 7).

S obzirom na vrstu psihofarmaka u terapiji, promatrano za period od tri mjeseca prije prikupljanja uzorka krvi za analizu metaboličkih parametara, skupina ispitanika sa shizofrenijom i skupina ispitanika s VDP-om značajno su se razlikovale ($\chi^2=26,178$, $df=2$, $p<0,0001$). U skupini bolesnika sa shizofrenijom, najveći broj ispitanika, točnije njih 61/94 ili 64,9% koristio je psihofarmake koji značajno utječu na metaboličke parametre, a najmanji broj, njih 8/94 ili 8,5%, psihofarmake bez značajnog utjecaja na metaboličke parametre, dok približno četvrtina ispitanika (26,6%) nije koristila psihofarmake u periodu prije analize metaboličkih parametara. Bolesnici s VDP-om su u približno jednakom omjeru (39,3% u odnosu prema 41,0%) uzimali psihofarmake bez značajnog utjecaja i one sa značajnim utjecajem na metaboličke parametre, dok približno petina ispitanika (19,7%) u periodu prije istraživanja nije uzimala psihofarmake (tablica 7).

Kako su za procjenu težine simptoma shizofrenije odnosno VDP-a korištene različite ocjenske ljestvice, za ovo obilježje skupine nismo mogli uspoređivati.

4.1.3.1. Analiza kliničkih parametara prema spolu

Podatke o kliničkim parametrima u muškaraca i žena u istraživanju, te razlike tih parametara, konkretno, težine simptoma (procijenjeno zbrojem simptoma na pojedinim podljestvicama PANSS ljestvice te ukupnim zbrojem simptoma PANSS-a kod shizofrenije odnosno zbrojem simptoma HAM-D ljestvice kod VDP-a) i trajanja psihičke bolesti, između muškaraca i žena sa dvjema psihičkim bolestima, prikazuje tablica 10.

Tablica 10. Usporedba kliničkih parametara između muškaraca i žena s dijagnozom shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja ^a

	Muškarci		Žene		Z	P
	M	raspon	M	raspon		
Shizofrenija, N	41		53			
PANSS, pozitivni simptomi, zbroj	27,0	12,0-38,0	23,0	11,0-37,0	-2,258	<0,05
PANSS, negativni simptomi, zbroj	27,0	18,0-44,0	25,0	15,0-47,0	-1,390	nz
PANSS, opći simptomi, zbroj	52,0	40,0-78,0	48,0	28,0-70,0	-3,145	0,001
PANSS, ukupan zbroj simptoma	105,0	74,0-150,0	97,0	56,0-149,0	-2,620	<0,01
Trajanje bolesti, godine	9,0	0,5-32,0	11,0	0,5-41,0	1,775	nz
VDP, N	22		95			
	M	raspon	M	raspon	Z	P
HAM-D, zbroj	20,0	14,0-29,0	20,0	14,0-31,0	0,259	nz
Trajanje bolesti, godine	2,0	0,5-30,0	7,0	0,5-38,0	2,008	<0,05

^a Mann-Whitneyev U-test; M – medijan;

PANSS (engl. *Positive and negative syndrome scale*)=Ljestvica /težine/ pozitivnih i negativnih simptoma;

HAM-D (engl. *Hamilton depression rating scale*) =Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju

U skupini ispitanika sa shizofrenijom postoje statistički značajne razlike između muškaraca i žena u vrijednostima zbrojeva pozitivnih i općih simptoma te ukupnom zbroju simptoma PANSS ljestvice (razina statističke značajnosti $p < 0,05$), pri čemu su vrijednosti ovih parametara više u muškaraca. U slučaju VDP-a, trajanje bolesti značajno je dulje u uzorku žena negoli u muškaraca.

4.2. Analiza genetičkih obilježja ispitanika

Učestalosti *minor* alela polimorfizama gena *PPARA* i *PPARG* te *PPARG* haplotipova i *PPARA* genotipova prikazuje tablica 11.

Tablica 11. Učestalost *minor* alela polimorfizama gena *PPARA* i *PPARG* te *PPARG* haplotipova i *PPARA* genotipova u dvjema skupinama ispitanika ^a

	Shizofrenija (N=94)		VDP (N=117)		χ^2	<i>p</i>
	N	%	N	%		
<i>minor</i> aleli						
<i>PPARG</i> -12A SNP1	24	12,8	28	12,0	1,235	nz
<i>PPARG</i> -161T SNP2	17	9,04	21	9,0	0,684	nz
<i>PPARA</i> -162V SNP3	16	8,5	8	3,4	5,362	<0,05
<i>PPARG</i> haplotipovi					1,068	nz
SNP1-G+/SNP2-T+	13	13,8	18	15,4		
SNP1-G+/SNP2-CC	10	10,6	10	8,5		
SNP1-CC/SNP2-T+	2	2,1	5	4,3		
SNP1-CC/SNP2-CC	69	73,4	84	71,8		
<i>PPARA</i> genotipovi					5,362	<0,05
SNP3-L162V	16	17,0	8	6,8		
SNP3-L162L	78	83,0	109	93,2		

^a hi-kvadrat test; nz= nije značajno; SNP (Single Nucleotide Polymorphism)= polimorfizam jednog nukleotida; SNP (od engl. *Single Nucleotide Polymorphism*) - polimorfizam jednog nukleotida; SNP1=*P12A*, SNP2=*C161T*, SNP3=*L162V*;

SNP1-G+ = nosilac *minor* G alela; SNP2-T+ = nosilac *minor* T alela; SNP1-CC i SNP2-CC = homozigot za *major* C alel; *PPARG* haplotip SNP1-G+/SNP2-T+ uključuje nosioce *minor* alela jednog ili oba polimorfizma gena *PPARG*; *PPARG* haplotip SNP1-CC/SNP2-CC uključuje homozigote za *major* alel obaju polimorfnih lokusa; SNP3-L162V= nosilac *minor* alela, SNP3-L162L= homozigoti za *major* alel

Dvije skupine ispitanika u istraživanju značajno se razlikuju prema učestalosti polimorfizma *L162V* (SNP3) i *PPARA* genotipova (razina značajnosti $p < 0,05$; tablica 11). Učestalost *minor* alela (*L162V*) polimorfizma SNP3 viša je u bolesnika sa shizofrenijom te iznosi 8,5% u odnosu na 3,4% u skupini ispitanika s VDP-om. Posljedično je u skupini bolesnika sa shizofrenijom više zastupljen genotip *PPARA*-L162V negoli u bolesnika s VDP-om (17,0%, odnosno, 6,8%).

Kako je već istaknuto, dva polimorfizma gena *PPARG*, SNP1 (*P12A*) i SNP2 (*C161T*), analizirana su kao haplotip - pritom, u nastavku statističke analize uspoređivati ćemo nositelje (jednog ili oba) *minor* alela tih polimorfizama s ispitanicima koji su homozigoti za *major* alele u oba polimorfizma. Kako prikazuje tablica 11, nema razlike u učestalosti SNP 1 ni SNP 2 kao niti *PPARG* haplotipova između ispitivanih skupina bolesnika.

4.3. Analiza prehrambenih navika ispitanika

4.3.1. Faktorska analiza

U analizi prehrambenih navika ispitanika korištena je statistička metoda faktorske analize /temeljene na metodi analize glavnih komponenti (engl. *Principal component analysis*)/, kojom su, na temelju odgovora ispitanika o učestalosti konzumacije pojedinih vrsta namirnica, identificirana četiri (prehrambena) faktora: faktor 1 uključivao je voće, zeleno lisnato povrće, orašaste plodove i maslinovo ulje; faktor 2 različite grickalice te zaslađena i gazirana bezalkoholna pića; faktor 3 crveno i bijelo meso te faktor 4 plavu („masnu“) i bijelu ribu (tablica 12).

Povezanost određene skupine namirnica s pojedinim (prehrambenim) faktorom određena je vrijednošću koeficijenta faktorskog opterećenja (engl. *Factor loadings score*) većom od 0,40. S obzirom na namirnice (varijable) koje su pridružene pojedinom faktoru, četiri faktora možemo opisati na sljedeći način: faktor 1 - prehrana bogata PUFA-ma ili zdrava prehrana; faktor 2 - prehrana bogata rafiniranim šećerima, transmastima i zasićenim mastima (SFA) ili nezdrava prehrana; dok faktori 3 i 4 označavaju unos bjelančevina i FA (zasićenih i nezasićenih) konzumacijom mesa i ribe.

Tablica 12. Raspodjela koeficijenta faktorskog opterećenja te identifikacija četiriju prehrambenih faktora

varijabla	vrijednosti koeficijenta faktorskog opterećenja			
	<i>faktor 1</i> (<i>zdrava prehrana</i>)	<i>faktor 2</i> (<i>nezdrava prehrana</i>)	<i>faktor 3</i> (<i>meso</i>)	<i>faktor 4</i> (<i>riba</i>)
Bijela riba	0,097	-0,057	0,134	0,838
Plava (masna) riba	0,168	0,028	0,083	0,810
Voće	0,777	-0,019	0,106	0,090
Zeleno lisnato povrće	0,621	-0,221	0,321	0,073
Orašasti plodovi	0,701	0,026	-0,048	0,178
Maslinovo ulje	0,601	-0,129	-0,061	0,351
Grickalice	0,065	0,833	0,038	-0,134
Zaslađena i gazirana bezalkoholna pića	-0,181	0,751	-0,074	0,138
Crveno meso	0,178	0,161	0,720	0,306
Bijelo meso	0,060	-0,125	0,833	0,037

^a u obzir su uzete vrijednosti faktorskog opterećenja (engl. *factor loading score*) >0,40 (označene podebljanim fontom)

4.3.2. Raspodjela ispitanika prema prehrambenim navikama

Analiza prehrambenih navika (faktorska analiza) je provedena na cjelokupnom uzorku od 221 ispitanika. Budući da je statistički program svakom ispitaniku pridružio odgovarajuću vrijednost za svaki prehrambeni faktor bilo je moguće razvrstati ispitanike u tri podjednake skupine (tertile) koji odgovaraju rijetkom, umjereno čestom i čestom unosu namirnica pojedinih prehrambenih faktora. To znači da smo, ovisno o individualnoj učestalosti konzumacije pojedinih namirnica, svakoj osobi u istraživanju mogli pridružiti jedan od triju tertila unutar svakog prehrambenog faktora (što znači da pojedinoj osobi nije nužno pridružen isti tercil za sve prehrambene faktore).

Tablice 13 i 14 prikazuju raspodjelu ispitanika unutar (tertila) pojedinih prehrambenih faktora, za svaku bolest posebno, a u prikaz raspodjela uključen je spol.

Tablica 13. Raspodjela ispitanika sa shizofrenijom prema prehrambenim navikama ^a

ukupno N=94	Muškarci N=41		Žene N=53		χ^2 df=2	p
	N	%	N	%		
faktor 1					1,706	nz
<i>donji tercil</i>	15	36,6	24	45,3		
<i>srednji tercil</i>	16	39,0	14	26,4		
<i>gornji tercil</i>	10	24,4	15	28,3		
faktor 2					1,357	nz
<i>donji tercil</i>	5	12,2	11	20,7		
<i>srednji tercil</i>	13	31,7	17	32,1		
<i>gornji tercil</i>	23	56,1	25	47,2		
faktor 3					1,860	nz
<i>donji tercil</i>	16	39,0	24	45,3		
<i>srednji tercil</i>	17	41,5	15	28,3		
<i>gornji tercil</i>	8	19,5	14	26,4		
faktor 4					3,760	nz
<i>donji tercil</i>	12	29,3	26	49,1		
<i>srednji tercil</i>	13	31,7	1	22,6		
<i>gornji tercil</i>	16	39,0	15	28,3		

^a hi-kvadrat test; N= broj ispitanika;

faktor 1: voće, zeleno lisnato povrće, orašasti plodovi, maslinovo ulje; **faktor 2:** grickalice, zaslađena i gazirana bezalkoholna pića; **faktor 3:** crveno i bijelo meso; **faktor 4:** plava i bijela riba; donji tercil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tercil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tercil – česta konzumacija namirnica; nz – nije značajno

Tablica 14. Raspodjela ispitanika s velikim depresivnim poremećajem prema prehrabnim navikama^a

ukupno N=117	<i>Muškarci</i>		<i>Žene</i>		χ^2 (df=2)	<i>p</i>
	N	(%)	N	(%)		
faktor 1					1,355	nz
<i>donji tercil</i>	5	(22,7)	24	(25,3)		
<i>srednji tercil</i>	10	(45,5)	31	(32,6)		
<i>gornji tercil</i>	7	(31,8)	40	(42,1)		
faktor 2					2,041	nz
<i>donji tercil</i>	7	(31,8)	42	(44,2)		
<i>srednji tercil</i>	8	(36,4)	35	(36,8)		
<i>gornji tercil</i>	7	(31,8)	18	(19,0)		
faktor 3					0,282	nz
<i>donji tercil</i>	6	(27,2)	28	(29,5)		
<i>srednji tercil</i>	8	(36,4)	29	(30,5)		
<i>gornji tercil</i>	8	(36,4)	38	(40,0)		
faktor 4					0,326	nz
<i>donji tercil</i>	6	(27,25)	28	(29,5)		
<i>srednji tercil</i>	10	(45,5)	37	(39,0)		
<i>gornji tercil</i>	6	(27,25)	30	(31,5)		

^a hi-kvadrat test; N= broj ispitanika;

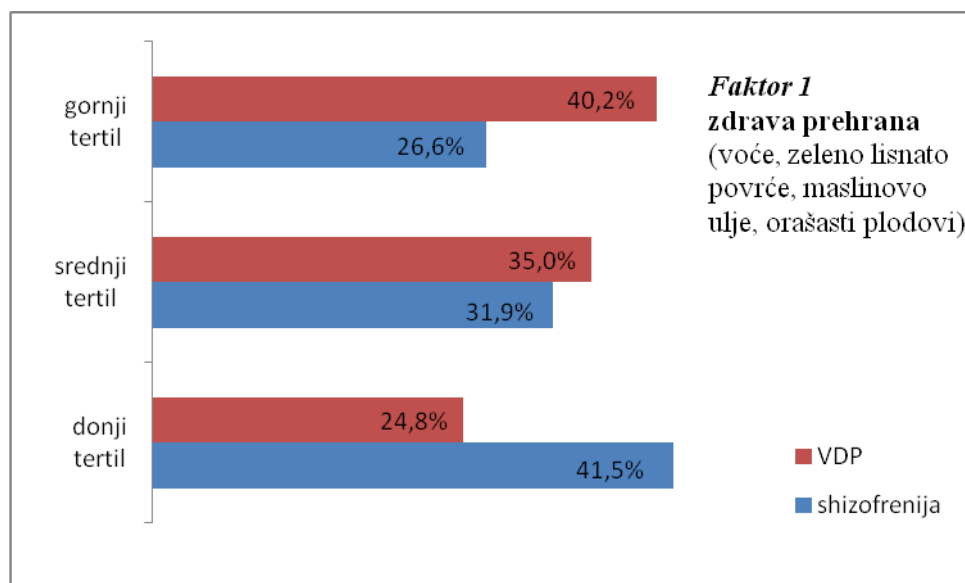
faktor 1: voće, zeleno lisnato povrće, orašasti plodovi, maslinovo ulje; **faktor 2:** grickalice, zaslađena i gazirana bezalkoholna pića; **faktor 3:** crveno i bijelo meso; **faktor 4:** plava i bijela riba; donji tercil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tercil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tercil – česta konzumacija namirnica; nz – nije značajno

Rezultati su pokazali da su prehrabne navike ispitanika u istraživanju slične u oba spola (odnosno, ne ovise o spolu).

4.3.3. Usporedba prehrambenih navika bolesnika sa shizofrenijom i bolesnika s velikim depresivnim poremećajem

Usporedbu prehrambenih navika bolesnika sa shizofrenijom i bolesnika s VDP-om, za svaki od četiri prehrambena faktora, prikazuju slike 4 do 7.

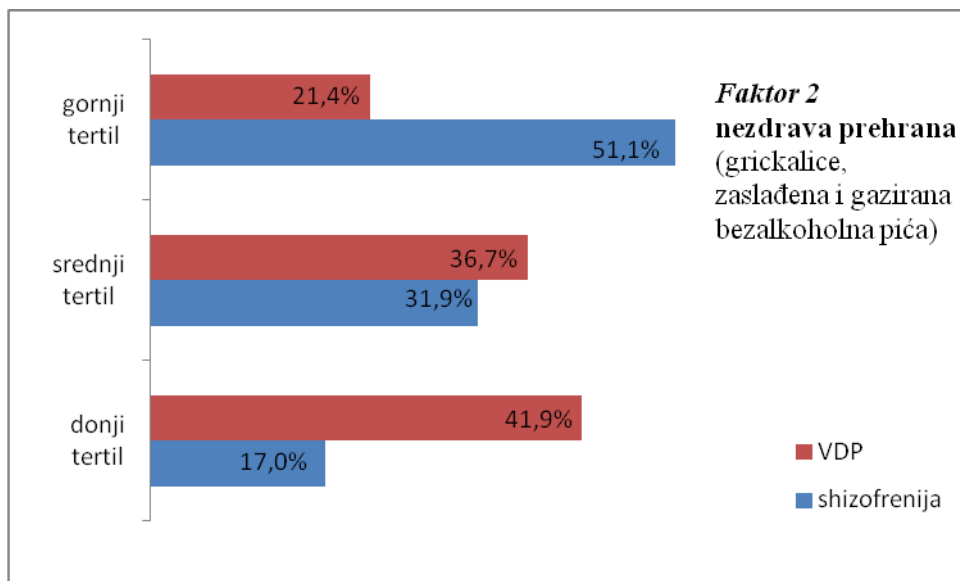
Rezultati su pokazali da su prehrambene navike ispitanika karakteristične za psihičku bolest.



Slika 4. Raspodjela prehrambenih navika ispitanika sa shizofrenijom i ispitanika s velikim depresivnim poremećajem unutar prehrambenog faktora 1^a

^a hi-kvadrat test: $\chi^2 = 7,478 / df=2$, $p=0,024$, $\eta^2=0,035$ (učinak male veličine);

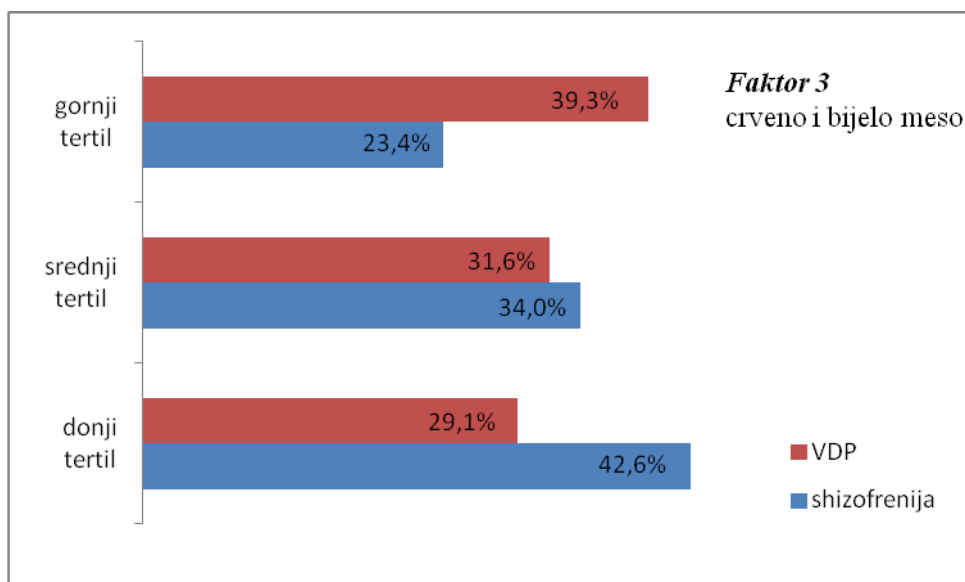
donji tertil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tertil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tertil – česta konzumacija namirnica



Slika 5. Raspodjela prehrambenih navika ispitanika sa shizofrenijom i ispitanika s velikim depresivnim poremećajem unutar prehrambenog faktora 2^a

^a hi-kvadrat test: $\chi^2 = 24,095 / df=2/$, $p=0,00001$, $\eta^2=0,114$ (srednja veličina učinka);

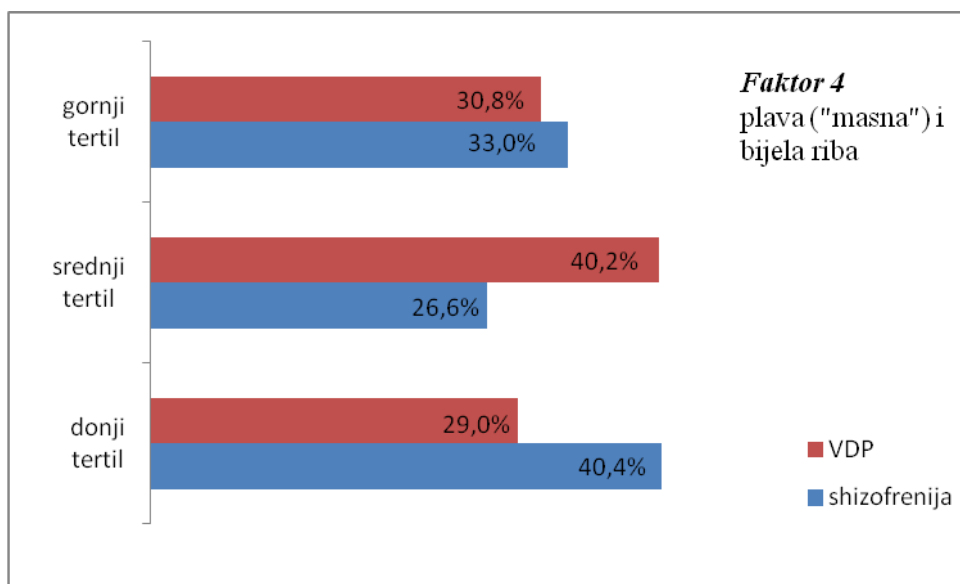
donji tertil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tertil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tertil – česta konzumacija namirnica



Slika 6. Raspodjela prehrambenih navika ispitanika sa shizofrenijom i ispitanika s velikim depresivnim poremećajem unutar prehrambenog faktora 3^a

^a hi-kvadrat test: $\chi^2=6,894 / df=2/$, $p=0,032$, $\eta^2=0,030$ (učinak male veličine);

donji tertil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tertil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tertil – česta konzumacija namirnica



Slika 7. Raspodjela prehrambenih navika ispitanika sa shizofrenijom i ispitanika s velikim depresivnim poremećajem unutar prehrambenog faktora 4^a

^a hi-kvadrat test: $p=0,088$ / $p>0,05$;

donji tertil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tertil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tertil – česta konzumacija namirnica

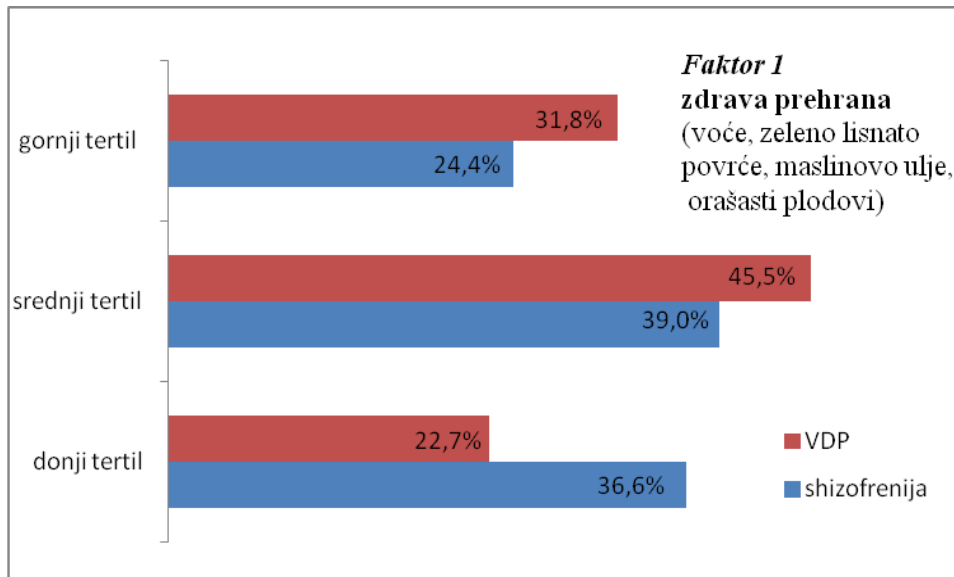
Analizirani podaci istraživanja upućuju da bolesnici sa shizofrenijom pokazuju obrazac prehrambenih navika koji je različit od onog u bolesnika s VDP-om (slike 4 do 7). Mogu se uočiti razlike male veličine učinka u prehrambenim faktorima 1 i 3 te srednje veličine učinka u prehrambenom faktoru 2. U faktoru 4 razlika prehrambenih navika dviju skupina nije dostigla statističku značajnost.

Konkretno, u skupini bolesnika sa shizofrenijom, najveći je udio onih koji rijetko unose namirnice „zdrave prehrane“ (faktor 1; 41,5%), meso (faktor 3; 42,6%) i ribu (faktor 4; 40,4%), dok čak polovica ispitanika često konzumira „nezdrave“ namirnice (faktor 2; 51,1%). U bolesnika s VDP-om najveći udio ispitanika često konzumira „zdravu prehranu“ i meso (faktori 1 i 3; 40,2% i 39,3% , znatan udio umjereno često, jede ribu (faktor 4; 40,2%); također, najviše je onih koji rijetko unose namirnice uvrštene u „nezdravu prehranu“ (faktor 2; 41,9%) (slike 4 do 7).

4.3.4. Usporedba prehrabnenih navika muškaraca i žena sa dvjema psihičkim bolestima

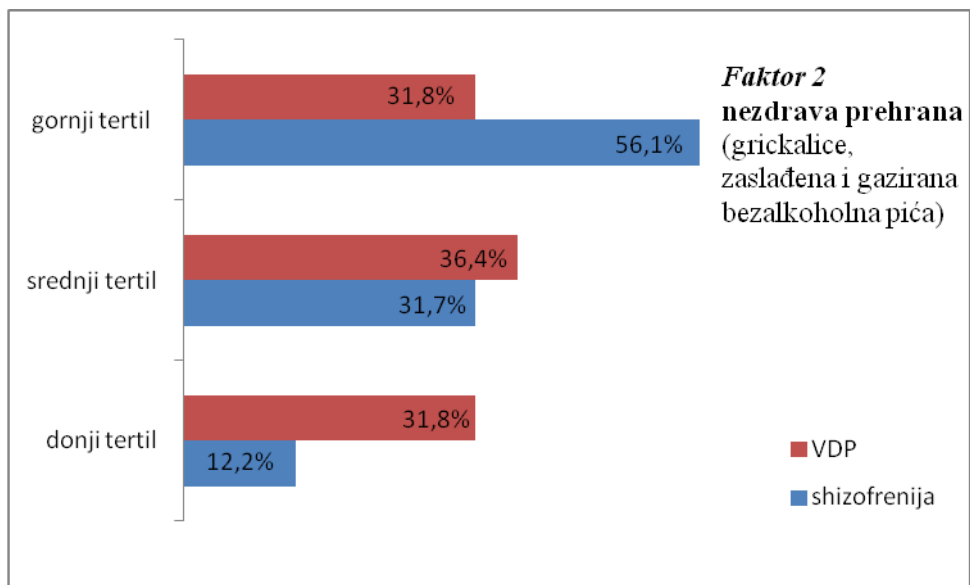
S obzirom na nejednaku zastupljenost spolova te pronađene razlike prehrabnenih navika dviju ispitivanih skupina zanimalo nas je da li su opažene razlike karakteristične za pojedini spol ili su podjednako prisutne u muškaraca (slike 8 do 11) i žena (slike 12 do 15).

Hi-kvadrat testom usporedili smo prehrabnene navike muškaraca sa shizofrenijom i muškaraca s VDP-om za konzumaciju namirnica grupiranih u četiri prehrabnena faktora. Nismo pronašli statistički značajne razlike, osim razlike na razini trenda za prehrabneni faktor 2. Muškarci s dijagnozom shizofrenije u najvećem su broju zastupljeni u gornjem tertilu, a njihova zastupljenost pada prema donjem tertilu u kojem je najmanja (slika 9); za razliku od njih, muškarci sa dijagnozom VDP-a podjednako su raspoređeni u sva tri tertila. Iz slike 8 može se primijetiti da se muškarci sa shizofrenijom više grupiraju u srednjem i donjem tertilu, a muškarci s VDP-om u srednjem i gornjem tertilu unutar faktora 1 (voće, zeleno lisnato povrće, maslinovo ulje i orašasti plodovi). Sličan se obrazac uočava i u faktoru 3 (slika 10), dok glede prehrabnenih navika u faktoru 4 postoji specifičan uzorak u kojemu je najveći postotak muškaraca sa shizofrenijom u gornjem, a muškaraca s VDP-om u srednjem tertilu (slika 11).



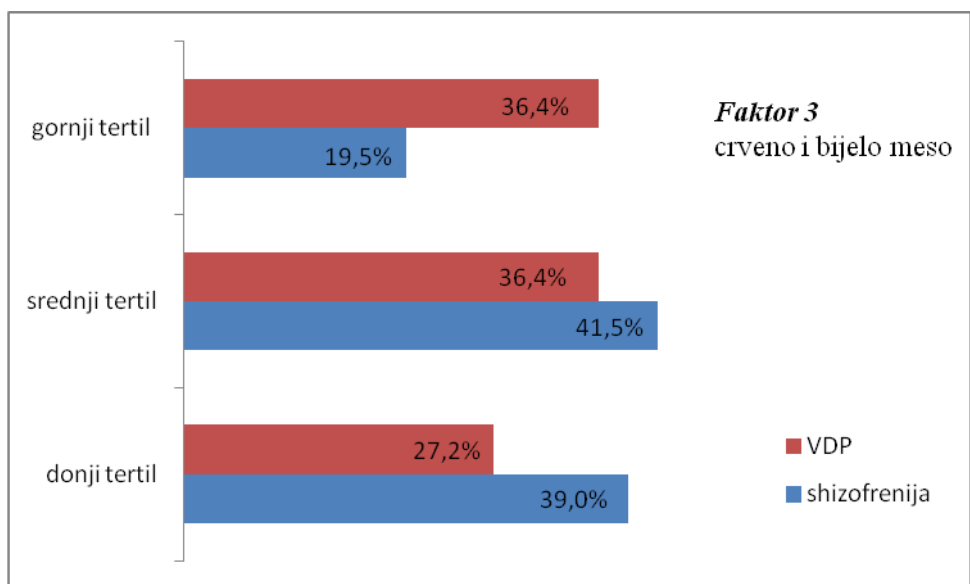
Slika 8. Prehrabnene navike muškaraca sa shizofrenijom i velikim depresivnim poremećajem za prehrabneni faktor 1^a

^a hi kvadrat test: $p > 0,05$; donji tertil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tertil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tertil – česta konzumacija namirnica



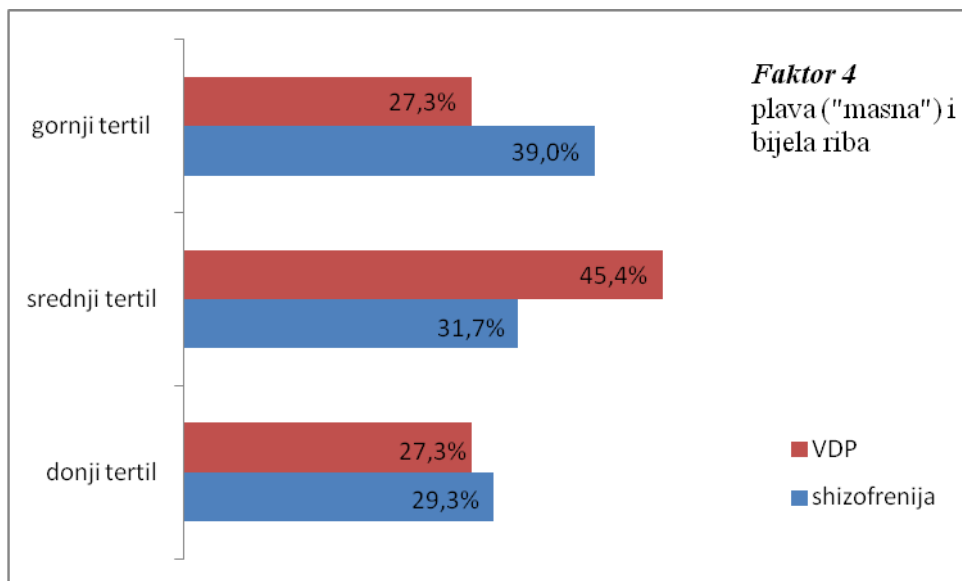
Slika 9. Prehrambene navike muškaraca sa shizofrenijom i velikim depresivnim poremećajem za prehrambeni faktor 2^a

^a hi kvadrat test: $\chi^2=4,759923$, $df=2$, $p=0,09$ („trend“); donji tertil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tertil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tertil – česta konzumacija namirnica



Slika 10. Prehrambene navike muškaraca sa shizofrenijom i velikim depresivnim poremećajem za prehrambeni faktor 3^a

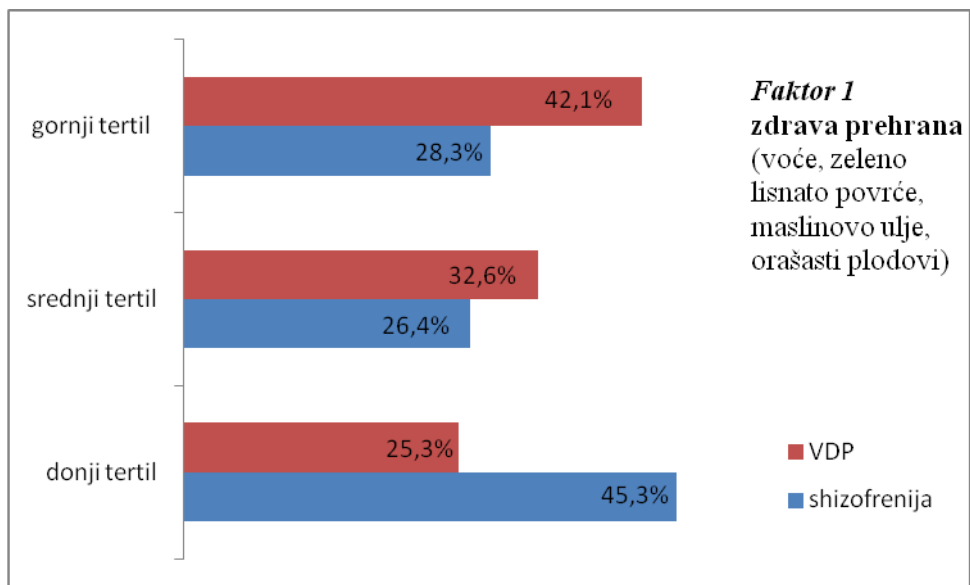
^a hi kvadrat test: $p>0,05$; donji tertil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tertil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tertil – česta konzumacija namirnica



Slika 11. Prehrambene navike muškaraca sa shizofrenijom i velikim depresivnim poremećajem za prehrambeni faktor 4^a

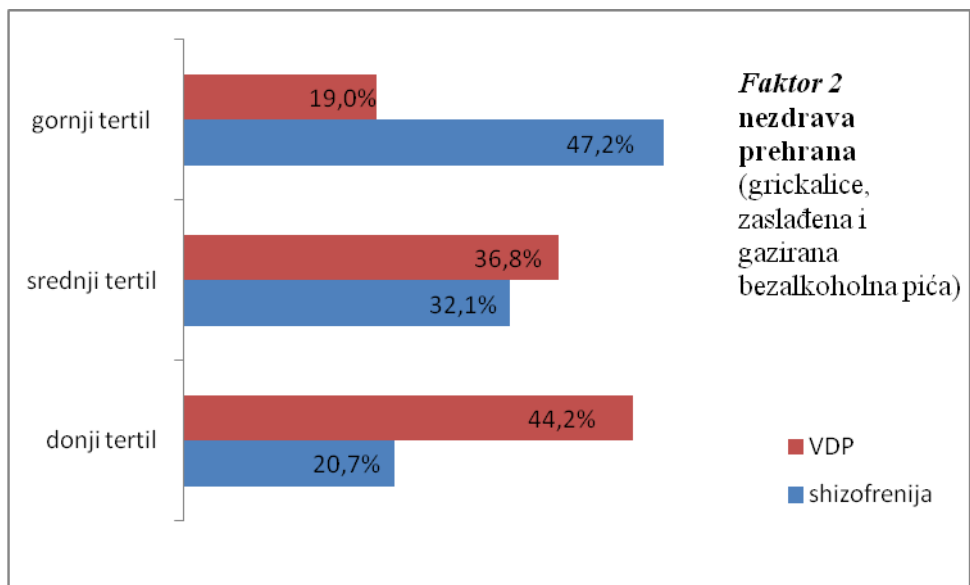
^ahi kvadrat test: $p > 0,05$; donji tertil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tertil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tertil – česta konzumacija namirnica

Nadalje, usporedbom prehrambenih navika žena sa shizofrenijom i žena s VDP-om utvrđena je statistički značajna razlika malog učinka za faktore 1 (voće, zeleno lisnato povrće, maslinovo ulje i orašasti plodovi) i 4 (bijela i plava riba) (slike 12 i 15) te srednjeg učinka za faktor 2 (grickalice, zaslađena i gazirana bezalkoholna pića) (slika 13).



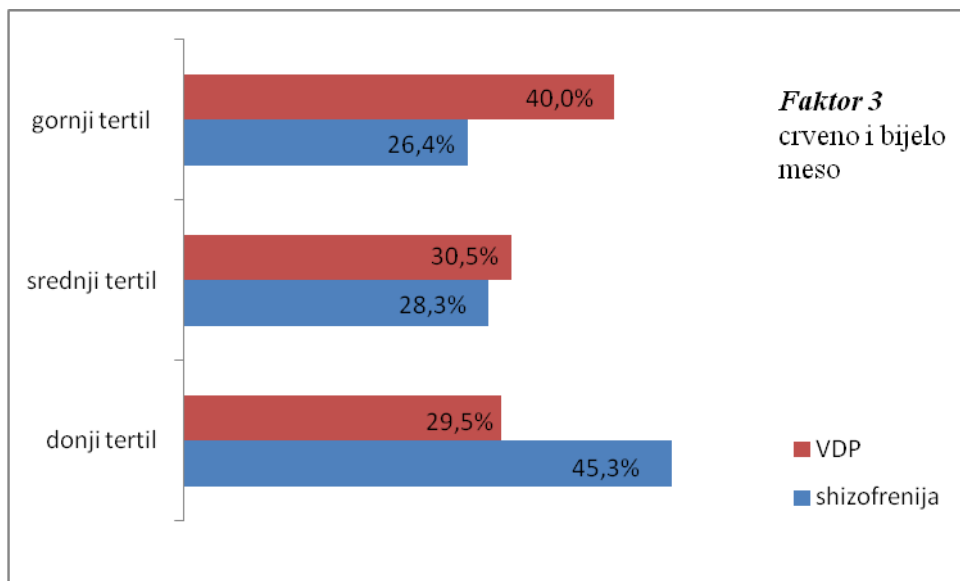
Slika 12. Prehrambene navike žena sa shizofrenijom i velikim depresivnim poremećajem za prehrambeni faktor 1^a

^a hi kvadrat test: $\chi^2 = 6,381 / df=2/$, $p=0,041$, $\eta^2=0,040$ (mala veličina učinka); donji tertil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tertil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tertil – česta konzumacija namirnica



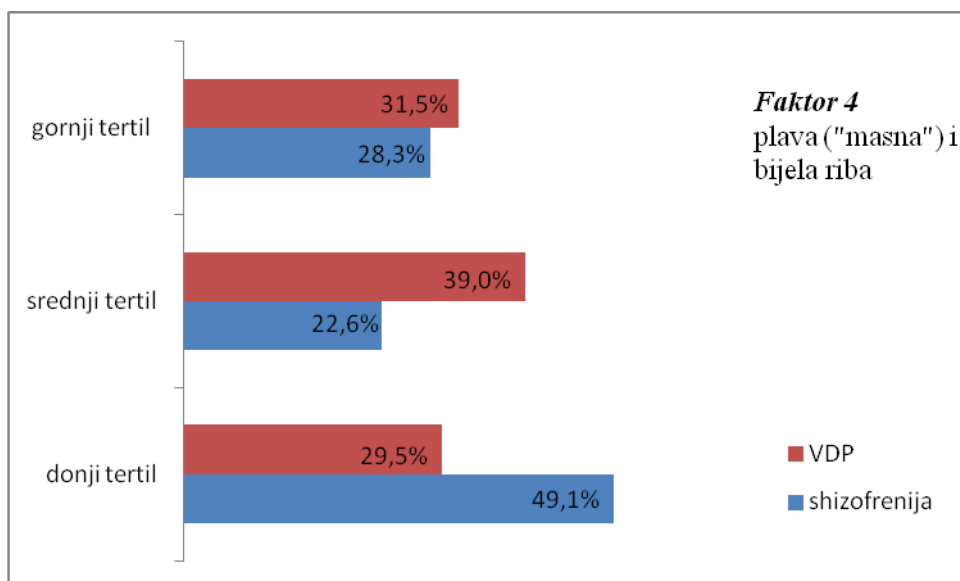
Slika 13. Prehrambene navike žena sa shizofrenijom i velikim depresivnim poremećajem za prehrambeni faktor 2^a

^a Hi kvadrat test: $\chi^2 = 14,773 / df=2/$, $p=0,0006$, $\eta^2=0,100$ (srednja veličina učinka); donji tertil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tertil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tertil – česta konzumacija namirnica



Slika 14. Prehrambene navike žena sa shizofrenijom i velikim depresivnim poremećajem za prehrambeni faktor 3^a

^a hi kvadrat test: $p > 0,05$; donji tertil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tertil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tertil – česta konzumacija namirnica



Slika 15. Prehrambene navike žena sa shizofrenijom i velikim depresivnim poremećajem za prehrambeni faktor 4^a

^a Hi kvadrat test: $\chi^2 = 6,428 / df = 2$, $p = 0,040$, $\eta^2 = 0,040$ (mala veličina učinka); donji tertil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tertil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tertil – česta konzumacija namirnica

Zaključno, žene dviju skupina se više razlikuju prema svojim prehrambenim navikama negoli muškarci (prehrambeni faktori 1, 2 i 4). U muškaraca razlike nisu dostigle razinu statističke značajnosti već smo, samo za faktor 2, utvrdili trend češće konzumacije u muškaraca sa shizofrenijom.

4.4. Raspodjela *PPARG* haplotipova i *PPARA* genotipova prema prehrabnim navikama ispitanika

Kako je jedan od ciljeva ovog istraživanja bio ispitati potencijalne interakcije haplotipova i genotipova gena *PPARG* i *PPARA* s prehrabnim navikama bolesnika, najprije smo analizirali da li je njihova raspodjela podjednaka po svim terilima četiriju prehrabnih faktora; tu raspodjelu, u skupini ispitanika sa shizofrenijom, odnosno, VDP-om prikazuju tablice 15, odnosno, 16.

Tablica 15. Raspodjela *PPARG* haplotipova i *PPARA* genotipova prema prehrabnim navikama bolesnika sa shizofrenijom ^a

	Faktor 1 – zdrava prehrana			Faktor 2 – nezdrava prehrana		
	<i>donji teril</i> (N=39)	<i>srednji teril</i> (N=30)	<i>gornji teril</i> (N=25)	<i>donji teril</i> (N=16)	<i>srednji teril</i> (N=30)	<i>gornji teril</i> (N=48)
<i>PPARG</i> haplotipovi (model H)						
SNP1-G+ i/ili SNP2-T+	12	6	7	6	10	9
SNP1-CC/SNP2-CC	27	24	18	10	20	39
<i>PPARA</i> genotipovi (model G)						
SNP3-L162V	4	6	6	2	8	6
SNP3-L162L	35	24	19	14	22	42
	Faktor 3 - meso			Faktor 4 - riba		
	<i>donji teril</i> (N=40)	<i>srednji teril</i> (N=32)	<i>gornji teril</i> (N=22)	<i>donji teril</i> (N=38)	<i>srednji teril</i> (N=25)	<i>gornji teril</i> (N=31)
<i>PPARG</i> haplotipovi (model H)						
SNP1-G+ i/ili SNP2-T+	13	9	3	11	6	8
SNP1-CC/SNP2-CC	27	23	19	27	19	23
<i>PPARA</i> genotipovi (model G)						
SNP3-L162V	6	7	3	9	2	5
SNP3-L162L	34	25	19	29	23	26

^a hi-kvadrat test: razina statističke značajnosti razlike za modele H i G u svim prehrabnim faktorima - $p > 0,05$; SNP (od engl. *Single Nucleotide Polymorphism*) - polimorfizam jednog nukleotida; SNP1=*P12A*, SNP2=*C161T*, SNP3=*L162V*;

model H: *PPARG* haplotip SNP1-G+ i/ili SNP2-T+ uključuje nosioce *minor* alela jednog ili oba polimorfizma; *PPARG* haplotip SNP1-CC/SNP2-CC uključuje homozigote za *major* (C) alel obaju lokusa;

model G: *PPARA* genotip SNP3-L162V uključuje nosioce *minor* (162Val) alela; *PPARA* genotip SNP-3-L162L uključuje homozigote za *major* (L162) alel;

donji teril – rijetka konzumacija namirnica, srednji teril – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji teril – česta konzumacija namirnica

Tablica 16. Raspodjela *PPARG* haplotipova i *PPARA* genotipova prema prehrabnim navikama bolesnika s velikim depresivnim poremećajem ^a

	Faktor 1 – zdrava prehrana			Faktor 2 – nezdrava prehrana		
	<i>donji</i> <i>tertil</i> (N=29)	<i>srednji</i> <i>tertil</i> (N=41)	<i>gornji</i> <i>tertil</i> (N=47)	<i>donji</i> <i>tertil</i> (N=49)	<i>srednji</i> <i>tertil</i> (N=43)	<i>gornji</i> <i>tertil</i> (N=25)
<i>PPARG</i> haplotipovi (model H)						
SNP1-G+ i/ili SNP2-T+	5	6	12	14	10	9
SNP1-CC/SNP2-CC	24	35	35	35	33	16
<i>PPARA</i> genotipovi (model G)						
SNP3-L162V	0	4	4	3	1	4
SNP3-L162L	29	37	43	46	42	21
	Faktor 3 ^b			Faktor 4 ^b		
	<i>donji</i> <i>tertil</i> (N=34)	<i>srednji</i> <i>tertil</i> (N=37)	<i>gornji</i> <i>tertil</i> (N=46)	<i>donji</i> <i>tertil</i> (N=34)	<i>srednji</i> <i>tertil</i> (N=47)	<i>gornji</i> <i>tertil</i> (N=36)
<i>PPARG</i> haplotipovi (model H)^b						
SNP1-G+ i/ili SNP2-T+	10	16	7	6	11	16
SNP1-CC/SNP2-CC	24	21	39	28	36	20
<i>PPARA</i> genotipovi (model G)						
SNP3-L162V	1	4	3	2	3	3
SNP3-L162L	33	33	43	32	44	33

^a hi kvadrat test; ^b model H u faktoru 3 ($\chi^2=7,99$, $df=2$, $p=0,018$), ^b model H u faktoru 4 ($\chi^2=7,095$, $df=2$, $p=0,029$); SNP (od engl. *Single Nucleotide Polymorphism*) - polimorfizam jednog nukleotida; SNP1=*P12A*, SNP2=*C161T*, SNP3=*L162V*;

model H: *PPARG* haplotip SNP1-G+ i/ili SNP2-T+ uključuje nosioce *minor* alela jednog ili oba polimorfizma; *PPARG* haplotip SNP1-CC/SNP2-CC uključuje homozigote za *major* (C) alel obaju lokusa;

model G: *PPARA* genotip SNP3-L162V uključuje nosioce *minor* (L162V) alela; *PPARA* genotip SNP-3-L162L uključuje homozigote za *major* (L162) alel;

donji tertil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tertil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tertil – česta konzumacija namirnica

U skupini bolesnika sa shizofrenijom razlike u raspodjeli *PPARG* haplotipova i *PPARA* genotipova unutar prehrabnih faktora nisu dostigle razinu statističke značajnosti (tablica 15), dok smo u ispitanika s VDP-om pronašli nejednoliku raspodjelu *PPARG* haplotipova unutar faktora 3 i 4 (model H) pri čemu su bolesnici s haplotipom SNP1-CC/SNP2-CC najbrojniji u gornjem tertilu faktora 3 te srednjem tertilu faktora 4 (tablica 16).

4.5. Metabolički i klinički parametri bolesnika u ovisnosti o *PPAR* haplotipu/ genotipu

S obzirom da je jedan od ciljeva istraživanja analizirati moguć utjecaj interakcije *PPARG* haplotipa odnosno *PPARA* genotipa i prehrambenih navika bolesnika sa psihičkim bolestima na metaboličke i (druge) kliničke parametre, najprije smo istražili da li postoji mjerljiv učinak isključivo genetičkih čimbenika (*PPAR* haplotipa/ genotipa).

Vrijednosti metaboličkih i kliničkih parametara bolesnika u istraživanju, s obzirom na *PPAR* haplotip/ genotip, prikazuju tablice 17-20.

Rezultati su pokazali da *PPARG* haplotip ne utječe značajno niti na metaboličke (tablica 17) niti na kliničke parametre (tablica 18) dviju skupina bolesnika.

Tablica 17. Metabolički parametri bolesnika sa shizofrenijom i bolesnika s velikim depresivnim poremećajem u ovisnosti o *PPARG* haplotipu ^a

Metabolički parametar	Shizofrenija				Veliki depresivni poremećaj			
	<i>PPARG</i> haplotip				<i>PPARG</i> haplotip			
	SNP1-CC/ SNP2-CC ^b (N=69)		SNP1-G+/ SNP2-T+ ^c (N=25)		SNP1-CC/ SNP2-CC ^b (N=84)		SNP1-G+/ SNP2-T+ ^c (N=33)	
	M	raspon	M	raspon	M	raspon	M	raspon
Glukoza , mmol/L	5,3	3,5-8,5	5,2	4,3-7,5	5,0	4,0-7,7	5,2	3,9-6,7
Trigliceridi , mmol/L	1,4	0,5-6,0	1,7	0,7-6,0	1,7	0,7-6,6	1,8	0,6-5,6
Kolesterol ukupni , mmol/L	4,8	3,0-8,4	5,5	2,9-8,5	5,6	3,1-10,7	6,1	3,6-9,4
HDL-kolesterol , mmol/L	1,2	0,8-2,4	1,2	0,7-2,1	1,3	0,8-2,2	1,4	0,9-2,4
LDL-kolesterol , mmol/L	2,9	0,8-5,7	3,4	1,8-6,0	3,5	1,4-7,4	3,8	1,8-6,0

^a Mann-Whitneyev U-test - nema značajnih razlika u ovisnosti o *PPARG* haplotipu; M-medijan;

SNP (od engl. *Single Nucleotide Polymorphism*) - polimorfizam jednog nukleotida; SNP1=*P12A*, SNP2=*C161T*;

^b *PPARG* haplotip SNP1-CC/SNP2-CC (homozigoti za *major C* alel oba polimorfizma);

^c *PPARG* haplotip SNP1-G+ /SNP2-T+ (nosioci *minor G* i/ ili *minor T* alela)

Tablica 18. Klinički parametri bolesnika sa shizofrenijom i bolesnika s velikim depresivnim poremećajem u ovisnosti o *PPARG* haplotipu ^a

Klinički parametar	Shizofrenija				Veliki depresivni poremećaj			
	<i>PPARG</i> haplotip				<i>PPARG</i> haplotip			
	SNP1-CC/ SNP2-CC ^b (N=69)		SNP1-G+/ SNP2-T+ ^c (N=25)		SNP1-CC/ SNP2-CC ^b (N=84)		SNP1-G+/ SNP2-T+ ^c (N=33)	
	M	raspon	M	raspon	M	raspon	M	raspon
Trajanje bolesti, godine	10,0	0,5-33,0	11,0	0,5-41,0	6,0	0,5-38,0	5,0	0,5-37,0
ITM, kg/m ²	24,6	15,6-52,5	26,8	18,8-43,1	24,9	15,8-53,0	24,4	19,4-38,3
PANSS pozitivni simptomi, zbroj	24,0	11,0-37,0	26,0	16,0-38,0	-	-	-	-
PANSS negativni simptomi, zbroj	25,0	15,0-47,0	26,0	16,0-43,0	-	-	-	-
PANSS opći simptomi, zbroj	51,0	28,0-78,0	48,0	38,0-62,0	-	-	-	-
PANSS ukupni zbroj simptoma	100,0	56,0-150,0	99,0	71,0-136,0	-	-	-	-
HAM-D, zbroj	-	-	-	-	20,0	14,0-31,0	19,0	14,0-31,0

^a Mann-Whitneyev U-test - nema značajnih razlika u ovisnosti o *PPARG* haplotipu; M-medijan;

SNP (od engl. *Single Nucleotide Polymorphism*) - polimorfizam jednog nukleotida; SNP1=*P12A*, SNP2=*C161T*;

^b *PPARG* haplotip SNP1-CC/SNP2-CC (homozigoti za *major* C alel u oba polimorfizma);

^c *PPARG* haplotip SNP1-G+ /SNP2-T+ (nosioci *minor* G i/ili *minor* T alela);

ITM - indeks tjelesne mase; PANSS=Ljestvica /težine/ pozitivnih i negativnih simptoma (shizofrenije); HAM-D=Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju;

Tablica 19. Metabolički parametri bolesnika sa shizofrenijom i bolesnika s velikim depresivnim poremećajem u ovisnosti o *PPARA* genotipu ^a

Metabolički parametar	Shizofrenija				Veliki depresivni poremećaj			
	<i>PPARA</i> genotip				<i>PPARA</i> genotip			
	SNP3-L162L (N=78)		SNP3-L162V (N=16)		SNP3-L162L (N=109)		SNP3-L162V (N=8)	
	M	raspon	M	raspon	M	raspon	M	raspon
Glukoza, mmol/L	5,3	3,5-8,5	4,9	4,3-6,8	5,1	3,9-7,7,	5,1	4,5-6,0
Trigliceridi, mmol/L	1,4	0,5-6,0	1,5	0,6-6,0	1,7	0,6-6,6	1,9	0,9-2,4
Kolesterol ukupni, mmol/L	4,9	2,9-8,5	5,1	3,3-7,6	5,7	3,1-10,7	5,3	4,2-6,6
HDL-kolesterol, mmol/L	1,2	0,7-2,4	1,1	0,8-2,1	1,3	0,8-2,4	1,2	0,9-1,6
LDL-kolesterol, mmol/L	3,0	0,8-6,0	2,9	1,8-4,6	3,6	1,4-7,4	3,1	2,6-4,5

^a Mann-Whitneyev U-test (nema značajnih razlika u ovisnosti o *PPARA* genotipu); M-medijan; *SNP* (od engl. Single Nucleotide Polymorphism) - polimorfizam jednog nukleotida; SNP3=*L162V*; *PPARA* genotip SNP3-L162L (homozigoti za *major C* alel); *PPARA* genotip SNP3-L162V (nosioci *minor G* alela)

Kako je razvidno iz tablice 19, *PPARA* genotipovi ne utječu značajno na metaboličke parametre u dvjema skupinama bolesnika.

Tablica 20. Klinički parametri bolesnika sa shizofrenijom i bolesnika s velikim depresivnim poremećajem u ovisnosti o *PPARA* genotipu ^a

Klinički parametar	Shizofrenija				Veliki depresivni poremećaj			
	<i>PPARA</i> genotip ^b				<i>PPARA</i> genotip			
	SNP3-L162L (N=78)		SNP3-L162V (N=16)		SNP3-L162L (N=109)		SNP3-L162V (N=8)	
	M	raspon	M	raspon	M	raspon	M	raspon
Trajanje bolesti, godine	11,0	0,5-41,0	8,0	2,0-24,0	6,0	0,5-38,0	4,5	1,0-37,0
ITM, kg/m ²	25,0	15,6-52,5	26,8	20,2-40,1	24,6	15,8-53,0	27,4	17,7-33,2
PANSS pozitivni simptomi, zbroj	25,0	11,0-38,0	24,0	12,0-35,0	-	-	-	-
PANSS negativni simptomi, zbroj ^b	26,5	15,0-47,0	24,0	17,0-39,0	-	-	-	-
PANSS opći simptomi, zbroj	50,0	28,0-78,0	48,0	38,0-67,0	-	-	-	-
PANSS ukupni zbroj simptoma	100,0	56,0-150,0	96,0	71,0-141,0	-	-	-	-
HAM-D, zbroj	-	-	-	-	20,0	14,0-31,0	22,5	16,0-29,0

^a Mann-Whitneyev U-test (nema značajnih razlika u ovisnosti o *PPARA* genotipu);

^b „trend“ ($p=0,056$)

SNP (od engl. *Single Nucleotide Polymorphism*) - polimorfizam jednog nukleotida; *SNP3=L162V*;

PPARA genotip SNP3-L162L - homozigoti za *major L162* alel; *PPARA* genotip SNP3-L162V - nosioci *minor L162V* alela;

ITM – indeks tjelesne mase; M-medijan; PANSS = Ljestvica /težine/ pozitivnih i negativnih simptoma (shizofrenije); HAM-D =Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju

Promatrano za kliničke parametre, bolesnici sa dijagnozom shizofrenije koji su nosioci *minor L162V* alela (genotipa SNP3-L162V) imaju niže vrijednosti zbroja PANSS podljestvice negativnih simptoma u odnosu na one bez *minor* alela (genotipa SNP3-L162L) (tablica 20) - razlika između dva genotipa je na razini “trends“ ($p=0,056$) što znači da je veličina učinka mala. Razlike u kliničkim parametrima između *PPARA* genotipova nisu nađene u skupini bolesnika s VDP-om.

Nadalje, testirali smo postoje li značajne razlike ispitivanih metaboličkih i parametara težine simptoma bolesti između spolova, u ovisnosti o *PPAR* haplotipu/ genotipu; ovu analizu prikazuju tablice 21 i 22.

Tablica 21. Razlike vrijednosti metaboličkih parametara i težine simptoma bolesti između muškaraca i žena s dijagnozom shizofrenije u ovisnosti o *PPAR* haplotipu/ genotipu ^a

Biokemijski/ klinički parametar	<i>PPARG</i> haplotip SNP1-G+/SNP2-T+	SNP1-CC/SNP2-CC	<i>PPARA</i> genotip SNP3-L162V	SNP3-L162L
	(M= 9; Ž=16)	(M=32; Ž=37)	(M=7; Ž=9)	(M=34; Ž=44)
	Z	Z	Z	Z
Glukoza, mmol/L	0,994	-0,006	-0,213	0,863
Trigliceridi, mmol/L	-0,426	-2,365^b	-1,328	-1,757
Kolesterol ukupni, mmol/L	1,757	0,602	0,954	1,200
HDL-kolesterol, mmol/L	1,744	3,898^e	1,791	3,693^d
LDL-kolesterol, mmol/L	1,476	0,813	0,318	1,508
PANSS pozitivni simptomi, zbroj	-2,158^b	-1,291	-0,318	-2,218^b
PANSS negativni simptomi, zbroj	-0,598	-1,121	-1,071	-1,186
PANSS opći simptomi, zbroj	-1,447	-2,566^b	-0,955	-2,971^c
PANSS ukupni simptomi, zbroj	-1,673	-2,010^b	-0,530	-2,565^b

^a Mann-Whitneyev U-test; ^b p<0,05; ^c p<0,01; ^d p<0,001; ^e p<0,0001;

M=muškarci, Ž=žene;

SNP (od engl. *Single Nucleotide Polymorphism*) - polimorfizam jednog nukleotida; SNP1=*P12A*, SNP2=*C161T*, SNP3=*L162V*;

PPARG haplotip SNP1-G+ /SNP2-T+ - nosioci *minor G* i/ili *T* alela; *PPARG* haplotip SNP1-CC/SNP2-CC - homozigoti za *major C* alel u oba polimorfizma;

PPARA genotip SNP3-L162V - nosioci *minor 162V* alela; *PPARA* genotip SNP3-L162L - homozigoti za *major L162* alel;

PANSS=Ljestvica /težine/ pozitivnih i negativnih simptoma (shizofrenije)

Kako prikazuje tablica 21, statističkom je analizom utvrđeno da se muškaraci i žene s dijagnozom shizofrenije, glede metaboličkih parametara i težine simptoma shizofrenije, a ovisno o genetičkim obilježjima, razlikuju u vrijednostima triglicerida, HDL-kolesterola te pozitivnih, općih i ukupnog zbroja simptoma PANSS-a. Razlike u vrijednostima navedenih parametara, između muškaraca i žena, pronađene su u *PPARG* homozigota SNP1-CC/SNP2-CC te *PPARA* SNP3-L162L homozigota, ali ne i u nositelja SNP1- i/ ili SNP2- te SNP3- *minor* alela; izuzetak su pozitivni simptomi PANSS-a za koje su u nositelja *minor* alela SNP1- i/ili SNP2- (SNP1-G+/SNP2-T+) zabilježene više vrijednosti zbroja tih simptoma u muškaraca negoli u žena.

Vrijednosti triglicerida, zbroja općih simptoma i ukupnog zbroja simptoma PANSS-a niže su u žena *PPARG* homozigota za *major C* alel (*SNP1-CC/SNP2-CC*), dok su vrijednosti HDL-kolesterola za isti haplotip u žena više negoli u muškaraca. Glede genotipa *PPARA-L162L* može se uočiti jednaki obrazac razlika između spolova: vrijednosti zbrojeva na podljestvicama pozitivnih i općih simptoma te ukupnog zbroja simptoma PANSS-a u žena su niže, a metaboličkog parametra (HDL-kolesterola) u žena su više negoli u muškaraca.

Što se tiče vrijednosti zbroja negativnih simptoma PANSS-a, nismo utvrdili povezanost spola i *PPAR* haplotipa/ genotipa.

Tablica 22. Razlike vrijednosti metaboličkih parametara i težine simptoma bolesti između muškaraca i žena s dijagnozom velikog depresivnog poremećaja u ovisnosti o *PPAR* haplotipu/ genotipu ^a

Biokemijski/ klinički parametar	<i>PPARG</i> haplotip <i>SNP1-G+/SNP2-T+</i>	<i>SNP1-CC/SNP2-CC</i>	<i>PPARA</i> genotip <i>SNP3-L162V</i>	<i>SNP3-L162L</i>
	(M=3; Ž=30)	(M=19; Ž=65)	(M=3; Ž=5)	(M=19; Ž=90)
	Z	Z	Z	Z
Glukoza, mmol/L	-0,910	-0,090	0,000	-0,436
Trigliceridi, mmol/L	-0,376	-1,290	1,350	-1,655
Kolesterol ukupni, mmol/L	1,159	1,171	0,000	1,718
HDL-kolesterol, mmol/L	2,397^c	1,964^b	0,000	3,198^d
LDL-kolesterol, mmol/L	1,068	0,744	-0,150	1,267
HAM-D, zbroj	-0,189	0,547	-1,358	0,881

^a Mann-Whitneyev U-test; ^b p<0,05; ^c p<0,01; ^d p=0,01;

M=muškarci, Ž=žene; *SNP* (od engl. *Single Nucleotide Polymorphism*) - polimorfizam jednog nukleotida; *SNP1=P12A*, *SNP2=C161T*, *SNP3=L162V*;

PPARG haplotip *SNP1-G+ /SNP2-T+* (nosioci *minor G* i/ili *T* alela); *PPARG* haplotip *SNP1-CC/SNP2-CC* (homozigoti za *major C* alel u oba polimorfizma);

PPARA genotip *SNP3-L162V* (nosioci *minor 162V* alela); *PPARA* genotip *SNP3-L162L* (homozigoti za *major L162* alel)

HAM-D =Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju

Glede metaboličkih parametara i težine psihičkih simptoma, kako je razvidno iz tablice 22, analizom je utvrđeno da se muškarci i žene s dijagnozom VDP-a, u slučaju oba *PPARG* haplotipa te samo za *PPARA-L162L* genotip, značajno razlikuju jedino u vrijednostima HDL-kolesterola; pritom, vrijednost HDL-kolesterola je viša u žena negoli u muškaraca istog haplotipa/ genotipa.

4.6. Utjecaj prehrambenih navika na vrijednosti metaboličkih parametara i težinu psihičkih simptoma u bolesnika sa shizofrenijom i bolesnika s velikim depresivnim poremećajem

Prije provođenja analize utjecaja interakcija *PPARG* haplotipova i *PPARA* genotipova s prehrambenim navikama ispitanika u istraživanju, željeli smo saznati da li i u kojoj mjeri same prehrambene navike utječu na metaboličke parametre (glukoza i lipide u serumu) te težinu simptoma psihičke bolesti u bolesnika sa shizofrenijom odnosno velikim depresivnim poremećajem; ovi su rezultati prikazani u tablicama 23 i 24 te 25.

Rezultati su pokazali da prehrambene navike unutar faktora 1 („zdrava prehrana“) značajno moduliraju vrijednosti LDL-kolesterola i ukupnog kolesterola u bolesnika sa shizofrenijom, pri čemu je češća konzumacija (gornji tercil) povezana s nižim vrijednostima, a rijetka konzumacija (donji tercil) sa visokim vrijednostima ovih lipida (tablica 23).

Prehrambene navike bolesnika sa dijagnozom shizofrenije ne utječu na težinu pozitivnih ni općih simptoma shizofrenije kao niti na ukupan zbroj simptoma PANSS ljestvice. Međutim, utjecaj nezdrave prehrane (prehrambeni faktor 2) je rubno značajan ($p=0,055$) za težinu negativnih simptoma shizofrenije; pritom, s češćom konzumacijom namirnica nezdrave prehrane raste vrijednost zbroja negativnih simptoma bolesti (nije prikazano) (tablica 24).

Što se tiče bolesnika sa VDP-om, na njihove metaboličke parametre i to vrijednosti triglicerida i HDL-kolesterola u serumu utječu prehrambene navike unosa namirnica faktora 4 (riba); pritom, čest unos ribe (gornji tercil) povezan je s nižim vrijednostima triglicerida i višim vrijednostima HDL-kolesterola, a obratno vrijedi za rijedak unos ribe (donji tercil).

No, prehrambene navike ne utječu značajno na težinu simptoma VDP-a (mjerenu HAM-D ljestvicom) (tablica 25).

Tablica 23. Vrijednosti metaboličkih parametara bolesnika sa shizofrenijom u ovisnosti o prehranbenim navikama ^a

	Faktor 1 - zdrava prehrana ^{b,c}						Faktor 2 - nezdrava prehrana					
	<i>donji tercil</i> (N=39)		<i>srednji tercil</i> (N=30)		<i>gornji tercil</i> (N=25)		<i>donji tercil</i> (N=16)		<i>srednji tercil</i> (N=30)		<i>gornji tercil</i> (N=48)	
	M	raspon	M	raspon	M	raspon	M	raspon	M	raspon	M	raspon
Glukoza, mmol/L	5,3	4,2-8,5	5,2	4,1-8,2	5,4	3,5-6,5	5,3	4,2-7,5	5,2	3,5-8,5	5,4	4,1-8,5
Trigliceridi, mmol/L	1,4	0,5-6,0	1,4	0,6-6,0	1,4	0,5-3,9	1,1	0,7-3,8	1,4	0,5-6,0	1,4	0,5-6,0
Kolesterol ukupni, mol/L ^b	5,5	3,0-8,5	4,5	2,9-8,4	4,7	3,1-6,5	5,2	3,8-6,5	4,9	3,0-7,6	4,7	2,9-8,5
HDL-kolesterol, mmol/L	1,2	0,7-2,4	1,2	0,8-2,1	1,2	0,8-1,9	1,3	1,0-2,4	1,2	0,7-2,1	1,2	0,8-2,0
LDL-kolesterol, mmol/L ^c	3,4	1,4-6,0	2,8	1,5-4,6	2,7	0,8-4,1	3,3	2,1-3,8	3,0	1,4-4,6	2,9	0,8-6,0
	Faktor 3 -meso						Faktor 4 - riba					
	<i>donji tercil</i> (N=40)		<i>srednji tercil</i> (N=32)		<i>gornji tercil</i> (N=22)		<i>donji tercil</i> (N=38)		<i>srednji tercil</i> (N=25)		<i>gornji tercil</i> (N=31)	
	M	raspon	M	raspon	M	raspon	M	raspon	M	raspon	M	raspon
Glukoza, mmol/L	5,3	4,1-7,5	5,2	4,2-7,4	5,3	3,5-8,5	5,2	4,2-7,5	5,4	3,5-8,5	5,2	4,2-7,6
Trigliceridi, mmol/L	1,2	0,5-6,0	1,5	0,7-6,0	1,5	0,5-6,0	1,4	0,5-6,0	1,1	0,7-6,0	1,5	0,7-4,3
Kolesterol ukupni, mol/L	4,9	3,3-8,5	4,9	2,9-8,4	5,0	3,4-7,6	5,0	3,0-7,6	4,8	2,9-8,5	5,1	3,1-8,1
HDL-kolesterol, mmol/L	1,2	0,7-2,4	1,2	0,8-2,1	1,2	0,8-2,1	1,2	0,7-1,8	1,2	0,9-2,1	1,2	0,8-2,4
LDL-kolesterol, mmol/L	2,9	1,5-6,0	3,1	0,8-4,6	3,2	1,8-5,0	3,0	1,4-4,6	2,8	1,8-6,0	3,1	0,8-5,7

^a Kruskal-Wallisov test; ^b H=7,584, p<0,05, $\eta^2=0,072$ (učinak srednje veličine); ^c H=9,338, p<0,01, $\eta^2=0,091$ (učinak srednje veličine); M=medijan; donji tercil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tercil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tercil – česta konzumacija namirnica

Tablica 24. Težina simptoma bolesti (na PANSS ljestvici) bolesnika sa shizofrenijom u ovisnosti o prehranbenim navikama ^a

	Faktor 1 – zdrava prehrana						Faktor 2 – nezdrava prehrana^b					
	<i>donji tercil</i>		<i>srednji tercil</i>		<i>gornji tercil</i>		<i>donji tercil</i>		<i>srednji tercil</i>		<i>gornji tercil</i>	
	(N=39)		(N=30)		(N=25)		(N=16)		(N=30)		(N=48)	
	M	raspon	M	raspon	M	raspon	M	raspon	M	raspon	M	raspon
PANSS pozitivni simptomi, zbroj	25,0	11,0-38,0	24,5	12,0-37,0	24,0	15,0-33,0	27,5	16,0-38,0	23,0	12,0-33,0	25,0	11,0-37,0
PANSS negativni simptomi, zbroj^b	26,0	16,0-47,0	24,5	15,0-44,0	24,0	18,0-44,0	24,0	15,0-38,0	25,0	15,0-46,0	26,0	18,0-47,0
PANSS opći simptomi, zbroj	52,0	36,0-70,0	48,0	28,0-78,0	50,0	36,0-72,0	45,5	36,0-65,0	49,5	28,0-65,0	51,0	36,0-78,0
PANSS, ukupni zbroj simptoma	104,0	71,0-149,0	98,0	56,0-150,0	99,0	79,0-146,0	94,0	78,0-136,0	100,0	56,0-130,0	104,0	74,0-150,0
	Faktor 3 - meso						Faktor 4 - riba					
	<i>donji tercil</i>		<i>srednji tercil</i>		<i>gornji tercil</i>		<i>donji tercil</i>		<i>srednji tercil</i>		<i>gornji tercil</i>	
	(N=40)		(N=32)		(N=22)		(N=38)		(N=25)		(N=31)	
	M	raspon	M	raspon	M	raspon	M	raspon	M	raspon	M	raspon
PANSS pozitivni simptomi, zbroj	26,5	15,0-33,0	23,0	13,0-38,0	24,0	11,0-33,0	24,0	11,0-35,0	25,0	13,0-35,0	25,0	12,0-38,0
PANSS negativni simptomi, zbroj	26,0	15,0-44,0	26,0	15,0-46,0	25,0	17,0-47,0	24,0	16,0-47,0	26,0	15,0-44,0	26,0	19,0-44,0
PANSS opći simptomi, zbroj	51,0	39,0-67,0	50,0	28,0-72,0	48,0	28,0-78,0	48,0	28,0-70,0	52,0	28,0-67,0	50,0	36,0-78,0
PANSS, ukupni zbroj simptoma	103,5	79,0-133,0	99,0	56,0-146,0	97,5	70,0-150,0	97,5	70,0-149,0	102,0	56,0-133,0	103,0	78,0-150,0

^a Kruskal-Wallisov test: $p > 0,05$ u svim analizama; ^b Kruskal-Wallisov test: $H = 5,786$, $P = 0,055$ („trend“); M=medijan; donji tercil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tercil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tercil – česta konzumacija namirnica

Tablica 25. Vrijednosti metaboličkih parametara i težine simptoma bolesti (HAM-D ljestvice) bolesnika s velikim depresivnim poremećajem u ovisnosti o prehranbenim navikama

	Faktor 1 – zdrava prehrana						Faktor 2 – nezdrava prehrana					
	<i>donji tertil</i> (N=29)		<i>srednji tertil</i> (N=41)		<i>gornji tertil</i> (N=47)		<i>donji tertil</i> (N=49)		<i>srednji tertil</i> (N=43)		<i>gornji tertil</i> (N=25)	
	M	raspon	M	raspon	M	raspon	M	raspon	M	raspon	M	raspon
Glukoza , mmol/L	5,1	4,1-7,7	5,1	3,9-6,7	5,0	4,3-6,7	5,0	4,1-7,7	5,2	3,9-6,7	5,0	4,1-6,7
Trigliceridi , mmol/L	1,7	0,7-3,8	1,8	0,6-5,6	1,7	0,6-6,6	1,8	0,6-6,6	1,7	0,7-4,3	1,6	0,6-3,5
Kolesterol ukupni , mol/L	5,9	3,1-10,7	5,4	3,6-9,4	5,9	3,1-9,7	6,0	3,1-10,7	5,6	3,1-9,7	5,4	3,9-8,1
HDL-kolesterol , mmol/L	1,4	0,8-2,4	1,4	0,8-2,2	1,3	0,9-2,2	1,4	0,9-2,0	1,3	0,8-2,2	1,3	0,9-2,4
LDL-kolesterol , mmol/L	3,9	1,8-7,4	3,2	1,8-6,3	3,7	1,4-7,1	3,8	1,4-7,4	3,5	1,8-7,1	3,2	2,2-5,4
HAM-D , zbroj	20,0	14,0-31,0	20,0	15,0-31,0	19,0	14,0-31,0	20,0	14,0-29,0	21,0	14,0-31,0	19,0	14,0-29,0
	Faktor 3 - meso						Faktor 4 - riba ^{b,c}					
	<i>donji tertil</i> (N=34)		<i>srednji tertil</i> (N=37)		<i>gornji tertil</i> (N=46)		<i>donji tertil</i> (N=34)		<i>srednji tertil</i> (N=47)		<i>gornji tertil</i> (N=36)	
	M	raspon	M	raspon	M	raspon	M	raspon	M	raspon	M	raspon
Glukoza , mmol/L	5,1	4,1-7,7	5,1	3,9-6,7	5,0	4,0-6,7	5,1	4,0-7,7	5,0	3,9-6,7	5,1	4,1-6,7
Trigliceridi , mmol/L ^b	1,6	0,6-6,6	2,0	0,7-3,6	1,7	0,6-5,6	1,8	0,8-6,6	1,8	0,7-4,1	1,3	0,6-5,6
Kolesterol ukupni , mol/L	5,9	3,9-9,7	5,6	3,6-9,0	5,6	3,1-10,7	5,9	3,1-9,0	5,5	3,1-10,7	5,8	3,6-8,8
HDL-kolesterol , mmol/L ^c	1,4	0,8-2,4	1,4	0,8-2,2	1,3	0,8-2,2	1,2	0,8-2,4	1,3	0,8-2,2	1,4	0,9-2,2
LDL-kolesterol , mmol/L	3,8	1,9-7,1	3,2	1,8-6,3	3,6	1,4-7,4	3,8	1,8-5,8	3,4	1,4-7,4	3,8	1,9-6,3
HAM-D , zbroj	20,0	14,0-27,0	21,0	14,0-30,0	19,0	14,0-31,0	20,5	14,0-31,0	19,0	14,0-31,0	20,0	14,0-30,0

^a Kruskal-Wallisov test; ^b H=9,212, p=0,01, $\eta^2=0,071$ (učinak srednje veličine); ^c H=11,873, p=0,03, $\eta^2=0,095$ (učinak srednje veličine); M=medijan; donji tertil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tertil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tertil – česta konzumacija namirnica

4.7. Povezanost interakcija polimorfizama gena *PPARA/PPARG* i prehrambenih navika s metaboličkim parametrima i težinom simptoma u bolesnika sa shizofrenijom i velikim depresivnim poremećajem

Naposljetku, istražili smo moguće interakcije polimorfizama u genima *PPARA/PPARG* i prehrambenih navika ispitanika te njihov utjecaj na vrijednosti glukoze i lipida u serumu, kao i na težinu simptoma dviju psihičkih bolesti.

U istraživanju smo koristili dva modela interakcija: model $H \times F_{1-4}$ i model $G \times F_{1-4}$ (opisani detaljno u poglavlju 3. Ispitanici i metode). U izračune interakcija, konkretno, GLM analizu, uvrstili smo i niz nezavisnih kategoričkih i kontinuiranih prediktora i kovarijabli (prikazano u potpoglavljju 3.3.7.3, tablica 6. Sve su interakcije analizirane bez usklađivanja i usklađene prema navedenim prediktorima/ kovarijablama.

Interakcije polimorfizama gena *PPARA/PPARG* s prehrambenim navikama (faktorima) analizirane su zasebno u skupini bolesnika sa shizofrenijom i skupini bolesnika s VDP-om; konačno, cilj istraživanja bio je usporediti pronađene interakcije u dvjema skupinama ispitanika. U slučajevima pronalaska značajnih prediktora/ kovarijabli, radi boljeg razumijevanja i interpretacije, provedena je post hoc-analiza korištenjem neparametrijskih testova za usporedbu dviju ili više skupina podataka (Mann-Whitneyev *i*/ ili Kruskal-Wallisov test).

4.7.1. Utjecaj interakcija polimorfizama gena *PPARA/PPARG* i prehrambenih navika na metaboličke parametre bolesnika sa shizofrenijom

Rezultate analize interakcija *PPARA* genotipa te *PPARG* haplotipa i prehrambenih faktora na metaboličke parametre (vrijednosti glukoze i lipida u serumu) za skupinu bolesnika sa shizofrenijom prikazuje tablica 26.

Tablica 26. Analiza utjecaja interakcija *PPAR* genotipa/ haplotipa i prehrambenih navika na metaboličke parametre bolesnika sa shizofrenijom ^a

	model	prediktori	df	R ² _{adj.}	F	P	η ²	veličina učinka
glukoza, mmol/L	H x F ₁₋₄	-	-	0,010	1,040	nz	-	
	G x F ₁₋₄	-	-	0,036	1,146	nz	-	
trigliceridi, mmol/L	H x F ₁₋₄		-	0,093	1,397	nz	-	
		H x F1	2		3,493	0,036	0,092	srednji
	G x F ₁₋₄		-	0,031	1,125	ns	-	
kolesterol, ukupni, mmol/L		ITM	1		5,849	0,018	0,078	srednji
	H x F ₁₋₄		-	0,043	1,174	nz	-	
		F1	2		3,826	0,026	0,099	srednji
	G x F ₁₋₄		-	0,050	1,205	nz	-	
HDL-kolesterol, mmol/L		F1	2		4,453	0,015	0,114	srednji
	H x F ₁₋₄		-	0,208	2,018	0,012	-	
		spol	1		14,701	0,0002	0,175	velik
	G x F ₁₋₄		-	0,240	2,228	0,005	-	
		spol	1		15,063	0,0002	0,179	velik
LDL-kolesterol, mmol/L		ITM	1		7,649	0,007	0,099	srednji
	H x F ₁₋₄		-	0,067	1,279	nz	-	
		F1	2		4,621	0,013	0,118	srednji
	G x F ₁₋₄		-	0,039	1,159	nz	-	
		F1	2		4,298	0,017	0,110	srednji

^a GLM analiza;

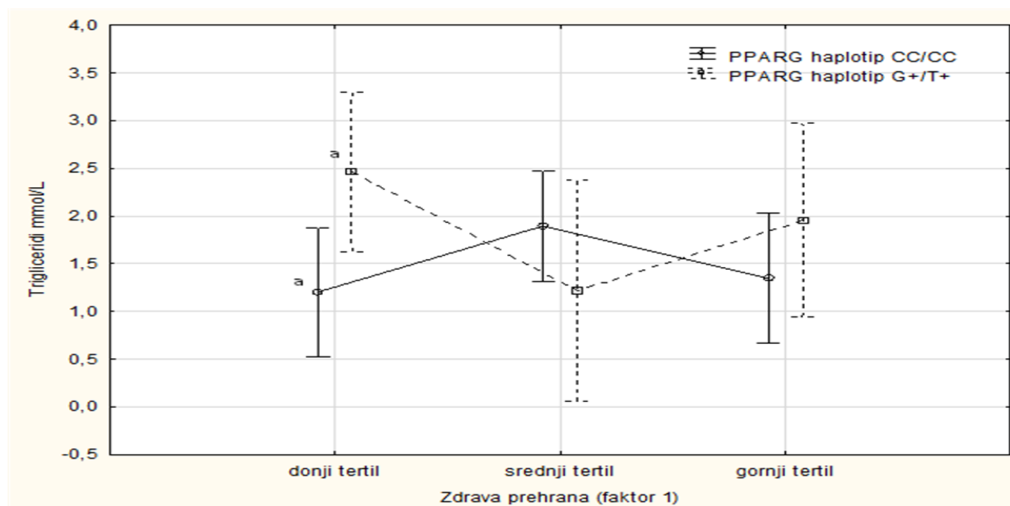
H (haplotip): *PPARG* haplotip SNP1-G+ i/ili SNP2-T+ uključuje nosioce *minor* alela jednog ili oba polimorfizma; *PPARG* haplotip SNP1-CC/SNP2-CC uključuje homozigote za *major* (C) alel obaju lokusa; G (genotip): *PPARA* genotip SNP3-L162V uključuje nosioce *minor* (162V) alela; *PPARA* genotip SNP-3-L162L uključuje homozigote za *major* (L162) alel; nz= nije značajno ($p>0,05$); x= oznaka interakcije; F= prehrambeni faktor; F1 – zdrava prehrana; F2- nezdrava prehrana; F3- meso; F4 – riba; ITM= indeks tjelesne mase

Analizirane interakcije polimorfizama gena *PPARG* i prehrambenih faktora moduliraju vrijednosti triglicerida u serumu bolesnika sa shizofrenijom, dok na ostale ispitivane metaboličke parametre te skupine bolesnika nisu pokazale značajan utjecaj.

Konkretnije, interakcija *PPARG* haplotipa i učestalosti konzumacije namirnica u faktoru 1 (zdrava prehrana) ($H \times FI$) modulira vrijednost triglicerida srednje velikim učinkom (tablica 26).

U okviru post-hoc analize (slika 16), primijenili smo MWU test koji je pokazao da značajna razlika u vrijednosti triglicerida između *PPARG* haplotipova postoji u donjem tertilu odnosno među ispitanicima koji zdravu prehranu (namirnice prehrambenog faktora 1) konzumiraju rijetko; konkretnije, u ovoj podskupini ispitanika, nosioci *minor* alela polimorfizama gena *PPARG* (*PPARG* haplotip G+/T+) imaju značajno više vrijednosti triglicerida od ispitanika bez tog alela (*PPARG* haplotip CC/CC); štoviše, u ispitanika *PPARG* haplotipa C+/T+ koji rijetko konzumiraju ove namirnice (donji tertil) najviše su vrijednosti triglicerida (u odnosu na sve ostale ispitanike ove skupine bolesnika), značajno više i od referentne vrijednosti za taj metabolički parametar ($\leq 1,7$ mmol/L). S većom učestalošću konzumacije zdravih namirnica dolazi do smanjenja razlike u vrijednostima triglicerida između *PPARG* haplotipova, što je potvrdio i MWU test - razlika između *PPARG* haplotipova nije statistički značajna u srednjem i gornjem tertilu ($p > 0,05$).

Ukoliko se iz analize isključe kovarijable, ova interakcija ne pokazuje značajan utjecaj na vrijednosti triglicerida u serumu ($p > 0,05$).



Slika 16. Utjecaj interakcije $H \times FI$ na vrijednosti triglicerida u bolesnika sa shizofrenijom

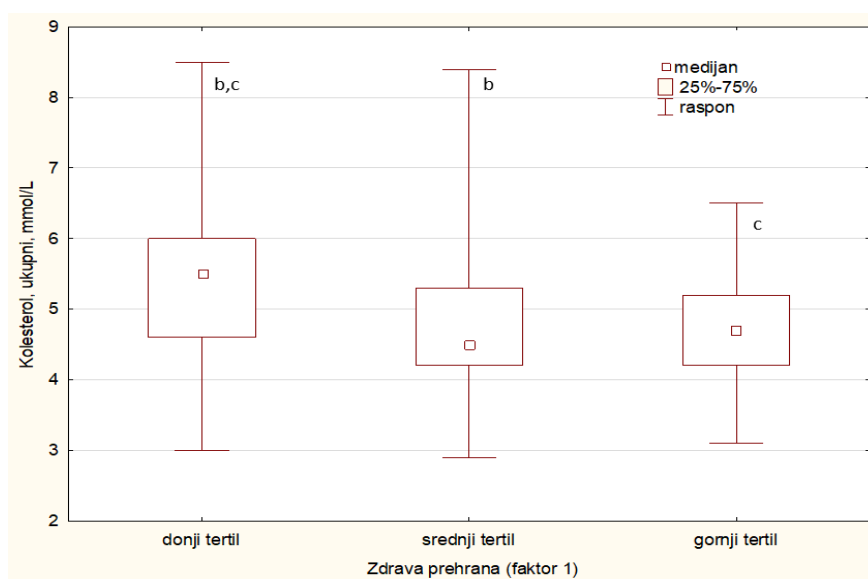
^a Mann-Whitneyev U test (donji tertil): $U=91,500$, $p < 0,05$, $\eta^2=0,118$

Kruskal-Wallisov test (*PPARG* haplotip G+/T+, *PPARG* haplotip CC/CC): $p > 0,05$

PPAR haplotip G+/T+ - uključuje nosioce *minor* alela jednog ili oba polimorfizma (SNP1 i SNP2); *PPAR* haplotip CC/CC – uključuje homozigote za *major* C alel oba polimorfizma (SNP1 i SNP2);

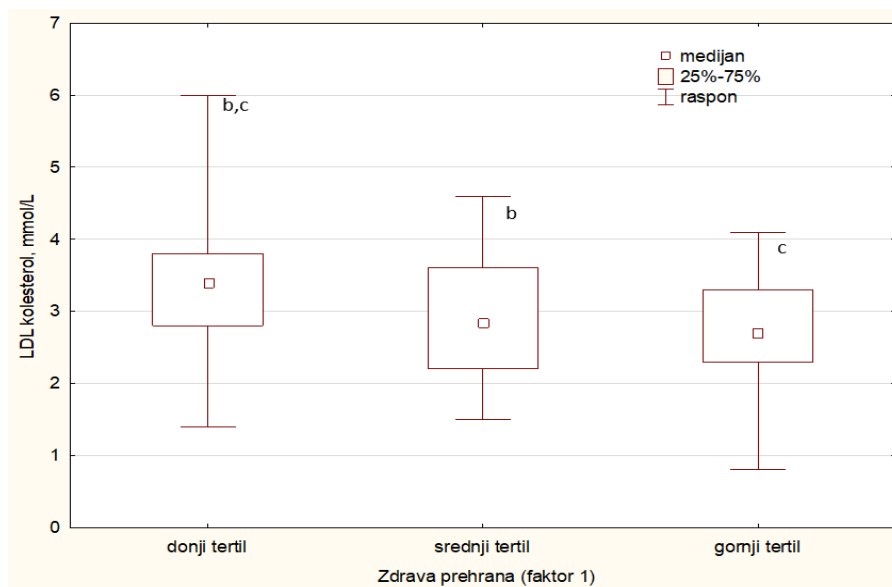
donji tertil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tertil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tertil – česta konzumacija namirnica

U skladu s prethodnim analizama (tablice 17 i 19), nismo pronašli učinak *PPARG* haplotipa ili *PPARA* genotipa na vrijednosti ispitivanih metaboličkih parametara (glukoze i lipida u serumu) bolesnika sa shizofrenijom, ali smo u oba ispitivana modela interakcija, $H \times F_{1-4}$ i $G \times F_{1-4}$, potvrdili prethodni rezultat (tablica 23) o utjecaju učestalosti konzumacije prehrane iz faktora 1 (zdrava prehrana) na vrijednosti ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola, uz srednje velik učinak (tablica 26). Rijetka konzumacija zdravih namirnica ovog prehranbenog faktora povezana je s najvišim vrijednostima tih lipida, dok su umjereno česta i česta konzumacija povezane s nižim vrijednostima. Usporedbom tertila uočili smo trend smanjivanja vrijednosti ukupnog kolesterola i značajno smanjenje razine LDL-kolesterola uz češću konzumaciju zdrave prehrane (slike 17 i 18).



Slika 17. Utjecaj prehranbenog faktora 1 na vrijednosti ukupnog kolesterola u bolesnika sa shizofrenijom ^a

^a Kruskal-Wallisov test: $H(2, N=94)=7,584, p=0,023, \eta^2=0,072$; ^b $p=0,059$ (trend); ^c $p=0,065$ (trend); donji tercil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tercil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tercil – česta konzumacija namirnica



Slika 18. Utjecaj prehranbenog faktora 1 na vrijednosti LDL-kolesterola u bolesnika sa shizofrenijom ^a

^a Kruskal-Wallisov test: $H(2, N=94)=9,338, p=0,01, \eta^2=0,091$; ^b $p=0,071$; ^c $p=0,015$;

donji tertil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tertil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tertil – česta konzumacija namirnica

U oba modela interakcija (H x F, G x F), GLM analiza je potvrdila statistički značajan i velik utjecaj spola na vrijednosti HDL-kolesterola (tablica 26), pri čemu su vrijednosti tog metaboličkog parametra više u bolesnika sa shizofrenijom (prethodno prikazano u tablici 8).

Od ostalih kovarijabli u analizi, značajan, srednje velik učinak na vrijednosti triglicerida i HDL-kolesterola pokazao je ITM (u modelu interakcija G x F₍₁₋₄₎) (tablica 26). U bolesnika sa shizofrenijom viši ITM bio je povezan s višim vrijednostima triglicerida ($r_{\text{Spearman}}=0,434, p<0,0001$) i nižim vrijednostima HDL-kolesterola ($r_{\text{Spearman}}=-0,357, p<0,001$).

4.7.2. Utjecaj interakcija polimorfizama gena *PPARA*/*PPARG* i prehrambenih navika na težinu simptoma shizofrenije

Rezultati analize utjecaja interakcija *PPARA* genotipa/ *PPARG* haplotipa i prehrambenih navika (faktora) na težinu simptoma shizofrenije prikazani su u tablici 27.

Korištenjem metode općeg linearnog modela potvrđen je statistički značajan utjecaj ispitivanih interakcija na težinu simptoma shizofrenije, konkretnije, na vrijednosti zbroja pozitivnih i općih simptoma PANSS ljestvice te na ukupan zbroj simptoma PANSS-a, dok na zbroj negativnih simptoma te ocjenske ljestvice, istražene interakcije, pokazalo se, nemaju učinka.

Tablica 27. Analiza utjecaja interakcija *PPAR* genotipa/ haplotipa s prehrabnim navikama na težinu simptoma shizofrenije ^a

	model	prediktori	df	R ² _{adj.}	F	P	η ²	veličina učinka
PANSS pozitivni simptomi, zbroj	H x F ₁₋₄		-	0,057	1,234	nz	-	
		spol	1		6,209	0,015	0,082	srednji
		terapija	2		3,577	0,033	0,094	srednji
	G x F ₁₋₄			0,113	1,497	nz	-	
		G x F3 terapija	2 2		3,355 3,350	0,040 0,041	0,088 0,088	srednji srednji
PANSS negativni simptomi, zbroj	H x F ₁₋₄		-	0,080	1,340	nz	-	
	G x F ₁₋₄		-	0,104	1,453	nz	-	
		F2	2		3,754	0,028	0,098	srednji
PANSS opći simptomi, zbroj	H x F ₁₋₄		-	0,187	1,892	0,021	-	
		spol	1		12,732	0,0006	0,156	velik
		H x F2	2		5,740	0,005	0,142	velik
		F4	2		3,457	0,037	0,091	srednji
	G x F ₁₋₄		-	0,119	1,527	nz	-	
	spol	1		9,130	0,003	0,117	srednji	
PANSS ukupni zbroj simptoma	H x F ₁₋₄		-	0,166	1,770	0,034	-	
		spol	1		9,970	0,002	0,126	srednji
		H x F2	2		4,116	0,020	0,106	srednji
		terapija	2		3,379	0,040	0,089	srednji
	G x F ₁₋₄		-	0,098	1,441	nz	-	

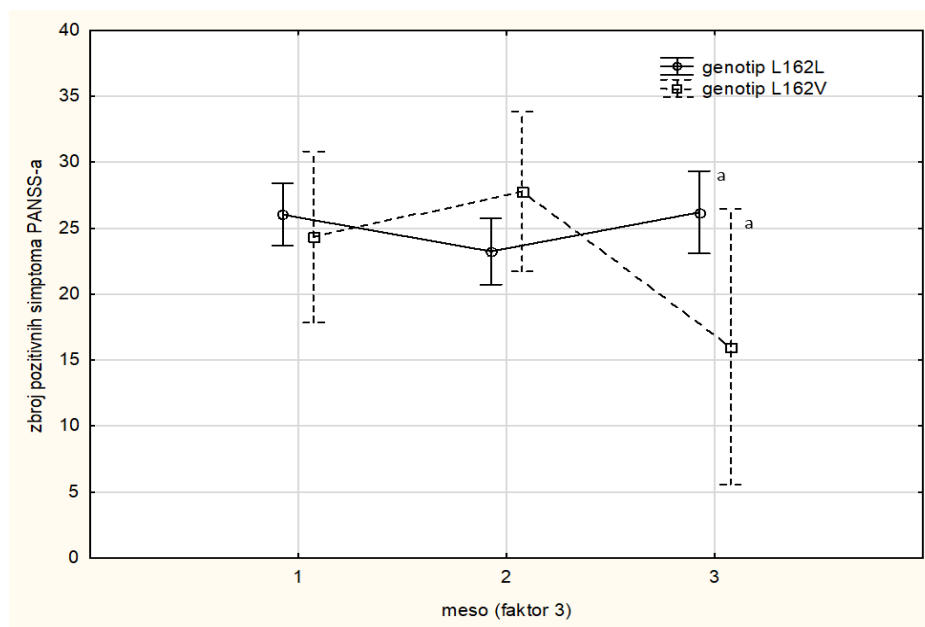
^a GLM analiza; PANSS (od engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*)=Ljestvica težine pozitivnih i negativnih simptoma;

H (haplotip): *PPARG* haplotip SNP1-G+ i/ili SNP2-T+ uključuje nosioce *minor* alela jednog ili oba polimorfizma; *PPARG* haplotip SNP1-CC/SNP2-CC uključuje homozigote za *major C* alel obaju lokusa;

G (genotip): *PPARA* genotip SNP3-L162V uključuje nosioce *minor (I62V)* alela; *PPARA* genotip SNP-3-L162L uključuje homozigote za *major (L162)* alel;

nz= nije značajno (p>0,05); x= oznaka interakcije; F= prehrabni faktor; F1 – zdrava prehrana; F2- nezdrava prehrana; F3- meso; F4 – riba; terapija= vrsta psihofarmaka

Na vrijednost zbroja pozitivnih simptoma na PANSS-u, srednje velikim učinkom, utječe interakcija *PPARA* genotipa i učestalosti konzumacije namirnica prehrambenog faktora 3 (crveno i bijelo meso; interakcija $G \times F3$) (tablica 27, slika 19).



Slika 19. Utjecaj interakcije $G \times F3$ na težinu pozitivnih simptoma PANSS ljestvice

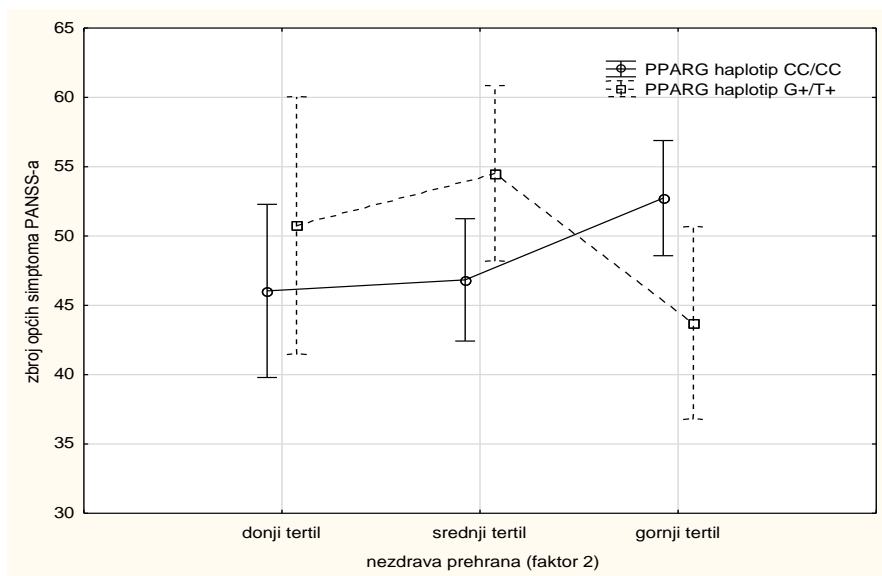
^a Mann-Whitneyev U test (gornji tercil): $U=5,000$, $p=0,021$, $\eta^2=0,23$ (velik učinak);

PANSS – Ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma; donji tercil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tercil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tercil – česta konzumacija namirnica;

PPARA genotip L162V uključuje nosioce *minor* (162V) alela; *PPARA* genotip L162L uključuje homozigote za *major* (L162) alel

Post hoc analiza pokazala je da se vrijednosti zbroja pozitivnih simptoma PANSS-a, prema *PPARA* genotipu, značajno razlikuju isključivo u gornjem tertilu, odnosno, u podskupini ispitanika koji meso konzumiraju često, uz velik učinak (slika 19). U toj podskupini ispitanika nosioci *minor* alela (genotip L162V) pokazuju znatno niže vrijednosti zbroja simptoma ove podljestvice PANSS-a u usporedbi sa homozigotima L162L. Međutim, ukoliko iz GLM analize isključimo kovarijable, gubi se i statistička značajnost interakcije $G \times F3$ na vrijednosti zbroja pozitivnih simptoma ($p>0,05$) (nije prikazano).

U GLM analizi, vrijednosti zbroja općih i zbroja ukupnih simptoma PANSS ljestvice značajno određuje interakcija *PPARG* haplotipa i prehrambenih navika bolesnika za namirnice faktora 2 (nezdrava prehrana; interakcija $H \times F2$). Navedena interakcija značajno, velikim učinkom utječe na vrijednosti zbroja općih simptoma, a srednje velikim učinkom na vrijednosti ukupnog zbroja simptoma PANSS ljestvice (tablica 27); obrazac utjecaja te interakcije na vrijednost zbroja općih simptoma te ukupnog zbroja simptoma PANSS-a ilustriraju slike 20 i 21.

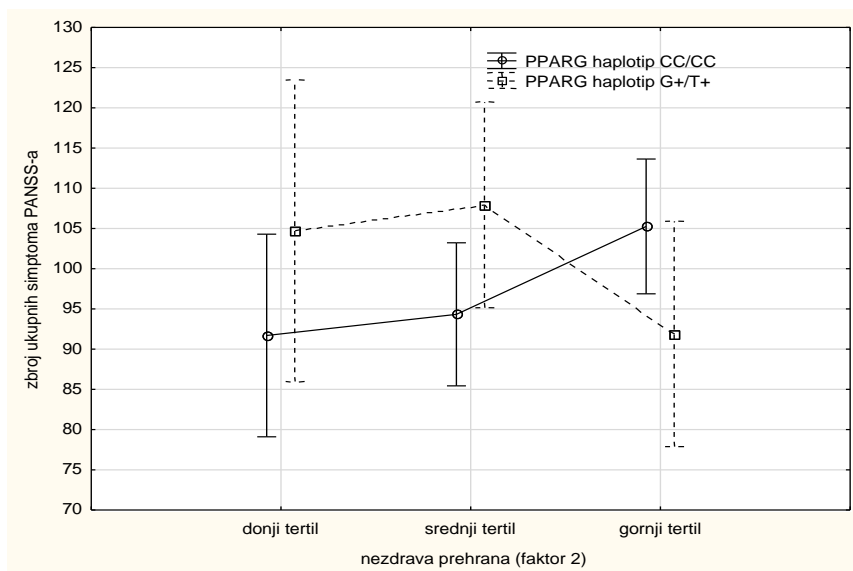


Slika 20. Utjecaj interakcije $H \times F2$ na težinu općih simptoma PANSS ljestvice ^{a,b}

^a Mann-Whitneyev U test (nema razlike između haplotipova u donjem, srednjem i gornjem tertilu): $p > 0,05$

^b Kruskal-Wallisov test: *PPARG* haplotip CC/CC ($H(2, N=69)=5,064, p=0,079$ („trend“), $\eta^2=0,061$ -mali učinak); *PPARG* haplotip G+/T+ ($H(2, N=25)=0,189, p=0,909$ – nema učinka);

PPARG haplotip G+/T+ - uključuje nosioce *minor* alela jednog ili oba polimorfizma (SNP1 i SNP2); *PPARG* haplotip CC/CC – uključuje homozigote za *major* (C) alel oba polimorfizma (SNP1 i SNP2); PANSS – Ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma; donji tertil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tertil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tertil – česta konzumacija namirnica



Slika 21. Utjecaj interakcije $H \times F2$ na vrijednost ukupnog zbroja simptoma PANSS ljestvice ^{a,b}

^a Mann-Whitneyev U test (nema razlike između haplotipova u donjem, srednjem i gornjem tertilu): $p > 0,05$;

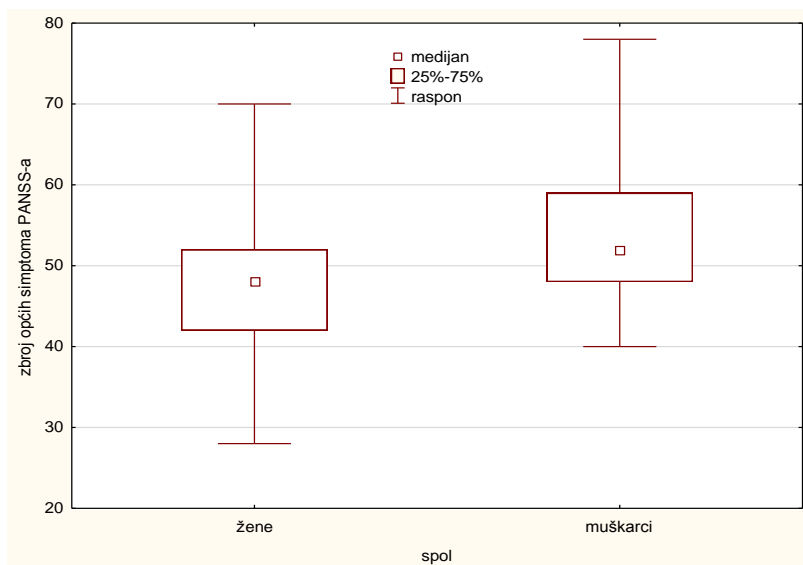
^b Kruskal-Wallisov test: *PPARG* haplotip CC/CC ($H(2, N=69)=6,474, p=0,039, \eta^2=0,082$ - srednje velik učinak); *PPARG* haplotip G+/T+ ($H(2, N=25)=0,146, p=0,929$ – nema učinka);

PPARG haplotip G+/T+ - uključuje nosioce *minor* alela jednog ili oba polimorfizma (SNP1 i SNP2); *PPARG* haplotip CC/CC – uključuje homozigote za *major* (C) alel oba polimorfizma (SNP1 i SNP2); PANSS – Ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma; donji tertil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tertil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tertil – česta konzumacija namirnica

Post hoc-analiza je pružila dodatna saznanja o utjecaju interakcije $H \times F2$ na navedene parametre težine simptoma shizofrenije. MWU test pokazao je da se *PPARG* haplotipovi (bez i s *minor* alelom/alelima) ni u jednom od tertila prehranbenog faktora 2 međusobno značajno ne razlikuju za vrijednosti zbroja općih simptoma ili ukupnog zbroja simptoma PANSS ljestvice ($p > 0,05$). Nadalje, KW testom ispitali smo, zasebno za *PPARG* haplotip s *minor* alelom/alelima (*PPARG* haplotip G+/T+) i onaj bez *minor* alela (*PPARG* haplotip CC/CC), postoji li statistički značajna razlika u vrijednostima zbroja simptoma PANSS-a između triju tertila, odnosno, ovisno o učestalosti unosa nezdrave prehrane faktora 2. U slučaju *PPARG* haplotipa CC/CC (bez *minor* alela), između tertila postoji „trend“ povećanja vrijednosti zbroja općih simptoma s malom veličina učinka ($p = 0,079$, $\eta^2 = 0,061$; slika 20) te statistički značajno povećanje vrijednosti ukupnog zbroja simptoma PANSS ljestvice uz srednje velik učinak ($p = 0,039$, $\eta^2 = 0,082$; slika 21). Konkretnije, u ispitanika s *PPARG* haplotipom CC/CC, sa porastom učestalosti konzumacije nezdrave hrane (namirnica faktora 2) vrijednosti zbroja općih simptoma i ukupnog zbroja simptoma PANSS-a rastu, dok je u onih s *PPARG minor* alelom/alelima razvidan upravo suprotan obrazac, međutim, u tom haplotipu, ni u slučaju općih, kao ni ukupnih simptoma PANSS-a, razlike između tertila nisu dostigle razinu statističke značajnosti. Učinci interakcije $H \times F2$ na te parametre težine simptoma shizofrenije, također, izostaju ukoliko se iz GLM analize izostave kovarijable ($p > 0,05$) (nije prikazano).

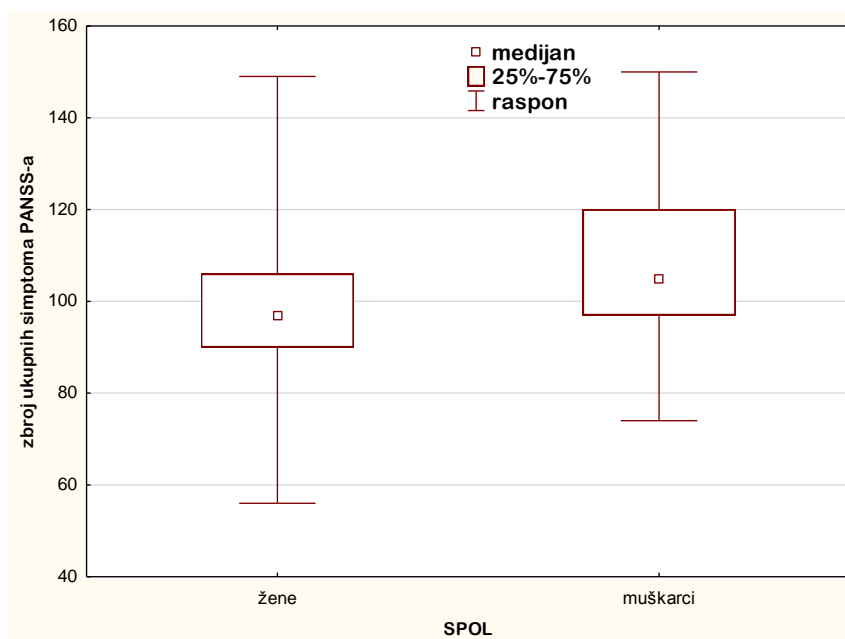
U okviru GLM analize, među prediktorima, prehranbeni faktor 2 (nezdrava prehrana) pokazao je (u modelu $G \times F_{1-4}$) statistički značajan, srednje velik utjecaj na vrijednost zbroja negativnih simptoma, dok je faktor 4 (riba) (u modelu $H \times F_{1-4}$) takav utjecaj pokazao na vrijednost zbroja općih simptoma PANSS ljestvice (tablica 27). Post hoc proveden KW test pokazao je da je utjecaj prehranbenog faktora 2 na vrijednost zbroja negativnih simptoma PANSS-a graničan [$H(2, N=94) = 5,786$; $p = 0,055$], odnosno, postoji „trend“ viših vrijednosti zbroja negativnih simptoma shizofrenije sa češćom konzumacijom nezdrave hrane; takav rezultat dobiven je i ranijom analizom (tablica 24). Glede utjecaja prehranbenog faktora 4 na težinu općih simptoma PANSS-a, KW test ne nalazi značajnu razliku u težini tih simptoma između pojedinih tertila [$H(2, N=94) = 3,473$; $p = 0,176$].

Nadalje, GLM analiza je u oba modela ($H \times F_{1-4}$ i $G \times F_{1-4}$) pokazala da parametri težine simptoma shizofrenije ovise o spolu bolesnika i o vrsti propisanih psihofarmaka; učinak ovih kovarijabli većinom je srednje veličine (tablica 27), osim u slučaju težine općih PANSS simptoma (model $H \times F_{1-4}$) u kojem je utjecaj spola velik. U oba modela GLM analize spol značajno modulira težinu pozitivnih i općih simptoma te vrijednost ukupnog zbroja simptoma PANSS ljestvice. Post hoc-analiza je potvrdila srednje velik učinak spola na težinu općih simptoma te na vrijednost ukupnog zbroja simptoma PANSS ljestvice (slike 22 i 23), dok je u slučaju pozitivnih simptoma shizofrenije utjecaj spola značajan, ali malen ($Z = -2,258$; $p = 0,023$; $\eta^2 = 0,054$; nije prikazano slikom); pritom, vrijednosti zbroja simptoma na svim PANSS podljestvicama više su u muških bolesnika.



Slika 22. Utjecaj spola na težinu općih simptoma PANSS ljestvice ^a

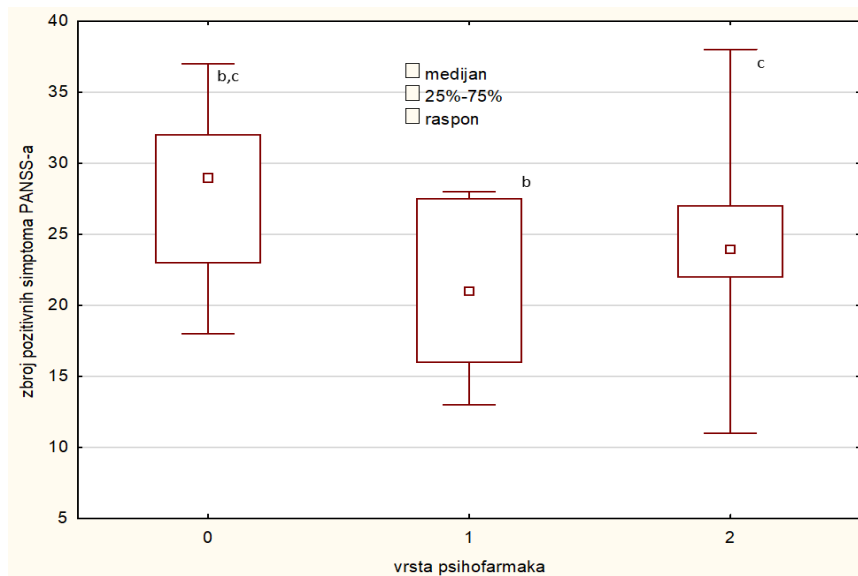
^a Mann-Whitneyev U test: $Z=-3,145$, $p=0,001$, $\eta^2=0,105$ (srednje velik učinak); PANSS – Ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma



Slika 23. Utjecaj spola na vrijednost ukupnog zbroja simptoma PANSS ljestvice ^a

^a Mann-Whitneyev U test: $Z=-2,620$, $p=0,008$, $\eta^2=0,073$ (srednje velik učinak); PANSS – Ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma

GLM analiza je, također u oba modela, pokazala da „terapija“, točnije, vrsta psihofarmaka ili pak neuzimanje terapije (zbog neadherentnosti bolesnika ili u slučaju bolesnika s prvom epizodom psihičke bolesti) u tromjesečnom periodu prije uzorkovanja krvi za potrebe analize, modulira vrijednost zbroja pozitivnih simptoma te ukupan zbroj PANSS simptoma (tablica 27). Pritom, učinci terapije na težinu ovih simptoma shizofrenije jesu srednje veličine, a što je potvrđeno post hoc analizom. Očekivano, najviše vrijednosti medijana zbroja pozitivnih simptoma i ukupnog zbroja simptoma PANSS ljestvice utvrđeni su u podskupini ispitanika koji nisu uzimali psihofarmake („terapija 0“), a najniže su vrijednosti ovih zbrojeva u podskupini onih koji su uzimali psihofarmake koji nemaju osobit utjecaj na metaboličke parametre („terapija 1“); u odnosu na tu podskupinu, iako ne na razini statističke značajnosti (KW test, $p > 0,05$), nešto su više vrijednosti ovih zbrojeva simptoma PANSS ljestvice opisane u podskupini koja je uzimala psihofarmake sa značajnim utjecajem na metaboličke parametre („terapija 2“) (slike 24 i 25).



Slika 24. Vrijednosti zbroja pozitivnih simptoma PANSS ljestvice s obzirom na vrstu psihofarmakoterapije ^a

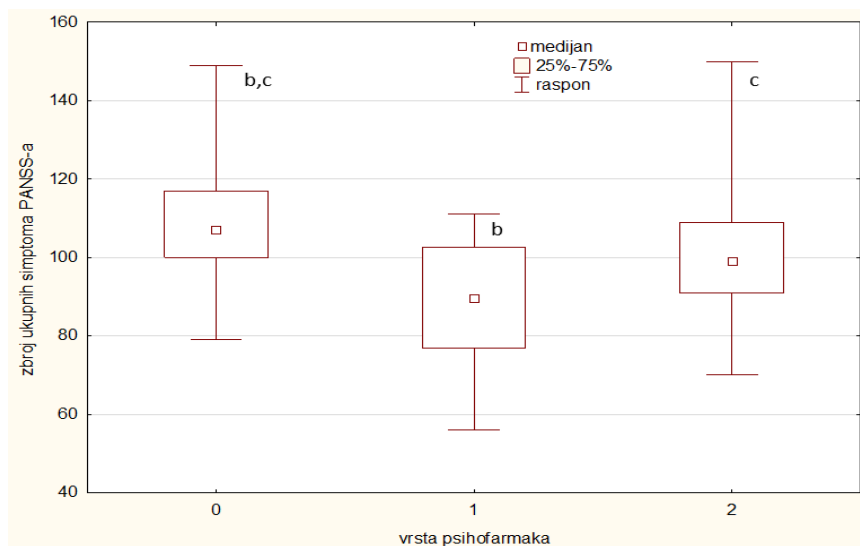
^a Kruskal-Wallisov test: $H(2, N=94)=9,206$, $p=0,010$, $\eta^2=0,089$ (srednje velik učinak)

^b $p=0,031$; ^c $p=0,034$;

vrsta psihofarmakoterapije: 0=bez terapije; 1=psihofarmaci bez značajnijeg utjecaja na metaboličke parametre;

2=psihofarmaci sa značajnim utjecajem na metaboličke parametre

PANSS – Ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma



Slika 25. Vrijednosti ukupnog zbroja simptoma PANSS ljestvice s obzirom na vrstu psihofarmakoterapije ^a

^a Kruskal-Wallisov test: $H(2, N=94)=9,099$, $p=0,011$, $\eta^2=0,088$ (srednje velik učinak)

^b $p=0,020$; ^c $p=0,059$ /“trend“/;

vrsta psihofarmakoterapije: 0=bez terapije; 1=psihofarmaci bez značajnijeg utjecaja na metaboličke parametre;

2=psihofarmaci sa značajnim utjecajem na metaboličke parametre;

PANSS – Ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma

4.7.3. Utjecaj interakcija *PPARG* haplotipa i prehrambenih navika na metaboličke parametre bolesnika s velikim depresivnim poremećajem

U tablici 28 prikazani su rezultati GLM analize interakcija *PPARG* haplotipa i prehrambenih navika na metaboličke parametre (glukoza, trigliceride, ukupni kolesterol, HDL-kolesterol i LDL-kolesterol), kao i na težinu simptoma bolesnika s velikim depresivnim poremećajem.

Kako je ranije navedeno, u skupini ispitanika s VDP-om model $G \times F_{1-4}$ (*PPARA* genotip \times prehrambeni faktori) nije bio uključen u analizu interakcija. Naime, u ovoj je skupini udio ispitanika *PPARA* genotipa L162V tek 6,8% u odnosu na 93,2% onih s *PPARA* genotipom L162L, pa je prilikom raspodjele ispitanika po tertilima četiriju prehrambenih faktora, broj ispitanika genotipa L162V u nekim tertilima bio nedostatan (niti jedan ispitanik ili tek jedan ili dva ispitanika) za statističku analizu (tablica 16).

Ipak, u modelu H, *PPARA* genotip uključen je u analizu kao jedan od prediktora jer smo uzeli u obzir mogućnost njegovog utjecaja na ishode analize.

Tablica 28. Analiza utjecaja interakcija *PPARG* haplotipa i prehrambenih navika na metaboličke parametre i težinu simptoma bolesnika sa velikim depresivnim poremećajem ^a

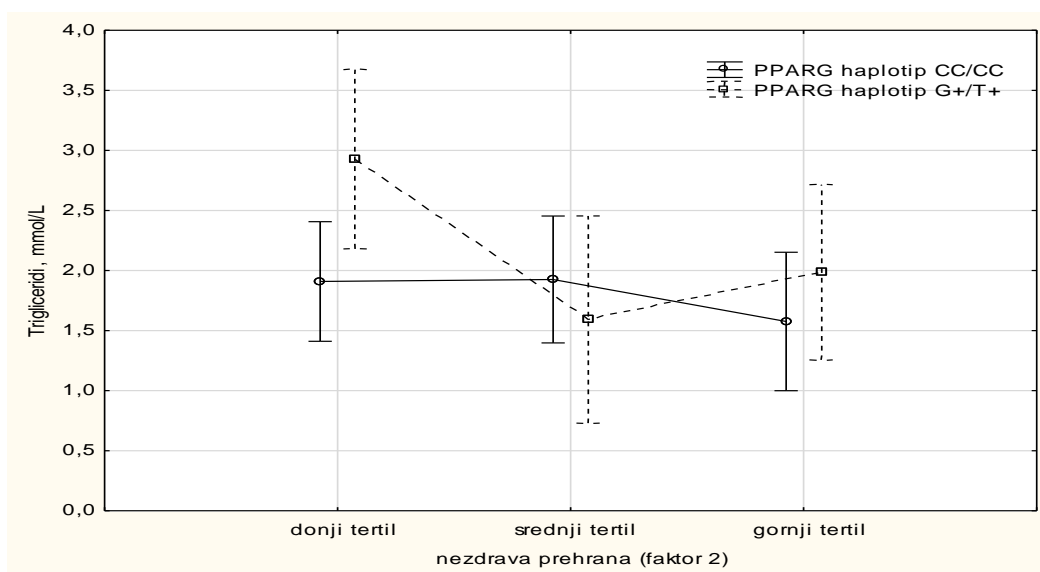
	model	prediktori	df	R ² _{adj.}	F	P	η ²	veličina učinka
glukoza, mmol/L	H x F ₁₋₄		-	0,020	1,101	nz	-	-
		ITM	1		7,416	0,008	0,075	srednji
trigliceridi, mmol/L	H x F ₁₋₄		-	0,213	2,305	0,002	-	-
		ITM	1		10,692	0,001	0,104	srednji
		F2	2		4,760	0,011	0,094	srednji
		H x F2	2		4,029	0,021	0,080	srednji
		F4	2		3,950	0,022	0,080	srednji
kolesterol ukupni, mmol/L	H x F ₁₋₄		-	0,103	1,558	nz	-	-
		haplotip	1		7,890	0,006	0,079	srednji
		H x F1	2		5,729	0,004	0,110	srednji
		F2	2		5,077	0,008	0,099	srednji
		H x F4	2		4,055	0,020	0,081	srednji
HDL-kolesterol, mmol/L	H x F ₁₋₄		-	0,217	2,326	0,002	-	-
		ITM	1		7,793	0,006	0,079	srednji
		haplotip	1		7,627	0,007	0,077	srednji
		spol	1		4,467	0,037	0,047	mali
LDL-kolesterol, mmol/L	H x F ₁₋₄		-	0,046	1,233	nz	-	-
		F2	2		5,275	0,007	0,104	srednji
		H x F1	2		3,744	0,027	0,076	srednji
HAM-D, zbroj	H x F ₁₋₄		-	0,038	1,192	nz	-	-
		H x F3	2		5,933	0,003	0,114	srednji

^a GLM analiza; H: *PPARG* haplotip SNP1-G+ i/ili SNP2-T+ uključuje nosioce *minor* alela jednog ili oba polimorfizma; *PPARG* haplotip SNP1-CC/SNP2-CC uključuje homozigote za *major* (C) alel obaju lokusa; nz= nije značajno (p>0,05); x= oznaka interakcije; F= prehrambeni faktor; F1 – zdrava prehrana; F2- nezdrava prehrana; F3- meso; F4 – riba; ITM= indeks tjelesne mase; HAM-D - Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju

Rezultati potvrđuju da interakcije *PPARG* haplotipa i prehrambenih faktora, srednje velikim učinkom, utječu na vrijednosti triglicerida, LDL-kolesterola i ukupnog kolesterola u serumu bolesnika s VDP-om (tablica 28).

Obrazac utjecaja interakcije *PPARG* haplotipa i nezdrave prehrane (interakcija $H \times F2$) na vrijednosti triglicerida bolesnika s VDP-om prikazana je slikom 26; navedena interakcija značajna je isključivo uz kovarijable uključene u analizu.

Post hoc-analiza je pokazala da se, s obzirom na vrijednosti triglicerida, *PPARG* haplotipovi značajno razlikuju samo u srednjem tertilu, dok u donjem i gornjem tertilu nema statistički značajne razlike. Konkretnije, u skupini ispitanika koji nezdrave namirnice unose umjereno često (svrstani u srednjem tertilu), oni s *minor* alelom/alelima polimorfizama gena *PPARG* imaju niže vrijednosti triglicerida. KW test, niti za jedan od *PPARG* haplotipova, ne nalazi značajne razlike u vrijednostima triglicerida između tri tertila ($p > 0,05$).



Slika 26. Utjecaj interakcije $H \times F2$ na vrijednosti triglicerida bolesnika s velikim depresivnim poremećajem^{a,b}

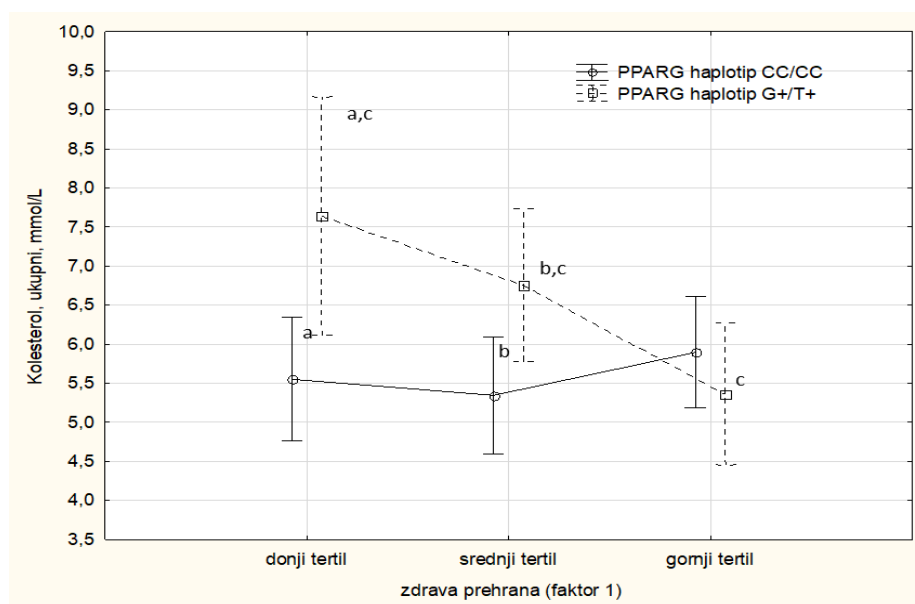
^a Mann-Whitneyev U test (srednji tertil): $Z = -2,044$, $p = 0,038$, $\eta^2 = 0,098$ (srednji učinak)

^b Kruskal-Wallisov test (*PPARG* haplotip G+/T+, *PPARG* haplotip CC/CC): $p > 0,05$

PPARG haplotip G+/T+ - uključuje nosioce *minor* alela jednog ili oba polimorfizma (SNP1 i SNP2); *PPARG* haplotip CC/CC – uključuje homozigote za *major* (C) alel oba polimorfizma (SNP1 i SNP2); donji tertil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tertil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tertil – česta konzumacija namirnica

GLM analiza izdvojila je dvije interakcije koje značajno opisuju vrijednosti ukupnog kolesterola bolesnika sa dijagnozom VDP-a: interakcije $H \times F1$ (zdrava prehrana) i $H \times F4$ (riba) (tablica 28); obrasci ovih dviju interakcija prikazani su slikama 27 i 28. Post hoc analiza i usporedba dviju interakcija pokazala je njihov vrlo sličan obrazac.

Interakcija $H \times F1$ pokazala je značajne razlike u vrijednostima ukupnog kolesterola između *PPARG* haplotipova u donjem i srednjem tertilu odnosno među ispitanicima koji zdravu prehranu (namirnice faktora 1) konzumiraju rijetko i umjereno često (slika 27). U uvjetima rijetkog i umjereno čestog unosa zdravih namirnica, nosioci *minor* alela polimorfizama gena *PPARG* imaju značajno više vrijednosti ukupnog kolesterola od onih bez *minor* alela, s medijanom vrijednosti znatno višim od referentne vrijednosti tog parametra (5,0 mmol/l). S većom učestalošću konzumacije namirnica faktora 1 u nosilaca *minor* alela polimorfizama gena *PPARG* vrijednosti ukupnog kolesterola padaju. Nadalje, KW testom ispitali smo, zasebno za svaki *PPARG* haplotip, postoji li značajna razlika u vrijednostima ukupnog kolesterola ovisno o učestalosti unosa namirnica zdrave prehrane: u slučaju *PPARG* haplotipa G+/T+ (u nositelja *minor* alela) razlike u vrijednostima ukupnog kolesterola između tertila su granično značajne ($p=0,052$), dok za *PPARG* haplotip CC/CC (bez *minor* alela) nema značajne razlike između tertila ($p>0,05$).



Slika 27. Utjecaj interakcije $H \times F1$ na vrijednosti ukupnog kolesterola bolesnika s velikim depresivnim poremećajem

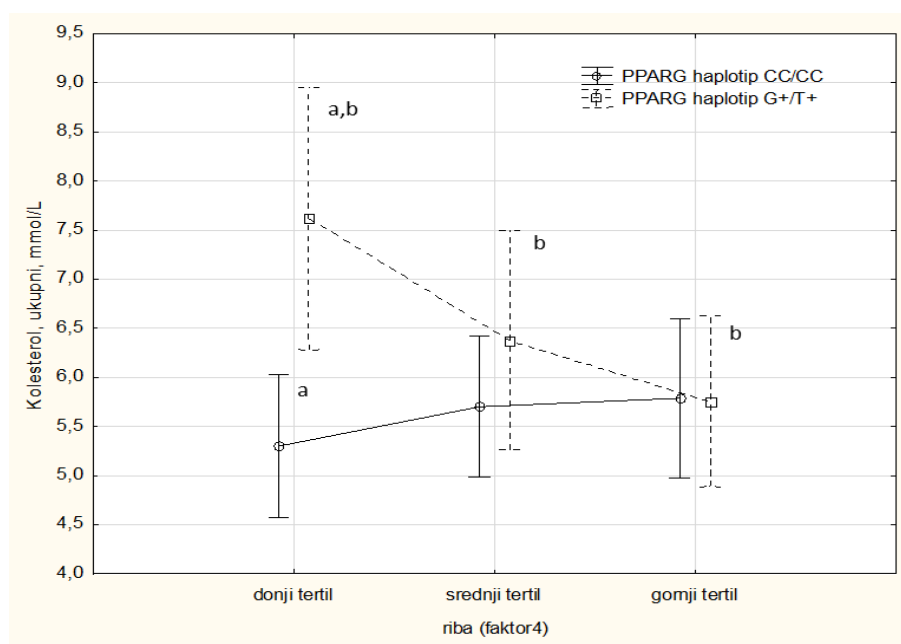
^aMann-Whitneyev U test (donji tertil): $Z=-2,543$, $p=0,007$, $\eta^2=0,228$ (velik učinak);

^bMann-Whitneyev U test (srednji tertil): $Z=-2,343$, $p=0,018$, $\eta^2=0,135$ (srednje velik učinak);

^cKruskal-Wallisov test, *PPARG* haplotip G+/T+: $H(2, N=33)=5,902$, $p=0,052$; *PPARG* haplotip CC/CC: $p>0,05$; *PPARG* haplotip G+/T+ - uključuje nosioce *minor* alela jednog ili oba polimorfizma (SNP1 i SNP2); *PPARG* haplotip CC/CC – uključuje homozigote za *major* (C) alel oba polimorfizma (SNP1 i SNP2);

donji tertil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tertil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tertil – česta konzumacija namirnica

Post hoc-analiza interakcije $H \times F4$ (riba) (prikazane na slici 28) pokazuje da se *PPARG* haplotipovi značajno razlikuju u vrijednostima ukupnog kolesterola u donjem tertilu odnosno u skupini ispitanika koji rijetko konzumiraju ribu, ali ne i u ostalim tertilima; i ovdje (kao u slučaju prethodno opisane interakcije $H \times F1$) nositelji *minor* alela (*PPARG* haplotip G+/T+) imaju znatno više vrijednosti ukupnog kolesterola od onih bez *minor* alela (odnosno, s *PPARG* haplotipom CC/CC). Kao i u slučaju prethodne interakcije, s češćim unosom ribe u nositelja *minor* alela zamjetan je „trend“ pada vrijednosti ukupnog kolesterola (KW, $p=0,084$), što nije slučaj u onih s *PPARG* haplotipom CC/CC.



Slika 28. Utjecaj interakcije $H \times F4$ na vrijednosti ukupnog kolesterola u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem

^a Mann-Whitneyev U test (donji tertil): $Z=-2,555$, $p=0,008$, $\eta^2=0,195$ (velik učinak)

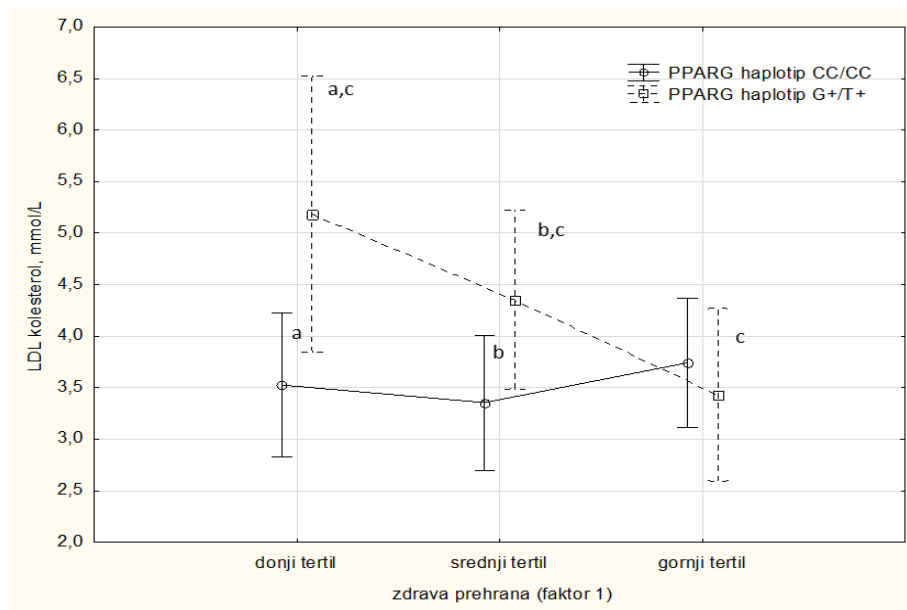
^b Kruskal-Wallisov test, *PPARG* haplotip G+/T+: $H(2, N=33)=4,946$, $p=0,084$; *PPARG* haplotip CC/CC: $p>0,05$;

PPARG haplotip G+/T+ - uključuje nosioce *minor* alela jednog ili oba polimorfizma (SNP1 i SNP2); *PPARG* haplotip CC/CC – uključuje homozigote za *major* alel oba polimorfizma (SNP1 i SNP2);

donji tertil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tertil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tertil – česta konzumacija namirnica

Gotovo jednak obrazac interakcije $H \times F1$ (koja je modulirala i vrijednosti ukupnog kolesterola) pronašli smo vezano i za vrijednost LDL-kolesterola u bolesnika s dijagnozom VDP-a (tablica 28, slika 29). Razlika u vrijednostima LDL-kolesterola, ovisno o *PPARG* haplotipu, značajna je u donjem tertilu te granična u srednjem tertilu. Konkretnije, u oba tertila, odnosno u skupini

ispitanika koji zdrave namirnice faktora 1 unose rijetko odnosno umjereno često, nositelji *minor* alela (*PPARG* haplotip G+/T+) imaju više vrijednosti LDL-kolesterola od onih bez *minor* alela (*PPARG* haplotip CC/CC), čak znatno više i od preporučene vrijednosti LDL-kolesterola (3,0 mmol/L). I u ovom slučaju (slično kao u prethodno opisanim interakcijama koje su modulirale ukupni kolesterol, a koje su uključivale namirnice faktora 1 i 4), sa češćom konzumacijom zdravih namirnica faktora 1 prati se „trend“ snižavanja vrijednosti LDL-kolesterola u ispitanika koji su nosioci *minor* alela, dok u onih bez *minor* alela vrijednosti LDL-kolesterola značajno ne variraju.



Slika 29. Utjecaj interakcije $H \times F1$ na vrijednosti LDL-kolesterola u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem^a

^a Mann-Whitneyev U test (donji tertil): $Z=-2,284$, $p=0,019$, $\eta^2=0,184$ (veliki učinak)

^b Mann-Whitneyev U test (srednji tertil): $Z=-1,940$, $p=0,052$, $\eta^2=0,093$ (granično značajan, srednje velik učinak)

^c Kruskal-Wallisov test: *PPARG* haplotip G+/T+: $H(2, N=33)=4,965$, $p=0,084$; *PPARG* haplotip CC/CC: $p>0,05$;

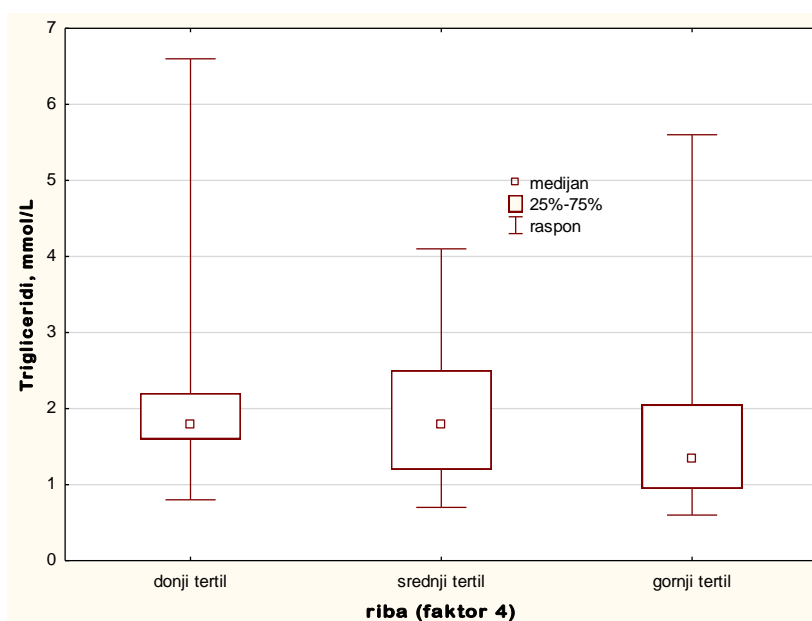
PPARG haplotip G+/T+ - uključuje nosioce *minor* alela jednog ili oba polimorfizma (SNP1 i SNP2); *PPARG* haplotip CC/CC – uključuje homozigote za *major* alel oba polimorfizma (SNP1 i SNP2);

donji tertil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tertil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tertil – česta konzumacija namirnica

Sve interakcije $H \times F_{1/4}$ koje opisuju ukupni kolesterol i LDL-kolesterol u bolesnika sa dijagnozom VDP-a izostaju ukoliko se iz GLM analize isključe kovarijable (nije prikazano).

Analiza interakcija polimorfizama gena *PPAR* i prehrambenih navika izdvojila je utjecaj nekoliko prediktora/ kovarijabli na metaboličke parametre bolesnika s VDP-om, uz srednje velik učinak prema GLM-u (tablica 28); međutim, slijedna post hoc statistička analiza neke od tih učinaka nije potvrdila. Tako, primjerice, prema GLM modelu (tablica 28), *PPARG* haplotip modulira vrijednosti ukupnog i HDL-kolesterola, međutim, provedeni MWU test nalazi da se *PPARG* haplotipovi ipak ne razlikuju značajno u vrijednostima tih parametara ($p>0,05$).

Rezultati GLM analize pokazali su, također, mogući utjecaj samih prehrambenih faktora: faktora 2 (nezdrave prehrane) na vrijednosti triglicerida, ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola, te faktora 4 (ribe) na vrijednosti triglicerida u ovoj skupini bolesnika (tablica 28). Ranije provedena statistička analiza (tablica 25) nije utvrdila značajne razlike u vrijednostima navedenih serumskih lipida između ispitanika koji nezdravu prehranu konzumiraju rijetko, umjereno često ili često ($p>0,05$), a iste rezultate (za nezdravu prehranu) dobili smo i ovdje post hoc analizom. No, ovdje je potvrđen učinak prehrambenih navika vezanih za konzumaciju ribe na vrijednost serumskih triglicerida – razlika je statistički značajna između ispitanika koji ribu konzumiraju rijetko (svrstani u donjem tertilu) i onih koji ribu jedu često (oni u gornjem tertilu) (MWU, donji/ gornji tercil, $p<0,01$), pri čemu je česta konzumacija ribe povezana s nižim vrijednostima triglicerida (slika 30).



Slika 30. Utjecaj prehrambenog faktora 4 na vrijednosti triglicerida u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem

^a Kruskal-Wallisov test: $H(2, N=117)=9,212$, $p=0,01$, $\eta^2=0,071$; $p(\text{donji/gornji tertili})=0,008$;

donji tercil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tercil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tercil – česta konzumacija namirnica

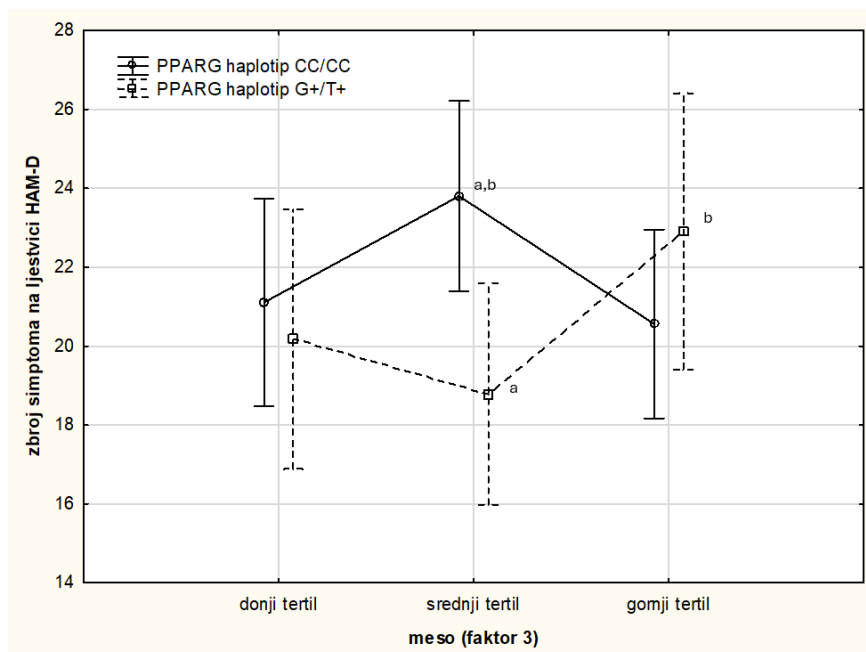
GLM analiza pokazala je i mali učinak spola, kategoričke kovarijable koja modulira vrijednosti serumskog HDL-kolesterola (tablica 28); post hoc-analiza pronašla je srednje velik učinak pri čemu žene u uzorku imaju više vrijednosti HDL-kolesterola u serumu od muških ispitanika (tablica 9).

GLM analiza interakcija pokazala je i značajan učinak ITM-a koji modulira vrijednost glukoze, triglicerida i HDL-kolesterola u serumu bolesnika s VDP-om (tablica 28). Dodatnom je analizom, korištenjem Spearmanovog koeficijenta korelacije, potvrđeno je da je korelacija ITM-a s ovim metaboličkim parametrima statistički značajna (za glukozu: $r_{\text{Spearman/ITM}}=0,353$, $p<0,0001$; za trigliceride: $r_{\text{Spearman/ITM}}=0,447$, $p<0,0001$; za HDL-kolesterol: $r_{\text{Spearman/ITM}}= -0,291$, $p<0,01$), a smjer korelacije upućuje da je veći ITM povezan s višim vrijednostima glukoze i triglicerida te nižim vrijednostima HDL-kolesterola u serumu.

4.7.4. Utjecaj interakcija *PPARG* haplotipa i prehrambenih navika na težinu simptoma velikog depresivnog poremećaja

U tablici 28 prikazani su i rezultati analize utjecaja interakcija *PPARG* haplotipa i prehrambenih faktora i na težinu simptoma VDP-a, izraženo vrijednošću zbroja simptoma HAM-D ljestvice.

U analiziranom modelu interakcije *PPARG* haplotipa i četiri prehrambena faktora, pokazalo se da jedino interakcija *PPARG* haplotipa i obrasca konzumacije namirnica faktora 3 (interakcija *H x F3* - crveno i bijelo meso) ima značajan, srednje velik učinak na težinu simptoma u bolesnika s VDP-om (slika 31). MWU test pokazao je da se *PPARG* haplotipovi razlikuju u vrijednosti zbroja simptoma HAM-D ljestvice samo u srednjem tertilu (uz velik učinak), odnosno, u ispitanika koji umjereno često konzumiraju meso; pritom, nosioci *minor* alela (*PPARG* haplotip G+/T+) imaju niži zbroj simptoma HAM-D ljestvice. Razlike u težini simptoma VDP-a između pojedinih tertila nisu izražene u slučaju *PPARG* haplotipa G+/T+. KW test, samo u slučaju *PPARG* haplotipa CC/CC, potvrđuje značajnu razliku u zbroju simptoma HAM-D ljestvice između srednjeg i gornjeg tertila (slika 31); pritom, osobe ovog haplotipa (bez *minor* alela) imaju niže vrijednosti simptoma depresije na HAM-D-u u uvjetima česte negoli umjereno česte konzumacija mesa.



Slika 31. Utjecaj interakcije $H \times F3$ na težinu simptoma velikog depresivnog poremećaja /vrijednost zbroja simptoma HAM-D ljestvice/

^a Mann-Whitneyev U test (srednji tertil): $Z=-2,988$, $p=0,002$, $\eta^2=0,241$ (veliki učinak)

^b Kruskal-Wallisov test: $PPARG$ haplotip CC/CC: $H(2, N=84)=6,413$; $p=0,04$; $\eta^2=0,101$ (srednji učinak), (razlika srednji/gornji tertil, $p<0,05$);

donji tertil – rijetka konzumacija namirnica, srednji tertil – umjereno česta konzumacija namirnica, gornji tertil – česta konzumacija namirnica

Kada se iz izračuna isključe kovarijable, utjecaj ove interakcije ostaje, uz podjednaku veličinu učinka ($\eta^2=0,103$) (nije prikazano). Ostali kategorički prediktori/ kovarijable u GLM analizi nemaju učinak na težinu simptoma VDP-a.

5. RASPRAVA

5.1. Učestalosti genotipova i alela polimorfizama gena *PPARA* i *PPARG*

Jedan od specifičnih ciljeva ovog istraživanja bio je provesti genetičku analizu te utvrditi učestalosti alela i genotipova za tri genska polimorfizma sustava *PPAR* i to: 1) polimorfizam rs1800206 gena *PPARA* (*L162V*; SNP3) (C>G) te 2) rs1801282 (*P12A*; SNP1) (C>G) i 3) rs 3856806 (*C161T /H447H*; SNP2) (C>T) u genu *PPARG* u dvije ispitivane skupine – u bolesnika sa shizofrenijom i bolesnika s VDP-om (podatci prikazani u tablici 11). U nastavku istraživanja, dvije smo skupine ispitanika usporedili s obzirom na učestalost pojavnosti *minor* alela te (mogućih) genotipova (*PPARA* genotipova i *PPARG* haplotipova) navedenih polimorfizama gena *PPARA* i *PPARG* (tablica 11).

Prema objavljenim podacima, učestalost *minor* alela SNP3 - *162V* u europskoj populaciji iznosi oko 6%, što je ujedno i najveća učestalost istog u usporedbi s pojavnošću u ostalim svjetskim populacijama; naime, učestalost *162V* alela u afričkoj populaciji je 1,5%, u latinoameričkim populacijama 3,2% do 4,9%, u „ostalim“ populacijama 5,8%, a u azijskim se populacijama ovaj alel ne nalazi [221].

Do sada provedena istraživanja polimorfizma *L162V* gena *PPARA* u bolesnika sa shizofrenijom u hrvatskoj populaciji utvrdila su da taj SNP nije povezan s podložnošću za shizofreniju. Godine 2014. objavljeni su rezultati istraživanja koje je utvrdilo da je učestalost *minor* alela ovog polimorfizma u uzorku od 203 osobe sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem iznosila 4,4%, a u uzorku 191 zdravog pripadnika kontrolne skupine 4,7%. Zaključeno je da, obzirom da u ispitanika s tim bolestima nije nađena razlika u učestalosti te genetičke varijante (odnosno alela i genotipova) u usporedbi s kontrolnom skupinom opće populacije, varijanta *L162V* gena *PPARA* nije povezana s rizikom pojave shizofrenije/ shizoafektivnog poremećaja [267]. U još jednom istraživanju koje je uključilo 267 bolesnika sa shizofrenijom hrvatske populacije, nije bilo značajnijeg odstupanja u frekvenciji alela i genotipova *L162V* polimorfizma gena *PPARA* u uzorku oboljelih u odnosu na frekvencije u općoj (europskoj) populaciji [222]. U drugoj europskoj - talijanskoj populaciji, na uzorku od 170 bolesnika sa shizofrenijom i 350 zdravih kontrola, ustanovljena je povezanost *L162V* sa shizofrenijom, no ista nije potvrđena testom statističke značajnosti [266].

Prema nama dostupnim izvorima, istraživanja učestalosti varijante *L162V* gena *PPARA* u osoba s VDP-om dosad nisu provedena ni u hrvatskoj niti drugim europskim ili svjetskim populacijama.

U našem uzorku, učestalost *minor* alela ovog polimorfog lokusa iznosi 8,5% u skupini bolesnika sa shizofrenijom te 3,4% u bolesnika s VDP-om, pri čemu raspodjela ne odstupa od Hardy-Weinbergove ravnoteže. Iako je razlika učestalosti *minor* alela između dviju skupina ispitanika s različitim psihičkim bolestima statistički značajna ($\chi^2=5,362$, $p=0,021$ / $p<0,05$ /), smatramo da je taj rezultat slučajan, odnosno, odraz manje veličine uzorka i posljedično slabije statističke snage studije

[318]. Ovaj zaključak mogu potkrijepiti i dva prethodno navedena istraživanja, provedena na većem broju osoba oboljelih od shizofrenije iste populacije, a koja nisu našla razliku u učestalosti *minor* alela *L162V* polimorfizma između skupina bolesnika sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem i zdravih osoba [222, 267]; za naglasiti je da su, u odnosu na naš rezultat, ova istraživanja utvrdila učestalost *minor* alela bližu onoj u europskim populacijama, a čemu je, vjerujemo, pridonio veći uzorak.

Što se tiče polimorfizama gena *PPARG*, učestalosti *minor* alela polimorfizma SNP1(*P12A*) - *12A* i *minor* alela polimorfizma SNP2 (*C161T*) - *161T* nisu se značajno razlikovale ($p > 0,05$) između skupina bolesnika sa shizofrenijom i onih s VDP-om (tablica 11).

Promatrano za polimorfizam *P12A*, u našem su uzorku, učestalosti *minor* *12A* alela gotovo jednake u obje ispitivane skupine – konkretno, 12,8% u bolesnika sa shizofrenijom te 12,0% u bolesnika s VDP-om (tablica 11), a što je podudarno s podatkom o učestalosti od oko 11,0% u europskoj populaciji [226]. Prema tome, na temelju ovog istraživanja i na ovom uzorku ispitanika, možemo izvesti zaključak da polimorfizam *P12A* u genu *PPARG* nije čimbenik podložnosti za shizofreniju niti VDP. Do sada su provedena malobrojna istraživanja o značaju polimorfizma *P12A* na skupinama ispitanika sa ovim psihičkim bolestima, a dobiveni podatci su oprečni, ovisno o populaciji na kojoj je istraživanje provedeno; tako je za oba polimorfizma gena *PPARG*, *P12A* i *C161T*, utvrđeno da su, na uzorku ispitanika iranske populacije, ti polimorfizmi povezani s rizikom za shizofreniju [268], što primjerice, u istraživanju na ispitanicima britanske populacije (koja također pripada europskoj populaciji) nije potvrđeno [269]. Oprečne rezultate nalazimo i u dva objavljena istraživanja polimorfizma *P12A* na uzorcima ispitanika s VDP-om: dok je na uzorku ispitanika kineske populacije utvrđena povezanost te genetičke varijante i depresije [278], isto nije nađeno u istraživanju provedenom na ispitanicima turske populacije [279].

U ovom istraživanju, niti u slučaju drugog polimorfizma gena *PPARG* - *C161T* – nije nađena statistički značajna razlika učestalosti *minor* *161T* alela između skupina ispitanika s različitim psihijatrijskim dijagnozama – ista iznosi 9,04% u bolesnika sa shizofrenijom te 9,0% u bolesnika s VDP-om (tablica 11), a što je tek nešto manja učestalost tog alela u odnosu na onu u europskoj populaciji koja iznosi oko 12,0% [229]. Osim prethodno navedenih rezultata istraživanja provedenih na iranskom i britanskom uzorku ispitanika oboljelih od shizofrenije [268, 269], pretragom dostupnih izvora nismo našli drugih istraživanja polimorfizma *C161T* na skupinama bolesnika sa shizofrenijom ostalih svjetskih populacija, pa tako ni hrvatske; također, nema niti istraživanja povezanosti ovog polimorfizma s VDP-om. Međutim, oslonimo li se na rezultate jedinog istraživanja provedenog na uzorku (jedne) europske populacije – one britanske, a koji upućuju da ovaj polimorfizam nije čimbenik rizika za nastanak shizofrenije [269], te uzevši u obzir rezultate našeg istraživanja prema kojima je učestalost *minor* alela *161T* jednaka u bolesnika sa shizofrenijom i onih s VDP-om,

smatramo da nema osnove za zaključak da bi u hrvatskoj populaciji, kao jednoj od europskih populacija, ova polimorfna varijanta bila povezana s rizikom za shizofreniju niti VDP.

Nadalje, u genetičkom dijelu istraživanja analizirali smo i distribuciju *PPARG* haplotipova i *PPARA* genotipova (tablica 2). Dva polimorfizma gena *PPARG* - *P12A* ("SNP1") i *C161T* ("SNP2") – analizirana su kao (*PPARG*) haplotip, te su, stoga, analizirana četiri moguća *PPARG* haplotipa koji su grupirani u dvije skupine: (1) nosioci ili homozigoti za *minor* alel obaju polimorfnih lokusa (SNP1-G+/SNP2-T+), nosioci ili homozigoti za *minor* (*G* /kod *P12A*/ odnosno *T* /kod *C161T*/) alel jednog i homozigoti za *major* (*C*) alel drugog polimorfnog lokusa (SNP1-G+/SNP2-CC/, SNP1-CC/SNP2-T+) – te (2) haplotip bez *minor* alela, odnosno, homozigoti za *major* alele obaju *PPARG* polimorfnih lokusa (SNP1-CC/SNP2-CC). U slučaju *PPARA* genotipova, analizirana su dva moguća genotipa: (1) nosioci *minor* (*I62V*) alela (SNP3-L162V) i (2) homozigoti za *major* (*L162*) alel (SNP3-L162L).

Analiza je pokazala da se skupina bolesnika sa shizofrenijom statistički značajno razlikuje od skupine bolesnika s VDP-om s obzirom na raspodjelu, odnosno, učestalost *PPARA* genotipova ($\chi^2=5,362$, $p<0,05$), dok za *PPARG* haplotipove nije pronađena statistički značajna razlika ($p>0,05$). Međutim, s obzirom na relativno mali broj ispitanika našeg uzorka, iz čega proizlazi i manja statistička snaga istraživanja, zaključujemo da su opažene razlike u učestalostima *PPARA* genotipova između dvije ispitivane skupine vjerojatno slučajne. Učestalosti genotipova *PPARA* ne odstupaju od Hardy-Weinbergove ravnoteže niti u skupini sa shizofrenijom, niti u skupini sa VDP-om; također, ne odstupaju značajno od očekivanih vrijednosti u europskoj populaciji ($p>0,05$).

Uzevši u obzir prethodno navedeno, uz činjenicu da slična istraživanja polimorfizama gena *PPARA* i *PPARG* u osoba sa shizofrenijom ili VDP-om hrvatske populacije ranije nisu provedena, možemo reći da se u ovom slučaju radi o pilot istraživanju.

Na kraju, možemo zaključiti da je istraživanjem potvrđena naša hipoteza da ispitivana genetička obilježja – učestalosti alela i genotipova/haplotipova analiziranih polimorfizama gena *PPARA* i *PPARG* nisu rizični čimbenici za nastanak dviju bolesti.

5.2. Usporedba prehrambenih navika bolesnika

Usporedba prehrambenih navika bolesnika sa shizofrenijom i bolesnika s VDP-om bilo je jedan od temeljnih ciljeva istraživanja, a dobiveni podatci omogućili su slijedno istraživanje interakcija genetičkih i čimbenika prehrane u bolesnika.

Zasebno za skupinu ispitanika sa shizofrenijom i skupinu ispitanika s VDP-om, analizirali smo učestalost konzumacije namirnica grupiranih u četiri prehrambena faktora (tablice 13 i 14), a potom i uspoređivali prehrambene navike bolesnika dviju skupina za svaki od faktora (slike 4-7).

Rezultati našeg istraživanja potvrdili su loše prehrambene navike u obje ispitivane skupine (tablice 13 i 14). Promatrajući ukupan uzorak ispitanika, čak 60 do oko 70% bolesnika raspoređeno je u donjim i srednjim tercilima prehrambenih faktora 1, 3 i 4, što znači da većina bolesnika nedovoljno često - tek jednom tjedno ili čak rjeđe - konzumira zdrave i za organizam višestruko nužne prehrambene namirnice poput voća, povrća, maslinovog ulja i orašastih plodova te mesa i ribe. S druge strane, gotovo 60% bolesnika s VDP-om i čak 83% oboljelih od shizofrenije raspoređeno je u srednjem i gornjem tercilu prehrambenog faktora 2, dakle, nezdrave namirnice (grickalice te zaslađena i gazirana bezalkoholna pića) unose najmanje jednom tjedno ili čak redovito, pa i svakodnevno. U odnosu na bolesnike s VDP-om, oboljeli od shizofrenije (ili shizoafektivnog poremećaja) pokazuju i lošiji obrazac prehrambenih navika, a obzirom da je u donjim tercilima svih prehrambenih faktora koji uključuju zdrave namirnice (faktori 1, 3 i 4) raspoređen najveći udio (oko 40%) tih bolesnika, a isto je slučaj i u gornjem tercilu nezdrave prehrane odnosno prehrambenog faktora 2 u kojem je preko polovine bolesnika.

Temeljem podataka, bolesnici sa shizofrenijom i bolesnici s VDP-om pokazuju različite obrasce prehrambenih navika - usporedbom raspodjele dviju skupina bolesnika unutar četiri prehrambena faktora, utvrđena je statistički značajna razlika za faktor 1 („zdrava prehrana“) ($\chi^2 = 7,478$ /df=2/, $p=0,024$, $\eta^2=0,035$ – mala veličina učinka) (slika 4), faktor 3 (meso) ($\chi^2=6,894$ /df=2/, $p=0,032$, $\eta^2=0,030$ – mala veličina učinka) (slika 6) te faktor 2 („nezdrava prehrana“), za koji je utvrđena i najveća značajnost razlike među skupinama ($\chi^2 = 24,095$ /df=2/, $p=0,00001$, $\eta^2=0,114$ – srednja veličina učinka) (slika 5) – naime, čak 83% oboljelih od shizofrenije umjereno često ili redovito konzumira namirnice „nezdrave prehrane“, dok to čini 58,1% bolesnika s VDP-om. Dvije se skupine bolesnika statistički značajno ne razlikuju u navikama unosa ribe, odnosno, namirnica prehrambenog faktora 4 ($p>0,05$) (slika 7). Ovaj rezultat pripisujemo činjenici da bolesnici obje skupine vrlo slabo konzumiraju ribu - naime, manje od 5% bolesnika konzumira bijelu ribu jednom tjedno ili češće, dok plavu ribu toliko često ne konzumira niti jedan bolesnik (nije prikazano) [319].

Pretražujući dostupne izvore, naišli smo na samo jedno recentno istraživanje koje je za cilj imalo usporediti prehrambene navike bolesnika sa depresivnim i psihotičnim poremećajima (uključujući shizofreniju i shizoafektivni poremećaj). Istraživanje je provedeno na uzorku multietničke azijske populacije Singapura, a rezultati upućuju da skupine osoba s različitim psihičkim bolestima nemaju značajno različite prehrambene navike, te da bi neki od sociodemografskih čimbenika, a ne dijagnoza

psihičke bolesti, mogli utjecati na kvalitetu njihove prehrane. Zdravije su prehrabene navike opažene u bolesnica, onih starije dobi, nepušača te nezaposlenih [320].

Nedostatak sličnih istraživanja potaknuo nas je da provedemo analizu i usporedbu prehrabnenih navika bolesnika sa shizofrenijom i onih s VDP-om. Kako su, uz prethodno navedeno istraživanje [320], i neka ranija istraživanja ustanovila da su određene osobitosti prehrabnenih navika osoba sa psihičkim bolestima ovisne o spolu [116, 321], istražili smo da li (i) u našem uzorku, u ispitivanim skupinama, postoje određene razlike u prehrabnenim navikama među spolovima; stoga smo, zasebno za svaki od prehrabnenih faktora, usporedili prehrabnene navike muškaraca i žena s dijagnozom shizofrenije (tablica 13), a isto smo učinili i u skupini ispitanika s VDP-om (tablica 14). Rezultati te usporedbe ukazuju da se muškarci i žene sa shizofrenijom, kao ni muškarci i žene s VDP-om, statistički značajno ne razlikuju u prehrabnenim navikama (za sva četiri prehrabnena faktora $p>0,05$). Nadalje, uspoređivali smo prehrabnene navike između muškaraca oboljelih od shizofrenije i muškaraca s VDP-om, zasebno za svaki od prehrabnenih faktora, pri čemu nismo utvrdili statistički značajne razlike u učestalosti konzumacije namirnica prehrabnenih faktora među ispitanicima muškog spola dvije ispitivane skupine ($p>0,05$) (slike 8-11). Međutim, prehrabnene navike žena sa shizofrenijom i žena s VDP-om značajno se razlikuju za prehrabneni faktor 1 („zdrava prehrana“) ($\chi^2=6,381$, $p=0,41$, $\eta^2=0,040$) (slika 12), faktor 2 („nezdrava prehrana“) ($\chi^2=14,773$, $p=0,0006$, $\eta^2=0,100$) (slika 13) i faktor 4 (riba) ($\chi^2=6,428$, $p=0,040$, $\eta^2=0,040$) (slika 15), a razlika između ispitanica dviju skupina najveća je u odnosu na konzumaciju namirnica „nezdrave prehrane“ ($p<0,001$); pritom, veći udio žena s VDP-om umjereno često/ često unosi namirnice prehrabnenih faktora 1 i 4, točnije, 74,7% i 70,5% u odnosu na 54,7% i 50,9% bolesnica sa shizofrenijom, dok je u slučaju unosa nezdravih namirnica (prehrabnenog faktora 2) znatno veći udio žena oboljelih od shizofrenije koje iste konzumiraju umjereno često/ često, odnosno, 79,3% u odnosu na 55,8% žena s VDP-om. Zaključno, naše istraživanje rezultiralo je različitim ishodom u odnosu na prethodna istraživanja: prehrabnene navike u dvjema psihičkim bolestima nisu specifične za spol, već su specifične za psihičku bolest čemu u većoj mjeri pridonose prehrabnene navike bolesnica, u odnosu na bolesnike.

Niz istraživanja upućuje da su, u usporedbi s općom populacijom, osobe oboljele od (težih) psihičkih bolesti sklonije nezdravim prehrabnenim navikama koje se preklapaju s obilježjima moderne, zapadnjačke prehrane – ista je karakterizirana prekomjernim kalorijskim unosom, unosom soli i (rafiniranih) šećera te nezdravih masti, uz nedostatan unos korisnih prehrabnenih vlakana i zdravih masti [49, 85, 86].

Prema dostupnim izvorima, oboljeli od shizofrenije prehranom unose mnogo manju količinu nezasićenih FA (MUFA i PUFA), manje vitamina i minerala te prehrabnenih vlakana, a istovremeno unose više zasićenih masti, soli i općenito više kalorija u odnosu na pripadnike opće populacije. Bolesnici s dominantnim negativnim simptomima shizofrenije, zbog nedostatka motivacije, volje i interesa, skloniji su posezati za lako dostupnom, a obično i manje zdravom hranom poput „brze“ („fast-food“) hrane, različitih (slanih i slatkih) grickalica ili pekarskih proizvoda. Nadalje, među

oboljelima, pušači, u odnosu na nepušače, pokazuju lošije prehrambene navike, te konzumiraju više alkohola, kofeina, soli i zasićenih masti, a manje porcija voća i povrća [64, 86, 116]. Dokazana je poveznica pušenja i nezdravih prehrambenih navika, što se tumači snažnom žudnjom za masnom i „brzom“ hranom te slatkijima u pušača [322] – ovaj nalaz ne možemo dovesti u vezu s našim istraživanjem jer nismo analizirali korelaciju pušenja i prehrambenih navika bolesnika. Osim navedenih, općenitih zaključaka o prehrambenim navikama oboljelih od shizofrenije, samo je jedno nedavno istraživanje, na uzorku od 237 ispitanika japanske populacije, izdvojilo vrlo specifičan obrazac prehrane u kojoj dominiraju kruh, riža te različiti slatkiši, a koji prevladava u bolesnika sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem [316].

Objavljeni podatci o prehrambenim navikama osoba s VDP-om ukazuju da oboljele osobe konzumiraju manje voća i povrća [323], a također je dokazano da je depresivno raspoloženje povezano s manjim unosom ribe [324] - ovi su nalazi podudarni s rezultatima našeg istraživanja (slike 4 i 7) u kojem preko 60% bolesnika s VDP-om tek jednom tjedno ili čak rjeđe konzumira navedene namirnice. S druge strane, osobe s depresijom sklonije su većem unosu (rafiniranih) ugljikohidrata (šećera) i masti. I istraživanja na životinjskim modelima, kao i ona na ljudima, sugeriraju da depresija inducira žudnju za slatkom hranom [325] te povećan unos slatkiša [117]; bolesnici sa sezonskim afektivnim poremećajem u zimskim mjesecima pokazuju preferenciju za hranom bogatom šećerima [326]. U istraživanju štetnih navika u depresivnih (i anksioznih) kardijalnih bolesnika, ispitanici s depresijom, u odnosu na one koji nisu depresivni, konzumirali su više masnoća u hrani, uz više stope pušenja i manje tjelesne aktivnosti [118]. U literaturi se uz pojam depresije i izbora prehrambenih namirnica često nailazi na pojam „hrane za utjehu“ (engl. „comfort food“). Obično se radi o vrsti hrane koja ima određene pozitivne emocionalne, često nostalgичne konotacije, hrani koja podsjeća na određeni period života (djetinjstvo) ili voljene osobe, pa stoga konzumacija takve hrane pruža određenu emocionalnu utjehu i osjećaj ugone. Pregledni rad iz 2017. godine, prema podatcima ankete provedene na uzorku više od 1000 ispitanika sjeverno-američke populacije, donosi vrste hrane koje su ispitanici naveli kao izbor „hrane za utjehu“ (redom): krumpirov čips, sladoled, keksi, tijesto (pizza, pekarski proizvodi) i tjestenina, burgeri - razvidno je da se radi o „brzoj hrani“, hrani s visokim kalorijskim sadržajem, visokim sadržajem šećera, soli, zasićenih masti i transmasnih kiselina [327]. Dokazano je da već i samo gledanje fotografija ili crtanje „hrane za utjehu“ pozitivno utječe na raspoloženje, a taj je učinak bio i veći u osoba s kliničkim simptomima depresije [328]. Osobito je u žena prisutan obrazac konzumacije „hrane za utjehu“ u stanjima negativnih emocija (depresivnosti, usamljenosti, krivnje), dok je u muškaraca konzumacija te hrane potaknuta pozitivnim emocionalnim stanjima (hrana kao nagrada). Dok hrana s nižim kalorijskim sadržajem inducira pozitivne emocije, hrana bogata šećerom i masnoćama učinkovitije ublažava negativne emocije, iako, napose kod žena, nerijetko inducira i osjećaj krivnje [329]. U depresivnih bolesnica srednje dobi opažen je povećan unos „brze hrane“ (engl. „fast-food“), a što je bilo osobito izraženo u pripadnica crne rase i pretelih žena (s $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) [321].

U podlozi nezdravih prehrambenih navika bolesnika sa shizofrenijom, odnosno, depresijom mnogo je različitih, složenih čimbenika. Općenito, izbor vrsta prehrambenih namirnica/ hrane, osim fiziološkom potrebom osjeta gladi, određen je i čimbenicima kao što su (i) biološke odrednice (apetit, urođena preferencija za slatkom hranom), (ii) psihološke odrednice (raspoloženje i voljno-nagonski dinamizmi, razina izloženosti stresnim i traumatskim iskustvima te neugodnim emocijama, mehanizmi nošenja sa stresom), (iii) socioekonomski status (mnoge zdrave namirnice nerijetko su skuplje od manje zdravih prehrambenih opcija), (iv) fizičke odrednice (dostupnost određenih vrsta hrane, vještine pripreme hrane, vrijeme potrebno za pripremu hrane), (v) društvene odrednice (utjecaji kulture, obitelji) te (vi) osobni stavovi, uvjerenja i znanje o hrani [330]. Neke od navedenih odrednica izbora vrste hrane, osobito biološke i psihološke, a ponekad i socioekonomske, specifično su promijenjene u osoba oboljelih od psihičkih bolesti, što može, barem dijelom, objasniti nezdrave obrasce prehrane te kliničke populacije.

U oboljelih od shizofrenije i VDP-a prisutna je abnormalna regulacija leptina i grelina, peptida ključnih u regulaciji apetita, unosa hrane i energetske ravnoteže, a također i regulaciji raspoloženja. Leptin i grelin imaju antagonističko djelovanje koje postižu djelujući na neurone hipotalamusa. Leptin je hormon adipocita (stanica za čiju je diferencijaciju ključan protein PPAR/ γ /) koji posjeduje anoreksigeno djelovanje (smanjuje apetit i unos hrane), odnosno, djeluje kao faktor sitosti; s druge strane, grelin, hormon kojega luče stanice gastrointestinalnog sustava (primarno želuca), ima oreksigeno djelovanje, dakle, povećava apetit, unos hrane i skladištenje masti. Disbalans leptina i grelina je, stoga, u osnovi pojačanog apetita, prekomjernog unosa hrane te porasta na tjelesnoj težini u osoba sa shizofrenijom i VDP-om, a što je dodatno narušeno uz uzimanje određenih psihofarmaka. Uz navedeno, manje je vjerojatno da će osobe s ovim psihičkim bolestima, a osobito muškarci, posezati za zdravim prehrambenim namirnicama, te će unositi više ukupnih masti, osobito zasićenih FA i transmasnih kiselina, više šećera te manje prehrambenih vlakana [331-334].

Osim značajnog utjecaja na metabolizam, neki psihofarmaci, a osobito oni iz skupine (atipičnih) antipsihotika, utječu i na promjene prehrambenih navika i (povećanog) unosa hrane [86], a navedeno se uglavnom pripisuje alteracijama u više neurotransmitterskih i hormonalnih puteva; blokada serotoninских 2C (5HT_{2C}) i histaminskih 1 (H₁) receptora utječe na hormone hipotalamusa uključene u regulaciju sitosti kao što su neuropeptid γ , pro-opiomelanokortin (POMC) i leptin [116]. Međutim, istraživanja iz ovog područja nisu mnogobrojna, a postojeća su većinom provedena na skupinama bolesnika sa shizofrenijom, premda se ova skupina lijekova koristi i u liječenju bolesnika s VDP-om; osim toga, rezultati tih istraživanja nisu sasvim konzistentni. Primjerice, neka istraživanja ukazuju na porast tjelesne težine u shizofrenih bolesnika liječenih atipičnim antipsihotikom olanzapinom, a što se pripisuje većem kalorijskom unosu, uz veću konzumaciju slatkiša [335, 336]; istraživanje koje je uspoređivalo dva (atipična) antipsihotika pokazalo je da bolesnici liječeni klopazinom, u usporedbi s onima liječenima risperidonom, unose više zasićenih FA i proteina, a manje ugljikohidrata i vlakana [337]. S druge strane, istraživanje iz 2005. g. nije našlo razliku između prehrambenih navika bolesnika

liječenih olanzapinom i onih liječenih kvetiapiinom [338], a istraživanje iz 2011. ne nalazi razlike u obrascima prehrane (unosu makronutrijenata i ukupnih kalorija) između skupina bolesnika liječenih atipičnim, odnosno, tipičnim antipsihoticima [339]. Zanimljivo je istraživanje Ryan i sur. u kojem je nađeno da, u usporedbi s zdravim ispitanicima, bolesnici sa shizofrenijom, neliječeni antipsihoticima, unose više zasićenih masti, a manje prehrambenih vlakana, te da je takav obrazac prehrane ostao nepromijenjen i nakon 6-mjesečnog liječenja antipsihoticima [340], što vjerojatno govori u prilog drugim čimbenicima (nekim prethodno navedenim) u osnovi izbora namirnica bolesnika. Istraživanje na uzorku bolesnika sa shizofrenijom i drugim psihotičnim poremećajima upućuje da su oni na terapiji atipičnim antipsihoticima imali povećan apetit i unos hrane, odgođen osjet sitosti, uz jaku žudnju za slatkom hranom i pićima [341]. Iako je poznato da i drugi psihofarmaci koji se koriste u liječenju bolesnika sa shizofrenijom i VDP-om poput antidepresiva (osobito tricikličkih antidepresiva, mirtazapina, paroksetina), a i stabilizatora raspoloženja, dovode do porasta tjelesne težine i drugih metaboličkih promjena [72], pretražena literatura ne donosi konkretnije podatke o utjecaju tih skupina lijekova na prehrambene navike bolesnika liječenih tim lijekovima. U našem istraživanju, mogući utjecaj vrste psihofarmaka na prehrambene navike bolesnika za četiri prehrambena faktora ispitan je korištenjem Spearmanovih koeficijenata korelacije - korelacije su, sve redom, vrlo male te nisu statistički značajne ($r_{\text{Spearman}}=0,004-0,086$; $p>0,05$).

Iako nedovoljno istražena, jasna je povezanost izloženosti stresnim, odnosno, traumatskim iskustvima i prehrambenih navika, a ista je, vrlo izgledno, posredovana disregulacijom, odnosno, pretjeranom aktivacijom HHA osi te imunološkom aktivacijom koje nastaju posljedično stresu. Primjerice, ispitanici s prvom epizodom psihotičnog poremećaja koji su u djetinjstvu bili izloženi iskustvu seksualnog zlostavljanja imali su manje zdrave prehrambene navike u odnosu na bolesnike bez takvih iskustava [116]. Također, kronična izloženost stresnim i traumatskim iskustvima u ranoj dobi povezana je s lošijom regulacijom raspoloženja i emocija te depresijom u odrasloj dobi; rezultati istraživanja iz 2020. godine ukazuju da je prehrana bogata flavonoidima/ polifenolima, tvarima koje obiluje povrće (osobito mahunarke), voće, zrna kakaa, mogla, vjerojatno neuroprotektivnim mehanizmima, moguće djelovanjem i preko proteina sustava PPAR, „ublažiti“ uzročno-posljedičnu povezanost stresnih ranih iskustava i nastanka depresije [342]. Mogući utjecaj (ranih) traumatskih iskustava na prehrambene navike ispitanika nije bio predmet ovog istraživanja.

Na temelju rezultata ovog dijela istraživanja, kao i prethodno objavljenih rezultata [319] zaključujemo da naši ispitanici imaju loše prehrambene navike, a osim toga, kod oboljelih od shizofrenije i onih s VDP-om utvrdili smo i različite obrasce prehrambenih navika, čemu su u većoj mjeri pridonijele prehrambene navike bolesnika, u odnosu na bolesnike. U istraživanju nismo pronašli utjecaj izbora psihofarmaka na prehrambene navike ispitanika.

5.3. Utjecaj genetičkih čimbenika – polimorfizama gena *PPAR* - na klinička obilježja

5.3.1. Utjecaj genetičkih čimbenika na metaboličke parametre

Unatoč brojnim spoznajama o metaboličkim poremećajima u bolesnika sa shizofrenijom, odnosno, VDP-om, osnove povezanosti tih stanja još uvijek nisu sasvim razjašnjene. Jasno je potvrđeno da čimbenici poput nezdravih prehrabnih navika, psihofarmakoterapije, visoke stope pušenja, uporabe alkohola, nedostatne tjelesne aktivnosti te kroničnog stresa, kakvi su prisutni u oboljelih od ovih psihičkih bolesti, značajno doprinose komorbiditetu metaboličkih poremećaja poput hiperglikemije/ inzulinske rezistencije, dislipidemije, pretilosti te MetS-a, a posljedično i povećanom kardiovaskularnom riziku i smrtnosti bolesnika [343]. S trajanjem psihičke bolesti odnosno duljinom izloženosti ovim čimbenicima, raste i rizik za metaboličke poremećaje, pa je isti najviši u kroničnih bolesnika [344]. Međutim, u oboljelih od shizofrenije, odnosno, VDP-a, opisana je metabolička disregulacija i na samom početku psihičke bolesti te u neliječenih osoba [73-75], što je rezultiralo zaključkom da je povišen metabolički rizik intrinzično obilježje ovih bolesti i barem dijelom neovisan o navedenim nepovoljnim “vanjskim” čimbenicima koji, pak, omogućuju da se urođena predispozicija za metabolički disbalans izrazi [345]. Uz kroničnu sistemsku upalu i neuroendokrinu disregulaciju, oksidacijski stres, odnosno, reducirani antioksidacijski kapacitet organizma smatraju se značajnom komponentom u povezanosti psihičkih bolesti i metaboličkih poremećaja [67]; naime, u tih su bolesnika dokazani znaci oksidacijskog stresa poput osiromašenih antioksidacijskih enzima te nakupljanja produkata peroksidacije lipida, uz nepovoljan učinak na metabolizam FA, osobito (n-3) LC-PUFA. Potencijalni mehanizmi kojima bi promijenjen metabolizam FA mogao nepovoljno utjecati na metaboličku ravnotežu i kardiovaskularno zdravlje, a i na funkcioniranje mozga, uključuju fluidnost i peroksidabilnost membrana stanica, sintezu eikozanoida, neuroprotektivne i epigenetičke učinke [108]. Studije ukazuju i da su metabolički poremećaji učestaliji i u (psihički zdravih) bliskih krvnih srodnika bolesnika sa shizofrenijom, odnosno, VDP-om [346, 347], a što upućuje na moguće preklapanje genetičkih čimbenika u osnovi metaboličkih i ovih psihičkih poremećaja odnosno na postojanje nekih zajedničkih “rizičnih gena” iako konkretniji podaci o istima manjkaju [348].

Obzirom na značaj proteina *PPAR* u patogenezi, a i liječenju metaboličkih poremećaja, polimorfizmi gena koji kodiraju proteine *PPAR* - *L162V* u genu *PPARA* te *P12A* i *C161T* u genu *PPARG* - opetovano su istraživani u populacijama ispitanika s tim stanjima, no, uz zaključke koji nisu sasvim podudarni (tablice 1 do 3), što se, vjerojatno, može pripisati razlikama u veličini i drugim obilježjima uzoraka ispitanika, genetičkom podrijetlu populacija na kojima su istraživanja provedena te utjecajima drugih genetičkih i/ ili okolišnih čimbenika. Na temelju istraživanja koja nalaze da su ove, najčešće polimorfne varijante gena *PPARA* i *PPARG* povezane s vrijednostima glukoze i lipida u serumu [223, 224, 232-234, 236, 245-247, 249, 250, 263], analizirali smo je li to slučaj i u ispitanika u ovom istraživanju.

Osim istraživanja polimorfizma *L162V* u genu *PPARA* u oboljelih od shizofrenije [267], naše je istraživanje prvo koje, na uzorku ispitanika hrvatske populacije, analizira povezanost svih triju najčešćih polimorfizama gena *PPARA* i *PPARG* s metaboličkim parametrima bolesnika sa shizofrenijom, odnosno, VDP-om. Koliko nam je poznato, studija ovakvog dizajna nije provedena niti na drugim populacijama što doprinosi značaju ovog istraživanja.

U našem uzorku ispitanika, analizirani genetički čimbenici – polimorfizmi gena *PPARG* i *PPARA*, odnosno, *PPARG* haplotipovi i *PPARA* genotipovi - samostalno nemaju značajan utjecaj na metaboličke parametre ispitanika, ni u skupini bolesnika sa shizofrenijom niti u onoj bolesnika s VDP-om (tablice 17 i 19); dakle, vrijednosti glukoze i lipida u serumu ispitanika ne razlikuju se značajno u nosioca *minor*, odnosno, nosioca *major* alela ispitivanih polimorfizama gena *PPAR*. Premda je u GLM analizi interakcija genetičkih i prehrambenih čimbenika istaknut mogući prediktorni utjecaj polimorfizama gena *PPARG* na vrijednosti HDL-kolesterola i ukupnog kolesterola bolesnika s VDP-om (tablica 28), isti ipak nije i statistički značajan (posthoc analiza, nije prikazano). Dakle, ovi su rezultati podudarni s onima nekih ranijih istraživanja (provedenih, međutim, na drugim kliničkim te europskim/ svjetskim populacijama), a koja ne nalaze povezanost ispitivanih varijanti gena *PPARA/PPARG* s vrijednostima lipida [235, 246, 262], niti glukoze u serumu ispitanika [237, 239, 240].

Istraživanja povezanosti polimorfizama gena *PPARA/PPARG* s metaboličkim obilježjima bolesnika sa shizofrenijom/ VDP-om provedena su i u drugim populacijama svijeta. Poput našeg, ni istraživanja na uzorcima oboljelih od shizofrenije u azijskim populacijama nisu pronašla povezanost polimorfizma *P12A* s metaboličkim parametrima [277], polimorfizma *C161T* s MetS-om [275], kao ni te dvije varijante gena *PPARG* s MetS-om ili pretilosti u toj kliničkoj populaciji [276]. Par se istraživanja usmjerilo na ispitivanje utjecaja interakcije polimorfizma *P12A* i drugih polimorfizama gena *PPARG* s terapijom antipsihoticima na porast tjelesne težine bolesnika sa shizofrenijom, a rezultati studija su oprečni, jer jedna potvrđuje značaj takve interakcije [272], a druge studije isto isključuju [273, 274]. Samo je jedno istraživanje analiziralo odnos varijanti gena *PPAR* i metaboličkih parametara u populaciji bolesnika s VDP-om - na uzorku turske populacije, utvrđene su više vrijednosti triglicerida te niže vrijednosti HDL-kolesterola u homozigota za *minor* alel *P12A* u genu *PPARG* (genotip *A12A*) [279].

Da bi se razjasnili nedosljedni, nerijetko i proturječni rezultati svih navedenih studija te izveo konačan zaključak o (smjeru) povezanosti polimorfizama gena *PPAR* i metaboličkih obilježja, kako u općoj, tako i ovdje ispitivanim kliničkim populacijama, bit će neophodno da buduća istraživanja u ovom području uključe i meta analize.

Opisano je da su neki (metabolički) utjecaji gena *PPAR* ovisni o spolu, odnosno, specifični za spol [232, 233, 267, 276], no, rezultati studija nisu jednoznačni što se može objasniti veličinom uzoraka te specifičnostima istraživanih populacija i istraživačkog pristupa. Dvije ranije studije provedene na većim uzorcima, konkretnije, uzorku od 899 muškaraca i 279 žena s koronarnom

bolešću [233] i uzorku od 610 mladih odraslih volontera [232], uspoređivale su zasebno muškarce, zasebno žene, sa i bez *minor* alela polimorfizma *LI62V*, te su istaknule spolne specifičnosti za vrijednosti triglicerida i HDL-kolesterola u heterozigota *PPARA LI62V*. U istraživanju iz 2014.g., na uzorku 203 osobe oboljele od shizofrenije hrvatske populacije i 191 zdravih kontrola, u žena heterozigota *PPARA LI62V* ustanovljene su više vrijednosti triglicerida [267]. Chen i sur. su, također, tek nakon analize po spolu, povezali metaboličke abnormalnosti u uzorku od 600 bolesnika sa shizofrenijom/ shizoafektivnim poremećajem s *PPARG* haplotipovima *P12A/C161T*. Ta je skupina autora istraživala komponente MetS-a u odnosu na *PPARG P12A/C161T* haplotipove, te pronašla da žene s *12A* alelom imaju veći rizik za abdominalnu pretilost i hipertenziju od onih bez tog alela, muškarci s *161T* alelom imaju niže razine inzulina i vrijednosti HDL-kolesterola u usporedbi s muškarcima bez tog *minor* alela, dok žene s *161T* alelom imaju veću tjelesnu težinu i opseg struka, viši sistolički krvni tlak te su u većem riziku za nastanak hipertenzije; također, oba ova polimorfizma gena *PPARG* u muškaraca su povezana s HDL-kolesterolom te s krvnim tlakom u žena [276].

Sukladno ovim istraživanjima, utjecaj spola, u ovisnosti o *PPAR* genotipu/ haplotipu, potvrđen je i u našem istraživanju. Naime, nakon što smo, zasebno za svaku od dviju skupina ispitanika, uzevši u obzir određeni *PPARA* genotip odnosno *PPARG* haplotip ispitanika, usporedili spolove za metaboličke parametre (u nastavku i druga obilježja), utvrdili smo da između muškaraca i žena postoje određene razlike za vrijednosti tih parametara (tablice 21 i 22) - međutim, obzirom da se ovaj pristup razlikuje od onoga u većini prethodno istaknutih studija (koje su uspoređivale zasebno muškarce, zasebno žene, sa ili bez *minor* alela određenog polimorfizma gena *PPAR*), naše rezultate nije (sasvim) moguće usporediti sa onima tih istraživanja. U ovom istraživanju, u skupini oboljelih od shizofrenije, muškarci i žene homozigoti za *major* alele oba polimorfizma gena *PPARG* razlikuju se u vrijednostima triglicerida ($p < 0,05$) (više vrijednosti su pronađene u muškaraca) i HDL-kolesterola ($p < 0,0001$) (više vrijednosti su pronađene u žena), dok se muškarci i žene homozigoti za *major* alel polimorfizma *LI62V* u genu *PPARA* razlikuju u vrijednostima HDL-kolesterola ($p < 0,001$) koji je viših vrijednosti u bolesnika. Za razliku od istraživanja Nadalina i sur. [267], u našem istraživanju između muškaraca i žena *PPARA* genotipa *LI62V* nema značajnih razlika u vrijednostima metaboličkih parametara, a isto vrijedi i za *PPARG* haplotip *SNP1-G+/SNP2-T+* (tablica 21). U skupini ispitanika s VDP-om, razlike između spolova postoje u nosioca *PPARG* haplotipa sa, ali i onim bez *minor* alela polimorfizma *SNP1* odnosno *SNP2* te u ispitanika bez *minor* alela polimorfizma *SNP3*, i to za vrijednosti HDL-kolesterola ($p_{SNP1-G+/SNP2-T+} < 0,01$; $p_{SNP1-CC/SNP2-CC} < 0,05$; $p_{SNP3-L162L} = 0,01$) koje su više u ispitanica (tablica 22). Ove bi rezultate trebalo testirati provođenjem sličnih istraživanja u populaciji osoba s VDP-om, no, takva do sada nisu objavljena.

Na kraju, premda nije utvrđen na razini statističke značajnosti, smatramo da određeni utjecaj polimorfnih varijanti gena *PPAR* na promatrana metabolička obilježja (glukoze i lipida u serumu) bolesnika vjerojatno postoji, ali da je isti suviše malen za detekciju. Naime, nije za očekivati da bi se

kompleksna stanja kakva su metabolički poremećaji odnosno vrijednosti metaboličkih parametara, a osobito u populaciji osoba sa težim psihičkim bolestima kod kojih su prepoznati i brojni specifični intrinzični i okolinski čimbenici koji potiču nastanak te utječu na tijek/ težinu ovih stanja, mogla objasniti učincima samo jednog genskog lokusa. Studija autora Goni i sur. zorno potvrđuje da su pojedinačni učinci jednog gena (odnosno varijanti gena), u toj studiji upravo onih gena *PPAR*, obično vrlo mali. Na uzorku od 1050 bijelaca opće populacije, utvrđeno je da su polimorfizmi *P12A* gena *PPARG* i *L162V* gena *PPARA*, zajedno s dobi, tjelesnom aktivnošću i unosom energije te polimorfizmima drugih dvaju gena (*APOE* i *FTO*), bili povezani s varijabilnosti jednog metaboličkog parametra – ITM-a, a utjecaj svih navedenih polimorfizama na ITM, uključujući one gena *PPAR*, iznosio je 0,1%-0,3%, dok su preostale varijacije tog parametra pripisane utjecajima okoline [349]. Slično tim podacima, ni u našem istraživanju polimorfizmi gena *PPARA/PPARG* nisu pokazali značajan utjecaj na ITM bolesnika sa shizofrenijom ni bolesnika s VDP-om (tablice 18 i 20). Zaključci studije Goni i sur., stoga, upućuju na nužnost analize utjecaja različitih okolinskih čimbenika, odnosno, njihovih interakcija s genetičkim čimbenicima, a što smo i proveli u nastavku istraživanja usmjerivši se na utjecaje prehrane. Prema rezultatima tog dijela našeg istraživanja (odnosno, GLM analize), u interakciji s prehranbenim navikama (odnosno, prehranbenim faktorima 1, 2 i 4), polimorfizmi gena *PPARG* moduliraju metaboličke parametre - konkretno, lipide - u obje skupine ispitanika (tablice 26 i 28).

Također, neka istraživanja pokazala su da na metabolizam glukoze i lipida, te nastanak nekih metaboličkih poremećaja/ komponenti MetS-a utječu interakcije gen-gen između gena sustava *PPAR* (*PPARA*, *PPARG* te *PPARB/D*), odnosno, interakcije njihovih varijanti [350]. Istraživanje Andrulionyte i sur. ističe da je jedan od polimorfizama gena *PPARB/D* (*SNP rs6902123*) sam i u kombinaciji s *P12A* gena *PPARG* povezan s progresijom oštećene tolerancije glukoze u šećernu bolest tip 2 [351]. I interakcije dvaju polimorfizama gena *PPARG* imaju utjecaj na šećernu bolest tipa 2 - u osoba s *minor* alelima varijanti *P12A* i *C161T* gubi se protektivni učinak *P12A* za tu bolest [230], dok je na korejskoj populaciji dokazan umanjen rizik za bolest uz taj (*12A-161T*) haplotip [352]. Istraživanje autora Dongxia i sur. dokazalo je da isti haplotip nosi povećan rizik za pretilost [262]. Xie i sur. nalaze da interakcije *L162V* u genu *PPARA* i nekoliko varijanti gena *PPARG* (*rs10865710*, *rs1805192* i *rs4684847*) utječu na vrijednosti lipoproteina [353]; i istraživanje iz 2012.g. nalazi da interakcija *L162V* i *P12A* utječe na vrijednosti ukupnog kolesterola i triglicerida [354]. U istraživanju iz 2013.godine utvrđen je utjecaj interakcije polimorfizama *L162V* i *P12A* na parametre metabolizma glukoze i bubrežne funkcije: nosioci oba *minor* alela tih varijanti imali su niže vrijednosti glukoze i inzulina natašte te HOMA-IR, ureje i mokraćne kiseline te višu stopu glomerularne filtracije [243]. Dvije studije na uzorku kineske populacije pokazale su da interakcije polimorfizama gena *PPARA*, *PPARG* te *PPARB/D* doprinose riziku za hipertrigliceridemiju [355, 356].

S obzirom na nisku učestalost *minor* alela triju ispitivanih varijanti gena *PPARA/PPARG* te zbog veličine uzorka, u našem istraživanju nije bilo moguće provesti analizu interakcija varijanti; moguće je

da bi rezultati dobiveni takvim pristupom potvrdili našu hipotezu o utjecaju ispitivanih polimorfizama na metabolička obilježja ispitanika.

5.3.2. Utjecaj genetičkih čimbenika na težinu simptoma shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja

Mozak je organ s najvećim energetskeg metabolizmom u tijelu, najvećom potrošnjom glukoze u tijelu te vrlo visokim sadržajem lipida [357], te, stoga, proteini PPAR, kao jedni od regulatora energetskeg te metabolizma glukoze i lipida, imaju ključnu ulogu u biologiji, a tako i bolestima mozga. U mozgu su eksprimirani svi proteini sustava PPAR, pri čemu PPAR α u svim vrstama moždanih stanica – neuronima, astrocitima i stanicama mikroglije, a PPAR γ u neuronima i astrocitima. Specifičnost stanične lokalizacije izotipova PPAR određena je i razvojnom dobi te se, također, razlikuje među regijama mozga, a što implicira da je, ovisno o zastupljenosti PPAR α / PPAR γ (te PPAR β/δ), učinak određenih agonista PPAR-a specifičan za pojedine moždane regije [358]. Proteini PPAR, vjerojatno upravo posredstvom neurona (a ne stanica glije) ostvaruju neuroprotektivne učinke, a što potvrđuje istraživanje koje je opisalo da je administracija agonista PPAR-a (α , β/δ i γ) rezultirala promjenom u ekspresiji gena dominantno u neuronima prefrontalnog korteksa i amigdale miševa [359]. Aktivacija PPAR-a i vaskularnim mehanizmom - suprimiranjem vaskularne adhezije molekula i endotelne disfunkcije - rezultira neuroprotekcijom i reparacijom oštećenog endotela i moždanog tkiva [190]. Uz učinak zaštite stanica od oštećenja i kontrole apoptoze, proteini PPAR u mozgu djeluju antiamiloidogeno, protuupalno (inhibirajući ekspresiju proupalnih gena i citokina), suprimiraju oksidacijski stres, mitohondrijsku i peroksisomnu disfunkciju, reguliraju promijenjen metabolički status u mozgu (metabolizam i sastav lipida, proizvodnju i potrošnju glukoze, povećavaju osjetljivost na inzulin), induciraju diferencijaciju neuralnih matičnih stanica i proliferaciju neurona, povećavaju sinaptičku funkciju te utječu na metabolizam nekih neurotransmitera i neurotransmisiju [166, 172, 177, 357, 360, 361]. U skladu sa istaknutim ulogama, brojna dosadašnja istraživanja jasno potvrđuju ulogu proteina PPAR u mnogim bolestima mozga (neurološkim i psihičkim) [165, 166, 170, 177, 210, 211, 357, 361]. Također, dokazano je da (ligandima posredovana) aktivacija PPAR proteina može povoljno utjecati na tijek bolesti, odnosno, težinu simptoma različitih psihičkih bolesti, među kojima i shizofrenije i VDP-a [61, 165, 170, 177, 185].

Ovdje istraživani polimorfizmi gena sustava *PPAR* imaju funkcionalne implikacije na gene/proteine *PPAR* - *minor* alel polimorfizma *L162V* u genu *PPARA* povezan je s povećanom transkripcijskom aktivnošću gena *PPARA* [220], dok je, u slučaju oba polimorfizma gena *PPARG*, *minor* alel povezan sa smanjenom aktivnošću tog gena (odnosno proteina PPAR γ) [228]. Posljedično, ove genetičke varijante dovode do promjene u aktivaciji gena/proteina *PPAR*, a nadalje i odstupanja na razini transkripcije (drugih) ciljnih gena.

Uzevši navedeno u obzir, željeli smo istražiti da li ovi polimorfizmi, rezultirajući promijenjenom funkcijom proteina PPAR, a time, moguće, utjecajem na mnoge moždane (a i sistemske) procese u kojima su proteini PPAR implicirani, utječu na težinu simptoma shizofrenije, odnosno, VDP-a.

Također, imajući na umu značaj ovdje istraživanih polimorfizama gena *PPAR* u metabolizmu lipida [220, 223, 246], važno uporište ove hipoteze naše studije jesu dokazi o povezanosti razine lipida u serumu i lipidnog sastava staničnih membrana s težinom/ obilježjima kliničke slike shizofrenije [362] te VDP-a [363, 364], uz jasna odstupanja u lipidomu (serumskim i membranskim lipidima) u osoba s ovim bolestima [45, 74, 75]. Naime, molekule lipida esencijalne su sastavnice membrana moždanih stanica, ključne u razvoju i regulaciji funkcije i plastičnosti sinapsi, a također određuju izražaj i funkcije za staničnu membranu vezanih proteina poput receptora i transportera ciljnih za neurotransmitere i psihofarmake [92]; iz navedenog slijedi (zaključak) da čimbenici koji imaju upliv u metabolizmu lipida, a takvi su geni *PPAR* i njihove varijante, mogu utjecati na obilježja neurotransmisije te terapijski učinak psihofarmaka, a time i na težinu simptoma shizofrenije, odnosno, VDP-a.

Rezultati ovog istraživanja ukazuju da polimorfizmi gena *PPARA* i *PPARG* statistički značajno ne moduliraju parametre težine simptoma shizofrenije ni VDP-a (tablice 18 i 20). No, međutim, u skupini oboljelih od shizofrenije zamjetan jest "trend" razlike ($p=0,056$) u težini negativnih PANSS simptoma s obzirom na *PPARA* genotip - konkretnije, nosioci *minor* alela (genotipa *PPARA-L162V*) imaju nižu vrijednost zbroja negativnih simptoma PANSS ljestvice (tablica 20); ovakav rezultat, iako samo u bolesnica (ali ne i bolesnika) sa shizofrenijom, nalazi i istraživanje na hrvatskoj populaciji iz 2014. godine [267].

Slično, ni u GLM analizi interakcija genetičkih i prehrambenih čimbenika *PPAR* genotipovi/ haplotipovi se ne ističu kao značajni prediktori težine simptoma dviju bolesti, no, u interakciji s prehrambenim navikama jasno utječu na težinu simptoma i shizofrenije i VDP-a (tablice 27 i 28).

U skupini ispitanika s dijagnozom shizofrenije, između muškaraca i žena, ovisno o genetičkim obilježjima, pronađene su razlike u vrijednostima zbroj(ev)a težine simptoma shizofrenije. Te su razlike između spolova brojnije u *PPARG*, odnosno, *PPARA* homozigota za *major* alele - u podskupinama tih genotipova, između muškaraca i žena nalaze se značajne razlike u vrijednostima zbroja općih simptoma te ukupnom zbroju simptoma PANSS ljestvice, a za *PPARA* genotip *L162L* postoji i razlika u vrijednosti zbroja pozitivnih PANSS simptoma (tablica 21); pritom, za sve utvrđene razlike, težina pozitivnih, općih i ukupnih simptoma shizofrenije veća je u muškaraca.

U nositelja *minor* alela polimorfizama gena *PPARG* razlike između spolova pronašli smo samo u zbroju pozitivnih simptoma PANSS-a, dok u nositelja *minor* alela polimorfizma *L162V* gena *PPARA* nismo pronašli razlike u težini simptoma bolesti između spolova. Zanimljivo, u istraživanju iz 2014. godine provedenom na uzorku ispitanika sa shizofrenijom hrvatske populacije, taj je genotip u žena bio povezan s nižom vrijednošću zbroja negativnih simptoma PANSS ljestvice [267], dok je u

istraživanju iste grupe autora, iz 2016. godine, težina pozitivnih PANSS simptoma shizofrenije, u heterozigota *PPARA L162V* bila povezana sa pušačkim statusom - muškarci pušači s tim genotipom imali su niže vrijednosti zbroja pozitivnih simptoma negoli nepušači [222].

Što se tiče bolesnika s dijagnozom VDP-a, u ovom istraživanju nismo pronašli povezanost *PPARG* haplotipa/ *PPARA* genotipa i težine simptoma bolesti procijenjenih HAM-D ljestvicom (tablica 22).

Ovdje dobivene rezultate ne možemo usporediti, jer na istraživanja slična našem nismo naišli pretraživanjem dostupnih izvora. Međutim, nekoliko je objavljenih istraživanja koja se odnose na gene *PPAR* u bolesnika sa shizofrenijom ili VDP-om, a koja jasno upućuju na poremećaje na razini gena sustava *PPAR*. Rezultati dvaju istraživanja na (etnički različitim) populacijama oboljelih od shizofrenije nisu sasvim jednoznačni – grupa autora iz SAD-a dokazala je abnormalan energetski metabolizam i disregulaciju gena povezanih s metabolizmom i upalom u shizofreniji, uz posljedično sniženu razinu mRNA *PPAR* α i povećanu razinu mRNA *PPAR* γ [365], dok je, međutim, istraživanje iz 2019.g. turske skupine autora našlo značajno niže serumske razine *PPAR* γ u oboljelih od shizofrenije [184]. Istraživanje postmortem uzoraka moždanog tkiva osoba s VDP-om ukazuje na značajna odstupanja u ekspresiji brojnih gena na razini amigdale i prednjeg cingularnog korteksa, dviju regija mozga uključenih u patofiziologiju te bolesti. Studija je analizirala mrežu od 100 do 250 (povezanih) gena, među kojima one sustava *PPAR*, ali i druge gene implicirane u *PPAR* signalizaciju, uz zaključak da poremećaj sinkronizacije analiziranih gena dovodi do disregulacije drugih gena te kodirajućih bioloških markera od kojih su neki (poput inzulina, tiroidnog hormona, estradiola, glukokortikoida i interleukina-1) vrlo važni za biološku podlogu VDP-a [366].

Uzevši u obzir plejotropne uloge proteina *PPAR* u procesima impliciranim u patogenezu shizofrenije i VDP-a, pretpostavili smo da bi varijante gena *PPAR*, osim na težinu simptoma tih bolesti, mogle utjecati na još jedno kliničko obilježje - dob pojave shizofrenije/ VDP-a, odnosno, duljinu trajanja psihičke bolesti. Međutim, naše istraživanje pokazalo je da *PPARA* genotipovi odnosno *PPARG* haplotipovi nemaju značajan utjecaj na taj parametar, ni u bolesnika sa shizofrenijom ni onih s VDP-om (tablice 18 i 20), odnosno da ovi genetički čimbenici (samostalno) ne određuju dob javljanja ovih bolesti. Studija iz 2014.g., provedena na uzorku oboljelih od shizofrenije hrvatske populacije, utvrdila je da su bolesnice genotipa *PPARA-L162V* imale raniji nastup bolesti [267]; osim tog, na druga istraživanja povezanosti ovih polimorfizama s duljinom trajanja shizofrenije, ali ni VDP-a, nismo naišli. Međutim, utvrđena je povezanost varijanti gena *PPAR* s nekim drugim obilježjima shizofrenije; Nadalin i sur. ustanovili su da je *minor* alel polimorfizma *L162V* povezan s većim rizikom ovisnosti o nikotinu u bolesnika [222], a Liu i sur. nalaze povezanost *P12A* u genu *PPARG* s “profilom psihoze” u oboljelih od shizofrenije, konkretnije, ta varijanta samostalno/ u sinergiji s drugim varijantama, moguće utječe na težinu simptoma i ishod shizofrenije [277]. S obzirom na manji broj ispitanika - nositelja *minor* alela triju istraživanih polimorfizama, i u našem istraživanju kao i u prethodnim istraživanjima u hrvatskoj populaciji [222, 267], dobivene rezultate treba uzeti s oprezom i ispitati ih na većim uzorcima.

5.4. Utjecaj prehrambenih navika na klinička obilježja

5.4.1. Utjecaj prehrambenih navika na metaboličke parametre

Loše prehrambene navike ključan su (okolinski) čimbenik u patogenezi metaboličkih poremećaja, a što je još značajnije u populaciji osoba oboljelih od psihičkih bolesti koje pokazuju osobito nezdrave prehrambene navike, što su potvrdili i rezultati ovog istraživanja.

Populacije ekonomski razvijenih i zemalja u razvoju, u značajnom postotku, konzumiraju procesiranu hranu visoke energetske vrijednosti, ali siromašnu važnim prehrambenim tvarima, što rezultira preuhranjenošću ili pretilošću, no ujedno i deficitom različitih nutrijenata esencijalnih za zdravlje cijelog organizma [120, 367].

U našem je uzorku ispitanika prisutna preuhranjenost bolesnika sa shizofrenijom - naime, medijan ITM-a za ovu skupinu ispitanika iznosi 25,3 kg/m², dok je u bolesnika s VDP-om vrijednost medijana ITM-a blizu gornje granice preporučene vrijednosti parametra te iznosi 24,6 kg/m² - preporučene vrijednosti ITM-a, prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije za europsko stanovništvo, jesu od 18,5 do 24,9 kg/m² [368]; niti udio pretilih (sa ITM \geq 30,0kg/m²) u obje skupine nije zanemariv te iznosi 24,5% pretilih osoba u skupini bolesnika sa shizofrenijom te 17,1% bolesnika s VDP-om (tablica 7). Dobiveni su rezultati u skladu s onima istraživanja objavljenog 2021. godine o povišenim vrijednostima ITM-a u ovih skupina bolesnika te većoj stopi pretilih u skupini oboljelih od shizofrenije (u odnosu na skupinu osoba s VDP-om), pri čemu je u tom radu zaključeno da viši ITM ispitanika nije povezan s kvalitetom prehrane, već da su pretili ispitanici unosili više hrane, ali ne nužno one nezdrave [320].

Najčešće isticani prototip zdrave prehrane jest mediteranska prehrana koja se pokazala blagotvornom za zdravlje cijelog organizma, a osobito je protektivna za metaboličko te zdravlje srca i krvnih žila [369]. Mediteranskoj se prehrani pripisuju snažna protuupalna svojstva, a što je važno, jer se kronična upala niskog stupnja smatra patogenetskim mehanizmom u podlozi (uzročne) povezanosti rizičnih metaboličkih čimbenika i povećanog rizika za mnoge kronične bolesti, osobito KVB-a [369, 370]. Meta-analiza provedena na uzorku od 36983 ispitanika potvrdila je povoljan utjecaj mediteranske prehrane na većinu komponenata MetS-a i povezane rizične čimbenike (razinu glukoze, inzulina, HOMA-IR indeks i lipide /trigliceride te LDL-, HDL- i ukupni kolesterol/ u serumu, tjelesnu težinu, ITM, opseg struka, sistolički i dijastolički krvni tlak, masno tkivo u jetri, CRP, IL-6, TNF- α) te na snižavanje rizika/ incidencije KVB-a i moždanog udara [371].

Tipična za dijelove zemalja uz Sredozemno (Mediteransko) more, mediteranska prehrana ima vrlo složen sastav koji obuhvaća tisuće nutrijenata i fitokemikalija, a uključuje obilje voća, povrća, cjelovitih žitarica, grahorica i orašastih plodova, maslinovo ulje kao osnovni izvor masnoća, uz umjerenu konzumaciju ribe i ostalih morskih plodova, bijelog mesa, jaja, mliječnih proizvoda i crvenog vina te manji unos crvenog mesa i slatkiša, a karakterizirana je i visokim sadržajem

nezasićenih FA (MUFA i PUFA iz n-3 obitelji) te niskim sadržajem SFA [369]. Povoljan utjecaj mediteranske prehrane na zdravlje smatra se rezultatom sinergije molekularnih/ staničnih djelovanja svih navedenih sastavnica, a ne pojedinih namirnica/ skupina namirnica [372]. Među biomolekularne mehanizme u podlozi preventivnog utjecaja mediteranske prehrane na metaboličke poremećaje i KVB/ CVB navode se (i) poboljšanje profila lipida u serumu (smanjenje razine triglicerida, ukupnog i LDL-kolesterola te ceramida u plazmi, povećanje razine HDL-kolesterola i adiponektina), (ii) optimizacija kontrole glikemije smanjenjem inzulinske rezistencije i hiperinzulinemije te povećanjem razine inkretina, (iii) zaštita od oksidacijskog stresa, upale i agregacije trombocita, (iv) povećanje stabilnosti genoma, konkretnije, telomera što rezultira stabilnošću kromosoma i usporava starenje stanica/ organizma, kao i nastanak bolesti povezanih sa starenjem (kakve su KVB, karcinomi, ali i neurodegenerativne bolesti) te v) različiti epigenetski mehanizmi kontrole ekspresije gena [97, 369, 370, 373, 374]. Mediteranska je prehrana tradicionalno prisutna i u nekim regijama Hrvatske, osobito u dijelovima zemlje uz Jadransko more. Međutim, recentna istraživanja provedena u hrvatskoj populaciji pokazuju da su se, i u južnim, dalmatinskim regijama u kojima je ovaj oblik prehrane dugo bio najzastupljeniji, prehrambene navike stanovništva izmijenile te poprimile obilježja zapadnjačke prehrane, a što se pripisuje urbanizaciji, rastu populacije i globalizaciji tržišta hrane. Udaljavanje od obrasca (tradicionalne) mediteranske prehrane naglašenije je u gradskim sredinama i kod mlađe populacije, a osobito muškaraca, a što se, neminovno, nepovoljno odražava na zdravlje stanovništva [375, 376].

Budući da ispitanici uključeni u naše istraživanje pripadaju podneblju za koje su svojstvena obilježja mediteranskog i miješanog tipa prehrane (koji je pak kombinacija mediteranskog i kontinentalnog tipa prehrane) [306], u našem je istraživanju poseban naglasak na komponentama zdrave mediteranske prehrane poput voća, (zelenog lisnatog) povrća, maslinovog ulja i orašastih plodova (prehrambeni faktor 1) te ribe (prehrambeni faktor 4). S obzirom na sastav FA u kojem prevladavaju one nezasićene, navedene skupine namirnica vrlo dobro aktiviraju proteine sustava PPAR. U analizirane prehrambene namirnice, zbog upliva kontinentalne prehrane, uvrstili smo (crveno i bijelo) meso (prehrambeni faktor 3) koje, također, osobito u slučaju učestale konzumacije, predstavlja bitan izvor FA (SFA i PUFA). Prerađeni šećeri te zasićene i transmasne kiseline temeljne su sastavnice moderne prehrane koje, obzirom da ne sadrže nezasićene FA, vrlo slabo aktiviraju ili uopće ne aktiviraju proteine PPAR; u našem smo istraživanju unos ovih tvari ispitali kroz konzumaciju grickalica te gaziranih i zaslađenih bezalkoholnih pića (faktor 2). Sve navedene čimbenike uzeli smo u obzir prilikom dizajna upitnika prehrambenih navika izrađenog za potrebe ovog istraživanja.

Kako su pokazali i naši rezultati (tablice 13 i 14, slike 4 do 7), prehrana bolesnika sa shizofrenijom i VDP-om odudara od obrasca mediteranske prehrane, te je karakterizirana značajnim unosom rafiniranih ugljikohidrata, soli, nezdravih masti (transmasti i SFA), a uz nedostatan unos zdravih (poglavito nezasićenih) FA iz ribe, maslinovog ulja, orašastih plodova te prehrambenih

vlakana iz voća, povrća i cjelovitih žitarica [85, 86]; navedeno, barem dijelom, objašnjava češću pojavnost metaboličkih poremećaja, posljedičnih KVB i CVB te drugih komorbiditetnih stanja ove populacije bolesnika. Istraživanje iz 2016. godine pokazalo je da osobe oboljele od shizofrenije odnosno depresije, zbog nedostatnog unosa zdravih n-3 FA (DHA i EPA), imaju nizak “omega-3 indeks” (zbroj koncentracija DHA i EPA u eritrocitima); inače, vrijednost omega-3 indeksa $\leq 4\%$ pokazatelj je povećanog rizika za KVB i posljedičnu smrtnost, dok je omega-3 indeks $> 8\%$ protektivan za te ishode. U oboljelih od ovih psihičkih bolesti, omega-3 indeks iznosio je 3,95%, za razliku od prosjeka ispitivane australske populacije u kojoj je vrijednost tog indeksa 5% [104].

Promatrajući i skupinu bolesnika sa shizofrenijom i onu bolesnika s VDP-om, zamjetno je odstupanje vrijednosti metaboličkih parametara, konkretno, lipida u serumu, dok su vrijednosti glukoze u serumu unutar referentne ($< 5,6 \text{ mmol/L}$) za obje ispitivane skupine, iako se toj vrijednosti približavaju (tablica 7). Što se tiče lipida, vrijednosti triglicerida i ukupnog kolesterola povišene su u bolesnika s VDP-om, dok je vrijednost LDL-kolesterola povišena u obje skupine bolesnika. Vrijednosti HDL-kolesterola približne su u bolesnika sa shizofrenijom i onoj bolesnika s VDP-om (1,2, odnosno, 1,3 mmol/L) te se kreću oko referentne vrijednosti za taj parametar ($> 1,0 \text{ mmol/L}$ za muškarce, $> 1,3 \text{ mmol/L}$ za žene) (tablica 7).

S obzirom na navedeno, a imajući na umu značaj utjecaja prehrane na ispitivane parametre, željeli smo analizirati u kojoj mjeri prehrambene navike utječu na ove metaboličke parametre

5.4.1.1. Utjecaj mediteranske prehrane na metaboličke parametre

Naše istraživanje potvrdilo je statistički značajan utjecaj navika unosa namirnica mediteranske prehrane na neke metaboličke parametre ispitanika obje skupine.

U skupini bolesnika sa shizofrenijom, učestalost konzumacije namirnica prehrambenog faktora 1 (voća, zelenog lisnatog povrća, orašastih plodova i maslinovog ulja - „zdrava prehrana“) utjecala je, srednje velikim učinkom, na vrijednosti LDL-kolesterola ($H=9,338$, $P<0,01$, $\eta^2=0,091$) i ukupnog kolesterola ($H=7,584$, $p<0,01$, $\eta^2=0,072$) (tablica 23). Taj se prehrambeni faktor izdvaja i kao značajan prediktor vrijednosti navedenih lipida i u GLM analizi interakcija (polimorfizama gena *PPAR* i prehrane) (F1 za ukupni kolesterol: $F=3,826-4,453$, $p<0,05$, $\eta^2=0,099-0,114$; F1 za LDL-kolesterol: $F=4,298-4,621$, $p<0,05$, $\eta^2=0,110-0,118$) (tablica 26, slike 17 i 18). Manjkav unos namirnica ovog prehrambenog faktora povezan je s visokim (najvišim) vrijednostima LDL-kolesterola i ukupnog kolesterola u serumu bolesnika. U bolesnika koji su rijetko konzumirali ove namirnice (raspoređeni u donji tercil), medijan vrijednosti LDL-kolesterola iznosio je 3,4 mmol/L, što je iznad referentne vrijednosti tog parametra ($< 3,0 \text{ mmol/L}$), a u toj je podskupini i najviša izmjerena vrijednost tog parametra (6,0 mmol/L); za ukupni kolesterol uočen je isti obrazac (medijan 5,5 mmol/L, najviša vrijednost 8,5 mmol/L /referentna vrijednost $< 5,0 \text{ mmol/L}$). Češća/ česta konzumacija tih skupina namirnica povezane su s nižim vrijednostima ovih lipida (tablica 23, slike 17 i 18).

Ovi se rezultati poklapaju s istraživanjem koje je utvrdilo da mediteranska prehrana koja uključuje namirnice u ovom istraživanju svrstane u prehrambeni faktor 1, dovodi do snižavanja vrijednosti ukupnog i LDL-kolesterola, ali i apo B-kolesterola te triglicerida [377]. U normalnim fiziološkim uvjetima, mikromolarne količine esencijalnih PUFA koje se unose konzumacijom voća, zelenog lisnatog povrća, orašastih plodova i maslinovog ulja obično su dovoljne da izazovu adekvatan metabolički odgovor, odnosno smanjenje vrijednosti serumskih lipida [378]. Svaka od ovih skupina namirnica, i zasebno, ima povoljan utjecaj na lipidni profil, metaboličko i zdravlje cijelog organizma [369 - Tuttolomondo 2019].

Voće i povrće promiču zdravlje zahvaljujući manjoj/ umjerenoj energetske gustoći, visokom sadržaju nezasićenih FA te protuupalnom i antioksidativnom, a posljedično preventivnom i lječidbenom učinku u mnogim bolestima kakve su metabolički poremećaji, gastrointestinalne bolesti, različite vrste karcinoma, alergijske, upalne/ imunološke i zarazne bolesti. Ove skupine namirnica imaju naj snažniji učinak u odnosu na kardiovaskularni rizik/ bolesti, uz dnevni unos oko 800g voća/ povrća, odnosno, pet porcija tih namirnica u danu, što je preporučeni unos prema globalnim nutritivnim smjernicama. Međutim, kao što je slučaj i u našem uzorku ispitanika, unos voća i povrća u suvremenoj je prehrani ispod preporučenog, a time je nedostatan unos mnogih, za funkcioniranje organizma iznimno važnih sastavnica kojima te namirnice obiluju: vitamina, minerala, složenih ugljikohidrata, prehrambenih vlakana i bioaktivnih tvari među kojima se nalaze mnoge koje su ligandi proteina sustava PPAR poput karotenoida, polifenola /flavonoida, stilbena, kumarina, tanina, alkaloida - izgledno je da sve navedene sastavnice voća i povrća djeluju sinergistički u smjeru promicanja zdravlja [379]. Istraživanje provedeno na kineskoj populaciji analiziralo je utjecaj unosa voća i povrća na profil lipida, te je pokazalo rezultate slične dobivenima u ovom istraživanju; konzumacija tih namirnica obrnuto je povezana s dugoročnim promjenama vrijednosti LDL-kolesterola i ukupnog kolesterola, ali ne i s vrijednostima HDL-kolesterola ni triglicerida [380].

Zeleno lisnato povrće vrijedan je izvor višestruko nezasićenih FA (PUFA) obitelji n-3 (u manjoj mjeri i n-6), a osobito su kelj, zelena salata, rukola i blitva bogati α -linolenskom kiselinom (ALA, 18:3n-3) koja je prekursor u sintezi n-3 LC-PUFA kao što su EPA i DHA. U nekoliko posljednjih desetljeća, s konzumacijom različitih biljnih ulja, značajno je povećan unos n-6 PUFA u odnosu na unos n-3 PUFA, što stvara proagregacijske/ protrombotske uvjete, dok n-3 FA posjeduju protuupalna, antitrombotska, hipolipemička i vazodilatatorna svojstva [381]. Kod štakora hranjenih hranom s visokim omjerom n-6/ n-3 PUFA, redovita konzumacija zelenog lisnatog povrća rezultirala je kardioprotektivnim učincima u vidu sniženih vrijednosti LDL-kolesterola, ukupnog kolesterola te triglicerida, uz povišenje vrijednosti HDL-kolesterola [382]; stoga, važnost konzumacije zelenog lisnatog povrća za ljudsko zdravlje mogla bi biti osobito značajna u uvjetima modernoj prehrani svojstvenog povišenog omjera n-6/ n-3 FA koji doprinosi različitim kroničnim bolestima [49, 382]. Dakako, povoljni učinci zelenog lisnatog povrća ne mogu se pripisati samo sadržaju PUFA, već i

vitaminima, prehrambenim vlaknima te antioksidativnom kapacitetu zbog prisutnosti i drugih bioaktivnih spojeva.

Radovi Mukuddem-Petersena i sur. te Sabaté i sur., donose podatke dobivene sustavnim pregledom dvadesetak istraživanja utjecaja konzumacije orašastih plodova na vrijednosti serumskih lipida – pokazalo se da učestala konzumacija orašastih plodova (barem 5 puta tjedno ili svakodnevno) poboljšava profil lipida u krvi u osoba s normolipidemijom ili hiperlipidemijom, što se osobito odnosilo na LDL-kolesterol i ukupni kolesterol [383, 384]. Orašasti plodovi siromašni su SFA-om, a bogati PUFA-om, no, sadrže i vitamine (uglavnom B skupine), minerale, biljne proteine, bioaktivne spojeve poput fitosterola i antioksidanase (koenzim Q) koji imaju povoljan učinak na lipide u krvi, na kontrolu glikemije u osoba sa šećernom bolešću tipa 2 te na krvni tlak, uz posljedično smanjen kardiovaskularni rizik [369, 373, 385].

Maslinovo ulje, osobito ono ekstradjevičansko, smatra se osnovom mediteranske prehrane, te mu se pripisuje velik dio zdravstvenih dobrobiti koje se povezuju s tom prehranom. Glavne sastavnice maslinovog ulja jesu (najzastupljenija) oleinska kiselina (18:1n-9 iz grupe MUFA), linolna kiselina (18:2n-6 iz grupe n-6 PUFA) te polifenoli, redom važni prirodni ligandi za proteine PPAR. Redovita (svakodnevna) konzumacija, osobito (ekstra)djevičanskog maslinovog ulja, rezultira kardioprotektivnim učincima (povoljno utječe na profil lipida /poglavito LDL-kolesterola i ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola/, na kontrolu glikemije i šećerne bolesti tipa 2 te sistolički krvni tlak), antitumorskim i antioksidacijskim učinkom, regulira crijevnu mikrobiotu te dugoročno smanjuje upalu i pretilost [373, 386]. Farràs i sur. ističu nutrigenomske mehanizme djelovanja polifenola iz maslinovog ulja jer je pokazano da je postprandijalna konzumacija tog ulja inducirala, uz neke druge gene, snažnu aktivaciju gena *PPAR* [387].

I u skupini bolesnika s VDP-om, naše je istraživanje utvrdilo značajan utjecaj (druge skupine) namirnica mediteranske prehrane – ribe - na (neke) metaboličke parametre bolesnika: učestalost konzumacije ribe (plava /„masna“/ i bijela riba, namirnica prehrambenog faktora 4) utječe, srednje velikim učinkom, na vrijednosti triglicerida i HDL-kolesterola u serumu (za trigliceride: $H=9,212$, $P<0,05$, $\eta^2=0,071$; za HDL-kolesterol: $H=11,873$, $P<0,05$, $\eta^2=0,095$) (tablica 25); i u GLM analizi interakcija unos ribe se izdvaja kao značajan prediktor vrijednosti triglicerida u serumu ($F=3,950$, $p<0,05$, $\eta^2=0,080$) (tablica 28, slika 30).

Ispitanici grupirani u gornjem tertilu prehrambenog faktora 4 imali su najnižu vrijednost triglicerida, konkretno 1,3 mmol/L (nižu i od referentne vrijednosti tog parametra / $\leq 1,7$ mmol/L/) i najvišu vrijednost HDL-kolesterola – 1,4 mmol/L (višu od referentne vrijednosti / $>1,0$ mmol/L za muškarce, $>1,3$ mmol/L za žene/) – upravo suprotno, za vrijednosti triglicerida i HDL-kolesterola, vrijedi u podskupini ispitanika grupiranih u donjem tertilu. Navedeni rezultati su očekivani te se podudaraju s rezultatima mnogih istraživanja koja nalaze da su veći ukupni unos ribe i redovita konzumacija ribe (barem jednom tjedno) povezani s nižim vrijednostima triglicerida, višim vrijednostima HDL-kolesterola, te obrnuto povezani s rizikom za MetS i KVB [388, 389]. U našem uzorku ispitanika,

vrlo je malen udio (<5%) onih koji ribu redovito (barem jednom tjedno) konzumiraju, a većina ispitanika razvrstanih u gornji tercil konzumira ribu nekoliko puta mjesečno (nije prikazano) [319]. S obzirom na prethodno istaknute rezultate, možemo zaključiti da i takva, povremena konzumacija bijele ili plave ribe, pokazuje povoljan učinak na metaboličke parametre i metaboličko zdravlje.

U ovom smo istraživanju, u Upitnik prehrambenih navika kao zasebnu skupinu prehrambenih namirnica uvrstili ribu koja je (uz druge morske plodove) glavni prehrambeni izvor n-3 LC-PUFA - DHA i EPA, a i drugih tvari važnih za građu i funkcioniranje tijela kao što su selen, vitamin D, proteini, kolin i vitamin B12. Zanimljivo, premda u ovom istraživanju velika većina bolesnika sa shizofrenijom nedovoljno često jede ribu, te je unos ribe u oboljelih od shizofrenije i manji/ rjeđi u odnosu na skupinu bolesnika s VDP-om, takva, rijetka konzumacija ribe, nije značajno utjecala na metaboličke parametre oboljelih od shizofrenije (tablica 23). S obzirom da je udio bolesnika koji nedostatno unose zdrave namirnice prehrambenog faktora 1 nešto veći od udjela bolesnika koji nedostatno unose ribu, moguće je da je utjecaj konzumacije ribe na metaboličke parametre „zasjenjen“ utjecajem zdravih namirnica na ista obilježja, kakav je uostalom i potvrđen te prethodno opisan.

I u dijelu analize interakcija, one između polimorfizama gena *PPAR(G)* i namirnica mediteranske prehrane, odnosno, zdrave prehrane (prehrambeni faktor 1) i ribe (prehrambeni faktor 4) također moduliraju vrijednosti lipida u bolesnika obje skupine (tablice 26 i 28).

5.4.1.2. Utjecaj nezdrave prehrane i mesa na metaboličke parametre

Namirnice koje su, u ovom istraživanju, faktorskom analizom svrstane u prehrambeni faktor 2 („nezdrava prehrana“), a to su različite (slatke i slane) grickalice te gazirana i zaslađena bezalkoholna pića, predstavljaju izvore visokog sadržaja za zdravlje štetnih sastojaka - transmasti, zasićenih masti i fruktoze. Transmasti ili transmasne kiseline (TFA, od engl. *Trans-Fatty Acids*) su nezasićene FA, ali se strukturom razlikuju od zdravih nezasićenih FA (MUFA-e i PUFA-e) (po dvostrukoj vezi u trans-konfiguraciji umjesto uobičajene cis-konfiguracije), te se u tijelu ponašaju kao zasićene FA. TFA se, u malim količinama, prirodno nalaze u namirnicama životinjskog podrijetla poput mesa preživača te mlijeku i mliječnim proizvodima; no, štetni učinci TFA ne pripisuju se tim namirnicama, već onima koje sadrže industrijske, odnosno, sintetske TFA, a glavni prehrambeni izvori industrijskih TFA su djelomično hidrogenirana biljna ulja. U modernoj, zapadnjačkoj prehrani TFA su vrlo zastupljene kroz značajan unos brze i pržene hrane, pekarskih proizvoda, keksa i industrijskih kolača, margarina, slanih grickalica i mnogih slatkiša. Povećan unos TFA povezuje se s metaboličkim poremećajima (dislipidemijom /TFA snižuju razinu HDL-kolesterola, a povišuju razinu LDL-kolesterola/, šećernom bolešću tipa 2 i pretilošću) i MetS-om, KVB-om, nekim vrstama karcinoma poput karcinoma dojke i debelog crijeva te alergijskim i upalnim bolestima, a dokazano potiču oksidacijski stres [390-393]; zanimljivo, Hu i sur. nalaze da protein *PPAR(α)* djeluje protektivno u

nastanku steatohepatitisa induciranog prehranom s visokim sadržajem TFA [391]. Konzumacija neuravnotežene, energetske bogate, a nutritivno siromašne hrane bogate transmastima, obično znači i povećan unos zasićenih masti te rafiniranih ugljikohidrata. Rafinirani (prerađeni) ugljikohidrati su visokokalorični, imaju visok glikemijski indeks, a siromašni su vlaknima, vitaminima i mineralima; bijelo brašno i riža, tjestenina, sokovi, grickalice, slatkiši te dodani šećeri i zaslađivači među glavnim su izvorima tih tvari. Jedan od najštetnijih sastojaka rafiniranih ugljikohidrata jesu šećeri, poglavito fruktoza. Iako je fruktoza prirodno prisutna u namirnicama poput meda, voća, voćnih sokova i nekih vrsta povrća, te je u tom obliku komponenta zdrave prehrane, u prehrambenoj industriji se u obliku fruktozom bogatog kukuruznog sirupa (HFCS, od engl. *High Fructose Corn Syrup*) dodaje slatkišima i zaslađenim bezalkoholnim pićima koja su upravo glavni izvor dodanih šećera s obzirom da konzumacija istih čini oko 15% dnevnog kalorijskog unosa u zapadnjačkoj prehrani [394]. Mnogo dokaza upućuje da je visok unos fruktoze povezan s inzulinskom rezistencijom i šećernom bolešću tipa 2, pretilošću i dislipidemijom (povišenim vrijednostima triglicerida, ukupnog i LDL-kolesterola i sniženim vrijednostima HDL-kolesterola), MetS-om, steatozom jetre, KVB-om te psihičkim poremećajima [395-397].

Kako je pokazalo ovo istraživanje, obje skupine bolesnika, u visokom postotku (83,0% bolesnika sa shizofrenijom te 58,1% bolesnika s VDP-om) (slika 5), umjereno često ili često konzumiraju namirnice prehrambenog faktora 2 (grickalice, zaslađena i gazirana bezalkoholna pića). Unatoč značajnom unosu tih namirnica, te suprotno očekivanjima kakva smo imali, s obzirom na prethodno navedene dokaze o negativnom utjecaju tvari kojima one obiluju na metaboličko zdravlje, u ovom istraživanju prehrambene navike koje se odnose na učestalost unosa namirnica prehrambenog faktora 2 nisu pokazale statistički značajan utjecaj na serumske vrijednosti glukoze i lipida niti u bolesnika sa shizofrenijom, niti u onih s VDP-om (tablice 23 i 25). GLM analiza interakcija (varijanti gena *PPAR* i prehrane) nezdravu prehranu izdvaja kao mogući prediktor vrijednosti triglicerida, ukupnog i LDL-kolesterola bolesnika s VDP-om (tablica 28), međutim, post hoc analize nisu potvrdile statističku značajnost takve povezanosti (nije prikazano). Međutim, u analizi interakcija pokazalo se da unos namirnica prehrambenog faktora 2, u interakciji s polimorfizmima gena *PPARG*, modulira vrijednosti triglicerida u skupini bolesnika s VDP-om (tablica 28). Premda nepovoljan učinak nezdrave prehrane na metaboličko zdravlje naših ispitanika zasigurno postoji, u ovom uzorku nije potvrđen na razini značajnosti. U našem se uzorku pokazalo da su metabolički parametri (konkretno, lipidi) ispitanika podložniji poremećajima u uvjetima nedostatnog unosa zdravih namirnica prehrambenih faktora 1 (voća, zelenog lisnatog povrća, orašastih plodova, maslinovog ulja i 4 (ribe) negoli suvišnog unosa nezdravih namirnica faktora 2.

Nadalje, niti učestalost konzumacije namirnica prehrambenog faktora 3 odnosno (crvenog i bijelog) mesa, nije utjecala na vrijednosti glukoze niti lipida u serumu bolesnika, ni samostalno (tablice 23 i 25), niti kao prediktor u GLM analizi interakcija, a ni u interakciji s genetičkim

čimbenicima (tablice 26 i 28); ovi su rezultati podudarni s onima meta-analize koja nije našla povezanost konzumacije crvenog i bijelog mesa s komponentama MetS-a [398]. Za razliku od tih rezultata, neke studije upućuju da je ukupna konzumacija mesa te crvenog mesa pozitivno povezana s MetS-om [399, 400]; veći unos crvenog mesa povezan je s mnogim metaboličkim markerima (višim vrijednostima ukupnog i LDL-kolesterola, apolipoproteina i fosfolipida) te povišenim rizikom za KVB [401], inzulinskom rezistencijom i peroksidacijom lipida [400], dok konzumacija bijelog mesa nije povezana s metaboličkim poremećajima/ MetS-om [400] ili je nađena obrnuta povezanost [399].

Meso je važan izvor visokovrijednih životinjskih proteina i masnoća, te sadržava uglavnom nezasićene n-6 i n-9 FA (osobito n-9 MUFA oleinsku kiselinu, C18:1n-9c) i SFA (palmitinska, C16:0 i stearinska, C18:0, kiselina) [402], dok je, osobito u mesu moderno uzgojenih životinja, sadržaj PUFA iz n-3 obitelji vrlo nizak [64]; u odnosu na bijelo meso, crveno meso sadrži više triglicerida i SFA [401]. Važan je i način pripreme mesnih namirnica jer se, primjerice, prženjem i paniranjem mesa u tijelo unose i štetne TFA. Ovisno o vrsti, meso, dakle, sadrži sve FA potrebne za rast i razvoj te normalno funkcioniranje organizma, međutim, značajna konzumacija mesa doprinosi prekomjernom unosu masti (osobito SFA, a i TFA) i kolesterola, te su opće preporuke za umjerenu konzumaciju mesa i to mesa s manje masti (bijelog mesa i crvenog mesa očišćenog od masnoća), uz zdravije načine pripreme [402]. U zadnjih petnaestak godina ulažu se dodatni napor u proizvodnju zdravijeg mesa, sa za zdravlje povoljnim, manjim n-6/ n-3 FA omjerom i višim sadržajem konjugirane linolne kiseline (CLA) koja je snažan PPAR(α) agonist; u mesu životinja hranjenih hranom s višim omjerom n-6/ n-3 nađena je snižena razina ekspresije mRNA PPAR α and PPAR γ [403]. Ovaj je omjer možda i važniji od same količine unosa n-3 PUFA s obzirom da je dokazano povezan sa smanjenjem rizika za KVB i druge kronične bolesti [49, 396]; uz to, visok dnevni unos n-6 FA je nepoželjan jer te FA lako oksidiraju djelovanjem slobodnih radikala, a produkti lipidne peroksidacije dovode do ateroskleroze i koronarne srčane bolesti [235].

U našem se istraživanju dvije skupine ispitanika značajno razlikuju prema učestalosti konzumacije mesa pokazujući suprotan obrazac raspodjele po tertilima (slika 6). Iako najviši postotak bolesnika s VDP-om nalazimo u gornjem tertilu, a najviši postotak ispitanika sa shizofrenijom u donjem tertilu prehrambenog faktora 3, nismo utvrdili utjecaj unosa mesa na metaboličke parametre ni u jednoj od ispitivanih skupina. Ovaj rezultat (moguće) možemo objasniti specifičnošću pristupa u analizi prehrambenih navika konzumacije mesa u našem istraživanju, u kojem je statistička metoda faktorske analize u istu skupinu (prehrambeni faktor 3) grupirala crveno i bijelo meso, iako su u Upitniku prehrambenih navika te vrste mesa razmatrane zasebno. Taj je pristup, moguće, prikrivio postojeći utjecaj konzumacije mesa (samostalni/ u interakciji s polimorfizmima gena *PPAR*) na metaboličke parametre (kakav bismo očekivali obzirom na literaturne podatke), a uzevši u obzir da crvena i bijela mesa sadrže drugačije sastave/ omjere zdravih i nezdravih masnoća [404] koje imaju različite, a nekad i međusobno antagonističke/ poništavajuće učinke kao ligandi proteina PPAR [96, 157, 172].

Zanimljivo, za razliku od ovih rezultata, analize interakcija nalaze da prehrambeni faktor 3 u interakciji s polimorfizmima gena *PPARA* i *PPARG* utječe na težinu simptoma shizofrenije i VDP-a (tablice 27 i 28).

5.4.1.3. Zaključci o povezanosti prehrane i metaboličkog zdravlja

Pretragom dostupne literature pronašli smo rijetka istraživanja koja su analizirala povezanost prehrane s metaboličkim parametrima odnosno metaboličkim poremećajima u populaciji osoba sa shizofrenijom i VDP-om.

Sukladno rezultatima našeg istraživanja, sustavni pregled iz 2013. godine nije pronašao povezanost obrazaca prehrane i metaboličkih abnormalnosti u bolesnika sa shizofrenijom [116], a Sorić i sur. proveli su randomiziranu kontroliranu studiju na uzorku hospitaliziranih bolesnika sa shizofrenijom hrvatske populacije, te utvrdili da tromjesečno pridržavanje preporuka prehrane za kontrolu arterijske hipertenzije odnosno DASH prehrane nije dovelo do značajne razlike u metaboličkim parametrima/prevalenciji MetS-a u bolesnika (u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika koji su se pridržavali uobičajene dotadašnje prehrane); inače, DASH prehrana po mnogočemu nalikuje mediteranskoj, jer obiluje voćem i povrćem, orašastim plodovima, mliječnim proizvodima sa smanjenim sadržajem masti, cjelovitim žitaricama, ribom te osobito bijelim mesom [405]. Istraživanje na uzorku bolesnika s VDP-om malezijske populacije pokazalo je da MetS u tih bolesnika nije bio povezan s prehrabnim navikama, fizičkom aktivnošću, kao ni s težinom psihičke bolesti ili vrstom psihofarmaka, ali je bio značajno povezan s duljim trajanjem VDP-a (dulje od 10 godina) i preegzistirajućom hiperlipidemijom te rasom [406]. Na većem uzorku ispitanika francuske populacije, tek se 23% povezanosti VDP-a i MetS-a moglo objasniti utjecajem prehrane i fizičke aktivnosti, pri čemu je fizička aktivnost imala dvostruko veći utjecaj na tu povezanost [407].

Kako je razvidno iz navedenih studija, a i iz rezultata našeg istraživanja, prehrana je jedan od značajnih, ali nikako jedini čimbenik koji modulira metaboličke parametre ovih kliničkih populacija, te je, svakako, bitno u obzir uzeti i utjecaj drugih okolišnih čimbenika, a osobito jer su, uz nezdravu prehranu, u osoba sa psihičkim bolestima, učestala i druga rizična zdravstvena ponašanja. Istraživanje na uzorku njemačke populacije uspoređivalo je životne navike u hospitaliziranih osoba sa psihičkim bolestima u odnosu na uzorak opće populacije - rezultati su potvrdili loše prehrabne navike bolesnika te veću prevalenciju pušenja u svim dijagnostičkim skupinama, dok je u bolesnika sa shizofrenijom i onih s depresijom opažena prekomjerna konzumacija alkohola [408]; drugo istraživanje nalazi i veću prevalenciju sjedilačkog načina života te prekomjerne tjelesne težine [409]. Svi ovi čimbenici, zasebno, a i sinergističkim djelovanjem, rezultiraju visokom učestalošću kroničnih bolesti – “bolesti stila života” - u ovih bolesnika, među kojima su osobito česti poremećaji metabolizma glukoze i lipida te posljedičnih KVB-a/ CVB-a, ali i kronična opstruktivna plućna bolest i neke vrste karcinoma [410]. Čimbenici koji doprinose štetnim životnim navikama uključuju niži

socioekonomski status i razinu obrazovanja te socijalnu izolaciju, a i manifestacije shizofrenije i VDP-a kao što su nedostatak motivacije, apatija i kognitivne promjene mogu utjecati na usvajanje i pridržavanje zdravih životnih navika [410, 411]. Također, i druga klinička obilježja poput duljine trajanja psihičke bolesti (a uz to i duljine izloženosti štetnim vanjskim čimbenicima uz utjecaj psihofarmakoterapije), tjelesne težine/ ITM-a, spola i dobi također mogu utjecati na metaboličke parametre – međutim, s obzirom na odabrane ciljeve u ovom se istraživanju nismo usmjerili na analizu utjecaja (samostalnih i interakcija) navedenih čimbenika na ispitivane kliničke parametre (metaboličke niti parametre težine simptoma psihičke bolesti), a što bi trebao biti cilj nekih budućih istraživanja ove kliničke populacije.

Mnoštvo je dokaza o poremećajima metabolizma (serumskih i membranskih) lipida i glukoze ne samo u bolesnika s kroničnom shizofrenijom i VDP-om, već i onima s prvom epizodom bolesti, što sugerira da su abnormalnosti metabolizma (i) intrinzične značajke tih psihičkih bolesti [53, 73-75], te da su, jednim dijelom, neovisne o vanjskim (okolišnim) čimbenicima kakav je prehrana. Navedenim se dokazima, moguće, može objasniti dio naših rezultata, konkretnije, izostanak statistički značajnog utjecaja svih analiziranih skupina prehrambenih namirnica na vrijednosti lipida u serumu, kao i da niti jedan od prehrambenih faktora nije pokazao utjecaj na vrijednosti glukoze, ni u bolesnika sa shizofrenijom, ni onih s VDP-om.

5.4.2. Utjecaj prehrambenih navika na težinu simptoma shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja

Dosadašnje spoznaje nedvojbeno ukazuju na povezanost kvalitete prehrane i zdravlja mozga te psihičkog zdravlja. Zdrava je prehrana prepoznata kao potencijalni preventivni i terapijski (samostalni ili adjuvantni) čimbenik u pristupu shizofreniji i VDP-u, dok je nezdrava prehrana jasno povezana s težinom kliničke slike i progresijom tih bolesti [320]; već su ranije (u uvodnom dijelu) istaknuti ključni mehanizmi i čimbenici posredstvom kojih prehrana utječe na zdravlje mozga, psihičko zdravlje te težinu ovih bolesti.

Mozak funkcionira uz vrlo visoku metaboličku stopu te koristi velik dio ukupne energije (organizma) i unesenih hranjivih tvari; naime i za strukturu i funkcioniranje na molekularnoj, staničnoj i međustaničnoj razini, mozak ovisi o hranom unesenim aminokiselinama/ proteinima, mastima, (složenim) ugljikohidratima, vitaminima, mineralima i elementima u tragovima [120, 367]. Dokazano je da, s vremenom, i male promjene u kvaliteti prehrane utječu na mikrostrukturu i funkcioniranje mozga [91]. Upravo zato, cjelovita i uravnotežena prehrana vjerojatno će opskrbiti mozak dovoljnim količinama svih potrebnih hranjivih tvari/ sastojaka što može pridonijeti određenoj otpornosti i u etiopatogenezi (nekih) psihičkih bolesti, dok deficit tih tvari ili pak prekomjeran unos za organizam štetnih namirnica može imati implikacije na nastanak, tijek te težinu (neuro)psihijatrijskih bolesti [83].

U našem istraživanju, u obje ispitivane skupine, jasno je dokazan manjkav unos zdravih prehrambenih namirnica obzirom da oko 70% bolesnika sa shizofrenijom odnosno 60% do 70% bolesnika s VDP-om tek jednom tjedno ili rjeđe konzumiraju namirnice svrstane u prehrambene faktore 1 (voće, zeleno lisnato povrće, orašasti plodovi, maslinovo ulje), 3 (meso) i 4 (riba) (slike 4, 6 i 7, tablice 13 i 14). Ujedno, osobito u bolesnika sa shizofrenijom, evidentan je prekomjeran unos za organizam štetnih namirnica prehrambenog faktora 2 (grickalice, gazirana i zaslađena bezalkoholna pića) pa tako otprilike polovina bolesnika sa shizofrenijom te petina onih s VDP-om ove namirnice konzumiraju više puta u tjednu ili čak svakodnevno (slika 5, tablice 13 i 14).

Pretragom literature naišli smo na niz istraživanja koja su se usmjerila na analizu povezanosti odnosno utjecaja kvalitete prehrane, određenog stila prehrane ili pak učestalosti konzumacije nekih vrsta namirnica na težinu simptoma shizofrenije i (u većem broju istraživanja) VDP-a. Objavljene studije većinom su pretkliničke te opservacijske/ presječne, a dobiveni rezultati nisu sasvim konzistentni, što donekle limitira mogućnost zaključivanja o uzročnosti, odnosno, smjeru povezanosti prehrane i težine simptoma ovih bolesti; stoga, konkretnije (i možda relevantnije) nalaze u ovom području donose (iako rjeđe) prospektivne/ intervencijske studije [412-418].

Istraživanje iz 2016.g. nalazi da kvalitetna prehrana može pozitivno utjecati na težinu simptoma, pojavnost negativne simptomatike te trajanje epizoda shizofrenije [419], a u studiji na 87 bolesnika sa shizofrenijom zdrave prehrambene navike bile su povezane s manjim zbrojem (pozitivnih) simptoma PANSS ljestvice i boljim kognitivnim sposobnostima [414]. Studija iz 2019.godine, na uzorku od 206 oboljele osobe, zaključila je da su abnormalna ponašanja vezana uz hranjenje (odbijanje hrane, pika) povezana s težim pozitivnim i općim simptomima PANSS ljestvice [420]. Slično, i kod VDP-a su teži simptomi povezani s manje kvalitetnom prehranom, konkretnije, većim unosom zasićenih masti, soli i šećera [421], dok je unos magnezija, vitamina B12, vlakana, voća, povrća i ribe obrnuto povezan s depresivnim simptomima [422]; poboljšanje kvalitete prehrane bolesnika s VDP-om korelira s umanjnjem depresivnih simptoma [416, 423]. Iako većina studija nalazi da kvaliteta prehrane korelira s težinom simptoma depresije, istraživanje autora Rahe i sur. to nije potvrdilo [424].

U našem, također presječnom istraživanju, provedena je analiza utjecaja prehrambenih navika bolesnika (uzevši u obzir vremenski period od 1 godine) na težinu simptoma shizofrenije (mjerenu PANSS ljestvicom) odnosno VDP-a (mjerenu HAM-D ljestvicom). Korištenjem KW testa, usporedili smo težinu simptoma shizofrenije (zasebno za podljestvicu pozitivnih, negativnih, općih simptoma te ukupan zbroj PANSS simptoma) (tablica 24) odnosno VDP-a (tablica 25) između tri podskupine ispitanika svrstanih u tri tertila prehrambenih faktora.

5.4.2.1. Utjecaj mediteranske prehrane na težinu simptoma shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja

U ovom se istraživanju mediteranska prehrana odražava kroz unos namirnica prehrambenih faktora 1 (voće, zeleno lisnato povrće, orašasti plodovi i maslinovo ulje) i 4 (riba).

Objavljeno je nekoliko studija povezanosti mediteranske prehrane i težine simptoma shizofrenije, odnosno, depresije. Na uzorku od 85 bolesnika (40 s „deficitarnim“ te 45 s „nedeficitarnim“ oblikom bolesti) i 60 zdravih kontrola, Kowalski i sur. nalaze da je nepridržavanje mediteranske prehrane povezano sa značajno težim negativnim simptomima shizofrenije (alogija avolicija, anhedonija), kao i većim rizikom za razvoj preuhranjenosti/ pretilosti [425]. U studiji koja je uključila 87 bolesnika sa shizofrenijom (u fazi remisije) uz komorbiditet MetS-a, 3-mjesečna mediteranska prehrana s kalorijskom redukcijom, dovela je do poboljšanja kognitivnih funkcija [426]. Randomizirana klinička studija ispitala je utjecaj 6-mjesečne intervencije mediteranske prehrane uz dodatak ribljeg ulja na psihičko zdravlje 152 osobe s depresivnim simptomima; kontrolna skupina bila je uključena u neformalna druženja, bez prehrambene intervencije - nakon tri mjeseca, pojedinci na mediteranskoj prehrani pokazivali su veće smanjenje težine simptoma depresije te bolju kvalitetu života, a što je, uz bolje prehrambene navike, potvrđeno i nakon šest mjeseci [415]. Vrlo slično istraživanje na uzorku 67 bolesnika s VDP-om, nalazi da skupina bolesnika (n=33) koji su se, kroz 12 tjedana, pridržavali mediteranskog stila prehrane, pokazuje značajno veće smanjenje težine simptoma i veću stopu remisije (u odnosu na kontrolnu skupinu, n=34) [416]; i istraživanje na uzorku mladih muškaraca s umjereno teškom/ teškom depresijom pokazalo je da je 12-tjedna intervencija tom prehranom umanjuje simptome depresije i povećava kvalitetu života [417]. Na uzorku 1003 muškarca srednje/ starije dobi finske populacije, obrazac zdrave prehrane, koja po obilježjima odgovara mediteranskom stilu, bio je povezan s 25% nižom prevalencijom težih simptoma depresije, dok je zapadnjački stil prehrane bio povezan s višom prevalencijom težih simptoma [427]; takav je obrazac prehrane bio, i na uzorku 457 žena prvorotki australske populacije, povezan s manjom težinom depresivnih simptoma [428]. Meta-analiza opservacijskih istraživanja iz 2020.godine pokazuje da osobe koje se pridržavaju zdravih stilova prehrane, među kojima je i mediteranski, osim manjeg rizika nastanka depresije, imaju i manju težinu depresivnih simptoma [429].

Rezultati našeg istraživanja nisu potvrdili da učestalost unosa zdravih namirnica prehrambenih faktora F1 i F4 - a što bi odgovaralo zdravoj prehrani nalik mediteranskoj (i DASH prehrani) - utječe na težinu simptoma shizofrenije odnosno VDP-a (tablice 24 i 25). Ni GLM analiza ne nalazi statistički značajan prediktivni utjecaj ovih skupina namirnica na težinu simptoma dviju bolesti, pa ni u interakcijama s polimorfizmima gena *PPAR* (tablice 27 i 28); iako se ovdje izdvaja mogući utjecaj učestalosti unosa ribe (namirnica prehrambenog faktora 4) na težinu općih simptoma shizofrenije ($F=3,457$, $p=0,037$, $\eta^2=0,091$) (tablica 27), isti ipak nije statistički značajan (KW test /usporedbe vrijednosti zbroja općih simptoma između triju tertila F4/, $p>0,05$). Ove rezultate, moguće, možemo pripisati metodološkom pristupu u našem istraživanju; naime, iako voće, povrće, orašasti plodovi,

maslinovo ulje i riba sadrže brojne zajedničke nutrijente/ sastavnice (od kojih su neki i PPAR ligandi)- zbog čega ih istraživanja često promatraju kao jedan vid prehrane (mediteransku prehranu) - prema faktorskoj analizi, navedene skupine namirnica ovdje su razvrstane u dva prehrambena faktora (1 i 4) koja su dalje analizirana zasebno. Analiza svih navedenih skupina namirnica zajedno (a ne kao ovdje, zasebno), moguće bi potvrdila utjecaj ovih namirnica na težinu simptoma bolesti, a koji je, u slučaju odvojenih/ zasebnih prehrambenih faktora, možda premalen za detekciju.

Slično našim rezultatima, kohortno istraživanje provedeno na uzorku od 11046 žena srednje dobi australske populacije nije našlo značajnu povezanost mediteranske prehrane i depresivnih simptoma [430]. Premda za skupinu bolesnika sa shizofrenijom nismo našli studije s rezultatima podudarnim našima, s obzirom na rijetka (prethodno navedena) istraživanja u relativno malim uzorcima oboljelih od shizofrenije [425, 426], smatramo da je za izvođenje jasnijih zaključaka o utjecaju mediteranske prehrane na težinu simptoma te bolesti potrebno još sličnih istraživanja.

Osim navedenih istraživanja utjecaja mediteranske prehrane na težinu kliničke slike shizofrenije i VDP-a, mnogo se više studija usmjerilo na ispitivanje povezanosti pojedinih (skupina) namirnica te specifičnih (biokemijskih) sastavnica (fitonutrijenata, n-3 PUFA) mediteranske prehrane i simptoma shizofrenije odnosno VDP-a, a rezultati nisu sasvim jednoznačni.

Godine 2020. objavljen je pregledni rad koji je uključio 61 opservacijsko istraživanje, a koji je za cilj imao ispitati povezanost unosa voća i povrća sa psihičkim zdravljem odraslih osoba; rad zaključuje o mogućim blagotvornim učincima voća i povrća - pri čemu se osobito izdvajaju bobičasto i citrusno voće te zeleno lisnato povrće i kupusnjače zbog visokog sadržaja niza mikronutrijenata s protuupalnim i antioksidacijskim potencijalom, te prehrambenih vlakana koja doprinose ravnoteži crijevne flore - na mnoge ishode psihičkog zdravlja poput kvalitete sna, raspoloženja, razine anksioznosti, depresivnih simptoma, suicidalnosti, samopouzdanja, psihičkog blagostanja i procijenjene kvalitete života i zadovoljstva životom [431]. Istraživanje na uzorku ispitanika starije dobi, pripadnika europskih populacija, nalazi da je učestala konzumacija voća i povrća povezana s boljim i kognitivnim funkcijama i sveukupnim psihičkim zdravljem [432], a i istraživanje na iranskoj populaciji ukazuje na nižu pojavnost depresije i niži psihološki distres uz visok unos voća i povrća [433]. Ističe se i da se različiti rezultati nalaze kada se odvojeno ispituju učinci voća, odnosno, povrća, pri čemu se češće nalazi manja težina simptoma depresije uz veći unos voća negoli povrća [434]. U sustavnom pregledu (12 kohortnih studija) autora Dharmayani i sur iz 2021.godine [434], dvije studije nisu pokazale povezanost konzumacije voća te povrća i depresivnih simptoma kod osoba od 15 do 45 godina [435, 436]. Pretragom literature naišli smo na jedno randomizirano kontrolirano istraživanje na uzorku 102 bolesnika sa shizofrenijom koje je zaključilo da povećan unos voća i povrća nije utjecao na pozitivne ili negativne simptome bolesti [437].

Arab i sur., na uzorku opće populacije SAD-a, nalaze da je konzumacija orašastih plodova (a osobito oraha) povezana s manjom težinom depresivnih simptoma; iako većina orašastih plodova

sadrže MUFA-e, jedino orasi sadrže većinom PUFA-e, s velikim udjelom esencijalne ALA-e koja je prekursor za LC-PUFA-e [438]. Nismo naišli na istraživanja utjecaja unosa orašastih plodova i simptoma shizofrenije, ali je dokazano da orasi, zbog najvišeg sadržaja fenola među orašastim plodovima (nešto manje sadrže bademi pa onda indijski oraščići), imaju najsnažnija antioksidacijska svojstva te pozitivno utječu na kognitivne sposobnosti; na animalnom modelu (Alzheimerove bolesti) prehrana obogaćena orasima smanjuje oksidacijsko oštećenje lipida i proteina te neuroupalu, čime se može smanjiti rizik ili usporiti tijek demencije, a i drugih neuropsihijatrijskih bolesti [439].

Nekoliko je studija ispitalo učinak maslinovog ulja na simptome VDP-a. Istraživanje iranske grupe autora provedeno na uzorku 73 bolesnika s VDP-om pokazalo je blagotvoran učinak 52-dnevnog unosa ekstradjevičanskog maslinovog ulja (u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je unosila suncokretovo ulje) na smanjenje depresivnih simptoma u onih s teškom depresijom, ali ne i onih s blagom ili umjereno teškom depresivnom epizodom [440]. I istraživanje Jacka i sur. ističe da je, u okviru mediteranske prehrane, svakodnevni unos tri žlice maslinovog ulja bio povezan sa smanjenom težinom simptoma depresije [416]. Na uzorku 3062 bolesnika sa subkliničkom depresijom ili VDP-om rijedak unos maslinovog ulja (rjeđe od dva puta tjedno) bio je prediktor težih simptoma bolesti [441]. Nismo naišli na istraživanja učinka maslinovog ulja na simptome shizofrenije, iako studije na animalnim (mišjim) modelima nalaze da ono atenuira simptome nalik psihotičnima u životinja [442], te da (na modelu neurodegeneracije - taupatije) poboljšava sinaptičku aktivnost, neuroplastičnost i pamćenje [443].

Uz konzumaciju namirnica biljnog porijekla poput voća i povrća, cjelovitih žitarica, orašastih plodova, maslinovog ulja i čaja, vezuje se unos tisuća različitih fitokemikalija odnosno fitonutrijenata. Iako, za razliku od vitamina i minerala iz ovih namirnica, nisu neophodni za funkcioniranje organizma, svojim protuupalnim, antioksidativnim, neuroprotektivnim, antikancerogenim i drugim biološkim svojstvima preveniraju nastanak mnogih bolesti, a istraživanja dokazuju povoljan učinak i na simptome psihičkih bolesti [99, 413, 444]. Pregledni rad iz 2020.godine ističe nekoliko fitonutrijenata koji moduliraju simptome shizofrenije: L-teanin iz zelenog čaja umanjuje pozitivne i negativne simptome te regulira san, sulforafan (iz kupusnjača) i resveratrol (iz bobičastog voća) pozitivno utječu na kognitivne funkcije i razinu BDNF-a, dok je smanjen unos fitosterola (koje nalazimo u raznim vrstama povrća i ulja sjemenki i orašastih plodova) povezan s psihozom [99]. Ofor i sur. ističu fitokemikalije s učinkom umanjenja težine depresivnih simptoma – flavonoidi iz gospine trave, hesperidin iz citrusnog voća, silimarin iz sikavice, kurkumin iz kurkume i polifenoli (epigalokatehin galat) iz zelenog čaja [444].

Riba obiluje zdravim masnoćama (osobito n-3 PUFA-ma), visokokvalitetnim proteinima, važnim mineralima poput magnezija, cinka, željeza, bakra, joda, selena, bora, mangana i kalija te vitaminima A, D i osobito onima skupine B (B3, B6, B9 i B12). Uz ove, za funkcioniranje organizma ključne sastavnice, riba se smatra funkcionalnom hranom koja zbog svog antioksidacijskog, protuupalnog, neuroprotektivnog, kardioprotektivnog i hepatoprotektivnog učinka, u uvjetima redovite

konzumacije, može smanjiti rizik za nastanak različitih tjelesnih i psihičkih bolesti [445]. U periodu prenatalnog razvoja i rasta (mozga) ploda velike su potrebe za svim navedenim nutritivnim elementima koje riba sadrži (a osobito nezasićenim FA-ma); stoga, nedostatna konzumacija ribe/morskih plodova tijekom trudnoće ugrožava razvoj mozga ploda, uvećava rizik za lošije intelektualne sposobnosti i suboptimalne neurorazvojne ishode u djetinjstvu te nastanak psihičkih poremećaja u odrasloj dobi [446]. Riba i drugi morski plodovi glavni su prehrambeni izvor n-3 PUFA – EPA i DHA – FA koje ljudski organizam ne sintetizira dovoljno učinkovito. Međutim, ribe same ne mogu sintetizirati te PUFA-e, ali se hrane manjim morskim organizmima koji to mogu; općenito, masnija riba (tuna, srdela, skuša, losos, haringa) sadrži više EPA i DHA [447].

Pretražujući izvore o utjecaju konzumacije ribe na težinu simptoma shizofrenije, odnosno, VDP-a, naišli smo na nekoliko takvih studija u bolesnika s depresijom, dok u oboljelih od shizofrenije slična istraživanja nisu objavljena. Istraživanje iz 2017.g. nije našlo značajnu razliku u težini simptoma depresije između bolesnika koji su kroz 6 mjeseci konzumirali četiri riblja obroka u tjednu i onih koji su ribu jeli rjeđe [448]. Na uzorku opće populacije (n=10480) SAD-a utvrđeno je da ukupna konzumacija ribe i konzumacija morskih plodova nisu povezane s težinom depresivnih simptoma, ali da je konzumacija panirane ribe povezana s višim rizikom težih simptoma [447]. Na uzorku 10602 muškarca sjeverne Irske i Francuske nađeno je da je depresivno raspoloženje obrnuto povezano s unosom ribe na način da oboljeli konzumiraju manje ribe, a također, prehrana obilježena smanjenim unosom ribe sa sobom nosi povećani rizik za depresiju [324]. Nešto više je objavljenih studija analiziralo učinak nadoknade ribljeg ulja na simptome ovih bolesti. Riblje ulje, dobiveno prešanjem ili zagrijavanjem iz organa (jetre) riba, osobito masnih riba, bogato je n-3 PUFA-ma (EPA, DHA) s važnim biološkim ulogama u mozgu, što je i osnova istraživanja primjene tog ulja u neuropsihijatrijskim bolestima, a rezultati istih su proturječni. Intervencijska studija s unosom ribljeg ulja u populaciji oboljelih od shizofrenije nalazi značajno umanjenje težine simptoma bolesti i bolju funkcionalnost, a što je koreliralo s povećanom razinom n-3 FA u membranama eritrocita [418 - Pawełczyk 2016], dok jedno novije istraživanje, koje je, poput našeg, provedeno na uzorku hospitaliziranih bolesnika, ne nalazi smanjenje intenziteta agresivnosti niti drugih aspekata psihopatologije [449]. Parletta i sur. nalaze da je 3-mjesečna intervencija mediteranskom prehranom uz dodatak ribljeg ulja (tijekom 6 mjeseci) poboljšala kvalitetu prehrane i psihičko zdravlje bolesnika s depresijom [415]; za razliku od tog, drugo istraživanje na uzorku od 55 osoba s depresijom, zaključuje da, unatoč povećanju razine cirkulirajućih n-3 PUFA, 12-tjedna nadoknada ribljim uljem nije učinkovitija od kontrole (maslinovo ulje) u umanjenju simptoma depresije [450].

Nadalje, mnoštvo je istraživanja analiziralo utjecaj nadoknade n-3 PUFA na simptome shizofrenije i VDP-a, no, rezultati istih nisu sasvim konzistentni – naime, većina studija razmatra kratak vremenski period nadoknade te je provedena na manjim uzorcima, a i razlikuju se u dozama n-3 PUFA; stoga, možda najznačajnije zaključke donose provedene meta-analize. Godine 2021. objavljena je meta-analiza koja je uključila 20 dvostruko slijepih randomiziranih kliničkih studija, odnosno,

uzorak od 1494 bolesnika sa shizofrenijom; dodatak n-3 PUFA povezan je sa značajnim smanjenjem težine pozitivnih i općih, ali ne i negativnih simptoma, a također i razine triglicerida u serumu; stoga, a obzirom i na dobru podnošljivost i sigurnost primjene, preporuča se uporaba ovih FA kao augmentacijske strategije u liječenju oboljelih od shizofrenije [451]. Glede utjecaja n-3 PUFA nadoknade u osoba s depresijom, meta-analiza 26 randomiziranih kliničkih studija s ukupno 2160 bolesnika, ukazuje na povoljan učinak u smanjenju depresivnih simptoma, pri čemu se naglašava superiornost formulacija koje sadržavaju većinom EPA ($\geq 60\%$ EPA u dozi od ≤ 1 g/d) za razliku od onih koje većinom sadržavaju DHA (koje nisu polučile takav učinak) [452]; druga meta-analiza 6 studija na uzorku od 4605 ispitanika potvrđuje sličan učinak u depresivnih osoba starije dobi, no da je ovo značajno samo u onih s blagom ili umjereno teškom depresivnom epizodom [453]. Jedan je od zaključaka da su n-3 PUFA učinkovitije u ranim fazama bolesti (što osobito vrijedi za shizofreniju), a neuroprotektivni kapacitet ovih FA bitno je umanjen u kroničnih bolesnika zbog prisutnosti uznapredovalih neurobioloških moždanih promjena [454].

5.4.2.2. Utjecaj nezdrave prehrane na težinu simptoma shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja

Učestali unos nezdravih prehrambenih namirnica poput različitih grickalica te zaslađenih i gaziranih bezalkoholnih pića (namirnica u ovom istraživanju svrstanih u prehrambeni faktor 2) odgovara obrascu zapadnjačke prehrane, kakva je očito poprilično zastupljena i u ispitanika u ovoj studiji s obzirom da svaki drugi bolesnik sa shizofrenijom, ali i svaki peti s VDP-om ove namirnice konzumira više puta u tjednu ili svaki dan (pa i više puta u danu) (slika 5). Dosadašnje spoznaje, proizašle iz brojnih istraživanja na animalnim modelima i ljudima, ukazuju da ovakva prehrana, karakterizirana visokim sadržajem SFA i TFA te (rafiniranih) šećera, a ujedno deficitarnim unosom nutritivno bogatih namirnica, dovodi do promjene sastava LC-PUFA, konkretnije, smanjene razine tih FA u mozgu, a što nepovoljno utječe na funkcioniranje mozga, podržava progresiju neuropsihijatrijskih bolesti, ali je i čimbenik dostupan korekciji s ciljem prevencije/ liječenja tih bolesti [94, 455, 456]. Već i prenatalna izloženost takvoj prehrani rezultira poremećajima u neurorazvoju, uz strukturalne i funkcionalne moždane deficite u potomaka te povišen rizik za nastanak shizofrenije, depresije i drugih neuropsihijatrijskih bolesti. Svakako, nepovoljni utjecaji ovog stila prehrane mogu varirati ovisno o duljini izloženosti takvoj prehrani, dobi, spolu i genetskom podrijetlu [457]. Zapadnjačka je prehrana povezana sa smanjenim volumenom, odnosno, disfunkcijom hipokampusu [455] što se negativno odražava na kognitivno funkcioniranje, osobito u domeni učenja i pamćenja – na animalnom modelu dokazano je da izloženost tom stilu prehrane potiče prekomjeran unos hrane/ prejedanje i pretilost, dijelom upravo ometajući svojevrsno „inhibicijsko“ pamćenje ključno za sposobnost životinja da se odupru podražaju hrane, što u konačnici dovodi do unosa hrane većeg od potreba organizma [458]. Visok unos nezdravih masti i šećera povezan je s težinom

simptoma i lošijim dugoročnim ishodom shizofrenije, a što se pripisuje nizu patofizioloških mehanizama (neuropali, smanjenoj ekspresiji BDNF-a i neurodegeneraciji, oksidacijskom stresu te poremećaju dopaminske neurotransmisije) koje takva prehrana potiče [459, 460]. U istraživanju na 237 bolesnika s dijagnozom shizofrenije ili shizoafektivnog poremećaja, starosti 30–60 godina, te 404 zdrava ispitanika kontrolne skupine, česta konzumacija riže, kruha, kolača i keksa, ali i masti te proteina, bila je povezana sa značajno višim rizikom za shizofreniju [316].

U našem istraživanju, pokazalo se da nezdrava prehrana modulira težinu negativnih simptoma shizofrenije ($p=0,05$; tablica 24), a i u dijelu GLM analize ta se prehrana izdvaja kao prediktor težine iste skupine simptoma ($p=0,005$, $F=3,754$, $p=0,028$, $\eta^2=0,098$, srednje velik utjecaj) (tablica 27) - post hoc analiza ukazuje da je ta povezanost na razini „trends“ premda je vrlo blizu statističke značajnosti ($p=0,055$), a u prilog njenog značaja ide i činjenica da je konzumacija namirnica prehranbenog faktora 2 jedini čimbenik (među prediktorima i kovarijablama /uključenima u GLM analizu/) koji je pokazao utjecaj na ovu skupinu simptoma shizofrenije. Potvrđeni utjecaj nezdrave prehrane na (negativne) simptome shizofrenije ne iznenađuje obzirom na značajan unos namirnica prehranbenog faktora 2 u velikom postotku oboljelih (slika 5). Kako je i očekivano, s češćim unosom nezdravih namirnica, negativni su simptomi shizofrenije teži (viša je vrijednost zbroja tih simptoma) (nije prikazano). O svojevrsnoj dvosmjernoj povezanosti negativnih simptoma shizofrenije i učestalosti unosa nezdravih namirnica govori rad iz 2013.g.; u nukleusu akumbensu – moždanoj strukturi koja posreduje u motivaciji, doživljaju ugone i nagrade - slatka i masna hrana potiču otpuštanje dopamina i opioida čime se uspostavljaju neuralni putevi žudnje i posezanja za takvom hranom, a što „zatvara krug“ prekomjernog unosa takve hrane u osoba s izraženom anhedonijom (nedostatkom užitka i interesa), (negativnim) simptomom prisutnim kod oboljelih od shizofrenije, ali i kod osoba s depresijom [396]; mogli bismo reći da pojačanim unosom tih namirnica mozak nastoji „kompenzirati“ bolesti svojstvenu anhedoniju uvjetovanu dopaminskom disregulacijom u navedenoj regiji.

Osim na ovu skupinu simptoma shizofrenije, konzumacija namirnica nezdrave prehrane, u interakciji s polimorfizmima gena *PPARG* (*H x F2*), utječe na težinu i općih simptoma shizofrenije te na vrijednost ukupnog zbroja svih simptoma shizofrenije (PANSS ljestvice) (tablica 27), o čemu će biti više govora u nastavku.

Dostupni literaturni izvori donose znatno više studija utjecaja nezdravog stila prehrane na simptome depresije. Masna hrana te visok unos šećera kroz zaslađena bezalkoholna pića povezani su s težim depresivnim simptomima [461], a, na uzorku 1046 ispitanica, zapadnjački je stil prehrane (s unosom procesirane i pržene hrane, rafiniranih žitarica, slatke hrane i zaslađenih napitaka te piva) bio povezan s višim zbrojem na GHQ-12 upitniku („Upitnik općeg zdravlja“, engl. *General Health Questionnaire, GHQ-12*) korištenom za procjenu psihičkih simptoma [462]. Zanimljivo istraživanje na modelu miševa pokazalo je da visok unos fruktoze uzrokuje i metaboličke promjene (porast tjelesne težine, dislipidemiju te intoleranciju glukoze) i promjene u ponašanju, uz spolne specifičnosti - naime,

mušjaci su bili podložniji disregulaciji metabolizma glukoze, a ženke manifestacijama depresije poput pasivnog ponašanja [463]. Na uzorku od preko 8000 adolescenata kineske populacije, visok dnevni unos fruktozom bogatih zaslađenih (bezalkoholnih) pića pokazao se povezan s depresivnim (i anksioznim) simptomima: adolescenti koji ova pića konzumiraju ≥ 7 puta u tjednu ili tim pićima unose >25 grama šećera/dan imaju značajno izraženije ove simptome [464]. Visok unos šećera (fruktoze) ima još štetnije posljedice kada je uparen s visokim unosom (zasićenih) masti (što je slučaj kod zapadnjačke prehrane); nizozemsko istraživanje na multietničkom uzorku od gotovo 5000 ispitanika zaključuje da je takva, HSHF prehrana (HSHF, od engl. *High Sugar High (saturated) Fat*) (što uključuje čokoladu, crveno meso, dodane šećere, punomasne mliječne proizvode, prženu hranu, masne umake) povezana s više depresivnih simptoma i većim izgledima za depresivno raspoloženje; takva povezanost nije nađena (zasebno) za prehranu bogatu šećerima (zaslađena pića, dodane šećere) ili onu bogatu zasićenim mastima [465]. Istraživanje na uzorku od preko 3500 ispitanika imalo je za cilj ispitati povezanost različitih tipova prehrane, među kojima i zapadnjačkog te slatko-mliječnog tipa /koji bi odgovarao HSHF tipu prehrane/, s obilježjima VDP-a: zapadnjačka je prehrana bila pozitivno povezana s atipičnom, a slatko-mliječna prehrana s melankoličnom depresivnom epizodom [466]. Na mišjem modelu, 16-tjedna prehrana s visokim unosom fruktoze i umjerenim unosom masti (HFCS-MFD, od engl. *High Fructose Corn Syrup-Moderate Fat Diet*) što je tipično za „standardnu američku prehranu“, inducirala je povišenu razinu anksioznosti, deficit socijalne interakcije i ponašanje nalik depresivnom, dovela do crijevne disbioze te posljedične disregulacije u metabolizmu triptofana/serotonina, a također i do promijenjene neuronalne signalizacije u području ventralnog strijatuma, moždane regije čije se strukturne/ funkcionalne promjene smatraju ključnima u nastanku depresije, anksioznih poremećaja te anhedonije koja je često simptom i shizofrenije [467].

Naše istraživanje, međutim, ne nalazi povezanost unosa nezdrave prehrane s težinom simptoma VDP-a (tablica 25). Smatramo da je, moguće, barem dijelom, u podlozi takvog rezultata izbor namirnica prehrambenog faktora 2, a koji bi bilo uputno proširiti namirnicama koje se, i prema navedenim sličnim istraživanjima, uvrštavaju u nezdravu prehranu (poput čokolade, kolača, pržene i panirane hrane, kruha i različitih pekarskih proizvoda, tjestenina, različitih umaka, namaza,...).

5.4.2.3. Utjecaj unosa mesa na težinu simptoma shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja

Meso je važan izvor proteina i masti (SFA i nezasićenih FA), a i drugih važnih nutrijenata; međutim, zbog dokazane povezanosti učestale konzumacije mesa i nekih bolesti poput bolesti probavnog i kardiovaskularnog sustava, šećerne bolesti tipa 2, pretilosti i nekih vrsta karcinoma, aktualne su preporuke o potrebi umjerene konzumacije ove grupe namirnica [468].

U našem uzorku, trećina ispitanika jedne i druge skupine meso (namirnice prehrambenog faktora 3) konzumira umjereno često (otprilike jednom tjedno), no, gotovo 40% bolesnika sa

shizofrenijom i gotovo 25% onih s VDP-om meso konzumira redovito (više puta na tjedan do svakodneвно), što govori u prilog i češćem unosu mesa nego je preporučeno (slika 6).

Unatoč ovom, značajnom unosu mesa u ukupnom uzorku ispitanika, prehrambene navike konzumacije mesa samostalno nemaju utjecaja na težinu simptoma ispitivanih psihičkih bolesti, no, u interakcijama s polimorfizmima gena *PPARA* odnosno gena *PPARG* utječu na težinu (pozitivnih) simptoma shizofrenije odnosno VDP-a (tablice 27 i 28).

Pretragom literature nismo našli sličnih studija koje bi ispitivale utjecaj unosa mesa na težinu simptoma shizofrenije. Međutim, uz ketogenu dijetu koja se bazira na proteinima i mastima - često upravo iz mesa (uz izbjegavanje ugljikohidrata) - povezuje se povoljan utjecaj na težinu simptoma shizofrenije, nešto rjeđe i VDP-a, iako u vrlo malim uzorcima, često i studijama slučaja, zbog čega je teško izvući konkretnije zaključke. No, 2022.godine objavljena je studija koja je uključila 31 osobu s teškim, kroničnim, refrakternim oblikom shizoafektivnog poremećaja (n=11), VDP-a (n=7) ili BAP-a (n=13) u bolničkim uvjetima, a svi bolesnici bili su podvrgnuti ketogenoj prehrani (s ograničenim unosom ugljikohidrata), u trajanju intervencije od 6 do 248 dana. Intervencija je rezultirala značajnim smanjenjem zbroja simptoma shizoafektivnog poremećaja (od 91,4 na 49,3, PANSS ljestvica) i simptoma depresije (od 25,4 na 7,7, HAM-D ljestvica). Osim toga, poboljšanje je opaženo i u odnosu na metaboličko zdravlje ispitanika (tjelesnu težinu, krvni tlak, vrijednosti glukoze i triglicerida u serumu) [469]. Kako i sam naziv sugerira, ova dijeta inducira ketozu koja posrednim mehanizmima, među kojima se spominje sustav proteina PPAR(α i γ), može umanjiti neke periferne i moždane patofiziološke promjene (oksidacijski stres, disfunkciju mitohondrija, /neuro/upalu) koje prate shizofreniju i VDP [470-473], a upravo se time tumače dobiveni rezultati.

Što se tiče populacije osoba s VDP-om, u ovom se području većina objavljenih studija usmjerila na ispitivanje povezanosti unosa mesa i rizika za VDP odnosno prevalencije/ incidencije bolesti. Iako neke studije nisu pronašle dokaze povezanosti konzumacije mesa i depresije [474, 475], meta-analiza 8 opservacijskih studija zaključuje da bi unos mesa mogao biti povezan s umjereno povišenim rizikom za depresiju [468]. Godine 2021. objavljena je meta-analiza povezanosti konzumacije mesa i psihičkog zdravlja, a ista je uključila 171802 ispitanika opće populacije – zaključak je da pojedinci koji konzumiraju meso, za razliku od vegetarijanaca, imaju manje depresivnih i anksioznih simptoma [476].

5.4.2.4. Završne napomene o povezanosti prehrane s težinom simptoma shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja

Zaključno, (i) naše je istraživanje potvrdilo povezanost čimbenika prehrane s težinom kliničke slike shizofrenije i VDP-a, iako smo, na osnovu niza dosadašnjih spoznaja o utjecaju prehrane na

psihičko zdravlje, očekivali utvrditi i više poveznica prehrambenih čimbenika/ navika s težinom simptoma ispitivanih bolesti.

Osim (manje) veličine uzorka ispitanika, smatramo da se ovdje dobiveni rezultati dijelom mogu objasniti čimbenikom psihofarmakoterapije - naime, moguće je da su (manji) utjecaji prehrane prikriveni/ zasjenjeni učinkom psihofarmaka. Omjer bolesnika koji nisu nisu uzimali psihofarmake naprama onima koji su lijekove uzimali (uzevši u obzir tromjesečni period prije hospitalizacije) u skupini oboljelih od shizofrenije iznosi 25 naprama 69, a u skupini osoba s VDP-om 23 naprama 94 (tablica 7). Iako bi, moguće, dobili drugačije rezultate da smo, u svakoj od ispitivanih skupina, analizirali utjecaj prehrane na težinu simptoma u bolesnika koji uzimaju psihofarmake, a zasebno u onih bez psihofarmakoterapije, zbog ovog, prilično nejednakog broja ispitanika u navedenim podskupinama, ti bi rezultati imali manju statističku značajnost, pa takvu analizu nismo proveli; ipak, smatramo da bi slična analiza bila važna, te bi ju trebalo trebalo provesti i na većem ukupnom uzorku i brojem ispitanika podjednakim skupinama.

Osim toga, buduća istraživanja povezanosti prehrambenih navika i težine kliničke slike shizofrenije i VDP-a trebala bi u obzir uzeti značaj određenih obilježja bolesnika, psihičke bolesti i drugih životnih navika za koje je dokazano da utječu na prehrambene navike ove populacije bolesnika, a posredno (moguće) i na težinu simptoma bolesti.

Neke studije ukazuju da su određena obilježja prehrambenih navika oboljelih od shizofrenije i VDP-a specifična za spol [116, 320, 321, 329, 477], međutim, rezultati ovog istraživanja isto ne podupiru - muškarci i žene obje skupine bolesnika imaju slične prehrambene navike (tablice 13 i 14); stoga, nije bilo osnove da spol uzimamo kao značajnu kovarijablu u ovom dijelu istraživanja.

Iako se pokazalo da su mlađi bolesnici skloniji manje kvalitetnoj prehrani [320], umjesto dobi bolesnika smatramo da bi, u ovom aspektu istraživanja, kao moguću važnu kovarijablu trebalo uvažiti trajanje psihičke bolesti. Naime, podatci pokazuju da je čimbenik prehrane vjerojatno relevantniji na početku psihičke bolesti [454], odnosno u fazi kada specifične patofiziološke promjene u mozgu još nisu tako opsežne i uznapredovale, pa poboljšanje prehrambenih navika, odnosno, kvalitetna prehrana može reparirati neka (reverzibilna) oštećenja, prevenirati nastanak novih te tako povoljno utjecati na težinu bolesti, a i njen daljnji tijek.

Čimbenike pušenja i razine tjelesne aktivnosti u sličnim bi istraživanjima svakako (kao kovarijable) trebalo uvrstiti u analizu utjecaja prehrane na psihičko zdravlje/ bolest. Primjerice, pušenje je čimbenik koji nepovoljno utječe i na prehrambene navike [320, 412, 478], a i na težinu simptoma shizofrenije i depresije [479, 480]. U odnosu na nepušače, pušači imaju izraženiju žudnju za hranom te unose više masne i brze hrane, slatkiša i općenito ugljikohidrata, a također i soli, kofeina i alkohola [320, 478]; uz to, pušači su skloniji sjedilačkom stilu života [477]. Iako literaturni podatci govore o većoj prevalenciji pušenja u bolesnika sa shizofrenijom [481], u našem je uzorku udio pušača u obje skupine gotovo jednak (58,5% u skupini oboljelih od shizofrenije te 57,3% u skupini bolesnika s VDP-om), a svakako vrlo visok, što bi bio dodatni razlog da se zasebno promatra podskupinu pušača u odnosu na

ovaj cilj u istraživanju, što ovdje nije provedeno. S druge strane, tjelesna aktivnost ima važnu ulogu u poboljšanju psihičkog zdravlja (neurokognitivnih funkcija i smanjenju težine simptoma shizofrenije) te funkcionalnosti [477, 482] i VDP-a [483]. Ove povoljne ishode tjelesna aktivnost postiže utjecajem na neurotransmitske sustave, neurotrofine i endorfine, mnoge hormonske sustave (hormon rasta, spolne hormone, hormone štitnjače, inzulin, adrenalin), a također porastom samopouzdanja, smanjenjem emocionalnog distresa i socijalizacijom bolesnika; također, viša razina tjelesne aktivnosti povezana je i s manjim rizikom za shizofreniju (i druge psihotične poremećaje) te depresiju [412, 484]. Za napomenuti je, da smo u slijednim analizama interakcija genetičkih čimbenika i prehrane, kao kovarijable, uvrstili čimbenike spola, trajanja bolesti, terapije psihofarmaka, pušenja i ITM-a; razinu tjelesne aktivnosti bolesnika u ovom istraživanju nismo ispitivali.

Modifikacija nezdravih prehrambenih navika jedan je od potencijalno najznačajnijih modulatora psihičkog zdravlja odnosno zdravlja mozga [110], čemu bi, što ranije u tijeku psihičke bolesti, trebalo posvetiti pažnju. Međutim, usvajanje zdravih prehrambenih (i drugih) navika zahtijeva motivaciju i druge psihološke te materijalne resurse, a svi ovi elementi su, dijelom i zbog karakteristika bolesti (kognitivne te promjene u voljno-nagonskoj i emocionalnoj sferi), nerijetko manjkavi/ neadekvatni kod oboljelih od težih psihičkih bolesti. Ohrabruju istraživanja koja su pokazala da već i sama edukacija o važnosti zdrave i štetnosti nezdrave prehrane te savjetovanje o zdravim prehrambenim navikama, uz stjecanje uvida u nerijetko alterirane pokazatelje metaboličkog zdravlja, dovodi do poboljšanja prehrambenih navika (koje opstaje i kroz dulji period praćenja), pa čak i pozitivnog utjecaja na druge štetne životne navike (poput pušenja, konzumacije alkohola, manjka tjelesne aktivnosti), ali i zdravstvenih ishoda poput značajnog smanjenja težine simptoma bolesti, poboljšanja metaboličkih parametara te zadovoljstva kvalitetom života [423, 477].

5.5. Utjecaj interakcija polimorfizama gena *PPARA/PPARG* i prehrambenih navika na klinička obilježja

Saznanja o plejotropnim ulogama koje proteini PPAR posjeduju na razini cijelog organizma, pa tako i u mozgu, upućuju na njihov značaj u mnogim bolestima, pa i shizofreniji i VDP-u [165, 166, 170, 177, 210, 211, 357, 361]. Premda nisu mnogobrojna, neka istraživanja polimorfizama gena *PPAR* u populacijama oboljelih od shizofrenije/ VDP-a nalaze povezanost s tim bolestima i/ ili određenim obilježjima bolesti/ bolesnika [222, 266-268, 270, 271, 277-279].

Kod kompleksnih bolesti kakve su shizofrenija i VDP nije za očekivati da je samo jedan polimorfni lokus dostatan za nastanak inter-individualnih razlika, a obzirom da genske varijante, odnosno, polimorfizmi gena mogu imati različitu penetrantnost te biti podložne različitim okolinskim čimbenicima. Stoga, temelj za bolje razumijevanje ovakvih, multifaktorskih bolesti i njihovih složenih kliničkih obilježja jesu istraživanja interakcija više (polimorfizama) gena, kao i interakcija (polimorfizama) gena i okolinskih čimbenika. Prehrana se smatra snažnim epigenetičkim okolinskim čimbenikom koji može mijenjati ekspresiju kritičnih gena u slučaju obje navedene bolesti.

Istraživanja interakcija gena i prehrane omogućuju sveobuhvatnije razumijevanje mehanizama kojima geni/ polimorfizmi gena moderiraju utjecaje prehrane, kao i one kojima prehrana utječe na gene. Sve je više dokaza da pojedinci različitih genotipova pokazuju različit biološki odgovor na prehranu i njene sastavnice, pa istraživanja genetičke predispozicije omogućuju otkrivanje pojedinaca koji bi mogli imati osobite zdravstvene koristi od specifičnih obrazaca prehrane ili pak promjena prehrambenih navika [369]. Također, različite bioaktivne sastavnice koje se prehranom unose u organizam mogu regulirati i mijenjati gensku ekspresiju te posljedično utjecati na zdravlje, ali i tijekom, odnosno, obilježja bolesti - navedeno vrijedi osobito za gene sustava *PPAR*. Naime, brojne sastavnice prehrane ligandi su proteina PPAR, a među njima osobit afinitet za te receptore imaju FA; PUFA-e, primjerice, aktiviraju proteine PPAR već u mikromolarnim koncentracijama koje se postižu unosom hrane [485]. Prehrana bogata ligandima za proteine PPAR jest, stoga, preduvjet za adekvatnu aktivaciju i funkciju tih proteina, kao i aktivnost mnogih gena koji sudjeluju u homeostazi metaboličkih i mnogih drugih fizioloških procesa u organizmu [172].

Do sada objavljeni rezultati niza istraživanja interakcija polimorfizama gena (sustava) *PPAR* i prehrane neujednačeni su (nekad i kontradiktorni), a nesukladnostima nalaza različitih studija zasigurno doprinose varijacije u distribucijama tih polimorfizama u istraživanim populacijama, statističkoj snazi studija te doprinosu utjecaja interakcija između više gena te interakcija gena i okolinskih čimbenika. Ipak, nedvojbeno je dokazana podložnost polimorfizama gena *PPARA (LI62V)* te gena *PPARG (PI2A i C161T)* utjecajima prehrane [235, 252, 284-292, 294, 298, 301, 302, 350, 486]. Međutim, u populacijama osoba sa shizofrenijom i VDP-om, slične studije nedostaju.

Ovim smo istraživanjem, stoga, željeli procijeniti značaj *PPARA/PPARG* genotipizacije u uvjetima izloženosti specifičnim prehrambenim navikama, odnosno, mogući utjecaj interakcija *PPAR* genotipa i prehrane na klinička obilježja ispitanika, konkretno, metaboličke parametre i težinu

psihičkih simptoma. Naš se istraživački pristup temeljio na pretpostavci da bi bolesnici sa shizofrenijom i oni s VDP-om – koji su (kako se pokazalo i u ovoj studiji, slike 4 do 7) skloni prehrani s nedostatkom važnih nutrijenata od kojih su mnogi ligandi PPAR-a s neposrednim utjecajem na funkcioniranje tih proteina - mogli, ovisno o *PPAR* genotipu, imati određene zdravstvene koristi od specifičnih prehrambenih intervencija i/ ili modifikacije prehrambenih navika.

Korištenjem GLM statističke metode, analize interakcija ispitivale su (i uspoređivale) utjecaj *PPARA* genotipa/ *PPARG* haplotipa s *minor* alelom/ alelima i *PPARA* genotipa/ *PPARG* haplotipa bez *minor* alela (s *major* alelom/alelima) na metaboličke parametre (glukoza, trigliceride, ukupni kolesterol, HDL-kolesterol i LDL-kolesterol) i parametre težine psihičkih simptoma, zasebno za svaku od ispitivanih skupina bolesnika; pritom, sve su interakcije analizirane sa i bez uključenih kovarijabli - spola, pušenja, (vrste) psihofarmaka u terapiji, indeksa tjelesne mase i duljine trajanja bolesti.

Prema našim saznanjima, ovo je prvo istraživanje koje analizira interakcije između (triju najčešćih) polimorfizama gena *PPARA*/ *PPARG* i prehrambenih navika kod bolesnika sa shizofrenijom i bolesnika s VDP-om. Rezultati analize interakcija potvrđuju hipotezu istraživanja, budući da su pronađene interakcije polimorfizama gena *PPARA* te *PPARG* i prehrambenih navika koje moduliraju promatrana obilježja tih skupina bolesnika.

5.5.1. Utjecaj interakcija polimorfizama gena *PPARA*/ *PPARG* i prehrambenih navika na metaboličke parametre

Kako su pokazali već prikazani rezultati ovog istraživanja, metaboličke parametre bolesnika samostalno nisu mogli objasniti analizirani genetički čimbenici (polimorfizmi gena *PPARA*/ *PPARG*) (tablice 17 i 19), dok su, očekivano, prehrambene navike unosa zdravih namirnica prehrambenih faktora 1 (voće, zeleno lisnato povrće, orašasti plodovi i maslinovo ulje) te 4 (riba) utjecale na vrijednosti lipida u bolesnika sa shizofrenijom odnosno VDP-om (tablice 23 i 25).

S ciljem boljeg razumijevanja metaboličkih obilježja ispitanika, a imajući na umu da polimorfizmi gena *PPAR* mogu modulirati povezanost izloženosti sastavnica prehrane (odnosno prehrambenih navika) i tih obilježja, u daljnjem smo se tijekom istraživanja usmjerili na analizu utjecaja interakcija varijanti gena *PPAR* i prehrambenih navika bolesnika.

Za ovo istraživanje odabrani su upravo geni *PPAR* (odnosno, njihovi polimorfizmi) obzirom da *PPAR* proteini pod utjecajem prehrane (ali i tjelesne aktivnosti te nekih farmakoloških tvari) koordiniraju održavanje homeostaze metabolizma glukoze i lipida, kao i ravnotežu između potrošnje i skladištenja energije. Proteini *PPAR* su senzori lipida u organizmu - u uvjetima povećane koncentracije FA u cirkulaciji dolazi do aktivacije proteina *PPAR* α koji potom inducira ulazak FA u stanice te potiče ekspresiju kataboličkih enzima odgovornih za oksidaciju FA (u jetri), čime te FA postaju izvorom energije; *PPAR* γ , pak, potiče sintezu lipida i njihovo skladištenje u masnom tkivu

[487]. Nadalje, proteine PPAR aktiviraju ponajviše prehrambeni lipidi i njihovi endogeni metaboliti nastali oksidacijom FA iz hrane. Međutim, s obzirom da se endogeni ligandi za proteine PPAR vežu mnogo slabijim afinitetom te se u stanicama ljudskog organizma nalaze u vrlo malim koncentracijama, koje obično nisu dostatne za adekvatnu fiziološku aktivaciju tih proteina, ligandi iz prehrane time su još značajniji [488]. PPAR proteini snažnije vezuju PUFA u odnosu na više zasićene FA (MUFA ili SFA). Vezno mjesto za ligande na proteinu PPAR je prilično veliko što omogućuje istovremeno vezivanje različitih vrsta liganada, pa je dokazano da se aktivnost PPAR-a može modulirati i mnogim drugim prirodnim ligandima, osobito iz biljnih izvora [172]. Pretjerana aktivacija PPAR-a ili, pak, oslabljena PPAR signalizacija mogu narušiti metaboličku homeostazu [489].

Dakle, može se zaključiti da proteini PPAR predstavljaju svojevrsnu poveznicu gena *PPAR* i onih gena na koje ti proteini utječu te prehrane i metabolizma – na isto ukazuje i ovo istraživanje čiji rezultati potvrđuju da interakcije (polimorfizama) gena *PPAR* i prehrane značajno utječu na više metaboličkih parametara bolesnika obje ispitivane skupine. Za napomenuti je da su sve utvrđene interakcije značajne isključivo uz kovarijable (spol, trajanje bolesti, pušenje, /vrste/ psihofarmaka te ITM) uključene u analizu (nije prikazano).

5.5.1.1. Utjecaj interakcija polimorfizama gena *PPAR* i mediteranske prehrane na metaboličke parametre

Kao najznačajnija interakcija u odnosu na metaboličke parametre bolesnika pokazala se interakcija *PPARG* haplotipa i konzumacije namirnica prehrambenog faktora 1 (zdrave prehrane: voća, zelenog lisnatog povrća, orašastih plodova i maslinovog ulja) (interakcija *H x FI*) obzirom da ista, srednje velikim učinkom, određuje nekoliko metaboličkih parametara - konkretnije, vrijednosti lipida u serumu - u ukupnom uzorku ispitanika.

U skupini oboljelih od shizofrenije, *H x FI* interakcija, modulira vrijednosti triglicerida u serumu bolesnika (GLM, $F=3,493$, $p<0,05$, $\eta^2=0,092$) te je ujedno i jedina interakcija sa utvrđenim utjecajem na njihove metaboličke parametre (tablica 26). Konkretnije, u uvjetima rijetke konzumacije zdravih namirnica, nosioci *minor* alela polimorfizama gena *PPARG*, u odnosu na one bez *minor* alela odnosno homozigote za *major* alele tih polimorfizama (*PPARG* haplotip CC/CC), imaju značajno više vrijednosti triglicerida – ta razlika između *PPARG* haplotipova gubi značajnost s češćom konzumacijom ovih namirnica (MWU test /srednji, gornji tertil/: $p>0,05$) (slika 16).

U skupini bolesnika s VDP-om, ista (*H x FI*) interakcija modulira vrijednosti LDL-kolesterola (GLM, $F=3,744$, $p<0,05$, $\eta^2=0,076$) i ukupnog kolesterola ($F=5,729$, $p<0,01$, $\eta^2=0,110$) (tablica 28).

Glede utjecaja interakcije *H x FI* na vrijednosti LDL-kolesterola bolesnika s VDP-om, post-hoc analiza pokazala je da je razlika u vrijednostima tog parametra između *PPARG* haplotipova značajna u podskupini ispitanika s rijetkom konzumacijom namirnica prehrambenog faktora 1 (donji tertil,

MWU, $Z=-2,284$, $p=0,019$, $\eta^2=0,184$) te granična u podskupini onih s umjereno čestom konzumacijom tih namirnica (srednji tercil, MWU, $Z=-1,940$, $p=0,052$, $\eta^2=0,093$), pri čemu su više vrijednosti (čak i od referentne vrijednosti) LDL-kolesterola opažene u nosioca *PPARG* haplotipa s *minor* alelom/alelima (u odnosu na *PPARG* haplotip CC/CC), te da se, u osoba tog haplotipa, s porastom učestalosti unosa ovih zdravih namirnica prati (iako ne i statistički značajno) snižavanje vrijednosti LDL-kolesterola (KW test, $H(2, N=33)=4,965$, $p=0,084$), što nije slučaj u onih s haplotipom CC/CC (KW, $p>0,05$) (slika 29).

Obrazac gotovo istovjetan opisanom pokazuje i utjecaj iste interakcije ($H \times F1$) na vrijednosti ukupnog kolesterola skupine bolesnika s VDP-om (slika 27) - i ovdje su, u uvjetima rijetkog i umjereno čestog unosa zdravih namirnica (donji tercil: MWU, $Z=2,543$, $p=0,007$, $\eta^2=0,228$ - velik učinak; srednji tercil: MWU, $Z=-2,343$, $p=0,018$, $\eta^2=0,135$ - srednje velik učinak), značajno više vrijednosti ukupnog kolesterola u nosioca *minor* alela polimorfizama gena *PPARG* u usporedbi s *PPARG* haplotipom homozigota za *major* alel, konkretnije, te su vrijednosti znatno više i od referentne vrijednosti. Također, s češćim unosom tih namirnica u nosioca *minor* alela jasan je trend sniženja vrijednosti ukupnog kolesterola (KW, $H(2, N=33)=5,902$, $p=0,052$), dok u slučaju *PPARG* haplotipa CC/CC nema značajne razlike u vrijednostima ukupnog kolesterola s obzirom na učestalost unosa zdravih namirnica (KW, $p>0,05$) (slika 27).

Na sličan način, vrijednosti ukupnog kolesterola bolesnika s VDP-om određuje i interakcija *PPARG* haplotipa i konzumacije ribe, odnosno interakcija $H \times F4$ (GLM, $F=4,055$, $p<0,05$, $\eta^2=0,081$ - srednje velik učinak) (tablica 28, slika 28). Značajnu razliku između *PPARG* haplotipova nalazimo samo u podskupini ispitanika donjeg tertila: MWU, $Z=-2,555$, $p=0,008$, $\eta^2=0,195$ - velik učinak), pri čemu je *PPARG* haplotip s *minor* alelom/alelima povezan sa značajno višim vrijednostima ukupnog kolesterola u serumu (u odnosu na drugi haplotip). Očekivani trend pada vrijednosti ukupnog kolesterola (iako ne na razini statističke značajnosti) s porastom učestalosti unosa ribe prisutan je samo u onih s *minor* alelom/alelima (KW, $p=0,084$), dok u homozigota za *major* alele polimorfizama gena *PPARG* takav učinak izostaje.

S obzirom da dvije interakcije (polimorfizama gena *PPARG* i dviju skupina zdravih namirnica prehranbenog faktora 1 i 4) - $H \times F1$ i $H \times F4$ - opisuju vrijednosti ukupnog kolesterola bolesnika ove skupine, vjerojatno svaka interakcija zasebno ima manji modificirajući učinak na taj parametar, te je moguće važan i njihov sinergistički/ kumulativni utjecaj.

Na temelju dokazanih interakcija zaključujemo da su, u obje skupine bolesnika, nosioci *minor* alela *PPARG* polimorfizama (u odnosu na pojedince drugog *PPARG* haplotipa) osjetljiviji na deficit zdravih namirnica (prehranbenih faktora 1 i 4) u prehrani, uz opažene povišene vrijednosti lipida; također, u skupini osoba s VDP-om, nosioci tog *PPARG* haplotipa povoljnije reagiraju i na češći unos zdravih, „mediteranskih“ namirnica („zdrave prehrane“ /F1/ i ribe /F4/), s posljedičnim poboljšanjem profila lipida.

Vrlo sličan obrazac utjecaja interakcija *PPARG* haplotipa i unosa namirnica prehranbenog faktora 1 (zdrava prehrana) (*H x F1*), odnosno, 4 (riba) (*H x F4*) na vrijednosti lipida u serumu bolesnika (obje skupine) ne čudi s obzirom da oba prehranbena faktora uključuju namirnice mediteranske prehrane koje obiluju nezasićenim FA (osobito s n-3 LC-PUFA), ali i vitaminima, mineralima, elementima u tragovima te drugim bioaktivnim sastavnicama s jasno dokazanim povoljnim utjecajem na te, a i druge metaboličke parametre [369, 373, 377, 380, 382, 383, 386, 388, 389].

Rezultate slične našima donose i neka ranije objavljena istraživanja. U istraživanju autora Zheng i sur., prije n-3 LC-PUFA nadoknade (dakle, u uvjetima relativnog manjka tih FA), *minor* alel polimorfizma *P12A* bio je povezan s povišenim vrijednostima triglicerida, LDL-kolesterola i ukupnog kolesterola, međutim, uz 6-mjesečnu nadoknadu ovih FA nosioci tog alela postigli su značajno niže vrijednosti tih lipida [285]; slične rezultate za pojedince s istim genetičkim obilježjem donosi i drugo istraživanje, pri čemu se s povećanjem omjera PUFA/ SFA u prehrani prate snižene vrijednosti triglicerida i ukupnog kolesterola [286]. Osim utjecaja na serumske lipide, *minor* 12A alel je, u uvjetima većeg unosa nezasićenih FA povezan i s drugim povoljnim metaboličkim učincima poput (i) smanjenja ITM-a uz veći unos MUFA [295], (ii) veće redukcije tjelesne masti i porasta nemasne tjelesne mase uz unos ekstradjevičanskog maslinovog ulja [298], (iii) manjeg opsega struka uz mediteransku prehranu (koja odgovara prehranbenim faktorima 1 i 4 u ovom istraživanju) [293, 294] te (iv) smanjenja inzulinske rezistencije uz unos ribe [290], (v) poboljšanja parametara pretilosti i upale, ali i većom duljinom telomera te usporavanjem skraćivanja telomera (uz dugoročno, 5-godišnje pridržavanje mediteranske prehrane), uz zaključak da je *minor* 12A alel povezan s duljim životnim vijekom te većim koristima od intervencija, odnosno, promjena stila prehrane/ životnog stila [490]. S druge strane, u nosioca tog *minor* alela, nedostatan unos oleinske kiseline (MUFA, iz maslinovog ulja) povezan je s višim HOMA-IR (indeksom inzulinske rezistencije) [289], dok je manjak PUFA u prehrani povezan s višim ITM-om [292]. I kvalitativna sinteza niza istraživanja na temu u kojoj mjeri prehrana modulira učinke *P12A* varijante na tjelesnu težinu/ nastanak pretilosti zaključuje da su, uz nezdravu prehranu (visokoenergetska te prehrana s visokim udjelom ugljikohidrata/ u određenoj mjeri i visokim udjelom masti), nosioci *12A* alela više pretili od *P12* homozigota, ali i da su skloniji gubitku težine kada su izloženi zdravom načinu života (zdravoj prehrani, tjelesnoj aktivnosti), premda se te dobrobiti gube kada se osobe vrate navikama neadekvatne prehrane ili sjedilačkog načina života [297]. Međutim, nisu sva istraživanja pokazala povoljniji (a niti snažniji) odgovor na unos FA u nosioca *minor* alela polimorfizma *P12A* gena *PPARG*. Naime, opisano je da su homozigoti za *major* *P12* alel uz PUFA nadoknadu imali bolje vrijednosti lipida [287], kao i da je u homozigota za taj alel ukupan unos masti obrnuto povezan s vrijednostima HDL-kolesterola [252] i ukupnog kolesterola [295], što nije bio slučaj u pojedina s *minor* alelom.

Za *minor* (*161T*) alel polimorfizma *C161T* gena *PPARG* nismo naišli na istraživanja koja bi potkrijepila naše (prethodno navedene) rezultate; dapače, uz unos soje, namirnice biljnog porijekla

bogate izoflavonoidima (što bi odgovaralo zdravoj prehrani, odnosno, prehranbenom faktoru 1 u našem istraživanju) učinak poboljšanja lipidnog profila u nosioca tog alela čak je umanjen, no, međutim, opisani su drugi povoljni metabolički učinci poput umanjenja visceralnog masnog tkiva [301] te poboljšane inzulinske osjetljivosti [302].

Za razliku od navedenih istraživanja interakcije prehrane i jednog od *PPARG* polimorfizama, naše istraživanje analiziralo je utjecaj *PPARG* haplotipa koji uključuje i *P12A* i *C161T*, što smatramo opravdanim s obzirom na čestu zajedničku pojavnost ovih dvaju polimorfizama, a osim toga, zbog malog broja ispitanika s *minor* alelom polimorfizma *C161T*, nije bilo moguće provesti zasebnu analizu za taj polimorfizam. Nekolicina objavljenih istraživanja zaključuje da jedan polimorfizam može mijenjati/ poništiti učinak drugog – u slučaju prisutnosti oba *minor* alela gubi se zaštitni učinak *12A*, odnosno, *161T* za šećernu bolest tipa 2 [230, 231], no, također, opisan je i njihov sinergistički učinak - umanjen rizik za istu bolest [352] te povećan rizik za pretilost uz *PPARG* haplotip *12A-161T* [262]. Nažalost, nismo naišli na istraživanja interakcije ovog *PPARG* haplotipa i prehrane na ovdje promatrana obilježja, te, stoga, naše rezultate ne možemo usporediti.

5.5.1.2. Utjecaj interakcija polimorfizama gena *PPAR* i nezdrave prehrane na metaboličke parametre

Možda i suprotno očekivanjima, tek jedna od interakcija s utvrđenim utjecajem na metaboličke parametre uključuje nezdravu prehranu, odnosno, namirnice prehranbenog faktora 2 (razne slatke i slane grickalice, zaslađena i gazirana bezalkoholna pića) – radi se o interakciji tih skupina namirnica i *PPARG* haplotipa (interakcija $H \times F2$) koja modulira vrijednosti triglicerida bolesnika s VDP-om (GLM, $F=4,029$, $p<0,05$, $\eta^2=0,080$ – srednje velik učinak) (tablica 28, slika 26). U ispitanika koji nezdrave namirnice unose umjereno često (do jednom tjedno; grupirani u srednjem tertilu), oni s *minor* alelom/ alelima polimorfizama gena *PPARG* imaju niže vrijednosti triglicerida (i ispod referentne) od onih s *PPARG* haplotipom CC/CC (MWU, srednji tertil: $Z=-2,044$, $p=0,038$, $\eta^2=0,098$ - srednji učinak); razlike između haplotipova nisu pronađene u podskupinama ispitanika koji rijetko ili pak često konzumiraju te namirnice (MWU, $p>0,05$).

Na temelju ove interakcije mogli bismo zaključiti da uz umjereno čestu konzumaciju nezdravih namirnica - sa značajnim unosom (nezdravih) masti /TFA i SFA/, šećera i soli - prisutnost *minor* alela polimorfizama gena *PPARG* rezultira određenim protektivnim metaboličkim učinkom u vidu urednih vrijednosti triglicerida, dok se u homozigota za *major* alele (u istim uvjetima) nađu povišene vrijednosti tog parametra.

Dosadašnja istraživanja uloge polimorfizama *P12A* i *C161T* u metaboličkim poremećajima donose različite (ponekad i proturječne) rezultate (tablice 1-3), međutim, tek par istraživanja analiziralo je utjecaj haplotipa koji uključuje oba ta polimorfizma. Istraživanje na korejskoj populaciji, na uzorku 684 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 te 291 kontrola, nalazi da je haplotip *12A-161T*

povezan sa smanjenim rizikom za tu bolest [352]. Premda nije ispitivalo interakciju s prehranom, ovo istraživanje, iako u odnosu na drugi metabolički parametar (glukoza u serumu), poput našeg istraživanja, nalazi povoljan metabolički utjecaj u nosioca *minor* alela dvaju *PPARG* polimorfizama.

Iako nismo naišli na istraživanja interakcija *PPARG* haplotipa (s oba polimorfizma gena *PPARG*) i nezdrave prehrane na metabolička obilježja, nekolicina je istraživanja interakcija uključilo *P12A* varijantu gena *PPARG*, međutim, odgovor *PPARG-P12A* genotipova (s ili bez *minor 12A* alela) na unos masti/ nezdravih (SFA, TFA) masti prehranom nije jednoznačan budući da neka istraživanja pokazuju nepovoljniji metabolički učinak u nosioca *minor*, a druga u nosioca *major* alela *P12A*. U uvjetima povećanog unosa SFA, *minor 12A* alel (u odnosu na *major P12* alel) povezan je s podložnošću za nastanak MetS-a [292], a uz TFA i s većim rizikom za nastanak šećerne bolesti tipa 2 [288] i pretilosti [297] - iako je u nekim istraživanjima dokazano da *P12A* poboljšava inzulinsku osjetljivost te tako štiti od nastanka šećerne bolesti tipa 2 [247, 248], taj se učinak gubi uz prehranu s mnogo masti [486]. S druge strane, istraživanje Robitaille i sur., pak, nalazi da veći unos masti/ SFA u homozigota za *major P12* alel rezultira nižim vrijednostima HDL-kolesterola te uvećanjem ITM-a i opsega struka, dok nosioci *minor 12A* alela nisu reagirali na povećan unos masti [252].

Rezultati interakcije $H \times F2$ u našem istraživanju podudarni su s onima studija interakcija koje sugeriraju da *minor 12A* polimorfizma *P12A* alel štiti metaboličko zdravlje od nepovoljnih okolinskih utjecaja [491], kakvi su (kako nalazi prethodno navedeno istraživanje) prehrana s visokim sadržajem masti [252] ili pak manjak tjelesne aktivnosti [492, 493], te da je *12A* alel, u odnosu na *major P12* alel, povezan i s povoljnijim metaboličkim odgovorom na prehrane intervencije [285, 286, 290, 293, 294, 298] te veću tjelesnu aktivnost. U studiji Kahara i sur., 3-mjesečni režim vježbanja u zdravih muškaraca japanske populacije je, u nosioca *minor* alela (ali ne i nosioca *major* alela), doveo do poboljšanja inzulinske rezistencije [492], a u finskoj je populaciji u nosioca tog alela opažen značajno veći gubitak na tjelesnoj težini uz vježbanje (ili redukcijsku dijetu) [493].

Inače, polimorfizam *P12A* rezultira dvostruko slabijim afinitetom vezanja *PPARG* na *PPRE* element u DNA te manjom transkripcijskom aktivnošću *PPARG* (i uz prisustvo agonista), te smanjenom ekspresijom ciljnih gena [227, 491]; i *C161T* je povezan sa smanjenom ekspresijom/ aktivnošću gena *PPARG* (odnosno proteina $PPAR\gamma$) [488]. Titirana redukcija ekspresije gena *PPARG* na mišjem modelu sugerira da je za funkcije posredovane proteinom $PPAR\gamma$ dostatna njegova 50%-tna ekspresija, dok na razini 25%-tne ekspresije $PPAR\gamma$ dolazi do pojave inzulinske rezistencije i dislipidemije [494]. Osim genetičkog konteksta koji samo do određene mjere mijenja ekspresiju odnosno aktivnost $PPAR\gamma$, zapadnjačka, odnosno, prehrana bogata (nezdravim) mastima (i rafiniranim šećerima), kakva je ona prehranbenog faktora 2 u našem istraživanju, pokazala se kao kritični čimbenik koji iste dodatno umanjuje [495], a što omogućuje da se određene patofiziološke promjene, konkretno, metabolički poremećaji, izraze. Navedeno potvrđuje istraživanje Guo i sur. na modelu transgeničnih miševa (s mutacijama koje rezultiraju smanjenom transkripcijskom aktivnošću *PPARG*), koji u uvjetima prehrane s visokim sadržajem masti (u odnosu na miševe bez tog genetičkog deficita)

pokazuju izraženiju hipertrofiju adipocita, inzulinsku rezistenciju i steatozu jetre, a sve su se te promjene ublažile uvođenjem PPAR γ agonista roziglitazona [496].

S druge strane, istraživanje Kubota i sur. nalazi da su miševi sa smanjenom *PPARG* aktivnošću (što je postignuto genetičkim inženjeringom) bili zaštićeni od nastanka inzulinske rezistencije te otporniji na pretilost induciranu visokim sadržajem masti u prehrani [497]. Tim je rezultatima sličan i učinak interakcije *H x F2* u bolesnika s VDP-om u našem istraživanju, obzirom da su, uz masnu prehranu prehranbenog faktora 2, pojedinci s *minor* alelima *PPARG* polimorfizama imali niže vrijednosti triglicerida u serumu. Iako bi, kako je prethodno navedeno, taj *PPARG* haplotip trebao podrazumijevati smanjenu aktivnost gena *PPARG*, moguće je da ista nije smanjena do kritične razine (te izostaje porast tih lipida); također, ne smijemo zanemariti ni mogući učinak interakcije tih dvaju polimorfizama pri čemu, moguće, jedan polimorfizam modificira (poništava ili pojačava) učinak drugog, kao ni činjenicu da ova, nezdrava prehrana sadržava i SFA koje također mogu, iako u manjoj mjeri, stimulirati *PPARG*, odnosno, PPAR γ signalizaciju [488]. S druge strane, u slučaju *PPARG* haplotipa homozigota za *major* alele *P12A* i *C161T* rizičan je unos namirnica nezdrave prehrane, poglavito nezdravih masti koje smanjuju aktivnost gena *PPARG* odnosno proteina PPAR γ (moguće u mjeri značajnijoj od genetičke komponente), što u konačnici rezultira povišenim vrijednostima lipida (triglicerida) u osoba s VDP-om.

5.5.1.3. Značaj kovarijabli u interakcijama polimorfizama gena *PPAR* i prehranbenih navika

Što se tiče u analizu interakcija uključenih kovarijabli (spola, pušenja, /vrste/ psihofarmaka u terapiji, indeksa tjelesne mase /ITM-a/ i duljine trajanja bolesti), kao značajne za promatrane metaboličke parametre ističu se spol i ITM (tablice 26 i 28).

Spol je, u obje skupine bolesnika, značajan modulator vrijednosti HDL-kolesterola (tablice 26 i 28) (*bolesnici sa shizofrenijom*: $F=14,701-15,063$, $p<0,001$, $\eta^2=0,175-0,179$ = velik učinak /oba modela interakcija – *H x F* i *G x F*/; *bolesnici s VDP-om*: $F=4,467$, $p<0,05$, $\eta^2=0,047$ = mali učinak). I post-hoc analizom je potvrđena značajnost razlike u vrijednostima HDL-kolesterola između muškaraca i žena oboljelih od shizofrenije (MWU test, $p<0,0001$, $\eta^2=0,176$ - velik učinak) i VDP-a (MWU, $p<0,01$, $\eta^2=0,076$ – srednje velik učinak). Kako su pokazale i prethodno provedene analize (tablice 8 i 9), u obje skupine žene imaju više vrijednosti tog parametra, a taj je rezultat u skladu s rezultatima istraživanja provedenima na zdravim pripadnicima različitih populacija svijeta [498, 499], kao i u osoba sa shizofrenijom, odnosno, VDP-om, a osobito onih sa prvom epizodom bolesti (odnosno, prethodno neliječeni) [500, 501] – s druge strane, u uzorcima oboljelih koji su liječeni (nekim) antipsihoticima i antidepressivima razlike u vrijednostima HDL-kolesterola između muškaraca i žena se gube, te se uočava da su bolesnice čak osjetljivije za pojavu sniženog HDL-kolesterola (i ostalih oblika dislipidemije) uz te lijekove [72, 500-502]. Inače, spolna razlika u vrijednostima HDL-

kolesterola (samo) dijelom se pripisuje učinku hormona estrogena - istraživanje autora Kim i sur., na uzorku 4465 ispitanika korejske populacije, nalazi viši HDL-kolesterol i u postmenopauzalnih žena u kojih su fiziološki snižene vrijednosti estrogena [499]. I u našem uzorku, u skupini bolesnika s VDP-om u kojoj dominiraju žene (95 naprama 22 muškaraca), a u kojoj je medijan dobi (za cijelu skupinu) 56,0 godina (tablica 7); to je i medijan dobi za žene, a 59,0 godina za muškarce te skupine - nije prikazano) što bi odgovaralo menopauzalnoj/ postmenopauzalnoj dobi žena, vrijednosti HDL-kolesterola su i dalje više u bolesnicima. Iako nisu sasvim razjašnjeni svi mehanizmi u podlozi varijacija spolnih razlika za vrijednosti HDL-kolesterola, pretpostavlja da određeni značaj imaju i sociokulturalni/ okolinski utjecaji poput različitih obrazaca prehrane, konzumacije alkohola ili pušenja [498].

Vrijednosti HDL-kolesterola i triglicerida u bolesnika obje skupine određuje ITM (indeks tjelesne mase) koji, u skupini osoba s VDP-om, modulira i vrijednosti glukoze (*bolesnici sa shizofrenijom* /ITM - srednje veliki učinak, u modelu interakcije $G \times F$: za HDL-kolesterol: $F=7,469$, $p<0,01$, $\eta^2=0,099$; za trigliceride: $F=5,849$, $p<0,05$, $\eta^2=0,078$; *bolesnici s VDP-om* /ITM – srednje velik učinak: za HDL-kolesterol: $F=7,793$, $p<0,01$, $\eta^2=0,079$; za trigliceride: $F=10,692$, $p<0,01$, $\eta^2=0,104$; za glukozu: $F=7,416$, $p<0,01$, $\eta^2=0,075$) (tablice 26 i 28). Test korelacije (Spearmanov koeficijent korelacije) potvrdio je očekivanu povezanost ITM-a i ovih parametara, kao i njen smjer - veći ITM povezan je s višim vrijednostima triglicerida i glukoze te nižim vrijednostima HDL-kolesterola u ispitanika (nije prikazano). U našem uzorku nema statistički značajne razlike u vrijednostima ITM-a između dviju skupina bolesnika - ITM skupine bolesnika s VDP-om je unutar granica referentnih vrijednosti ($24,6 \text{ kg/m}^2$), a u skupini oboljelih od shizofrenije taj je parametar tek neznatno iznad gornje referentne vrijednosti normalnog ITM-a ($25,3 \text{ kg/m}^2$); također, u obje je skupine udio pretilih ($\text{ITM} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) u odnosu na nepretile bitno manji (23 naprama 71 u skupini oboljelih od shizofrenije, 20 naprama 97 u skupini osoba s VDP-om) (tablica 7).

Suprotno našim očekivanjima (a obzirom na literaturne podatke o metaboličkim poremećajima u bolesnika sa shizofrenijom/ VDP-om, kao i prehrambene navike naših ispitanika), metabolički parametri ispitanika nisu osobito alterirani, što, moguće, barem dijelom možemo pripisati upravo navedenim obilježjima ITM-a bolesnika.

Vrijednosti glukoze u serumu ispitanika obje skupine su uredne ($5,3 \text{ mmol/L}$ u skupini bolesnika sa shizofrenijom, $5,1 \text{ mmol/L}$ u skupini s VDP-om) (tablica 7), što je i očekivano obzirom da je postojanje šećerne bolesti bio jedan od isključnih kriterija pri odabiru ispitanika.

Međutim, ispitanici obje skupine ipak imaju neki od oblika (blage) dislipidemije.

U skupini oboljelih od shizofrenije vrijednost medijana LDL-kolesterola je granična prema povišenoj (konkretnije, iznosi $3,0 \text{ mmol/L}$), dok su vrijednosti medijana ostalih lipida unutar referentnih (tablica 7). Ovakve vrijednosti metaboličkih parametara donekle iznenađuju s obzirom da je medijan duljine trajanja shizofrenije značajno viši ($p<0,05$) u odnosu na trajanje bolesti druge skupine ispitanika ($10,0$

naprama 6,0 godina), a što, obično, znači i dulji period izloženosti psihofarmacima od kojih mnogi imaju metaboličke nuspojave. Dodatno, u skupini oboljelih od shizofrenije upravo je najveći udio onih koji uzimaju psihofarmake s poznatim nepovoljnim metaboličkim utjecajima (64,9% ispitanika), što je značajno više u odnosu na udio bolesnika s tom vrstom psihofarmaka u skupini bolesnika s VDP-om (41,0%) (tablica 7). Većinom uredne metaboličke parametre bolesnika sa shizofrenijom, stoga, barem dijelom pripisujemo značajno mlađoj dobi bolesnika (37,0 godina), uz kraći period izloženosti (drugim) vanjskim čimbenicima s nepovoljnim metaboličkim utjecajima (poput nezdrave prehrane i drugih štetnih navika).

U bolesnika s VDP-om povišene su vrijednosti medijana LDL-kolesterola (3,5 mmol/L) i ukupnog kolesterola (5,7 mmol/L), dok je vrijednost triglicerida granična (1,7 mmol/L) (tablica 7). Premda skupinu bolesnika s VDP-om karakterizira kraće trajanje psihičke bolesti, što podrazumijeva i manju pojavnost psihofarmacima induciranih metaboličkih poremećaja [67], u ovoj se skupini uočava više odstupanja metaboličkih parametara (u odnosu na skupinu oboljelih od shizofrenije) - navedeno, smatramo, možemo pripisati značajnim razlikama skupina u dobi bolesnika te omjeru muškaraca i žena. Naime, bolesnici s VDP-om su značajno stariji (56,0 godina) od bolesnika sa shizofrenijom, a osim toga, u ovoj je skupini, u odnosu na onu bolesnika sa shizofrenijom u kojoj je omjer žena i muškaraca približan (41 naprama 53), značajno više žena (95 naprama 22 muškarca) (tablica 7) koje su podložnije metaboličkim nuspojavama psihofarmaka (a osobito dislipidemiji) [72, 500-502].

Iako se ispitivane skupine značajno razlikuju u duljini trajanja psihičke bolesti i vrsti psihofarmakoterapije (tablica 7), te kovarijable, kao ni kovarijabla pušenja, nisu se istaknule kao značajne za metabolička obilježja ispitanika. Međutim, s obzirom da sve dokazane interakcije varijanti gena *PPAR* i prehrane postoje samo uz sve uključene kovarijable, zaključujemo da i ovdje navedene kovarijable imaju određeni utjecaj na metaboličke parametre, iako je on očito nedovoljno velik za detekciju na razini statističke značajnosti.

5.5.2. Utjecaj interakcija polimorfizama gena *PPARA/PPARG* i prehrambenih navika na težinu simptoma shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja

Osim na metaboličke parametre, ovo je istraživanje pokazalo da, u obje skupine bolesnika, interakcije gena *PPAR* i prehrambenih navika imaju značajan utjecaj i na težinu simptoma istraživanih psihičkih bolesti (tablice 27 i 28).

U skupini oboljelih od shizofrenije, interakcija *PPARG* haplotipa i prehrambenog faktora 2 (nezdrave prehrane) utječe na težinu općih simptoma te ukupan zbroj simptoma PANSS ljestvice, dok na težinu pozitivnih simptoma PANSS ljestvice utječe interakcija *PPARA* genotipa i prehrambenog faktora 3 (mesa); sve ove interakcije pokazuju značaj isključivo uz uključene kovarijable. S druge strane, interakcije polimorfizama gena *PPAR* i prehrane nisu pokazale značajan utjecaj na težinu negativnih simptoma shizofrenije (tablica 27).

I u skupini bolesnika s VDP-om interakcija *PPARG* haplotipa i konzumacije mesa pokazala se značajnom s obzirom da ista modulira težinu simptoma bolesti ocijenjenih HAM-D ljestvicom (tablica 28).

5.5.2.1. Utjecaj interakcija polimorfizama gena *PPAR* i nezdrave prehrane na težinu simptoma shizofrenije

Kako je pokazala GLM analiza, interakcija konzumacije namirnica prehrambenog faktora 2, odnosno, nezdrave prehrane i polimorfizama (*P12A* te *C161T*) u genu *PPARG* (odnosno *PPARG* haplotipa) (interakcija $H \times F2$) utječe na težinu simptoma shizofrenije - konkretnije, ta interakcija ima velik/ srednje velik utjecaj na težinu općih simptoma shizofrenije te na ukupan zbroj simptoma PANSS-a (opći simptomi PANSS-a: $F=5,740$, $p=0,005$, $\eta^2=0,142$; ukupan zbroja simptoma PANSS-a: $F=4,116$, $p=0,020$, $\eta^2=0,106$) (tablica 27). Navedeni utjecaji ove interakcije, međutim, značajni su isključivo uz sve u izračun uključene kovarijable (nije prikazano).

Interakcija $H \times F2$ pokazuje vrlo sličan obrazac u odnosu na težinu općih PANSS simptoma i ukupan zbroj PANSS simptoma (slike 20 i 21). *PPARG* haplotip homozigota za *major* alele (odnosno, haplotip CC/CC) dvaju *PPARG* polimorfizama osjetljiviji je na unos namirnica nezdrave prehrane, te je, u odnosu na težinu simptoma shizofrenije, rizičan, jer je, u nosioca tog haplotipa, s češćim unosom nezdravih namirnica zamjetna veća težina simptoma – na razini „trends“ za opće simptome (slika 20) te na razini statističke značajnosti u odnosu na ukupan zbroj simptoma PANSS ljestvice (slika 21). S druge strane, premda ne i na razini statističke značajnosti, u nosioca *minor* alela polimorfizama gena *PPARG*, s porastom učestalosti unosa namirnica nezdrave prehrane prati se „opadanje“ težine općih simptoma i vrijednosti ukupnog zbroja PANSS simptoma shizofrenije (slike 20 i 21).

Zanimljivo, sličan obrazac utjecaja (*PPARG* haplotipova), iako u odnosu na metabolički parametar (vrijednost triglicerida), ista, $H \times F2$ interakcija pokazala je i u skupini bolesnika s VDP-om - homozigoti za *major* alele polimorfizama gena *PPARG*, u uvjetima umjereno česte konzumacije

namirnica prehrambenog faktora 2, pokazali su nepovoljan odgovor u vidu povišenih vrijednosti triglicerida, dok je *PPARG* haplotip s *minor* alelom/ alelima povezan s protektivnim učinkom, odnosno, urednim vrijednostima tog parametra uz nezdravu prehranu (slika 26).

Nažalost, utjecaj interakcije polimorfizama gena *PPARG* i nezdrave prehrane na simptome shizofrenije ne možemo usporediti sa sličnim istraživanjima, jer takva nisu objavljena. No, međutim, smatramo da su rezultati koji se odnose na ovu, *H x F2* interakciju, važni i zanimljivi, s obzirom na poznatu osjetljivost polimorfizama gena *PPAR(G)* na sadržaj nezdravih masti (i šećera) u prehrani, a upravo su te FA, konkretnije, TFA i SFA, uz obilje šećera (osobito fruktoze), sastojci kojima obiluju namirnice prehrambenog faktora 2. Značaj ove interakcije možda je i veći u ovom istraživanju uzevši u obzir da bolesnici sa shizofrenijom u velikom broju (čak 50% bolesnika) namirnice nezdrave prehrane konzumiraju više puta u tjednu/ svakodnevno/ više puta u danu (slika 5). Također, opisani učinak interakcije *PPARG* haplotipa i nezdrave prehrane na težinu simptoma shizofrenije je očekivan s obzirom na nalaze da utjecaj na težinu te bolesti imaju, promatrani zasebno, i polimorfizmi gena *PPARG* [277], a i nezdrava prehrana [396, 459, 460].

Nezdravi (zapadnjački) stil prehrane - kakav karakterizira visok unos namirnica koje su u našem istraživanju svrstane u prehrambeni faktor 2 - potiče neuroupalu i neurodegeneraciju, što se nepovoljno odražava na kognitivne funkcije, emocionalno stanje te ponašanje životinja i ljudi; jednim od kritičnih čimbenika u osnovi povezanosti ovog stila prehrane i navedenih patoloških procesa smatra se neravnoteža crijevne flore [503-505]. Uz prehranu bogatu fruktozom, na animalnim je modelima opisano nekoliko posljedičnih poremećaja na razini crijeva: i) redukcija FA kiselina kratkog lanca (SCFA, od engl. *Short Chain Fatty Acids*) koje nastaju bakterijskom fermentacijom prehrambenih vlakana, a koje inače inhibiraju i lokalnu i sustavnu upalu te pokazuju neuroprotektivni učinak (na modelima neurodegenerativnih bolesti), ii) oštećenje crijevne epitelne barijere s posljedičnim prodorom vanjskih antigena iz lumena crijeva u krvotok domaćina, što može inducirati upalni odgovor te iii) disfunkciju NLRP6 (od engl. *NOD-like receptor family pyrin domain-containing 6*) inflammasoma, urođenog intracelularnog imunološkog senzora koji u sluznici crijeva posreduje u obrani organizma od bakterijskih patogena. Osim toga, crijevna mikrobiota, kontrolom maturacije i funkcija stanica mikroglije, modulira i neurogenezu u hipokampusu u odrasloj dobi. Zanimljivo, istraživanje na miševima pokazalo je da su SCFA-e i *PPAR γ* agonist pioglitazon mogli „poništit“ crijevne i sustavne poremećaje uzrokovane visokim unosom fruktoze, te tako prevenirati neuroupalni odgovor i odumiranje neurona u hipokampusu; navedeno ide u prilog važnosti prehrambenih vlakana i/ili nadoknade SCFA u prevenciji neurodegenerativnih bolesti [503], a također upućuje na sustav *PPAR*-a koji posreduje u regulaciji nezdravom prehranom uzrokovanih patofizioloških procesa u osnovi psihičkih bolesti (ovdje istraživanih, ali i drugih bolesti mozga), a uz to, ima i potencijal da te procese zaustavi. Konzumacija hrane bogate mastima također potiče upalu i oksidacijski stres u mozgu, a oštećuje i BDNF signalizaciju što negativno utječe na neuroplastičnost [129]. Istraživanje na modelu glodavaca pokazuje da visok sadržaj nezdravih masti i šećera u prehrani ometa dopaminsku

signalizaciju (čak i u odsutnosti pretilosti koju prati reducirana dopaminska neurotransmisija) uz izravan utjecaj na težinu kliničke slike shizofrenije [460]. U konačnici, nezdrava je prehrana jasno povezana s težom kliničkom slikom shizofrenije, kao i njenim lošijim ishodom, a što se pripisuje svim prethodno navedenim patofiziološkim mehanizmima koji nastaju u uvjetima učestale konzumacije takve prehrane [396, 459, 460].

Navedena interakcija polimorfizama gena *PPARG* i nezdrave prehrane mogla bi na težinu simptoma shizofrenije (ali i VDP-a), utjecati i posredno, utjecajem na telomere odnosno njihovu duljinu. Telomere su nukleoproteinski kompleksi ponavljajućih slijedova nukleotida na krajevima kromosoma, a glavna im je uloga očuvanje integriteta kromosoma, a time i stabilnosti genoma. Sa svakom staničnom diobom (što je dijelom procesa starenja) dolazi do progresivnog skraćivanja telomera što pridonosi starenju i u konačnici apoptozi stanice. No, oksidacijski stres, kronična upala, (kronični) psihološki stres (odnosno, hormoni stresa) te različite genotoksične tvari mogu ubrzati skraćivanje telomera, te time pridonijeti procesu ubrzanog starenja (i smrti) stanice/ organizma što je ključno obilježje mnogih bolesti povezanih sa starenjem [506]. Manja duljina telomera (i preuranjena stranična smrt obilježja su i psihičkih bolesti s neurodegeneracijom kakve su shizofrenija, a i VDP te BAP [506, 507]; na uzorku oboljelih od shizofrenije (u ranoj i kroničnoj fazi bolesti), hospitaliziranih zbog egzacerbacije bolesti, potvrđeno je da su kronični i teži simptomi shizofrenije povezani sa značajno kraćim telomerama [506]. Dakle, duljina telomera smatra se markerom biološke (za razliku od kronološke) dobi koja obuhvaća kumulativne, cjeloživotne utjecaje okolinskih i genetičkih čimbenika. Uz specifičnosti prehrane, duljina telomera je (barem dijelom) promjenjiv čimbenik; naime, zdrava prehrana poput mediteranske usporava proces skraćivanja telomera [374], dok je unos nezdravih nutrijenata/ namirnica poput životinjskih masnoća (TFA i SFA) (prvenstveno mesa, a manje i mliječnih proizvoda), pržene hrane, jednostavnih šećera, žitarica te namirnica od bijelog brašna, zaslađenih pića i alkohola rizičan za duljinu telomera te povezan s njihovim skraćivanjem, ubrzanom staničnom smrti te starenjem organizma/ degeneracijom tkiva/ organa [508]. Istraživanje autora Garcia-Calzon i sur. ističe upravo polimorfizam *P12A* kao jednu od varijanti koje imaju ulogu u modulaciji duljine telomera posljedično utjecajima prehrane: uz intervenciju u vidu 5-godišnjeg pridržavanja mediteranske prehrane (povećanjem unosa nezasićenih masti, a smanjenjem unosa ugljikohidrata u prehrani - što je suprotno od obrasca nezdrave prehrane) u nosioca *I2A* alela dokazana je veća duljina telomera, usporavanje skraćivanja telomera, a autori zaključuju da je taj *minor* alel povezana s duljim životnim vijekom i općenito većim prednostima intervencija/ promjena (životnih) navika [490].

Uz češći unos nezdrave prehrane u našem je istraživanju utvrđen (mogući) protektivni učinak *PPARG* haplotipa s *minor* alelom/ alelima u odnosu na težinu simptoma shizofrenije (a, kako smo naveli ranije, i u odnosu na vrijednost triglicerida u skupini bolesnika s VDP-om), što se može objasniti promatranjem *PPARG* haplotipa (koji uključuje i *P12A* i *C161T* u genu *PPARG*), a ne samo jednog od tih polimorfizama – naime, dobivene rezultate pripisujemo mogućem utjecaju interakcije tih

dvaju polimorfizama u haplotipu, uz drugačiji učinak u odnosu na onaj kakav bi imao samo jedan (primjerice, *P12A*) od tih polimorfizama.

5.5.2.2. Utjecaj interakcija polimorfizama gena *PPAR* i unosa mesa na težinu simptoma shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja

Premda unos namirnica prehranbenog faktora 3 (mesa) u ovisnosti o polimorfizmima gena *PPAR* nije značajno utjecao na metabolička obilježja ispitanika, u ovom se dijelu analize pokazalo da interakcije gena *PPAR* (*PPARA* i *PPARG*) i konzumacije mesa utječu na težinu simptoma i shizofrenije i VDP-a.

Konkretnije, u skupini oboljelih od shizofrenije, interakcija *PPARA* genotipa i učestalosti konzumacije (crvenog i bijelog) mesa (interakcija $G \times F3$) ima srednje velik utjecaj na vrijednost zbroja pozitivnih simptoma PANSS ljestvice ($F=3,355$, $p<0,05$, $\eta^2=0,088$) (tablica 27, slika 19). Razlika između dvaju *PPARA* genotipova (s i bez *minor 162V* alela) za težinu pozitivnih simptoma bolesti nalazi se samo u gornjem tertilu - pritom, u uvjetima česte konzumacije mesa (više puta u tjednu/ svaki dan), oni s *minor* alelom odnosno *PPARA* genotipa *L162V* (u odnosu na *L162L* genotip) imaju značajno manju težinu pozitivnih simptoma shizofrenije. Međutim, s obzirom da je u našem istraživanju samo troje oboljelih od shizofrenije *PPARA* genotipa *L162V* grupirano u gornjem tertilu prehranbenog faktora 3 (tablica 15), ne isključujemo da je ovaj rezultat slučajan te bi ga svakako trebalo testirati (i) na većem uzorku. Činjenicu da je - i u odnosu na metaboličke parametre i parametre težine simptoma bolesti - ovo jedina interakcija koja uključuje polimorfizam *L162V* u genu *PPARA*, također pripisujemo relativno malom broju nosioca *minor* alela tog polimorfizma u obje ispitivane skupine (tablica 11); moguće je da bi se uvećanjem uzor(a)ka ispitanika otkrilo postojanje (i) drugih interakcija tog polimorfizma i prehrane.

Naš rezultat možemo usporediti s jedinim sličnim istraživanjem koje je, na uzorku 267 osoba sa shizofrenijom u hrvatskoj populaciji, pokazalo da ovaj polimorfizam – iako u interakciji s pušenjem - u muških bolesnika utječe na težinu upravo pozitivnih simptoma ove bolesti - u pušača nosioca *minor* alela (*PPARA* genotipa *L162V*) opažene su niže vrijednosti zbroja pozitivnih simptoma u odnosu na nepušače istog genotipa. Zaključuje se da *minor 162V* alel, u ovisnosti o pušenju/ pušačkom statusu, može, u odnosu na pozitivne simptome shizofrenije, imati značaj protektivnog ili pak rizičnog čimbenika [222]. Navedeni rezultat - iako u odnosu na drugi važan (štetan) okolinski čimbenik – u skladu je s rezultatom našeg istraživanja koje je pokazalo da je, uz čestu konzumaciju mesa, *162V* alel protektivan u odnosu na težinu pozitivnih simptoma shizofrenije. Nadalje, prema istraživanju Nadalina i sur. iz 2014.g., na uzorku 203 oboljele osobe i 191 zdrave kontrole hrvatske populacije, protektivna uloga tog alela istaknuta je i u odnosu na negativne simptome shizofrenije s obzirom da su bolesnice

tog genotipa, u odnosu na bolesnice *LI62L* genotipa, pokazivale značajno niže vrijednosti tih simptoma [267].

Utjecaj interakcije $G \times F3$ na simptome shizofrenije u našem istraživanju, a i rezultate dvaju upravo navedenih istraživanja, moguće možemo objasniti jačom transkripcijskom aktivnošću *minor* alela polimorfizma *LI62V* [220], uz posljedično snažniju aktivnost $PPAR\alpha$, a što rezultira učinkovitijom pretvorbom esencijalnih FA u (LC-)PUFA – time se nadoknađuje manjak PUFA kakav je prisutan kod učestale konzumacije mesa, te omogućuju uloge koje te FA imaju u mozgu, a što je u konačnici povezano s manjom težinom simptoma shizofrenije [101, 104, 105]. Osim toga, u literaturi je opisano da je protein $PPAR\alpha$ uključen u regulaciju ekspresije gena odgovornih za katabolizam (razgradnju) proteina iz hrane (mesa) u aminokiseline neophodne za sintezu vlastitih proteina u organizmu [509]. Sintezom proteina poput neurotransmitera, njihovih transportera i receptora ili pak neurotrofina, upravo istaknuti mehanizam omogućuje odvijanje (o tim proteinima ovisnih) procesa u mozgu, što se u konačnici može odraziti i na težinu simptoma psihičke bolesti – navedeno je također moguća podloga za pozitivne učinke česte konzumacije mesa u interakciji s polimorfizmom *LI62V* gena *PPARA*.

U skupini bolesnika s VDP-om, dokazan je srednje velik utjecaj interakcije *PPARG* haplotipa i učestalosti konzumacije mesa (interakcije $H \times F3$) na težinu simptoma VDP-a (procijenjeno HAM-D ljestvicom) ($F=5,933$, $p<0,01$, $\eta^2=0,114$) (tablica 28, slika 31). Značaj ove interakcije na težinu VDP-a potvrđuje činjenica da se ista (uz istu veličinu učinka) dokazuje i po isključenju kovarijabli (nije prikazano). Razlika između *PPARG* haplotipova (s i bez *minor* alela dvaju polimorfizama gena *PPARG*) za vrijednosti zbroja depresivnih simptoma značajna je u bolesnika koji meso konzumiraju umjereno često (grupirani u srednjem tertilu) pri čemu nosioci *minor* alela imaju manju težinu simptoma VDP-a (slika 31); dakle, u interakciji s unosom mesa *minor* aleli polimorfizama gena *PPARG* imaju protektivni učinak u odnosu na težinu simptoma VDP-a. Nadalje, prema post hoc analizi (KW test), bolesnici *PPARG* haplotipa CC/CC (bez *minor* alela polimorfizama *PPARG*), u odnosu na težinu simptoma VDP-a, pokazuju povoljan odgovor na čestu konzumaciju mesa (više puta na tjedan) uz značajno manju težinu simptoma bolesti nego što je slučaj u uvjetima rjeđe konzumacije mesa (\leq jednom tjedno); dakle, homozigoti za *major* alele pokazuju specifičnu osjetljivost na konzumaciju mesa kakva, međutim, nije značajna u onih *PPARG* haplotipa s *minor* alelima.

S obzirom na nedostatak sličnih studija na populacijama osoba sa shizofrenijom ili VDP-om, rezultate koji se odnose na ovu interakciju ne možemo (izravno) usporediti. Osim toga, rijetka su istraživanja interakcija polimorfizama gena *PPAR(G)* i konzumacije mesa uopće; naišli smo tek na dva koja se odnose na polimorfne varijante gena *PPARG*. Analizirajući utjecaj interakcije polimorfizma *P12A* i prehrambenih čimbenika na rizik za karcinome (kolona/ rektuma, prostate i dojke), sustavni pregledni rad iz 2021.g., na ukupnom uzorku od 18268 sudionika i 4780 bolesnika s karcinomom, zaključuje da su nosioci *minor* (*I2A*) alela osjetljiviji na prehrambene čimbenike (od homozigota za *P12* alel), te da oni, uz visok unos (za karcinome) rizičnih namirnica poput mesa, rafiniranih žitarica i

alkohola, posjeduju viši rizik za karcinome, a uz visok unos (za karcinome) protektivnih namirnica, odnosno, zdrave prehrambene navike imaju manji rizik za te skupine bolesti. S druge strane, i nosioci *minor* alela i homozigoti za *major* alel pokazali su sličan odgovor na prehrambene masti [300]. U istraživanju utjecaja interakcije polimorfizama gena *PPARG* (*P12A* te *C161T*) i unosa crvenog mesa na rizik nastanka kolorektalnog karcinoma, u osoba s *minor* alelom *C161T* polimorfizma (u odnosu na homozigote za *major* alel) uz viši unos mesa opažen je (premda ne na razini značajnosti) povišen rizik za bolest [510].

Za razliku od našeg istraživanja koje analizira haplotip s oba polimorfizma gena *PPARG* (i *P12A* i *C161T*), dva navedena istraživanja analiziraju interakcije mesa i jednog od tih polimorfizama te, stoga, nije moguće provesti adekvatnu usporedbu naših s rezultatima tih istraživanja, a uzevši u obzir da haplotip (prisutnost oba polimorfizma) rezultira učincima koji nisu/ ne moraju biti istovjetni onima kakve bi imao jedan polimorfizam [230, 231] – upravo ovim, smatramo, možemo objasniti i nesukladnost naših s rezultatima autora Tran i sur. te Kim i sur. Pretragom literature, međutim, nismo naišli na istraživanja interakcija *PPARG* haplotipa i mesa.

Na osnovi opisanih interakcija polimorfizama gena *PPARA/PPARG* i mesa možemo zaključiti da su, u uvjetima (umjereno) česte konzumacije mesa, *minor* aleli triju ispitivanih polimorfizama (u usporedbi s *PPARA* genotipom odnosno *PPARG* haplotipom s *major* alelom/ alelima) protektivni u odnosu na težinu simptoma shizofrenije i VDP-a.

Jedno od mogućih objašnjenja utjecaja interakcija polimorfizama gena *PPARA/PPARG* i konzumacije mesa na težinu ovdje ispitivanih bolesti jest utjecaj ketogene prehrane na sustav PPAR-a. Ketogena je prehrana, naime, bazirana na visokom unosu masti (i proteina), često upravo iz mesa, uz smanjen unos ugljikohidrata. Kako dokazuju izvori, prehranom inducirana ketoza može utjecati na neke ključne molekule i signalne puteve čije su razine/ aktivnost abnormalne kod (barem dijela) osoba oboljelih od shizofrenije i poremećaja raspoloženja (i nekih neuroloških bolesti), a među kojima se spominju upravo proteini PPAR. Prolongirana izloženost ketogenoj dijeti inducira globalnu ushodnu regulaciju PPAR α i PPAR γ , što rezultira nizom povoljnih učinaka za zdravlje mozga, odnosno, psihičko zdravlje: (i) antioksidacijskim učinkom (mijenjanjem razine peroksidacije lipida), (ii) antiapoptotičkim i (iii) protuupalnim učincima (poticanjem produkcije protuupalnih citokina), kao i (iv) redukcijom mitohondrijske disfunkcije i (v) regulacijom energetskog metabolizma u mozgu, uz (vi) epigenetsko poticanje acetilacije histona i ekspresije gena u prefrontalnom korteksu, a što se pripisuje β -hidroksibutiratu čije stvaranje potiče ova vrsta prehrane [470-473, 511]. Značajno smanjenje težine simptoma shizofrenije i VDP-a uz ketogenu prehranu dokazano je i kod kroničnih, refraktornih oblika ovih bolesti, pri čemu se implementacija te prehrane kod bolesnika pokazala lako provediva i dobro podnošljiva, uz popratnu regulaciju parametara metaboličkog zdravlja (tjelesne težine, krvnog tlaka, glukoze i triglicerida u serumu [469].

Premda u odnosu na nastanak (kolorektalnog) karcinoma, pregledni rad iz 2015. godine ističe da interakcije polimorfizama gena *PPAR* (i brojnih drugih gena) i pojedinih sastavnica mesa (poput /hem-/željeza, proteina, masti, vitamina, dodanih antibiotika, mutagena i karcinogena koji nastaju tijekom pripreme hrane) imaju upliv u karcinogenezi posredstvom različitih mehanizama poput oštećenja DNA, utjecaja na metabolizam, crijevni mikrobiom, hormonske sustave, upalu, tumorsku proliferaciju/ supresiju te drugih [512]. Iako sličnih istraživanja nema na populacijama osoba sa psihičkim bolestima, neki od navedenih mehanizama vrlo su vjerojatno u podlozi u našem istraživanju potvrđenih interakcija varijanti gena *PPARA/PPARG* i mesa na težinu simptoma shizofrenije i VDP-a.

U objašnjenju utjecaja interakcija polimorfizama gena *PPARA/PPARG* i mesa na simptome ispitivanih psihičkih bolesti, potrebno je uzeti u obzir i posredne učinke (polimorfizama) gena *PPAR* na ciljne gene putem regulacije njihove ekspresije/ transkripcije - među tim genima jesu i oni koji kodiraju proteine CYP (citokrom P450), hemoproteine sa hem-željezom kao sastavnim strukturnim dijelom. Citokrom P450 je sustav (superobitelj) od oko 57 mitohondrijskih i enzima endoplazmatskog retikuluma koji sudjeluju u fazi I metabolizma oko 75% lijekova u uporabi (uključujući i psihofarmake), ali i endogenih supstrata (FA, steroidnih hormona i vitamina) [513, 514]. Većina se lijekova s djelovanjem na SŽS (što uključuje i psihofarmake) metaboliziraju pomoću CYP enzima, a osobito onih CYP2 obitelji (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19), ali i CYP1A2 te CYP3A4, a neke od tih induciraju upravo proteini PPAR. Ekspresija CYP enzima izravno utječe na razinu psihofarmaka u moždanom tkivu, a time i na njihove farmakološke učinke i ishod liječenja [514, 515]. Enzimi koji pripadaju CYP2C i CYP2J obiteljima jesu epoksigenaze (za razliku od drugih CYP enzima koji su monooksigenaze) koje, osim metabolizma oko 20% lijekova u kliničkoj uporabi, imaju i važne endogene funkcije. Naime, epoksigenaze pretvaraju AA iz prehrane u epoksieikozatrienoične kiseline (*EET*, engl. *Epoxyeicosatrienoic acid*) koje su uključene u procese upale, neuroprotekcije/ neurodegeneracije, mitogeneze, tumorigeneze, stanične signalizacije i migracije te mnoge druge biološke procese - ovo postižu djelujući, također, kao ligandi za proteine PPAR, stimulirajući vezivanje PPAR/ RXR heterodimera na PPRE element u DNA [513]. Ova, (dvosmjerna) povezanost sustava CYP i PPAR ovisna je o nutritivnom statusu (konkretno, dostupnosti FA kao liganda za proteine PPAR) koji na taj način utječe na metabolizam lijekova, a time, posljedično i na njihovu učinkovitost [514]; primjerice, veći sadržaj nezasićenih FA (koje su ligandi proteina PPAR) u hrani povećava ekspresiju CYP enzima u jetri, dok manjak proteina (kojima meso obiluje), vitamina, kalcija i magnezija u hrani može smanjiti aktivnost ovih enzima [515]. I stanje upale, svojstveno shizofreniji i VDP- u, također može utjecati na CYP ekspresiju/ aktivnost te tako doprinositi inter-individualnoj varijabilnosti u odgovoru na psihofarmake (i druge lijekove) [515].

Dakle, funkcionalni polimorfizmi gena *PPAR* i sami imaju (neposredan) utjecaj na ekspresiju i funkcionalnu aktivnost gena/ proteina CYP sustava, a u interakciji s prehranom (ali i drugim vanjskim čimbenicima poput ranije izloženosti određenim lijekovima, nikotinu ili alkoholu), dodatno mijenjaju funkcioniranje tog sustava enzima, te time mogu biti u podlozi varijabilnog odgovora na lijekove,

konkretno, na metabolizam i sigurnost lijekova (nuspojave i interakcije lijekova) te njihov terapijski učinak [515], a time i na težinu bolesti.

S obzirom na to da većina ispitanika ovog istraživanja uzima psihofarmake (73,4% u skupini oboljelih od shizofrenije, 80,3% u skupini onih s VDP-om) (tablica 7), povezanost PPAR i CYP sustava potrebno je uvažiti kao jednog od čimbenika koji, moguće, pridonose utjecaju interakcija varijanti gena *PPAR* i prehrane (konkretnije, u ovom slučaju, FA i proteina iz mesa) na težinu simptoma ovdje ispitivanih bolesti.

5.5.2.3. Značaj kovarijabli u interakcijama polimorfizama gena *PPAR* i prehrane

Među u analizu uključenim kovarijablama, pokazalo se da značajan učinak na više skupina simptoma shizofrenije imaju spol te (psihofarmako)terapija (u oba modela interakcija, $G \times F$ i $H \times F$), dok kovarijable poput pušenja, duljine trajanja bolesti ili ITM-a nisu pokazale utjecaj na težinu simptoma te bolesti (tablica 27).

Spol bolesnika, srednje velikim/ velikim učinkom, modulira težinu pozitivnih ($F=6,209$, $p=0,015$; $\eta^2=0,082$) i općih ($F=9,130-12,732$, $p<0,01$, $\eta^2=0,117-0,156$) simptoma PANSS-a, kao i vrijednost ukupnog zbroja simptoma PANSS ljestvice ($F=9,970$, $p<0,01$, $\eta^2=0,126$) (tablica 27) - u muških bolesnika notira se značajno teža simptomatologija (slike 22 i 23; nije prikazan utjecaj spola na težinu pozitivnih simptoma bolesti obzirom na post-hoc analizom dobivenu malu veličinu učinka te povezanosti), što je podudarno s ranije navedenim utvrđenim razlikama za ove parametre između muških i ženskih ispitanika sa shizofrenijom (tablica 10).

Također, i literatura donosi slične podatke, pa recentni pregledni rad donosi da, u odnosu na bolesnice, muški bolesnici sa shizofrenijom imaju općenito težu kliničku sliku (uz izuzetak afektivnih simptoma koji su izraženiji u bolesnica), ali i raniji nastup bolesti, lošije premorbidno funkcioniranje, višu stopu zlouporabe alkohola i drugih psihoaktivnih tvari; međutim, ističe se da se, ovakva, teža psihopatologija u muškaraca ne odražava nužno na lošiji ishod bolesti/ liječenja [516].

Smatra se da je u podlozi ovakvih nalaza protektivno djelovanje estrogena na klinički izražaj shizofrenije u bolesnica [517, 518]. Receptori za estrogen nalaze se u različitim moždanim stanicama [519], što omogućuje brojne uloge koje taj hormon ostvaruje u mozgu – estrogen dokazano (i) potiče neurogenezu i sinaptogenezu, (ii) djeluje neuroprotektivno (sprečava neurotoksični ulazak kalcijevih iona u stanicu kao i odumiranje neurona poslije traumatske ozljede ili cerebrovaskularnog incidenta), (iii) regulira neurotransmisiju (utjecajem na neurotransmitterske prijenosnike, sintezu/ oslobađanje neurotransmitera itd.) te (iv) ima antioksidacijski učinak (inhibira slobodne radikale te potiče djelovanje antioksidacijskih enzima) [517-519].

Osim ovih neposrednih učinaka estrogena na procese u podlozi shizofrenije, teže simptome bolesti u muškaraca, odnosno, manje izražene simptome shizofrenije u žena – što je razvidno i u našem uzorku – može se objasniti i povezanošću spolnih hormona, a osobito estrogena (ali i progesterona i

androgena), odnosno, estrogene signalizacije i sustava PPAR. Preplitanje signalnih puteva između estrogenih hormona/ receptora i proteina PPAR (tzv. signalni „crosstalk“) dokazano je u različitim staničnim sustavima i tkivima, te uključuje vezivanje tih skupina transkripcijskih čimbenika na iste DNA elemente, korištenje zajedničkih koregulatora, estrogenim receptorima posredovanu sintezu liganada PPAR-a, proteinima PPAR posredovanu razgradnju estrogenih receptora u proteasomima te druge mehanizme [488]. Estrogen ima ulogu u regulaciji ekspresije i/ ili aktivnosti i PPAR α i PPAR γ [488, 520, 521], a neravnoteža estrogena, konkretnije, snižena razina estrogena - kakva je, primjerice, prisutna u žena u predmenstrualnoj fazi ciklusa, nakon poroda i (post)menopauzi – može rezultirati abnormalnom regulacijom proteina PPAR [521]; moguće se upravo time može objasniti pojava pogoršanja simptoma shizofrenije u bolesnica upravo u navedenim fazama menstrualnog/generativnog ciklusa [28]. U žena je dokazana i veća sinteza (PPAR liganada) n-3 LC-PUFA (konkretno DHA) iz ALA, kao i (proteinima PPAR posredovana) veća aktivnost enzima (desaturaza i elongaza) koji sudjeluju u toj pretvorbi. S obzirom da su estrogene slabi ligandi PPAR-a, estrogenima posredovano povećanje aktivnosti PPAR-a vjerojatno uključuje i neizravne mehanizme poput membranskih receptora za estrogene te G-proteine osjetljive na estrogen – vezivanjem tog hormona za navedene receptore dolazi do aktivacije protein kinaza koji fosforiliraju, a time i aktiviraju proteine PPAR, ali i enzime poput fosfolipaze A2 i ciklooksigenaze 2, što rezultira povećanjem koncentracije liganada za proteine PPAR u stanici [520]. U svjetlu (ovdje provedene) analize interakcija gena (PPAR) i prehrane, u radu autora Broekema i sur. spominje se utjecaj kontinuirane i istodobne izloženosti mnogim (prirodnim i sintetskim) endokrinim disruptorima prisutnima u različitim prehrambenim namirnicama i pićima, a što se, za sada još nedovoljno razjašnjenim mehanizmima, svakako odražava na preklapanje sustava estrogena i PPAR-a te, posljedično, na mnoge procese u organizmu [488]. U objašnjenju spolnih razlika u težini simptoma shizofrenije naših ispitanika ne smije se zanemariti ni dokazane spolne specifičnosti proteina PPAR – opažena je veća ekspresija PPAR α u stanicama i tkivima muškaraca (u odnosu na žene) [Wang 2011], dok žene pokazuju veću osjetljivost na liječenje PPAR γ ligandima (uz razlike u ekspresiji tog proteina), a što se pripisuje upravo učinku estradiola [521].

Očekivano, GLM analiza potvrđuje i značajan utjecaj (psihofarmako)terapije na intenzitet simptoma bolesti - konkretnije, u ovom je istraživanju dokazan srednje velik utjecaj terapije na vrijednost zbroja pozitivnih PANSS simptoma ($F=3,350-3,577$, $p<0,05$, $\eta^2=0,088-0,094$) (tablica 27, slika 24) te ukupan zbroj PANSS simptoma shizofrenije ($F=3,379$, $p=0,04$, $\eta^2=0,089$) (tablica 27, slika 25), pri čemu je medijan težine simptoma najmanji u bolesnika podvrgnutih psihofarmacima bez značajnijeg metaboličkog utjecaja („terapija 1“), a, očekivano, najveći u onih bez psihofarmakoterapije („terapija 0“ - bolesnici s prvom epizodom bolesti te oni /s otprije dijagnosticiranom bolesti/ koji nisu uzimali preporučene psihofarmake) (slike 24 i 25). U odnosu na težinu pozitivnih simptoma, kao i zbroj ukupnih simptoma PANSS-a, skupina bolesnika bez terapije („terapija 0“) statistički se značajno razlikuje od dviju skupina bolesnika koji uzimaju psihofarmake

(„terapija 1“ i „terapija 2“) (osim u slučaju vrijednosti ukupnog zbroja simptoma PANSS-a gdje se uočava „trend“ razlike ($p=0,059$) u usporedbi sa skupinom koja uzima psihofarmake sa značajnim metaboličkim utjecajem („terapija 2“). Skupine bolesnika s „terapijom 1“ (tipični te neki atipični antipsihotici) i „terapijom 2“ (isključivo atipični antipsihotici) nisu se značajnije razlikovale u težini simptoma (KW test, $p>0,05$) (slike 24 i 25), što ide u prilog podjednakoj terapijskoj učinkovitosti obje skupine psihofarmaka/ antipsihotika na pozitivne simptome shizofrenije te na ukupan zbroj simptoma PANSS-a, a što je u skladu s literaturom [522, 523].

Iako neminovan, utjecaj terapije na preostale skupine simptoma shizofrenije – negativne i opće simptome – u ovom dijelu analize nije na razini statističkog značaja (tablica 27). Međutim, kako je već istaknuto, u ovom istraživanju težinu općih simptoma shizofrenije određuju interakcija *PPARG* haplotipa i nezdrave prehrane ($H \times F2$) te čimbenici spola i učestalost konzumacije ribe.

Unatoč brojnim psihofarmakoterapijskim opcijama, u liječenju negativnih simptoma shizofrenije (udaljen afekt, alogija, avolicija, anhedonija, apatija, autizam/ socijalno povlačenje) nerijetko izostaje očekivani odgovor na psihofarmakoterapiju [524], a upravo toj činjenici pripisujemo prethodno naveden rezultat istraživanja. Također, premda se javljaju i kao prodromalni simptomi, često su negativni simptomi osobito izraženi u kroničnoj fazi shizofrenije; dokazano je i da su ti simptomi teži s duljim trajanjem bolesti [28, 525].

Prosječna duljina trajanja shizofrenije od 10,0 godina (tablica 7) u ispitanika u ovom istraživanju podrazumijeva kroničnu bolest, a samim time i izraženije negativne simptome kakvi su i teže dostupni korekciji psihofarmakoterapijom. Potrebno je, međutim, istaknuti velik raspon duljine trajanja bolesti obzirom da su u istraživanje uključeni bolesnici u akutnoj fazi (prvoj epizodi bolesti), subakutnoj („ranjoj“) fazi, kao i oni u kroničnoj fazi bolesti. Stoga, naš bi rezultat izostanka utjecaja psihofarmakoterapije na skupinu negativnih simptoma shizofrenije trebalo testirati na uzorku koji bi bio homogeniji prema duljini trajanja bolesti, ili pak analizu provesti zasebno u skupinama bolesnika u akutnoj/ ranjoj fazi, a zasebno u fazi kronične bolesti što bi, vjerojatno, jasnije utvrdilo i značaj duljine trajanja bolesti na težinu bolesti – naime, ta kovarijabla nije pokazala značajan utjecaj niti na težinu simptoma shizofrenije ni težinu VDP-a, a što se, moguće, može pripisati upravo heterogenosti uzorka po tom obilježju.

Za napomenuti je da niti jedna od kovarijabli nije bitno utjecala na težinu simptoma VDP-a, a što dodatno potvrđuje snagu otkrivene interakcije *PPARG* haplotipa i konzumacije mesa ($H \times F3$) koja je - kao jedina od svih utvrđenih interakcija polimorfizama gena *PPAR* i prehrane - potvrđena i bez upliva kovarijabli.

5.6. Završna rasprava

5.6.1. Utjecaj polimorfizama gena *PPARA*/ *PPARG* na klinička obilježja

Našim istraživanjem nismo pronašli čvrste dokaze o učinku polimorfizama gena *PPARA* i *PPARG* na ispitivana metabolička obilježja niti na težinu simptoma shizofrenije, odnosno, VDP-a. Ipak, zamjetan je „trend“ utjecaja ($p=0,056$, dakle, vrlo blizu statističke značajnosti) polimorfizma *L162V* u genu *PPARA* na negativne simptome shizofrenije, pri čemu nosioci *minor* alela polimorfizma imaju niže vrijednosti zbroja te skupine simptoma. Također, utvrdili smo da *PPARA* genotip/ *PPARG* haplotip - osobito u slučaju homozigotnosti za *major* alel(e) gena *PPARA*/ *PPARG* - pridonosi spolnim razlikama u vrijednostima nekih metaboličkih parametara u obje skupine bolesnika, te u težini simptoma shizofrenije.

Niz je studija utvrdio da polimorfizmi gena *PPARA* i *PPARG* moduliraju vrijednosti glukoze i lipida u serumu, a iako rijetka, i istraživanja ovih polimorfizama u populacijama osoba sa shizofrenijom i VDP-om donose rezultate da isti imaju određeni utjecaj na ta, a i druga metabolička obilježja bolesnika poput tjelesne težine i (nastanka) pretilosti te arterijske hipertenzije [272, 276, 277, 279]; pritom, neki autori ističu i za spol specifičan obrazac utjecaja varijanti gena *PPARA* [267] i *PPARG* [276]. Rijetka istraživanja nalaze da ovi polimorfizmi određuju i kliničku sliku, odnosno, težinu simptoma shizofrenije [267, 277], dok za populacije osoba s VDP-om takva istraživanja izostaju. Iako su slični rezultati bili očekivani, ovim istraživanjem nije potvrđen samostalan utjecaj ovih genetičkih čimbenika na promatrana obilježja, što je moguće objasniti nekim specifičnostima našeg istraživanja.

Prije svega, glede povezanosti varijanti gena *PPAR* i metaboličkih obilježja, glavnina objavljenih istraživanja odnosi se na populacije osoba s metaboličkim poremećajima, a tek je nekolicina sličnih istraživanja u populacijama bolesnika sa shizofrenijom/ VDP-om. Oboljeli od shizofrenije ili VDP-a posjeduju specifična intrinzična obilježja koja ih čine podložnijima za metaboličku disregulaciju kojoj dodatno doprinose okolinski čimbenici specifični za te skupine, poput psihofarmakoterapije i različitih štetnih životnih navika; stoga, smatramo da, kada se promatraju parametri metaboličkog zdravlja, ove populacije bolesnika nisu sasvim usporedive s općom/ drugim kliničkim populacijama.

Polimorfizam *L162V* gena *PPARA* odnosno *PPARA* genotip (*s/* bez *minor* alela) ni u jednoj od dviju skupina bolesnika nije se istaknuo kao značajan čimbenik utjecaja na metaboličke niti parametre težine simptoma shizofrenije odnosno VDP-a, ni samostalno, a niti kao prediktor u GLM analizi interakcija. Ovaj rezultat je, smatramo, objašnjiv niskom učestalošću *minor* alela (*I62V*) u obje skupine (3,4% u bolesnika s VDP-om te 8,5% u bolesnika sa shizofrenijom), odnosno, predominacijom *L162L* genotipa – navedeno je razlog zbog kojega u skupini bolesnika s VDP-om nismo mogli istražiti interakcije *PPARA* genotipa i prehrambenih čimbenika. Ukoliko (i) postoje određeni učinci *L162V* odnosno *PPARA* genotipa na ova obilježja (bilo samostalni ili u interakciji s prehrambenim navikama), moguće je da iste/ takve, zbog niske zastupljenosti *minor* alela/ *PPARA*

genotipa s tim alelom u našem uzorku, nismo mogli detektirati, te bi, moguće, uvećanje ukupnog uzorka ispitanika rezultiralo drugačijim rezultatom.

Pristup koji smo primjenili u slučaju istraživanja utjecaja polimorfizama *P12A* i *C161T* gena *PPARG* - konkretnije, analiza *PPARG* haplotipa - ograničio je usporedbu naših rezultata s onima postojećih istraživanja budući da većina uključuje samo jedan od tih polimorfizama. Naime, obzirom na saznanja o drugačijem učinku *PPARG* haplotipa u odnosu na onaj kakav bi, analiziran zasebno, imao jedan od polimorfizama gena *PPARG* [230, 262], moguće da su, analizom haplotipa, potencijalni zasebni učinci ovih polimorfizama na promatrana obilježja dviju bolesti „prikriiveni“/ poništeni.

Premda neka istraživanja ističu zanimljive učinke interakcija između gena, odnosno, polimorfizama gena sustava *PPAR* [230, 243, 262, 350, 351, 353, 355, 356], mi takvu analizu nismo mogli provesti budući da je veličina našeg uzorka bila nedostatna za donošenje valjanih zaključaka - naime, s obzirom na relativno nisku učestalost *minor* alela istraživanih polimorfizama, premali broj naših ispitanika je nositelj *minor* alela dvaju polimorfizama, jednog u genu *PPARA* i drugog u genu *PPARG*.

Istraživanja polimorfizama gena *PPARA/PPARG* svakako bi trebalo nastaviti u populacijama oboljelih od shizofrenije i VDP-a, a osobito uzevši u obzir manjkava dosadašnja saznanja o ulogama tih genetičkih varijanti u psihičkim bolestima, što se osobito odnosi na istraživanja njihove povezanosti s težinom ovih bolesti. Pritom, buduća bi se istraživanja trebala provesti i na većem uzorku bolesnika, što bi omogućilo analizu interakcija između polimorfizama gena *PPARA* i *PPARG*, kao i analizu interakcija tih i polimorfizama ciljnih gena proteina *PPAR*. S obzirom na značajnu ekspresiju proteina *PPAR* β/δ u mozgu te ulogu u metabolizmu, buduća bi se istraživanja trebala usmjeriti i na tu izoformu *PPAR*-a, odnosno, varijante gena koji kodira taj protein.

5.6.2. Utjecaj prehrambenih navika na klinička obilježja

Premda smo očekivali pronaći i više poveznica prehrambenih navika i metaboličkih obilježja, odnosno, težine simptoma bolesti, naše je istraživanje potvrdilo da (i) prehrambeni faktori 1 (zdrava prehrana) i 4 (riba), na očekivani način, utječu na lipide dviju skupina ispitanika, kao i (ii) da je češći unos namirnica prehrambenog faktora 2 (nezdrave prehrane), na razini „trenda“ ($p=0,055$), povezan s težim negativnim simptomima shizofrenije, a bez značajnog utjecaja na težinu depresije. Učestalost konzumacije mesa, odnosno, namirnica prehrambenog faktora 3, ni u jednoj od dviju skupina, (samostalno) nema utjecaj ni na metaboličke niti parametre težine simptoma bolesti.

Smatramo da su neke specifičnosti metodološkog pristupa u analizi prehrambenih navika vjerojatno odredile ovdje dobivene rezultate.

Ponajprije, skupine namirnica koje smo ponudili kroz „Upitnik prehrambenih navika“ statistička metoda faktorske analize svrstala je u četiri faktora; moguće je da bi drugačije „grupiranje“ skupina namirnica dalo i drugačije rezultate. Primjerice, u ovom istraživanju zdrave namirnice svrstane su u

odvojene prehrambene faktore odnosno faktore 1 (voće, zeleno lisnato povrće, orašasti plodovi i maslinovo ulje) i 4 (riba), dok većina sličnih istraživanja promatra zajedno utjecaj ovih (zdravih) namirnica, što bi, moguće bio i ispravniji pristup u budućim sličnim istraživanjima, a također bi omogućio adekvatniju usporedbu s nalazima već objavljenih istraživanja utjecaja takve prehrane, obično okarakterizirane kao zdrave/ mediteranske prehrane. Promatrano za „nezdravu“ prehranu, odnosno namirnice grupirane u prehrambeni faktor 2 (različite slatke i slane grickalice te zaslađena i gazirana bezalkoholna pića), smatramo da bi, ubuduće, u ovu skupinu namirnica trebalo uvrstiti i druge namirnice koje slična istraživanja svrstavaju u „nezdravu“ prehranu poput pržene, panirane i procesirane hrane, kruha i drugih pekarskih proizvoda, tjestenine, čokolade (s manje udjela kakaa), kolača i različitih umaka (majoneza, senf, kečap) i namaza (paštete, slatki namazi); veći izbor namirnica sa sličnim, nepovoljnim utjecajima na zdravlje zasigurno bi polučio i više poveznica s parametrima metaboličkog zdravlja, ali i težinom psihičke bolesti. Zanimljivo je da prehrambene navike konzumacije mesa nisu pokazale samostalni utjecaj na niti jedno od ispitivanih obilježja bolesnika; navedeno također, barem dijelom, pripisujemo faktorskoj analizi i svrstavanju crvenog i bijelog mesa u isti, prehrambeni faktor 3, a što, s obzirom na drugačiji sastav zasićenih i nezasićenih masnoća [96, 157, 172, 404], u istraživačkom smislu, moguće nije optimalno kada se promatra utjecaj na različite parametre zdravlja/ bolesti. Buduća istraživanja bi, stoga, više pozornosti trebala posvetiti omjeru zasićenih/ nezasićenih masnoća te u analizu uključiti i prerađene mesne proizvode poput kobasica, salama, pašteta i sl.

Zanimljivo je da niti jedan od prehrambenih faktora sam nije pokazao statistički značajan utjecaj na intenzitet simptoma VDP-a; iako ova skupina bolesnika, u odnosu na oboljele od shizofrenije, pokazuje nešto zdravije prehrambene navike, iste se, barem ne na razini statističkog značaja, nisu pokazale određujućima za težinu VDP-a.

U istraživanjima utjecaja prehrane na različite zdravstvene ishode/ obilježja bolesti, a napose u području nutritivne psihijatrije, zadnjih se godina prati pomak interesa od istraživanja utjecaja određenih (skupina) namirnica ili specifičnih suplemenata ka analizi sveobuhvatnog obrasca prehrane. Smatra se da se prehrana pojedinca mora shvatiti u kontekstu ukupnog unosa svih sastavnica prehrane (i zdravih i nezdravih), a da je utjecaj prehrane na bilo koji ishod (zdravlje ili bolest) rezultat kumulativnog djelovanja svih njenih sastavnica [320]; dakle, važno je koje prehrambene namirnice osoba konzumira u većoj mjeri/ često, ali jednako tako i koje namirnice nedostatno unosi. Ovo ima dodatan značaj kada se promatra proteine PPAR jer se na njihovo veliko vezno mjesto istovremeno može vezati i nekoliko liganada, pa je određeni (pato)fiziološki učinak (ligandom/ ligandima posredovane) aktivacije PPAR-a rezultat njihovog interaktivnog sinergističkog ili antagonističkog djelovanja [526]. Temeljem navedenog, a promišljanjem o rezultatima u ovom dijelu istraživanja, došli smo do još jednog od mogućih istraživačkih pristupa koji bi se mogao primijeniti u daljnjim istraživanjima – analiza (i usporedba) utjecaja „zdravog“ i „nezdravog“ stila prehrane (i u interakciji s genetičkim čimbenicima) na određene kliničke parametre oboljelih od shizofrenije/ VDP-a.

Primjerice, i u ovom bi se istraživanju, na temelju podataka o učestalosti unosa namirnica četiriju prehrambenih faktora, moglo izdvojiti dva obrasca prehrambenih navika, pri čemu bi se, primjerice, „zdravi“ („mediteranski“) stil poklapao s čestim unosom namirnica faktora 1 i 4, umjereno čestim unosom namirnica faktora 3 i rijetkim unosom namirnica faktora 2, dok bi „nezdravi“ stil prehrane odgovarao rijetkom unosu namirnica faktora 1 i 4 te čestom unosu namirnica faktora 2 i 3. Moguće da bi takav, cjeloviti pristup prehrambenim navikama, pružio drugačije, a možda i relevantnije rezultate.

Nalazi našeg istraživanja naglašavaju potrebu usmjeravanja na (nerijetko zanemarene) prehrambene navike bolesnika sa shizofrenijom ili VDP-om, u svakodnevnom radu i već od samog početka psihičke bolesti, kako u istraživačkom, tako i kliničkom smislu, uz ciljanu edukaciju bolesnika u smjeru modifikacije nezdravih navika. Dodatne spoznaje koje bi zasigurno pružila daljnja istraživanja u ovom području u konačnici bi omogućile različite koristi za bolesnike, od optimizacije psihofarmakoterapije u liječenju psihičke bolesti, prevencije/ rane intervencije te adekvatnijeg liječenja nezdravom prehranom induciranih pratećih tjelesnih bolesti, a i poboljšanja sveukupnog psihofizičkog zdravlja te kvalitete života.

5.6.3. Utjecaj interakcija polimorfizama gena *PPARA/PPARG* i prehrambenih navika na klinička obilježja

Dosadašnja istraživanja interakcija gena i okolišnih čimbenika sugeriraju da je osjetljivost (kao i otpornost) na određene okolinske čimbenike određena genotipom, odnosno, da genetska osnova pojedinca određuje odgovor na (protektivne ili štetne) čimbenike okoline te da, ovisno o istima, modulira fenotipski izražaj bolesti - u konačnici, takve interakcije igraju ulogu u nastanku i težini (nekih) psihičkih bolesti. Kao i ostala istraživanja interakcija gena i okolišnih čimbenika kod kompleksnih bolesti, i ona u području psihičkih bolesti suočavaju se s nekoliko zajedničkih izazova: (1) značajna veličina uzorka potrebna je da bi snaga studije bila dovoljno velika za detekciju interakcije, (2) (ključan je) odabir značajnih genetičkih varijanti, (3) okolinski čimbenici trebaju biti vrlo dobro specificirani te adekvatno mjereni/ kvantificirani, (4) pitanje translacije rezultata u kliničku praksu [527-529]. Pregledom navedenih razloga postaje jasnije zašto slične studije nije lako provesti, a niti „prevesti“ u okvir prevencije bolesti i/ili liječenja osoba oboljelih od određene bolesti; također, ovi su razlozi zasigurno, barem dijelom, utjecali i na rezultate dobivene ovim istraživanjem.

Pregledni rad iz 2019. godine daje osvrt na do sada provedene studije interakcija u populacijama oboljelih od shizofrenije i VDP-a; uključene studije istraživale su različite gene, a glede okolinskih čimbenika većinom se promatralo psihosocijalne čimbenike poput izloženosti stresnim/ traumatskim iskustvima, nepovoljnih događaja/ okolnosti u djetinjstvu, stilova roditeljstva, razine podrške u obitelji, a u istraživanju shizofrenije neke su studije uključile i uporabu marihuane te prenatalne/ perinatalne čimbenike poput porođajne težine djeteta i virusnih infekcija (kod majke); autori zaključuju da bi buduća istraživanja interakcija u ovom području svakako trebala uključiti i

neke druge okolinske čimbenike [527]. Pretragom dostupnih istraživanja interakcija u psihijatriji nismo naišli na ona koja se odnose na čimbenik(e) prehrane, odnosno, prehrambene navike.

Budući da smo za ovo istraživanje odabrali gene (varijante gena) koji kodiraju proteine PPAR, sasvim je opravdano da smo se u analizi interakcija usmjerili na prehranu kao čimbenik s ključnim značajem za funkcioniranje tog sustava proteina. Poznato je da, osim što moduliraju aktivnost PPAR-a, polimorfizmi gena *PPAR* mijenjaju i njihov odgovor na ligande/ agoniste iz prehrane [155]. Uzevši u obzir plejotropne funkcije proteina PPAR koje se (većim dijelom) ostvaruju upravo zahvaljujući ligandima (mikronutrijentima i makronutrijentima) iz prehrane, slijedi da funkcionalne varijante gena *PPAR* mogu modulirati povezanost izloženosti određenoj vrsti prehrane (skupini prehrambenih namirnica), odnosno, prehrambenih navika i određenog (kliničkog) obilježja, ishoda bolesti i/ ili rizika za nastanak određene bolesti – navedeno je upravo i temelj ovog istraživanja, provedenog na kliničkim populacijama kod kojih slična istraživanja do sada nisu provedena, niti u hrvatskoj niti u drugim populacijama. Premda su dosadašnja istraživanja interakcija polimorfizama gena *PPAR* i prehrane većinom bila usmjerena na nezasićene i zasićene FA ili pak njihove omjere u prehrani [235, 252, 284-295], mi se u analizi interakcija nismo usmjerili isključivo na tu (ili neku drugu) skupinu hranjivih tvari već na nekoliko skupina namirnica. Budući da se na proteine PPAR zbog veličine veznog mjesta za ligande istovremeno može vezati više prehrambenih tvari, smatramo da se učinci interakcija koje smo utvrdili, osim masnim kiselinama, mogu pripisati i drugim bioaktivnim sastavnicama prehrane/ hranjivim tvarima (komponentama proteina, ugljikohidratima, vitaminima, mineralima, različitim fitokemikalijama i prehrambenim vlaknima) zastupljenima u promatranim skupinama namirnica.

Naš istraživački pristup omogućio je potvrdu hipoteze istraživanja. Naime, iako samostalan utjecaj istraživanih polimorfizama gena *PPAR* nije dokazan u odnosu na promatrane parametre (osim „trends“ utjecaja *PPARA* genotipa na intenzitet negativnih simptoma shizofrenije), u interakciji sa svakim od četiriju prehrambenih faktora, ovi polimorfizmi utječu na više metaboličkih i parametara težine simptoma bolesti, i to u obje skupine bolesnika; interakcije su, mahom srednjom veličinom učinka, modulirale ova obilježja.

Iako je više interakcija polimorfizama gena *PPAR* i prehrane utvrđeno u obje skupine, čini se da, u bolesnika sa shizofrenijom, iste više utječu na težinu bolesti, dok je u bolesnika s VDP-om dokazan veći utjecaj interakcija na metaboličke parametre ispitanika.

Nastavno na navedeno, u skupini ispitanika s VDP-om značajne su interakcije dokazane upravo za one metaboličke parametre koji su povišenih vrijednosti (ukupni i LDL-kolesterol) ili (barem) graničnih srednjih vrijednosti (trigliceridi). S druge strane, vrijednosti glukoze i lipida u serumu oboljelih od shizofrenije većinom su urednih vrijednosti (granična je vrijednost samo LDL-kolesterola), a moguće je upravo to, barem dijelom, objašnjenje za tek jednu za metaboličke parametre značajnu interakciju (onu s utjecajem na vrijednost triglicerida) u ovoj skupini bolesnika. Naime, mnoga dosadašnja istraživanja koja su utvrdila da interakcije varijanti gena *PPAR* i prehrane moduliraju različita

metabolička obilježja provedena su upravo na populacijama osoba s metaboličkim poremećajima – šećernom bolesti/ inzulinskom rezistencijom te dislipidemijama [285, 286, 289, 291, 294, 301, 302], pa bi, moguće, da su ispitanici naših dviju skupina pokazivali više odstupanja metaboličkih obilježja, ustanovili i više za ista modulirajućih interakcija. Opravdanosti ovog zaključka, smatramo, u prilog ide činjenica da (u ovom istraživanju) niti jedna interakcija nije značajnije utjecala na glikemiju, kao niti vrijednost HDL-kolesterola – oba su ova parametra, u obje skupine, u okvirima referentnih vrijednosti (što je za glukozu i očekivano obzirom da je šećerna bolest bila jedan od isključnih kriterija).

Za istaknuti jest i specifičan obrazac pojavljivanja interakcija; naime, interakcije koje uključuju skupine zdravih namirnica odnosno namirnice prehrambenih faktora 1 (zdrava prehrana) i 4 (riba) ($H \times F1/ F4$) određuju metaboličke parametre bolesnika, što ne čudi s obzirom da iste i samostalno određuju ti prehrambeni faktori. S druge strane, u odnosu na težinu simptoma obje bolesti, dominiraju interakcije polimorfizama gena *PPAR* s nezdravom prehranom ($H \times F2$) i mesom ($H/ G \times F3$); nezdrava prehrana, a konkretnije nezdrave masti koje su u većoj mjeri zastupljene u namirnicama tih dvaju prehrambenih faktora, odnosno, prekomjeren unos ovih namirnica kakav je prisutan kod naših ispitanika, modulira težinu simptoma obje bolesti očito značajnije nego što to čini (manji/ nedostatan) unos zdravih prehrambenih namirnica.

Analizom interakcija možemo izvući neke općenite zaključke o obrascima odgovora *PPAR* genotipova na prehranu, premda isti zahtijevaju provjeru/ potvrdu na većim uzorcima ispitanika hrvatske i drugih populacija.

U odnosu na metaboličke parametre obje skupine bolesnika, u uvjetima nedostatnog unosa zdravih namirnica prehrambenog faktora 1 (voća, zelenog lisnatog povrća, orašastih plodova te maslinovog ulja), *PPARG* haplotip s *minor* alelom/ alelima je (u odnosu na haplotip homozigota za *major* alele polimorfizama gena *PPARG*) „rizičan“ jer je povezan s višim odnosno visokim vrijednostima lipida - triglicerida u oboljelih od shizofrenije, kao i LDL-kolesterola i ukupnog kolesterola u bolesnika s VDP-om (interakcije $H \times F1$); slično se nalazi i kod nedostatnog unosa ribe (namirnica prehrambenog faktora 4) u skupini bolesnika s VDP-om, kod kojih je taj haplotip povezan s višim vrijednostima ukupnog kolesterola (interakcija $H \times F4$). Dakle, ovaj je *PPARG* haplotip osjetljiv na deficit unosa ovih, nezasićenim masnim kiselinama bogatih skupina namirnica, ali je, također, u skupini bolesnika s VDP-om, osjetljiviji (u odnosu na drugi *PPARG* haplotip) i na češći unos tih skupina namirnica te se u tom slučaju prati povoljniji lipidni profil (iako ne na razini statističkog značaja).

Nadalje, u populaciji bolesnika s VDP-om, u interakciji s nezdravim namirnicama prehrambenog faktora 2 (slatke i slane grickalice, zaslađena i gazirana bezalkoholna pića), *PPARG* haplotip s *minor* alelom/ alelima pokazuje određeni protektivni učinak u uvjetima umjereno česte konzumacije ovih namirnica te je povezan s nižim vrijednostima triglicerida (u odnosu na *PPARG* haplotip homozigota za *major* alele) (interakcija $H \times F2$).

Sličan, povoljan odgovor tog haplotipa zamjetan je uz konzumaciju namirnica nezdrave prehrane i u odnosu na težinu simptoma shizofrenije; naime, uz veću učestalost konzumacije namirnica

prehrambenog faktora 2 ovaj haplotip mogao bi imati određeni protektivni učinak jer se u tim uvjetima prati pad vrijednosti zbroja općih i ukupnih simptoma shizofrenije mjerenih PANSS ljestvicom (interakcije $H \times F2$), premda taj učinak nije na statistički značajnoj razini ($p > 0,05$).

U uvjetima česte odnosno umjereno česte konzumacije mesa (namirnica prehrambenog faktora 3), u obje skupine ispitanika *PPAR* genotipovi s *minor* alelima pokazuju povoljan klinički odgovor: pojedinci *PPARA* genotipa *L162V* imaju manju težinu pozitivnih simptoma shizofrenije (interakcija $G \times F3$), dok u skupini bolesnika s VDP-om oni *PPARG* haplotipa s *minor* alelom/ alelima imaju manju težinu simptoma te bolesti (interakcija $H \times F3$).

U radu iz 2019.g., Broekema i sur., na primjeru obiteljske parcijalne lipodistrofije, zaključuju da pojedinačne interakcije između gena *PPAR*, odnosno, između tih gena i okolinskih čimbenika, vjerojatno imaju manji modificirajući učinak na fenotipska obilježja (te) bolesti, te je moguće važan kumulativni utjecaj više interakcija na narav i izraženost/ intenzitet nekog obilježja, a što se, u slučaju istraživane lipodistrofije, postiže smanjenjem aktivnosti gena/ proteina *PPAR* ispod kritičnog praga, pri čemu u konačnici dolazi i do određenog (fenotipskog) učinka; i opseg kumulativnih učinaka na fenotipsku ekspresiju može znatno varirati među bolesnicima budući da interakcije mogu biti međusobno neovisne do međusobno povezane [488]. Sličan zaključak vjerojatno je primjenjiv i na interakcije potvrđene u našem istraživanju, osobito u odnosu na obilježja za koja smo utvrdili više značajnih interakcija (konkretnije, metaboličke parametre bolesnika s VDP-om i težinu simptoma shizofrenije).

S obzirom na saznanja o značaju spola u utjecaju polimorfizama gena *PPARA/PPARG* [290, 276], kao i utjecaju njihovih interakcija s prehranom [290, 295, 530, 531], te budući da smo pronašli određene spolne razlike u vrijednostima pojedinih parametara u dvama skupinama ispitanika, željeli smo i spol uključiti u analizu interakcija polimorfizama i prehrane. Međutim, u obje skupine bolesnika, prilikom raspodjele pojedinih *PPARA* genotipova/ *PPARG* haplotipova po terilima prehrambenih faktora, u pojedinim terilima raspoređeno je vrlo malo ispitanika (tek par ili samo jedan) koji su nosioci određenog *PPAR* genotipa/ haplotipa, dok u nekim terilima i nema ispitanika određenog genotipa/ haplotip. Stoga, nije bila moguća daljnja analiza interakcija po spolu, ali smo zbog važnosti spol uvrstili među kovarijable.

Osim čimbenika spola, utvrđenim interakcijama pridonijele su i ostale uključene kovarijable pušenja, vrste psihofarmaka, duljine trajanja bolesti i vrijednosti ITM-a.

U odnosu na metaboličke parametre ispitanika relevantan je utjecaj (i) spola na vrijednosti HDL-kolesterola ispitanika obje skupine te (ii) ITM-a na vrijednosti triglicerida i HDL-kolesterola bolesnika obje skupine, kao i glukoze bolesnika s VDP-om. U skupini ispitanika sa shizofrenijom (i) spol i (ii) vrsta psihofarmakoterapije izdvajaju se kao kovarijable s utjecajem na težinu simptoma bolesti, dok u uzorku ispitanika s VDP-om niti jedna od kovarijabli nije pokazala značajan utjecaj na težinu simptoma bolesti. Premda dostupni izvori sugeriraju da na metaboličke parametre ovih populacija

bolesnika utječu i trajanje bolesti [67] i pušenje [64, 532] koje, uz to, ima utjecaj i na težinu simptoma shizofrenije [533, 534] i VDP-a [535], u ovom istraživanju povezanost tih čimbenika (kovarijabli) s promatranim obilježjima bolesnika nije utvrđena (barem ne na razini statističkog značaja). Međutim, utjecaj svih ovdje uključenih kovarijabli potvrđuje činjenica da gotovo sve utvrđene interakcije gube značaj kada se iz analize isključe kovarijable – navedeno ukazuje da su interakcije značajne pod specifičnim okolnostima, uz sve postojeće kovarijable, a potvrđuje i ispravnost odabira istih. Konkretniji, odnosno, potpuniji uvid u veličinu doprinosa ovih čimbenika/ kovarijabli dobio bi se kada bi se iste uvrstilo u analizu interakcija, kao dodatni čimbenik (*polimorfizmi gena PPAR x čimbenik prehrane x kovarijabla / spol, ITM, duljina trajanja bolesti, pušenje, psihofarmakoterapija*), odnosno, kada bi se analize interakcija polimorfizama gena i prehrane provele zasebno u muškaraca i žena, zasebno u nepretilih i pretilih, zasebno u bolesnika u akutnoj/ ranoj te onih u kroničnoj fazi psihičke bolesti, zasebno u pušača i nepušača te onih sa i onih bez psihofarmakoterapije. Opravdanost ovakvog pristupa potvrđuju ranija istraživanja koja nalaze da interakcije ovih polimorfizama i prehrane imaju različite utjecaje ovisno o dobi [530] i spolu [290, 295, 530, 531] ispitanika; no, međutim, da bi se dobilo relevantne rezultate, takva bi analiza zahtijevala veći uzorak ispitanika.

Osim na prehranu, neke od studija interakcija polimorfizama gena *PPAR* osvrnule su se i na tjelesnu aktivnost te je dokazano da interakcije tjelesne aktivnosti/ (aerobnog) vježbanja i polimorfizma *LI62V* gena *PPARA* [536] odnosno *P12A* gena *PPARG* [537-539] utječu na različite metaboličke parametre. Uz povoljan utjecaj na tjelesno (osobito metaboličko i kardiovaskularno) zdravlje oboljelih od shizofrenije i VDP-a, izravnim utjecajem na neurotransmitterske sustave, endorfine i hormone, tjelesna aktivnost umanjuje psihičke simptome ovih bolesti te poboljšava kognitivne funkcije, a povoljno djeluje i na kvalitetu života bolesnika [484, 540]. Stoga, daljnja istraživanja slična našem trebala bi i ovaj čimbenik uvrstiti u analizu interakcija, bilo kao kovarijablu ili pak kao dodatni čimbenik u interakciji. Na kraju, upliv ovog i/ili nekih drugih okolinskih čimbenika u interakcijama polimorfizama gena *PPAR* i prehrane, nemoguće je isključiti.

Kao i u drugim istraživanjima genskih polimorfizama, i u ovom se nameće pitanje da li se otkriveni učinci interakcija mogu pripisati isključivo genima *PPARA/ PPARG*, odnosno, njihovim polimorfizmima, ili su, pak, isti dijelom određeni i neravnotežom vezanosti s nekim drugim genetičkim varijantama koje utječu na ovdje promatrana obilježja; također, nije za isključiti niti mogući posredni upliv i ciljnih gena čiju transkripcijsku aktivnost moduliraju prehranbenim čimbenicima aktivirani proteini *PPAR*.

Pregledni rad iz 2020. o kliničkoj interpretaciji genetičkih polimorfizama zaključuje da polimorfizmi mogu pokazivati različite veličine biološkog/ kliničkog učinka, te da su, općenito, oni s najvećim veličinama učinka odgovorni za monogenske bolesti/ obilježja, dok oni s manjom/ srednje velikom veličinom učinka opisuju oligogenske i poligenske bolesti/ obilježja [541]. Na temelju navedenog, a uzevši u obzir i naše rezultate, možemo zaključiti da na primjeru bolesti kakve su i shizofrenija i VDP, jedan polimorfizam gena (ovdje istraživanih *PPAR*) samostalno ne određuje promatrana klinička

obilježja, već da polimorfizmi gena *PPAR* (vjerojatno) pridonose manjem dijelu fenotipske varijabilnosti ovih bolesti/ promatranih obilježja, a uzevši u obzir poligenisku i multifaktorsku podlogu i same bolesti, a i ispitivanih metaboličkih i parametara težine bolesti. Navedeno implicira da su ta fenotipska obilježja (vjerojatno) određena multiplim interakcijama ovih (polimorfizama) gena, a i mnogih drugih gena i različitih čimbenika okoline, od kojih je prehrana samo jedan, premda po dosadašnjim spoznajama ključan čimbenik, a osobito u slučaju gena/ proteina sustava *PPAR*. U daljnjim bi istraživanjima vrijedilo ispitati i utjecaj interakcija polimorfizama gena *PPAR* i drugih čimbenika okoline s poznatim utjecajem kako na metabolička, tako i obilježja kliničke slike shizofrenije/ VDP-a poput, primjerice, psihofarmaka, pušenja i već istaknute (razine) tjelesne aktivnosti.

Na kraju, ovo je istraživanje omogućilo identificiranje pojedinaca koji su genetički (promatrajući polimorfizme gena *PPAR*) osjetljiv(ij)i na određene sastavnice prehrane/ prehrambene navike - u smjeru povoljnog ili pak nepovoljnog metaboličkog/ kliničkog odgovora, odnosno, onih koji će vjerojatnije pokazati očekivani (povoljan) odgovor na specifične prehrambene intervencije. Dakako, ovdje dobivene rezultate istraživanja interakcija polimorfizama gena *PPAR* i prehrambenih čimbenika svakako treba testirati na većim uzorcima bolesnika i različitim populacijama, a u slučaju potvrde istih otvorio bi se put translaciji rezultata u kliničku praksu. Zahvaljujući napretku i (u financijskom smislu) sve većoj dostupnosti metoda molekularne genetike [541], bolesnike sa shizofrenijom i VDP-om moglo bi se podvrgnuti (rutinskoj) genotipizaciji za varijante gena *PPARA/PPARG*; time bi se identificiralo pojedince nosioce (potencijalno) „rizičnog“ *PPAR* genotipa kojima bi se mogle pružiti specifične prehrambene preporuke, primjerice, o potrebi redukcije unosa namirnica za koje je utvrđeno da u interakciji s tim, „rizičnim“ genotipom imaju nepovoljan utjecaj na zdravlje.

U svjetlu navedenih nalaza ovog istraživanja, držimo da ono predstavlja važan doprinos u području personalizirane medicine, a konkretnije, personalizirane prehrane u psihijatriji, te upućuje na potrebu uvažavanja prehrane kao važnog čimbenika u preventivnom i terapijskom pristupu osobama sa psihičkim bolestima.

Naime, aktualne preporuke unosa hranjivih tvari/ prehrambenih navika uglavnom su dizajnirane za opću populaciju ili specifične podskupine (djeca/ starije osobe, žene/ muškarci, trudnice i dojilje). Međutim, potrebe za hranjivim tvarima, pa i sklonost određenoj prehrani, dijelom su „zapisane“ u genima, razlikuju se od osobe do osobe, a polimorfizmi gena moduliraju individualne potrebe za hranjivim tvarima, stanje uhranjenosti i (pato)fiziološki odgovor na pojedine sastavnice prehrane. S druge strane, sastavnice prehrane mogu modulirati ekspresiju gena uključenih u metaboličke i druge puteve, određujući u konačnici prehrambeni status i različite druge zdravstvene ishode, a što može biti posredovano putem sastavnicama prehrane reguliranih transkripcijskih čimbenika kakvi su proteini *PPAR*. Spoznaja da ne postoji prehrana koja bi odgovarala svima usmjerila je istraživanja u području

nutrigenetike s ciljem boljeg razumijevanja interakcija (polimorfizama) gena i prehrane. Navedeno je, u konačnici, omogućilo razvoj „precizne“ prehrane koja podrazumijeva na genotipu temeljene personalizirane prehrambene preporuke prilagođene biološkim potrebama osobe i očekivanom odgovoru na prehrambenu intervenciju, s krajnjim ciljem optimizacije zdravlja, odnosno, prevencije bolesti [542].

Kako pokazuje naše istraživanje, „precizna“ prehrana/ prehrambena intervencija prilagođena *PPARA/PPARG* genotipu osobe, mogla bi optimizirati metaboličko zdravlje [543] - konkretnije, (i) prevenirati/ odgoditi pojavu metaboličkih poremećaja, što bi bilo osobito važno u onih s povišenim metaboličkim rizikom (primjerice, u onih s metaboličkim poremećajima/ KVB/ CVB u krvnih srodnika te u bolesnika kojima su propisani psihofarmaci s poznatim nepovoljnim metaboličkim profilom) te (ii) rezultirati boljom kontrolom već postojećih metaboličkih poremećaja; navedeno bi zasigurno rezultiralo boljom kvalitetom života i produljenjem životnog vijeka oboljelih od shizofrenije/ VDP-a, a također, znatno manjim ukupnim troškovima liječenja tih bolesnika. Imajući na umu povećani rizik tih stanja upravo u osoba s ovim psihičkim bolestima, bilo bi vrlo korisno kada bi se, već od trenutka dijagnoze psihičke bolesti, bolesnicima mogle pružiti i konkretne preporuke o prehrani ovisno o individualnom *PPAR* genotipu. Također, implementacija pristupa personalizirane prehrane temeljene na *PPAR* genotipu u kliničku praksu pružila bi dodatnu dimenziju u sveobuhvatnom liječenju shizofrenije i VDP-a, a što bi moglo pridonijeti redukciji težine bolesti; ovo bi bilo osobito važno u oboljelih koji, uz sve dostupne modalitete liječenja, ne postižu zadovoljavajuću simptomatsku remisiju psihičke bolesti.

Možemo zaključiti da bi se geni/ polimorfizmi gena *PPARA* i *PPARG* mogli promatrati kao svojevrsni biomarkeri za shizofreniju i VDP, kao i za metaboličke poremećaje koji ih prate, a, prehranbenim čimbenicima inducirana aktivacija tih nuklearnih receptora mogla bi rezultirati višestrukim fiziološkim/ terapijskim učincima, u ovisnosti o individualnom *PPAR* genotipu.

Rezultati dobiveni ovim istraživanjem potvrđuju opravdanost istraživanja interakcija polimorfizama gena *PPAR* i prehranbenih navika u populacijama bolesnika sa shizofrenijom, odnosno, VDP-om, a upućuju i na važnost daljnjih sličnih istraživanja koja bi trebala implementirati ovdje iznesene sugestije i ograničenja našeg istraživanja.

5.7. Ograničenja istraživanja

Ovo je istraživanje imalo nekoliko specifičnosti, odnosno, ograničenja koja su mogla imati određeni utjecaj na dobivene rezultate te interpretaciju istih.

Ponajprije, istraživanje je uključilo (za potrebe genetičke studije, odnosno, analize interakcija gena i prehrane) relativno malen uzorak ispitanika, što je onemogućilo provedbu analize interakcija između polimorfizama gena *PPARA* i *PPARG*. Naime, radi se o polimorfizmima čiji *minor* aleli imaju relativno malu učestalost u europskim, pa tako i u hrvatskoj populaciji, što znači da je očekivani broj ispitanika koji bi bili nositelji *minor* alela na svim analiziranim polimorfnim lokusima, u ovom uzorku, bio premalen za tu dodatnu genetičku analizu. Nadalje, veličina uzorka odredila je broj ispitanika određenih *PPARG* haplotipova/ *PPARA* genotipova po tercilima četiriju prehrambenih faktora koji je u nekim od faktora bio nedostatan da bi se provela daljnja analiza interakcija polimorfizama i prehrane po spolu, a također je onemogućila provedbu analize interakcija *PPARA* genotipa i prehrane za skupinu bolesnika s VDP-om. Naravno, manji uzorak ispitanika u istraživanju sa sobom nosi mogućnost da se neki postojeći učinci nisu otkrili istraživanjem, ali i onu da bi opaženi učinci, s većim uzorkom, izgubili na statističkoj značajnosti.

Dodatna specifičnost istraživanja jest obilježje uzorka ispitanika – isti je sačinjen isključivo od hospitaliziranih bolesnika koji, obično, u odnosu na ambulantne bolesnike, pokazuju težu kliničku sliku, a nerijetko i dulje trajanje psihičke bolesti te veću učestalost metaboličkih komorbiditeta; istraživanje na „miješanom“ uzorku obje ove skupine bolesnika, moguće bi pružilo nešto drugačije rezultate. Nadalje, naš su uzorak sačinjavale skupine bolesnika sa shizofrenijom, odnosno, VDP-om, bez kontrolne skupine (psihički) zdravih osoba. Premda je usmjerenost na bolesnike s dvije različite psihičke bolesti pružila neke (do sada manjkave) spoznaje o samim bolestima te specifičnim obilježjima ovih populacija bolesnika (njihovih prehrambenih navika i *PPAR* genetičkih obilježja), postojanje kontrolne skupine dodatno bi istaknulo specifičnosti populacije oboljelih (u odnosu na zdravu skupinu), te, moguće, i potkrijepilo ovdje dobivene rezultate.

S obzirom na nedostatak standardiziranih upitnika za procjenu prehrambenih navika osoba sa psihičkim bolestima validiranih na hrvatskoj populaciji, za potrebe istraživanja dizajnirali smo (samoprocjenski) upitnik kojim se procjenjivala učestalost konzumacije različitih skupina namirnica, za period od godine dana prije uključjenja u istraživanje. Nismo prikupljali konkretne podatke kvantificiranog unosa određenih namirnica (ili, specifičnije, ugljikohidrata, masti, zdravih i nezdravih masti ili njihovih omjera); premda ovo možemo navesti među ograničenja istraživanja, bitno je istaknuti da smo se pri izradi upitnika oslonili na standardizirani i često korišteni upitnik za procjenu prehrambenih navika osoba s težim psihičkim bolestima („Dlugosch and Krieger’s General Health Behavior Questionnaire“ /“Nutrient section”) [303], što, smatramo, doprinosi relevantnosti prikupljenih podataka i konačnih rezultata, a osim toga, naš upitnik može poslužiti i za neka buduća istraživanja koja će se odnositi na ovo i slična područja istraživanja. Kao što je slučaj u svakom sličnom samoprocjenskom upitniku, nije moguće isključiti ulogu davanja socijalno poželjnih

odgovora, odnosno, ispitanici su mogli izvijestiti o zdravijim prehrabnenim navikama, što u konačnici može utjecati na pouzdanost rezultata. I dok literatura nalazi povezanost prehrabnenih navika bolesnika s različitim okolinskim čimbenicima (poput navika pušenja, konzumacije alkohola, psihofarmakoterapije, spola i dobi bolesnika te trajanja psihičke bolesti), mi tu povezanost, obzirom na ciljeve našeg istraživanja, nismo analizirali, ali svakako držimo da bi se slična istraživanja trebala provesti i u hrvatskoj populaciji. Bilo bi korisno kada bi buduća istraživanja prehrabnenih navika bolesnika sa shizofrenijom/ VDP-om uključila i kontrolnu skupinu zdravih osoba, jer bi njihova usporedba pružila dodatne podatke o odstupanjima prehrabnenih navika bolesnika.

Iako smo u obzir uzeli nekoliko važnih kovarijabli koje opisuju ispitanike, nismo prikupljali podatak o razini tjelesne aktivnosti ispitanika, a koja, uz sve čimbenike koje smo razmatrali, može dodatno modulirati metaboličke parametre oboljelih od shizofrenije i VDP-a [544, 545], a također i težinu simptoma shizofrenije [540, 545-547] i VDP-a [540, 548, 549].

U dijelu istraživanja koje se odnosi na interakcije genetičkih i prehrabnenih čimbenika, važno je istaknuti da je ovo opservacijsko, presječno istraživanje koje, za razliku od mnogih istraživanja u ovoj domeni [235, 286, 287, 293, 294, 298, 301, 302], nije uključivalo prehrabnenu intervenciju uz (slijedno) praćenje (u određenom vremenskom intervalu) metaboličkog/ kliničkog odgovora na prehrabnene čimbenike, ovisnog o genotipu *PPAR*. Ovo obilježlje našeg istraživanja svakako je predstavljalo svojevršno ograničenje u interpretaciji rezultata analize interakcija, a osobito u usporedbi s rezultatima većine objavljenih istraživanja.

Na kraju, ovo se istraživanje može smatrati pilot istraživanjem zbog veličine uzorka, a dobivene bi rezultate trebalo ispitati/ potvrditi sličnim istraživanjima na većim uzorcima ispitanika. Unatoč tome, a uzevši u obzir sve nalaze istraživanja, kao i činjenicu da ovakvih istraživanja na populacijama osoba sa psihičkim bolestima za sada nema, smatramo da je ono adekvatan temelj za buduća slična istraživanja u ovom području.

5.8. Prednosti istraživanja i znanstveni doprinos

Ovo je istraživanje omogućilo različita nova saznanja o genetičkim i fenotipskim/ kliničkim aspektima shizofrenije i VDP-a te zajedničkim značajkama/ dodirnim točkama te razlikama ovih bolesti, stoga držimo da ono predstavlja važan znanstveni doprinos. Također, ovo je prva studija koja je sveobuhvatno pristupila istraživanju triju polimorfizama gena *PPAR* (*PPARA* i *PPARG*) u bolesnika sa shizofrenijom i VDP-om hrvatske populacije te njihovoj ulozi – samostalno i u interakciji s prehranbenim navikama - za ispitivane metaboličke parametre i težinu simptoma dviju psihičkih bolesti.

Nekoliko je snaga i prednosti ovog istraživanja. Ponajprije, snazi istraživanja uvelike pridonosi usmjerenost na više specifičnih ciljeva (umjesto promatranja samo jednog cilja): (i) ispitivanje specifičnih genetičkih obilježja bolesnika, (ii) analizu (i usporedbu) prehranbenih navika bolesnika, (iii) utvrđivanje vrijednosti nekoliko metaboličkih parametara bolesnika i (iv) utvrđivanje težine simptoma psihičkih bolesti. Uz glavni cilj – analizu povezanosti interakcija polimorfizama gena *PPAR* i prehranbenih navika s više kliničkih obilježja – istraživanjem smo prikupili mnoštvo podataka koje smo nadalje analizirali te dobili mnoge, neke do sada i neistražene spoznaje o shizofeniji i VDP-u, odnosno, populacijama osoba s tim bolestima u hrvatskoj populaciji. Uz to, ispitan je utjecaj dviju skupina čimbenika - genetičkih i okolinskih (prehrane) te njihovih interakcija - na dvije skupine parametara.

Također, jedna je od prednosti istraživanja svakako uključivanje dviju skupina bolesnika, a njihova usporedba za genetička obilježja i prehranbene navike te obrazac odgovora interakcija genetičkih i prehranbenih čimbenika, pružila nam je uvid u sličnosti i razlike između skupina.

Nakon pretraživanja dostupne znanstvene literature, zaključujemo da je ovo prvo istraživanje koje je analiziralo sva tri najčešća (najčešće istraživana) polimorfizma gena *PPAR* u oboljelih od shizofrenije i VDP-a u hrvatskoj populaciji, kao i utjecaje sinergijskih interakcija polimorfizama sa značajkama prehrane u tih bolesnika; dapače, slično, sveobuhvatno istraživanje ne postoji ni u drugim svjetskim populacijama. Naime, na hrvatskoj populaciji, do sada su provedena tek dva istraživanja na uzorku oboljelih od shizofrenije koja se odnose na polimorfizam *L162V* gena *PPARA* (i njegov samostalni utjecaj) [222, 267], a istraživanja polimorfizama gena *PPARG* (*P12A* i *C161T*) u uzorku oboljelih od shizofrenije do sada nisu objavljena. U osoba s VDP-om hrvatske populacije, niti jedan od ovih polimorfizama nije istraživan; osim toga, za populacije osoba s VDP-om, čak ni u drugim populacijama svijeta, nema objavljenih studija o učincima *L162V* ni *C161T* polimorfizma, a rijetke su i one koje se odnose na *P12A* polimorfizam. Stoga, rezultati ovog istraživanja pružili su nova spoznaje o značaju gena *PPAR* kod shizofrenije i VDPa, a, u konačnici, doprinijeli su i sveukupnom znanju o uplivu genetičkih čimbenika u složenim psihičkim bolestima.

Nadalje, istraživanje je bilo usmjereno na analizu (utjecaja) prehranbenih navika, a ne (utjecaja) samo jedne komponente prehrane (primjerice, samo ugljikohidrata ili masti), što je svakako jedna od prednosti istraživanja. Prehranbene preporuke i istraživanja utjecaja prehrane na različite

zdravstvene ishode sve se više pomiču od onih temeljenih na određenoj skupini namirnica/ hranjivih tvari ka cjelovitim obrascima prehrane odnosno prehrambenim navikama - prehranu se promatra kao “mrežu” namirnica koje imaju pojedinačno, interaktivno, sinergističko ili pak antagonističko djelovanje [369]. Ovakav pristup, uz jednostavnost za uporabu i praktičnost izrađenog Upitnika prehrambenih navika, može biti koristan i primjenjiv i u drugim sličnim istraživanjima. Ovdje dobiveni podatci omogućili su usporedbu prehrambenih navika bolesnika sa shizofrenijom i onih s VDP-om, o čemu manjkaju saznanja [320], a na hrvatskoj ih populaciji do sada nije bilo.

Analiza laboratorijskih - metaboličkih - parametara, uz uzimanje u obzir nekih antropometrijskih mjera (visine i težine) bolesnika pružila nam je dobar uvid u metaboličko zdravlje ispitanika – dodatno, kod dijela ispitanika, podatci iz ovog dijela istraživanja omogućili su i rano prepoznavanje postojećih metaboličkih poremećaja, kao i pravovremenu daljnju dijagnostičku te terapijsku intervenciju, a čemu se pristupilo već tijekom hospitalizacije; navedeno je važan dodatan doprinos u liječenju u ovo istraživanje uključenih bolesnika.

Pouzdanosti i značaju svih dobivenih rezultata istraživanja koji se odnose na težinu simptoma psihičkih bolesti pridonose u ovom istraživanju korišteni odgovarajući klinički, strukturirani procjenski uputnici (PANSS i HAM-D), za razliku od istraživanja temeljenih na upitnicima koji uključuju bolesnikovu (samo)procjenu težine simptoma.

Na kraju, možda i kao najveću snagu istraživanja možemo istaknuti potvrdu hipoteze istraživanja – dokaz da bi bolesnicima sa psihičkim bolestima poput SCH-a i VDP-a, mogla biti korisna i nutritivna/ prehrambena intervencija usklađena prema genotipu *PPAR*, a s ciljem poboljšanja metaboličkog zdravlja, ali i povoljnog utjecaja na težinu psihičke bolesti. Obzirom na ove važne preventivne/ terapijske ishode, a uzevši u obzir nevelik broj dosadašnjih istraživanja (polimorfizama) gena, odnosno, proteina *PPAR* u psihičkim bolestima, a osobito njihovih interakcija s prehrambenim navikama/ čimbenicima, smatramo da je u ovom području svakako nužan daljnji istraživački rad.

6. ZAKLJUČCI

Rizik za pojavu bolesti:

1. Polimorfizmi *L162V* u genu *PPARA* te *P12A* i *C161T* u genu *PPARG* nisu čimbenici podložnosti za shizofreniju niti VDP.

Obrazac prehrambenih navika bolesnika

2. Oboljeli od shizofrenije i VDP-a imaju loše prehrambene navike, a, osim toga, pokazuju različite obrasce prehrambenih navika, te se značajno razlikuju prema obrascima unosa namirnica zdrave i nezdrave prehrane te konzumaciji mesa (prehrambeni faktori 1, 2 i 3).

Prehrambene navike bolesnika s dvjema psihičkim bolestima ne ovise o spolu, već su specifične za bolest čemu u većoj mjeri pridonose prehrambene navike bolesnika, u odnosu na bolesnike.

Izbor psihofarmaka ne utječe na prehrambene navike.

Utjecaj genetičkih čimbenika na klinička obilježja:

3. Polimorfizmi gena *PPARA/PPARG* samostalno ne utječu na metaboličke parametre ispitanika niti na težinu simptoma shizofrenije odnosno VDP-a.

Utjecaj prehrane na metaboličke parametre:

4. Mediteranska prehrana modulira vrijednosti lipida ispitanika: učestalost unosa namirnica zdrave prehrane (prehrambeni faktor 1) modulira vrijednosti LDL-kolesterola i ukupnog kolesterola u oboljelih od shizofrenije, dok unos ribe (prehrambeni faktor 4) utječe na vrijednosti triglicerida i HDL-kolesterola kod bolesnika s VDP-om

Utjecaj prehrane na težinu simptoma

5. Učestalost unosa namirnica mediteranske prehrane (prehrambeni faktori 1 i 4), kao niti mesa (prehrambeni faktor 3), ne modulira težinu simptoma shizofrenije ni VDP-a.
6. Učestalost unosa namirnica nezdrave prehrane (prehrambeni faktor 2) je prediktor težine negativnih simptoma shizofrenije.
7. Prehrambene navike ne utječu na težinu simptoma VDP-a.

Utjecaj interakcija PPAR genotipa/ haplotipa i prehrambenih navika na metaboličke parametre:

8. Nositelji *minor* alela polimorfizama *P12A* i *C161T* u genu *PPARG* osjetljiviji su (u odnosu na pojedince haplotipa SNP1-CC/SNP2-CC) na deficit esencijalnih i nezasićenih FA kojima obiluju namirnice mediteranske prehrane (namirnice prehrambenih faktora 1 i 4), što rezultira nepovoljnim lipidnim profilom u bolesnika obje skupine, konkretno, višim odnosno visokim vrijednostima triglicerida u oboljelih od shizofrenije te LDL-kolesterola i ukupnog kolesterola u bolesnika s VDP-om.
9. *Minor* aleli polimorfizama *PPARG P12A* i *C161T*, uz umjereno čestu konzumaciju nezdravih namirnica (prehrambeni faktor 2), koje sadrže TFA, SFA, šećere i sol imaju *protektivan*

metabolički učinak u bolesnika s VDP-om - u nositelja *minor* alela se pri navedenim uvjetima nađu uredne vrijednosti triglicerida, dok se u homozigota za *major* alele tih polimorfizama nađu povišene vrijednosti tog parametra.

Utjecaj interakcija *PPAR* genotipa/haplotipa i prehrambenih navika na težinu simptoma

10. *Minor* aleli triju ispitivanih polimorfizama su, u uvjetima (umjereno) česte konzumacije mesa, *protektivni* s obzirom na težinu simptoma shizofrenije i VDP-a, pri čemu je *minor* alel polimorfizma *PPARA L162V* povezan s manjom težinom pozitivnih simptoma shizofrenije, dok *minor* aleli polimorfizama *PPARG P12A* i *C161T* umanjuju težinu simptoma VDP-a.
11. Haplotip homozigota za *major* alele polimorfizama gena *PPARG* (*PPARG* SNP1-CC/SNP2-CC), uz češći unos namirnica nezdrave prehrane, pokazuje se kao *čimbenik rizika* za veći zbroj ukupnih PANSS simptoma te, na razini „trenda“, i za težinu općih simptoma shizofrenije.

ZAVRŠNI ZAKLJUČCI

12. Interakcije polimorfizama gena *PPAR* i prehrane imaju veći utjecaj na težinu simptoma u bolesnika sa shizofrenijom, dok je u bolesnika s VDP-om dokazan njihov veći utjecaj na metaboličke parametre ispitanika.
13. U interakciji s *PPAR* genotipom/ haplotipom, obrasci konzumacije namirnica mediteranske i nezdrave prehrane (prehrambeni faktori 1/ 4 i 2) moduliraju vrijednosti lipida, dok obrasci konzumacije namirnica nezdrave prehrane i mesa (prehrambeni faktori 2 i 3) utječu na težinu simptoma dviju bolesti.
14. Mediteranska prehrana modulira vrijednosti lipida u obje skupine bolesnika.
15. Nezdrava prehrana modulira težinu negativnih simptoma shizofrenije.

7. LITERATURA

1. Jakovljević M. Suvremena farmakoterapija shizofrenije: Od neurobiologije do potpune reintegracije. Zagreb: Medicinska naklada/ Pro Mente; 2001.
2. Jakovljević M. Shizofrenija u teoriji i praksi: Etiopatogeneza i klinička slika. Zagreb: Pro Mente; 2011.
3. Medved V. Shizofrenija i srodni poremećaji. U: Begić D, Jukić V, Medved V, ur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2015, str. 142-59.
4. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci* 2010;12(3):271–87. doi: 10.31887/DCNS.2010.12.3/ajablensky.
5. Folnegović-Šmalc V. Shizofrenija. U: Frančišković T, Moro Lj, ur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009, str. 225-46.
6. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>; pristupljeno 03.07.2023.
7. Štrkalj-Ivezić S. Shizofrenija. U: Psihoza, shizofrenija, shizoafektivni poremećaj, bipolarni poremećaj. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str. 89-183.
8. Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Epidemiologija shizofrenije. *Medix* 2006;62/63:74-5.
9. Uher R, Zwickler A. Etiology in psychiatry: embracing the reality of poly-gene-environmental causation of mental illness. *World Psychiatry* 2017;16(2):121–9.
10. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, ur. Schizophrenia and other psychotic disorders. U: Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry (ninth edition). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams&Wilkins; 2009, str. 1432-604.
11. Allen NC, Bagade S, McQueen MB i sur. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet* 2008;40:827-34.
12. Ayano G. Schizophrenia: A concise overview of etiology, epidemiology, diagnosis and management: Review of literatures. *J Schizophr Res* [Internet]. 2016 Jul [cited 2021 Jul 5];3(2):1026. Available from: <https://austinpublishinggroup.com/schizophrenia/fulltext/schizophrenia-v3-id1026.php>.
13. Gatt JM, Burton KLO, Williams LM, Schofield PR. Specific and common genes implicated across major mental disorders: A review of meta-analysis studies. *J Psychiatr Res* 2015;60:1-13.

14. Stahl SM. Stahlovi temelji psihofarmakologije: Neuroznanstvene osnove i praktična primjena (prijevod 4.izdanja, ur. Karlović D.). Jastrebarsko: Naklada Slap; 2017.
15. Vaucher J, Keating BJ, Lasserre AM i sur. Cannabis use and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study. *Mol Psychiatry* 2018;23:1287–292. Available from: <https://doi.org/10.1038/mp.2016.252>.
16. Corcoran C, Mujica-Parodi L, Yale S, Leitman D, Malaspina D. Could stress cause psychosis in individuals vulnerable to schizophrenia? *CNS Spectr* 2002;7(1):33–42.
17. Lim C, Chong SA, Keefe RSE. Psychosocial Factors in the Neurobiology of Schizophrenia: A Selective Review. *Ann Acad Med Singap* 2009;38:402-7.
18. Horrobin DF, Glen AI, Vaddadi K. The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Res* 1994;13(3):195-207. doi: 10.1016/0920-9964(94)90043-4.
19. Csernansky JG. Neurodegeneration in schizophrenia: evidence from in vivo neuroimaging studies. *ScientificWorldJournal* 2007;7:135-43.
20. Merenlender-Wagner A, Malishkevich A, Shemer Z i sur. Autophagy has a key role in the pathophysiology of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2015;20(1):126–32. doi: 10.1038/mp.2013.174.
21. Vucicevic Lj, Misirkic-Marjanovic M, Harhaji-Trajkovic Lj, Maric N, Trajkovic V. Mechanisms and therapeutic significance of autophagy modulation by antipsychotic drugs. *Cell Stress* 2018;2(11):282-91. doi: 10.15698/cst2018.11.161.
22. Trovão N, Prata J, VonDoellinger O, Santos S, Barbosa M, Coelho R. Peripheral biomarkers for first-episode psychosis—opportunities from the neuroinflammatory hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Investig* 2019;16(3):177–84. doi: 10.30773/pi.2018.12.19.1.
23. Watkins CC, Andrews SR. Clinical studies of neuroinflammatory mechanisms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2016;176:14–22.
24. Muller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJ. The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci* [Internet]. 2015 Oct 21 [cited 2021 Aug 1];9:372. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4612505/>.
25. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiat* 2015;2:258–70.

26. Rubeša G, Gudelj L, Makovac D. Immunological characteristics of schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2018;30(4):180-7.
27. Štrkalj-Ivezić S, Restek-Petrović B. Psihoterapija i psihodinamsko razumijevanje shizofrenije. U: Jukić V, Pisk Z, ur. Psihoterapija - škole i psihoterapijski pravci u Hrvatskoj danas. Zagreb: Medicinska naklada; 2008, str. 253-69.
28. Šagud M. Shizofrenija. U: Begić D. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2022, str 151.
29. Kecmanović D. Shizofrenija. U: Kecmanović D, ur. Psihijatrija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1989, str. 813-910.
30. Svjetska zdravstvena organizacija. MKB-10, Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja: Klinički opisi i dijagnostičke smjernice, 10. revidirano izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 1999.; str. 73-5 (shizofrenija), str. 100-107 (/Veliki/ depresivni poremećaj).
31. Američka psihijatrijska udruga. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 5. izdanje-DSM-5. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2014.; str. 99-105 (shizofrenija), str. 160-8, str. 184-8 (/Veliki/ depresivni poremećaj), str. 105-10 (shizoafektivni poremećaj).
32. Mihaljević-Peješ A, Šagud M, ur. Klinička primjena antipsihotika. Zagreb: Medicinska naklada; 2015, str. 1-37.
33. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Nuspojave psihofarmaka. Zagreb: Medicinska naklada; 2005.
34. Mihaljević-Peješ A, Šagud M, ur. Antidepresivi u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada; 2016.
35. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, ur. Mood disorders. U: Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams&Wilkins; 2009, str. 1629-742.
36. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>; pristupljeno 03. 07. 2023.
37. Cuijpers P, Schoevers RA. Increased mortality in depressive disorders: A review. *Curr Psychiatry Rep* 2004;6:430-7.
38. Shadrina M, Bondarenko EA, Slominsky PA. Genetics factors in major depression disease. *Front Psychiatry* [Internet]. 2018 Jul [cited 2021 Jul 1];9:334. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2018.00334/full>.

39. Begić D. Kognitivno-bihevioralna terapija depresije. *Medix* 2013;106:171-3.
40. Kušević Z, Friščić T, Babić G, Jurić Vukelić D. Depresija u svjetlu nekih psihoanalitičkih teorija. *Soc Psihijatr* 2020;48(1):72-103.
41. Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju, Hrvatsko psihijatrijsko društvo, Hrvatsko društvo za psihofarmakoterapiju i biologijsku psihijatriju. Kliničke smjernice za liječenje depresivnog poremećaja. *Medix* 2013;106(Suplement 1).
42. Assary E, Vincent JP, Keers R, Pluess M. Gene-environment interaction and psychiatric disorders: Review and future directions. *Semin Cell Dev Biol* 2018;77:133-43.
43. Buretić-Tomljanović A. Zašto je važno zdravlje bioloških membrana. *Med Flum* 2014; 50(4):391-413.
44. Janssen CIF, Kiliaan AJ. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: The influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration. *Prog Lipid Res* 2014;53:1-17.
45. Messamore E, McNamara RK. Detection and treatment of omega-3 fatty acid deficiency in psychiatric practice: Rationale and implementation. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2016 Feb [cited 2021 Jun 15];15:25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4748485/>.
46. Melo HM, Santos LE, Ferreira ST. Diet-Derived Fatty Acids, Brain Inflammation, and Mental Health. *Front Neurosci* [Internet]. 2019 Mar [cited 2021 Jul 10];13:265. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6448040/>.
47. Nadalin S, Rebić J, Šendula Jengiće V, Peitl V, Karlović D, Buretić-Tomljanović Alena. Association between PLA2G6 gene polymorphism for calcium-independent phospholipase A2 and nicotine dependence among males with schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2019;148:9-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2019.07.005>.
48. Liu Y, Jandacek R, Rider T, Tso P, McNamara R. Elevated delta-6 desaturase (FADS2) expression in the postmortem prefrontal cortex of schizophrenic patients: Relationship with fatty acid composition. *Schizophr Res* 2009;109:113–20.
49. Simopoulos AP. Evolutionary Aspects of Diet: The Omega-6/Omega-3 ratio and the brain. *Mol Neurobiol* 2011;44(2):203-15.
50. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology* 2012;37(1):137-62. doi: 10.1038/npp.2011.205.

51. Köhler O, Krogh J, Mors O, Benros ME. Inflammation in depression and the potential for anti-inflammatory treatment. *Curr Neuropharmacol* 2016;14(7):732–42.
52. Bauer ME, Teixeira AL. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? *Ann N Y Acad Sci* 2019;1437(1):57-67.
53. Çakici N, Sutterland AL, Penninx BWJH, Dalm VA, de Haan L, van Beveren NJM. Altered peripheral blood compounds in drug-naïve first-episode patients with either schizophrenia or major depressive disorder: a meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2020;88:547-58. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.039.
54. Momtazmanesh S, Zare-Shahabadi A, Rezaei N. Cytokine alterations in schizophrenia: An updated review. *Front Psychiatry* [Internet]. 2019 Dec 6[cited 2024 Apr 4];10:892. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6915198/>. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00892.
55. Gibney SM, Drexhage HA. Evidence for a dysregulated immune system in the etiology of psychiatric disorders. *J Neuroimmune Pharmacol* 2013;8(4):900-20. doi: 10.1007/s11481-013-9462-8.
56. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry* 2016;21(12):1696–709.
57. Kato TA, Monji A, Mizoguchi Y, Hashioka S, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, Utsumi H, Kanba S. Anti-Inflammatory properties of antipsychotics via microglia modulations: are antipsychotics a 'fire extinguisher' in the brain of schizophrenia? *Mini Rev Med Chem* 2011;11(7):565-74.
58. Baumeister D, Ciufolini S, Mondelli V. Effects of psychotropic drugs on inflammation: consequence or mediator of therapeutic effects in psychiatric treatment? *Psychopharmacology (Berl)* 2016;233(9):1575-89. doi: 10.1007/s00213-015-4044-5.
59. Koola MM, Raines JK, Hamilton RG, McMahon RP. Can anti-inflammatory medications improve symptoms and reduce mortality in schizophrenia? *Curr Psychiatr* 2016;15(5):52–7.
60. Müller N. Immunological aspects of the treatment of depression and schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2017;19(1):55–63. doi: 10.31887/DCNS.2017.19.1/nmueller.
61. Kemp DE, Schinagle M, Gao K i sur. PPAR- γ agonism as a modulator of mood: Proof-of-concept for pioglitazone in bipolar depression. *CNS Drugs* 2014;28:571–81.

62. Colle R, de Larminat D, Rotenberg S i sur. Pioglitazone could induce remission in major depression: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:9–16. doi: 10.2147/NDT.S121149.
63. Iranpour N, Zandifar A, Farokhnia M i sur. The effects of pioglitazone adjuvant therapy on negative symptoms of patients with chronic schizophrenia: a double-blind and placebo-controlled trial. *Hum Psychopharmacol* 2016;31(2):103-12. doi: 10.1002/hup.2517.
64. Nadalin S, Gudeljević M, Severeć J, Rebić J, Kapović M, Buretić-Tomljanović A. Etiopathogenesis of metabolic syndrome in schizophrenia-recent findings. *Med Flum* 2017;53(1):27-42.
65. Nousen EK, Franco JG, Sullivan EL. Unraveling the mechanisms responsible for the comorbidity between metabolic syndrome and mental health disorders. *Neuroendocrinology* 2013;98:254-66.
66. Kucerova J, Babinska Z, Horska K, Kotolova H. The common pathophysiology underlying the metabolic syndrome, schizophrenia and depression. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015;159(2):208-14.
67. Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci* 2018;20(1):63-73.
68. Malhotra N, Grover S, Chakrabarti S, Kulhara P. Metabolic syndrome in schizophrenia. *Indian J Psychol Med* 2013;35(3):227–40. doi: 10.4103/0253-7176.119471
69. Kozumplik O, Uzun S. Metabolic syndrome in patients with depressive disorder-features of comorbidity. *Psychiat Danub* 2011;23(1):84–8.
70. Bushe CJ, Taylor M, Haukka J. Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint. *J Psychopharmacol* 2010;24(4):17–25. doi: 10.1177/1359786810382468.
71. Marazziti D, Rutigliano G, Baroni S, Landi P, Dell'Osso L. Metabolic syndrome and major depression. *CNS Spectr* 2014;19(4):293-304. doi: 10.1017/S1092852913000667.
72. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015;14(2):119–36. doi: 10.1002/wps.20204.

73. Garcia-Rizo C, Kirkpatrick B, Fernandez-Egea E, Oliveira C, Bernardo M. Abnormal glyceic homeostasis at the onset of serious mental illnesses: a common pathway. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 67:70–5.
74. Solberg DK, Bentsen H, Refsum H, Andreassen OA. Lipid profiles in schizophrenia associated with clinical traits: a five year follow-up study. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2016 Aug 25 [cited 2021 Jan 30];16:299. Available from: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-016-1006-3>.
75. Van Reedt Dortland AKB, Giltay EJ, van Veen T, van Pelt J, Zitman FG, Penninx BWJH. Associations between serum lipids and major depressive disorder: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry* 2010;71(6):729-36.
76. Amare A, Schubert K, Klingler-Hoffmann M, Cohen-Woods S, Baune BT. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2017 Jan [cited 2021 Aug 5];7:e1007. Available from: <https://www.nature.com/articles/tp2016261#citeas>.
77. Baudrand R, Vaidya A. Cortisol dysregulation in obesity-related metabolic disorders. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22(3):143-9.
78. Stachowicz M, Lebidzińska A. The effect of diet components on the level of cortisol. *Eur Food Res Technol* 2016;242:2001-9. Doi: 10.1007/s00217-016-2772-3.
79. Harris DS, Wolkowitz OM, Reus VI. *Psychoneuroendocrinology*. U: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, ur. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry (ninth edition). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams&Wilkins; 2009, str. 161-75.
80. Steen NE, Methlie P, Lorentzen S i sur. Increased systemic cortisol metabolism in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a mechanism for increased stress vulnerability? *J Clin Psychiatry* 2011;72(11):1515-21. doi: 10.4088/JCP.10m06068yel.
81. Pariante CM. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;27(6):554-9. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.04.001.
82. Misiak B, Łoniewski I, Marlicz W i sur. The HPA axis dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame to gut microbiota? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*

[Internet]. 2020 Apr [cited 2021 Aug 15];102:109951. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32335265/>. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.109951.

83. Adan RAH, Van der Beek EM, Buitelaar JK i sur. Nutritional psychiatry: Towards improving mental health by what you eat. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;29(12):1321-32. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.10.011.

84. Zhang Y, Kutateladze TG. Diet and the epigenome. *Nat Commun* [Internet]. 2018 Aug [cited 2021 Jul 30];9:3375. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6113284/>.

85. Firth J, Stubbs B, Teasdale SB i sur. Diet as a hot topic in psychiatry: a population-scale study of nutritional intake and inflammatory potential in severe mental illness. *World Psychiatry* 2018;17(3):365–7.

86. Teasdale SB, Ward PB, Samaras K i sur. Dietary intake of people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2019; 214(5):251-9.

87. Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Transl Res* 2017;179:223-44. doi: 10.1016/j.trsl.2016.10.002.

88. Matrisciano F, Pinna G. PPAR and functional foods: Rationale for natural neurosteroid-based interventions for postpartum depression. *Neurobiol Stress* [Internet]. 2020 May [cited 2021 Aug 30];12:100222. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7226878/>.

89. Zhang JY, Kothapalli KS, Brenna JT. Desaturase and elongase-limiting endogenous long-chain polyunsaturated fatty acid biosynthesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19(2):103-10. doi: 10.1097/MCO.0000000000000254.

90. Hussain G, Anwar H, Rasul A i sur. Lipids as biomarkers of brain disorders. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020;60(3):351-74. doi: 10.1080/10408398.2018.1529653.

91. Schneider M, Levant B, Reichel M, Gulbins E, Kornhuber J, Müller CP. Lipids in psychiatric disorders and preventive medicine. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;76(B):336-62. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.06.002.

92. Švob Štrac D, Mustapić M, Šagud M i sur. Lipid levels in neuropsychiatric disorders. U: Araujo C, Perez D., ur. *Tryglicerides: chemical structure, biosynthesis and role in disease*. New York: NOVA Science Publisher Inc., 2013; str. 1-79.

93. Islam A. Prenatal PUFA undernutrition and risk of adult psychiatric disorders. *Bangladesh J Med Sci* 2016;15(3):313-9.
94. Pakiet A, Jakubiak A, Czumaj A, Sledzinski T, Mika A. The effect of western diet on mice brain lipid composition. *Nutr Metab (Lond)* [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2022 Jan 15];17:30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31788013/>. doi: 10.1186/s12986-020-00444-0.
95. Gluckman PD, Hanson MA, Mitchell MD. Developmental origins of health and disease: reducing the burden of chronic disease in the next generation. *Genome Med* 2010;2(2):14.
96. Echeverría F, Ortiz M, Valenzuela R, Videla LA. Long-chain polyunsaturated fatty acids regulation of PPARs, signaling: Relationship to tissue development and aging. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2016;114:28–34.
97. Martinez-Lacoba R, Pardo-Garcia I, Amo-Saus E, Escribano-Sotos F. Mediterranean diet and health outcomes: a systematic meta-review. *Eur J Public Health* 2018;28(5):955–61.
98. Kirwan AM, Lenighan YM, O'Reilly ME, McGillicuddy FC, Roche HM. Nutritional modulation of metabolic inflammation. *Biochem Soc Trans* 2017;45(4):979-85.
99. Aucoin M, LaChance L, Cooley K, Kidd S. Diet and Psychosis: A Scoping Review. *Neuropsychobiology* 2020;79(1):20-42.
100. Li Y, Lv MR, Wei YJ i sur. Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 2017;253:373-82.
101. McNamara RK, Almeida DM. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Deficiency and Progressive Neuropathology in Psychiatric Disorders: A Review of Translational Evidence and Candidate Mechanisms. *Harv Rev Psychiatry* 2019;27(2):94-107. doi: 10.1097/HRP.000000000000199.
102. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol* 2013;75(3):645-62.
103. Bowen KJ, Harris WS, Kris-Etherton PM. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: are there benefits? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* [Internet]. 2016 Oct [cited 2021 Aug 16];18(11):69. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5067287/>.
104. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J i sur. People with schizophrenia and depression have a low omega-3 index. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2016;110:42-7.

105. Bozzatello P, Rocca P, Mantelli E, Bellino S. Polyunsaturated Fatty Acids: What is Their Role in Treatment of Psychiatric Disorders? *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Oct [cited 2021 Aug 20];20(21):5257. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31652770/>.
106. Hsu MC, Huang YS, Ouyang WC. Beneficial effects of omega-3 fatty acid supplementation in schizophrenia: possible mechanisms. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2020 Jul 3 [cited 2023 Jan 04];19(1):159. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7333328/>. doi: 10.1186/s12944-020-01337-0. PMID: 32620164; PMCID: PMC7333328.
107. Zhou L, Xiong JY, Chai YQ i sur. Possible antidepressant mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids acting on the central nervous system. *Front Psychiatry* [Internet]. 2022 Aug 31 [cited 2023 Jan 03];13:933704. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36117650/>. doi: 10.3389/fpsyt.2022.933704.
108. Assies J, Mocking RJT, Lok A, Ruhé HG, POUWER F, Schene AH. Effects of oxidative stress on fatty acid- and one-carbon-metabolism in psychiatric and cardiovascular disease comorbidity. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130(3):163–80. doi: 10.1111/acps.12265.
109. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K i sur. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(2):146-54. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.192.
110. Marrone MC, Coccorello R. Dietary fatty acids and microbiota-brain communication in neuropsychiatric diseases. *Biomolecules* [Internet]. 2019 Dec 19 [cited 2022 Dec 20];10(1):12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31861745/>. doi: 10.3390/biom10010012.
111. Munawar N, Ahmad A, Ahmad Anwar M, Muhammad K. Modulation of gut microbial diversity through non-pharmaceutical approaches to treat schizophrenia. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Feb 27 [cited 2023 Jan 06];23(5):2625. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms23052625>.
112. Kim YK, Shin C. The microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders: Pathophysiological mechanisms and novel treatments. *Curr Neuropharmacol* 2018;16(5):559-73. doi: 10.2174/1570159X15666170915141036.
113. Radjabzadeh D, Bosch JA, Uitterlinden AG i sur. Gut microbiome-wide association study of depressive symptoms. *Nat Commun* [Internet]. 2022 Dec 06 [cited 2023 Jan 05];13:7128. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-34502-3#citeas>.
114. Li Z, Ruan M, Chen J, Fang Y. Major depressive disorder: Advances in Neuroscience research and translational applications. *Neurosci Bull* 2021;37(6):863-80.

115. Firth J, Veronese N, Cotter J i sur. What is the role of dietary inflammation in severe mental illness? A review of observational and experimental findings. *Front Psychiatry* [Internet]. 2019 May 15 [cited 2023 Jan 07];10:350. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6529779/>.
116. Dipasquale S, Pariante CM, Dazzan P, Aguglia E, McGuire P, Mondelli V. The dietary pattern of patients with schizophrenia: A systematic review. *J Psychiatr Res* 2013;47:197-207.
117. Jeffery RW, Linde JA, Simon GE i sur. Reported food choices in older women in relation to body mass index and depressive symptoms. *Appetite* 2009;52(1):238-40. doi: 10.1016/j.appet.2008.08.008.
118. Murphy BM, Le Grande MR, Navaratnam HS i sur. Are poor health behaviours in anxious and depressed cardiac patients explained by sociodemographic factors? *Eur J Prev Cardiol* 2013;20(6):995-1003. doi: 10.1177/2047487312449593.
119. Healy-Stoffel M, Levant B. N-3 (Omega-3) fatty acids: Effects on brain dopamine systems and potential role in the etiology and treatment of neuropsychiatric disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2018;17(3):216-32. doi: 10.2174/1871527317666180412153612.
120. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN i sur (The International Society for Nutritional Psychiatry Research): Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry* 2015;2(3):271-4. doi: 10.1016/S2215-0366(14)00051-0.
121. Pinto B, Conde T, Domingues I, Domingues MR. Adaptation of lipid profiling in depression disease and treatment: A critical review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Feb 12 [cited 2023 Jan 05];23(4):2032. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8874755/>. doi: 10.3390/ijms23042032.
122. Li M, Gao Y, Wang D i su. Impaired membrane lipid homeostasis in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2022; 48(5):1125-35. doi: 10.1093/schbul/sbac011.
123. Vaváková M, Ďuračková Z, Trebatická J. Markers of oxidative stress and neuroprogression in depression disorder. *Oxid Med Cell Longev*[Internet]. 2015 May 20[cited 2023 Jan 6];2015:898393. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26078821/>. doi: 10.1155/2015/898393.
124. Mahadik SP, Evans D, Lal H. Oxidative stress and role of antioxidant and omega-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001;25(3):463-93. doi: 10.1016/s0278-5846(00)00181-0.

125. Yao JK, Reddy R. Oxidative stress in schizophrenia: pathogenetic and therapeutic implications. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Oct 1;15(7):1999-2002. doi: 10.1089/ars.2010.3646.
126. Pandya CD, Howell KR, Pillai A. Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;46:214-23. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.10.017.
127. Aleksandrova K, Koelman L, Rodrigues CE. Dietary patterns and biomarkers of oxidative stress and inflammation: A systematic review of observational and intervention studies. *Redox Biol* [Internet]. 2021 Jan 22[cited 2023 Jan 07];42:101869. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33541846/>. doi: 10.1016/j.redox.2021.101869.
128. Valenzuela R, Das UN, Videla LA, Llorente CG. Nutrients and diet: A relationship between oxidative stress, aging, obesity, and related noncommunicable diseases. *Oxid Med Cell Longev*[Internet]. 2018 Jul 16 [cited 2023 Jan 07];2018:7460453. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6079337/>. doi: 10.1155/2018/7460453.
129. Cavaliere G, Trinchese G, Penna E i sur. High-fat diet induces neuroinflammation and mitochondrial impairment in mice cerebral cortex and synaptic fraction. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2019 Nov 12[cited 2023 Jan 05];13:509. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31798417/>. doi: 10.3389/fncel.2019.00509.
130. Ávila-Escalante ML, Coop-Gamas F, Cervantes-Rodríguez M, Méndez-Iturbide D, Aranda-González II. The effect of diet on oxidative stress and metabolic diseases-Clinically controlled trials. *J Food Biochem*[Internet]. 2020 Mar 11[cited 2023 Jan 07];44(5):e13191. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32160647/>. doi: 10.1111/jfbc.13191.
131. Briguglio M, Dell'Osso B, Panzica G i sur. Dietary neurotransmitters: A narrative review on current knowledge. *Nutrients* [Internet]. 2018 May 10[cited 2023 Jan 09];10(5):591. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5986471/>. doi: 10.3390/nu10050591.
132. Karlović D. Neurokemija ponašanja s osnovama psihofarmakologije. Zagreb: Medicinska naklada, 2016.
133. Gasmi A, Nasreen A, Menzel A i sur. Neurotransmitters regulation and food intake: The role of dietary sources in neurotransmission. *Molecules* [Internet]. 2022 Dec 26 [cited 2023 Jan 08];28(1):210. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9822089/>. doi: 10.3390/molecules28010210.
134. Hibbeln JR. Depression, suicide and deficiencies of omega-3 essential fatty acids in modern diets. *World Rev Nutr Diet* 2009;99:17-30. doi: 10.1159/000192992.

135. Guo Y, Zhu X, Zeng M i sur. A diet high in sugar and fat influences neurotransmitter metabolism and then affects brain function by altering the gut microbiota. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2021 May 27 [cited 2023 Jan 08];11:328. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01443-2>.
136. Du X, Yu L, Ling S, Xie J, Chen W. High-salt diet impairs the neurons plasticity and the neurotransmitters-related biological processes. *Nutrients* [Internet]. 2021 Nov 17 [cited 2023 Jan 10];13(11):4123. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34836378/>. doi: 10.3390/nu13114123.
137. Lang U, Jockers-Scherübl M, Hellweg R. State of the art of the neurotrophin hypothesis in psychiatric disorders: implications and limitations. *J Neural Transm* 2004;111:387–411.
138. Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P i sur. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol Psychiatry* 2011;16(11):1088-95. doi: 10.1038/mp.2010.98.
139. Gören JL. Brain-derived neurotrophic factor and schizophrenia. *Ment Health Clin* 2016;6(6):285-8. doi: 10.9740/mhc.2016.11.285.
140. Björkholm C, Monteggia LM. BDNF - a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology* 2016;102:72-9. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.034.
141. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000;20:9104–10.
142. Chen CC, Huang TL. Effects of antipsychotics on the serum BDNF levels in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2011;189(3):327-30. doi: 10.1016/j.psychres.2011.01.011.
143. Frodl T, Jager M, Smajstrlova I i sur. Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci* 2008;33:423–30.
144. Newton SS, Duman RS. Neurogenic actions of atypical antipsychotic drugs and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2007;21:715–25.
145. Jacka FN, Cherbuin N, Anstey KJ, Sachdev P, Butterworth P. Western diet is associated with a smaller hippocampus: a longitudinal investigation. *BMC Med* [Internet]. 2015 Sep 8 [cited 2023 Jan 15];13:215. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4563885/>. doi: 10.1186/s12916-015-0461-x.

146. Zainuddin MS, Thuret S. Nutrition, adult hippocampal neurogenesis and mental health. *Br Med Bull* 2012;103(1):89-114. doi: 10.1093/bmb/lds021.
147. Gravesteyn E, Mensink RP, Plat J. Effects of nutritional interventions on BDNF concentrations in humans: a systematic review. *Nutr Neurosci* 2022;25(7):1425-36. doi: 10.1080/1028415X.2020.1865758.
148. Guimaraes LR, Jacka FN, Gama CS i sur. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia on a hypocaloric diet. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(6):1595–8.
149. Yu JJ, Pei LB, Zhang Y, Wen ZY, Yang JL. Chronic supplementation of curcumin enhances the efficacy of anti-depressants in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35(4):406–10.
150. Haghghat N, Rajabi S, Mohammadshahi M. Effect of synbiotic and probiotic supplementation on serum brain-derived neurotrophic factor level, depression and anxiety symptoms in hemodialysis patients: a randomized, double-blinded, clinical trial. *Nutr Neurosci* 2019;4:1–10.
151. Venna VR, Deplanque D, Allet C, Belarbi K, Hamdane M, Bordet R. PUFA induce antidepressant-like effects in parallel to structural and molecular changes in the hippocampus. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(2):199-211. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.08.025.
152. Pawełczyk T, Grancow-Grabka M, Trafalska E, Szemraj J, Żurner N, Pawełczyk A. An increase in plasma brain derived neurotrophic factor levels is related to n-3 polyunsaturated fatty acid efficacy in first episode schizophrenia: secondary outcome analysis of the OFFER randomized clinical trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2019;236(9):2811-22. doi: 10.1007/s00213-019-05258-4.
153. Molteni R, Barnard RJ, Ying Z, Roberts CK, Gomez-Pinilla F. A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience* 2002;112:803–14. doi: 10.1016/S0306-4522(02)00123-9.
154. Varga T, Czimmerer Z, Nagy L. PPARs are a unique set of fatty acid regulated transcription factors controlling both lipid metabolism and inflammation. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812(8):1007-22.
155. Costa V, Gallo MA, Letizia F, Aprile M, Casamassimi A, Ciccodicola A. PPAR γ : Gene Expression Regulation and Next-Generation Sequencing for Unsolved Issues. *PPAR Res* [Internet]. 2010 Sep 8 [cited 2023 Sep 30]; 409168. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ppar/2010/409168/>. doi: 10.1155/2010/409168.

156. Yessoufou A, Wahli W. Multifaceted roles of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) at the cellular and whole organism levels. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2010 Sep [cited 2021 Aug 15];140:w13071. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20842602/>.
157. Kucharski M & Kaczor U. PPAR α and PPAR γ as main regulators of fatty acid metabolism. *Postepy Hig Med Dosw* 2018;72:853-60. doi: 10.5604/01.3001.0012.5857.
158. Ahmed W, Ziouzenkova O, Brown J i sur. PPARs and their metabolic modulation: new mechanisms for transcriptional regulation?. *J Intern Med* 2007;262(2):184-98.
159. Hong F, Pan S, Guo Y, Xu P, Zhai Y. PPARs as nuclear receptors for nutrient and energy metabolism. *Molecules* [Internet]. 2019 Jul 12 [cited 2021 Jan 30];24(14):2545. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6680900/>.
160. Kota BP, Huang TH, Roufogalis BD. An overview on biological mechanisms of PPARs. *Pharmacol Res* 2005;51(2):85-94.
161. Monsalve FA, Pyarasani RD, Delgado-Lopez F, Moore-Carrasco R. Peroxisome proliferator-activated receptor targets for the treatment of metabolic diseases. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2013 May [cited 2021 Aug 15];2013:549627. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3678499/>.
162. Okine BN, Gaspar JC, Finn DP. PPARs and pain. *Br J Pharmacol* 2019;176(10):1421-42.
163. Wagner N, Wagner K-D. Recent Insights into the Role of PPARs in Disease. *Cells* [Internet]. 2023 Jun 7 [cited 2023 Jul 23];12(12):1572. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/12/12/1572>.
164. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature* 2000;405(6785):421-4.
165. García-Bueno B, Pérez-Nievas BG, Leza JC. Is there a role for the nuclear receptor PPAR γ in neuropsychiatric diseases? *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(10):1411-29.
166. Zolezzi JM, Santos MJ, Bastías-Candia S, Pinto C, Godoy JA, Inestrosa NC. PPARs in the central nervous system: roles in neurodegeneration and neuroinflammation. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2017;92(4):2046-69.
167. Han L, Shen WJ, Bittner S, Kraemer FB, Azhar S. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part I: PPAR- α . *Future Cardiol* 2017; 13(3):259–78.

168. Han L, Shen WJ, Bittner S, Kraemer FB, Azhar S. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- β/δ and PPAR- γ . *Future Cardiol* 2017; 13(3):279-96.
169. Wang Y, Lei F, Lin Y, Han Y, Yang L, Tan H. Peroxisome proliferator-activated receptors as therapeutic target for cancer. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2023 Sep 12 [cited 2024 May 20];28(5):e17931. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37700501/>. doi: 10.1111/jcmm.17931.
170. Cheng HS, Tan WR, Low ZS, Marvalim C, Lee JYH, Tan NS. Exploration and development of PPAR modulators in health and disease: an update of clinical evidence. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Oct [cited 2021 Aug 30];20(20):5055. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6834327/>.
171. Contreras AV, Torres N, Tovar AR. PPAR- α as a key nutritional and environmental sensor for metabolic adaptation. *Adv Nutr* 2013;4(4):439-52.
172. Rigano D, Sirignano C, Tagliatalata-Scafati O. The potential of natural products for targeting PPAR α . *Acta Pharm Sin B* 2017;7(4):427-38.
173. Hashimoto T, Cook WS, Qi C, Yeldandi AV, Reddy JK, Rao MS. Defect in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-inducible fatty acid oxidation determines the severity of hepatic steatosis in response to fasting. *J Biol Chem* 2000;275(37):28918-28. doi: 10.1074/jbc.M910350199.
174. Frazier-Wood AC, Ordovas JM, Straka RJ i sur. The PPAR alpha gene is associated with triglyceride, low-density cholesterol and inflammation marker response to fenofibrate intervention: the GOLDN study. *Pharmacogenomics J* 2013;13:312-7.
175. Yang L, Zhang Y, Wang S, Zhang W, Shi R. Decreased liver peroxisomal β -oxidation accompanied by changes in brain fatty acid composition in aged rats. *Neurol Sci* 2014;35:289-93.
176. Fidaleo M, Fanelli F, Ceru MP, Moreno S. Neuroprotective properties of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha (PPAR α) and its lipid ligands. *Curr Med Chem* 2014;21(24):2803-21.
177. Tufano M, Pinna G. Is There a future for PPARs in the treatment of neuropsychiatric disorders? *Molecules* [Internet]. 2020 Feb [cited 2021 Aug 25];25(5):1062. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32120979/>.
178. Janani C, Kumari BDR. PPAR gamma gene-a review. *Diabetes Metab Syndr* 2015;9(1):46-50.

179. Gradišer M, Matovinović M. Potencijalni antitumorski učinci PPAR γ . *Medix* 2008;75/76:134-8.
180. González-Pérez A, Horrillo R, Ferré N i sur. Obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis are alleviated by omega-3 fatty acids: a role for resolvins and protectins. *FASEB J* 2009;23(6):1946-57. doi: 10.1096/fj.08-125674.
181. Cariou B, Charbonnel B, Staels B. Thiazolidinediones and PPAR γ agonists: time for a reassessment. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23(5):205-15. doi: 10.1016/j.tem.2012.03.001.
182. Huang CH, Hou YC, Yeh CL, Yeh SL. A soybean and fish oil mixture with different n-6/n-3 PUFA ratios modulates the inflammatory reaction in mice with dextran sulfate sodium-induced acute colitis. *Clin Nutr* 2015;34(5):1018-24. doi: 10.1016/j.clnu.2014.11.008.
183. Zhang F, Chen Y, Long J, Dong L, Wang Y, Chen Y. Effect of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on lipid metabolic genes and estrogen receptor expression in MCF-7 breast cancer cells. *Clin Lab* 2015;61(3-4):397-403. doi: 10.7754/clin.lab.2014.140902.
184. Yüksel RN, Titiz AP, Yaylacı ET i sur. Serum PGE₂, 15d-PGJ, PPAR γ and CRP levels in patients with schizophrenia. *Asian J Psychiatr* 2019;46:24-8. doi: 10.1016/j.ajp.2019.09.026.
185. D'Angelo M, Castelli V, Catanesi M i sur. PPAR γ and Cognitive Performance. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Oct [cited 2021 Aug 30];20(20):5068. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6834178/>.
186. Govindarajulu M, Pinky PD, Bloemer J, Ghanei N, Suppiramaniam V, Amin R. Signaling Mechanisms of Selective PPAR γ Modulators in Alzheimer's Disease. *PPAR Res* [Internet]. 2018 Oct [cited 2021 Aug 30];2018:2010675. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30420872/>. doi: 10.1155/2018/2010675.
187. Dearthoff WJ, Grossberg GT. Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease: evidence for NSAIDs and novel therapeutics. *Expert Rev Neurother* 2017;17(1):17-32. doi: 10.1080/14737175.2016.1200972.
188. Skerrett R, Pellegrino MP, Casali BT, Taraboanta L, Landreth GE. Combined Liver X Receptor/Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ Agonist Treatment Reduces Amyloid β Levels and Improves Behavior in Amyloid Precursor Protein/Presenilin 1 Mice. *J Biol Chem* 2015;290(35):21591-602. doi: 10.1074/jbc.M115.652008.

189. Liu M, Bachstetter AD, Cass WA, Lifshitz J, Bing G. Pioglitazone Attenuates Neuroinflammation and Promotes Dopaminergic Neuronal Survival in the Nigrostriatal System of Rats after Diffuse Brain Injury. *J Neurotrauma* 2017;34(2):414-22. doi: 10.1089/neu.2015.4361.
190. Bordet R, Ouk T, Petrault O i sur. PPAR: a new pharmacological target for neuroprotection in stroke and neurodegenerative diseases. *Biochem Soc Trans* 2006;34(6):1341-6. doi: 10.1042/BST0341341.
191. De Almeida MM, Luquetti SCPD, Sabarense CM i sur. Butter naturally enriched in cis-9, trans-11 CLA prevents hyperinsulinemia and increases both serum HDL cholesterol and triacylglycerol levels in rats. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2014 Dec [cited 2021 Aug 21];13:200. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4364335/>.
192. Chew EY, Davis MD, Danis RP i sur. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014;121(12):2443-51. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.019.
193. Balakumar P, Mahadevan N, Sambathkumar R. A Contemporary Overview of PPAR α / γ Dual Agonists for the Management of Diabetic Dyslipidemia. *Curr Mol Pharmacol* 2019;12(3):195–201. doi: 10.2174/1874467212666190111165015.
194. De Jong M, van der Worp HB, van der Graaf Y, Visseren FLJ, Westerink J. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2017 Oct [cited 2021 Aug 30];16(1):134. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037211/>. doi: 10.1186/s12933-017-0617-4.
195. Hatano Y, Man MQ, Uchida Y i sur. Murine atopic dermatitis responds to peroxisome proliferator-activated receptors alpha and beta/delta (but not gamma) and liver X receptor activators. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(1):160-9.
196. De Vogel-van den Bosch HM, Bünger M, de Groot PJ, Bosch-Vermeulen H, Hooiveld GJ, Müller M. PPAR α -mediated effects of dietary lipids on intestinal barrier gene expression. *BMC Genomics* [Internet]. 2008 May [cited Aug 31];9:231. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18489776/>.
197. Juárez-Rojas J, Medina-Urrutia A, Jorge-Galarza E i sur. Pioglitazone improves the cardiovascular profile in patients with uncomplicated systemic lupus erythematosus: A double-blind randomized clinical trial. *Lupus* 2012;21:27–35.

198. Kaplan JM, Zingarelli B, Krallman K i sur. Phase 1 safety and pharmacokinetic study on the use of pioglitazone in critically ill patients with sepsis: A randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2018;44:2006–8.
199. Robison NJ, Campigotto F, Chi SN i sur. A phase II trial of a multi-agent oral antiangiogenic (metronomic) regimen in children with recurrent or progressive cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:636–42.
200. Cai W, Yang T, Liu H i sur. Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ): A master gatekeeper in CNS injury and repair. *Prog Neurobiol* 2018;163-164:27-58. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.10.002.
201. Barbiero JK, Santiago R, Tonin FS i sur. PPAR- α agonist fenofibrate protects against the damaging effects of MPTP in a rat model of Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;53:35-44.
202. Zhang H, Gao Y, Qiao PF, Zhao FL, Yan Y. Fenofibrate reduces amyloidogenic processing of APP in APP/PS1 transgenic mice via PPAR- α /PI3-K pathway. *Int J Dev Neurosci* 2014;38:223-31.
203. Rolland B, Marche K, Cottencin O, Bordet R. The PPAR α agonist fenofibrate reduces prepulse inhibition disruption in a neurodevelopmental model of schizophrenia. *Schizophr Res Treatment [Internet]*. 2012 May [cited 2021 Aug 30];2012:839853. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22966448/>.
204. Hanyu H, Sato T, Kiuchi A, Sakurai H, Iwamoto T. Pioglitazone improved cognition in a pilot study on patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(1):177-9.
205. Sato T, Hanyu H, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T. Efficacy of PPAR- γ agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2011;32(9):1626-33.
206. Kaiser CC, Shukla DK, Stebbins GT i sur. A pilot test of pioglitazone as an add-on in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2009;211:124-30.
207. Puligheddu M, Melis M, Pillolla G i sur. Rationale for an adjunctive therapy with fenofibrate in pharmaco-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2017;58:1762-70.
208. Van Eekeren ICM, Clockaerts S, Bastiaansen-Jenniskens YM i sur. Fibrates as therapy for osteoarthritis and rheumatoid arthritis? A systematic review. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013;5:33–44.

209. Lyons DN, Zhang L, Pandya JD i sur. Combination drug therapy of pioglitazone and D-cycloserine attenuates chronic orofacial neuropathic pain and anxiety by improving mitochondrial function following trigeminal nerve injury. *Clin J Pain* 2018;34:168–77.
210. Rolland B, Deguil J, Jardri R, Cottencin O, Thomas P, Bordet R. Therapeutic prospects of PPARs in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Curr Drug Targets* 2013;14(7):724-32.
211. Sagheddu C, Melis M, Muntoni AL, Pistis M. Repurposing Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Agonists in Neurological and Psychiatric Disorders. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2021 Oct 8 [cited 2023 Jan 23];14(10):1025. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/10/1025>.
212. Ghazizadeh-Hashemi M, Ghajar A, Shalbfan MR i sur. Palmitoylethanolamide as adjunctive therapy in major depressive disorder: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *J Affect Disord* 2018;232:127-33.
213. Jiang B, Wang YJ, Wang H i sur. Antidepressant-like effects of fenofibrate in mice via the hippocampal brain-derived neurotrophic factor signalling pathway. *Br J Pharmacol* 2017;174(2):177-94. doi:10.1111/bph.13668.
214. Sepanjnia K, Modabbernia A, Ashrafi M, Modabbernia MJ, Akhondzadeh S. Pioglitazone adjunctive therapy for moderate-to-severe major depressive disorder: Randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:2093–100.
215. Lin KW, Wroolie TE, Robakis T, Rasgon NL. Adjuvant pioglitazone for unremitted depression: Clinical correlates of treatment response. *Psychiatry Res* 2015;230:846–52.
216. Colle R, de Larminat D, Rotenberg S i sur. PPAR- γ Agonists for the treatment of major depression: A review. *Pharmacopsychiatry* 2017;50(2):49-55. doi: 10.1055/s-0042-120120.
217. Smith RC, Jin H, Li C i sur. Effects of pioglitazone on metabolic abnormalities, psychopathology, and cognitive function in schizophrenic patients treated with antipsychotic medication: A randomized double-blind study. *Schizophr Res* 2013;143:18–24.
218. Capano L, Dupuis A, Brian J i sur. A pilot dose finding study of pioglitazone in autistic children. *Mol Autism* [Internet]. 2018 Nov [cited 2021 Aug 30];9:59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30498564/>. doi: 10.1186/s13229-018-0241-5.
219. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PPARA>, pristupljeno 5. srpnja 2022.
220. Ruscica M, Busnelli M, Runfola E, Corsini A, Sirtori CR. Impact of PPAR-alpha polymorphisms- The case of metabolic disorders and atherosclerosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019

Sep [cited 2021 Sep 1]; 20(18):4378. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6770475/>. Doi: 10.3390/ijms20184378.

221. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1800206?vertical_tab=true, pristupljeno 5. srpnja 2022.
222. Nadalin S, Buretić-Tomljanović A, Rebić J, Pleša I, Šendula Jengiđ V. An association between the PPAR α -L162V polymorphism and nicotine dependency among patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2016;70:118-24. doi: 10.1016/j.comppsy.2016.07.004.
223. Tai ES, Demissie S, Cupples LA i sur. Association between the PPARA L162V polymorphism and plasma lipid levels: the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(5):805-10.
224. Robitaille J, Brouillette C, Houde A i sur. Association between the PPARalpha-L162V polymorphism and components of the metabolic syndrome. *J Hum Genet* 2004;49(9):482-9. doi: 10.1007/s10038-004-0177-9.
225. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PPARG>, pristupljeno 6. srpnja.2022.
226. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1801282?vertical_tab=true, pristupljeno 6. srpnja 2022.
227. Stumvoll M, Häring H. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes* 2002;51(8):2341-7. doi: 0.2337/diabetes.51.8.2341.
228. Buyuktuncer Z, Koksall G, Dagdelen S, Ozdemir P, Isildak M, Erbas T. The interaction of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ (PPAR γ) Pro12Ala polymorphism and dietary fat intake among turkish patients with metabolic syndrome: A cross sectional study. *Endocrinol Metab Syndr [Internet]*. 2015 Nov [cited 2021 Sep 5];4:4. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/The-Interaction-of-Peroxisome-Receptor-A-Buyuktuncer-Köksal/50b45507aa747c6a445312419f9bb038dcf5fb96>. doi: 10.4172/2161-1017.1000202.
229. www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3856806, pristupljeno 6. srpnja 2022.
230. Doney ASF, Fischer B, Cecil JE i sur. Association of the Pro12Ala and C1431T variants of PPARG and their haplotypes with susceptibility to Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:555–8.
231. Vergotine Z, Kengne AP, Erasmus RT, Yako YY, Matsha TE. Rare mutations of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma: Frequencies and relationship with insulin resistance and diabetes risk in the mixed ancestry population from South Africa. *Int J Endocrinol [Internet]*. 2014 Aug [cited 2021 Jan 30];2014:187985. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25197274/>.

232. Uthurralt J, Gordish-Dressman H, Bradbury M i sur. PPARalpha L162V underlies variation in serum triglycerides and subcutaneous fat volume in young males. *BMC Med Genet* [Internet]. 2007 Aug [cited 2021 Sep 7];8:55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17705849/>. doi: 10.1186/1471-2350-8-55.
233. Khan QH, Pontefract DE, Iyengar S, Ye S. Evidence of differing genotypic effects of PPARalpha in women and men. *J Med Genet* [Internet]. 2004 Jun [cited 2021 Sep 6];41(6):e79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15173245/>. doi: 10.1136/jmg.2003.014407.
234. Yilmaz-Aydogan H, Kurnaz O, Kucukhuseyin O i sur. Different effects of PPARA, PPARG and ApoE SNPs on serum lipids in patients with coronary heart disease based on the presence of diabetes. *Gene* 2013;523(1):20-6. doi: 10.1016/j.gene.2013.03.136.
235. Paradis A-M, Fontaine-Bisson B, Bossé Y i sur. The peroxisome proliferator-activated receptor alpha Leu162Val polymorphism influences the metabolic response to a dietary intervention altering fatty acid proportions in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2005;81(2):523-30. doi: 10.1093/ajcn.81.2.523.
236. Andrulionyte L, Kuulasmaa T, Chiasson JL, Laakso M, STOP-NIDDM Study Group. Single nucleotide polymorphisms of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha gene (PPARA) influence the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the STOP-NIDDM trial. *Diabetes* 2007;56(4):1181-6. doi: 10.2337/db06-1110.
237. Nielsen E-MD, Hansen L, Echwald SM i sur. Evidence for an association between the Leu162Val polymorphism of the PPARalpha gene and decreased fasting serum triglyceride levels in glucose tolerant subjects. *Pharmacogenetics* 2003;13(7):417-23. doi: 10.1097/01.fpc.0000054105.48725.5c.
238. Evans D, Aberle J, Wendt D, Wolf A, Beisiegel U, Mann WA. A polymorphism, L162V, in the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) gene is associated with lower body mass index in patients with non -insulin-dependent diabetes mellitus. *J Mol Med (Berl)* 2001;79:198–204.
239. Silbernagel G, Stefan N, Hoffmann MM i sur. The L162V polymorphism of the peroxisome proliferator activated receptor alpha gene (PPARA) is not associated with type 2 diabetes, BMI or body fat composition. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117:113–8. doi: 10.1055/s-0028-1082069.
240. Sparsø T, Hussain MS, Andersen G i sur. Relationships between the functional PPARalpha Leu162Val polymorphism and obesity, type 2 diabetes, dyslipidaemia, and related quantitative traits in

studies of 5799 middle-aged white people. *Mol Genet Metab* 2007;90:205–9. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.10.007.

241. Doney AS, Fischer B, Lee SP, Morris AD, Leese G, Palmer CN. Association of common variation in the PPARA gene with incident myocardial infarction in individuals with type 2 diabetes: a Go-DARTS study. *Nucl Recept [Internet]*. 2005 Nov [cited 2021 Dec 22];3:4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1318486/>.

242. Arias T, Beaumont J, Lopez B i sur. Association of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene L162V polymorphism with stage C heart failure. *J Hypertens* 2011;29:876-83.

243. Youssef SM, Mohamed N, Afef S i sur. Interaction effects of the Leu162Val PPAR α and Pro12Ala PPAR γ 2 gene variants with renal function in Metabolic syndrome population. *PPAR Res [Internet]*. 2013 Apr [cited 2021 Sep 6];2013:329862[10 p]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ppar/2013/329862/>.

244. Domenici FA, Brochado MJ, Martinelli Ade L, Zucoloto S, da Cunha SF, Vannucchi H. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma2 polymorphisms in nonalcoholic fatty liver disease: a study in Brazilian patients. *Gene* 2013;529(2):326-31. doi: 10.1016/j.gene.2013.06.091

245. Gu SJ, Guo ZR, Zhou ZY, Hu XS, Wu M. PPAR α and PPAR γ polymorphisms as risk factors for dyslipidemia in a Chinese han population. *Lipids Health Dis [Internet]*. 2014 Jan [cited 2021 Sep 7];13:23. Available from: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-511X-13-23#citeas>.

246. Li Q, Chen R, Bie L, Zhao D, Huang C, Hong J. Association of the variants in the PPARG gene and serum lipid levels: a meta-analysis of 74 studies. *J Cell Mol Med* 2015;19(1):198-209.

247. Gouda HN, Sagoo GS, Harding AH, Yates J, Sandhu MS, Higgins JP. The Association Between the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ 2 (*PPARG2*) Pro12Ala Gene Variant and Type 2 Diabetes Mellitus: A HuGE Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* 2010;171(6):645–55.

248. Wang X, Liu J, Ouyang Y, Fang M, Gao H, Liu L. The association between the Pro12Ala variant in the PPAR γ 2 gene and type 2 diabetes mellitus and obesity in a Chinese population. *PLoS One [Internet]*. 2013 Aug[cited 2021 Dec 20];8(8):e71985. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3749141/>.

249. Li J, Niu X, Li J, Wang Q. Association of PPARG Gene Polymorphisms Pro12Ala with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis. *Curr Diabetes Rev* 2019;15(4):277-83.

250. Vergotine Z, Yako YY, Kengne AP, Erasmus RT, Matsha TE. Proliferator-activated receptor gamma Pro12Ala interacts with the insulin receptor substrate 1 Gly972Arg and increase the risk of insulin resistance and diabetes in the mixed ancestry population from South Africa. *BMC Genet* [Internet]. 2014 Jan[cited 2021 Dec 20];15:10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3900266/>. doi: 10.1186/1471-2156-15-10.
251. Yao YS, Li J, Jin YI, Chen Y, He LP. Association between PPAR- γ 2 Pro12Ala polymorphism and obesity: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2015;42:1029-39.
252. Robitaille J, Després J-P, Pérusse L, Vohl M-C. The PPAR γ P12A polymorphism modulates the relationship between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome: results from the Québec Family Study. *Clin Genet* 2003;63(2):109-16.
253. Mirzaei H, Akrami SM, Golmohammadi T i sur. Polymorphism of Pro12Ala in the peroxisome proliferator-activated receptor 2 gene in Iranian diabetic and obese subjects. *Metab Syndr Relat Disord* 2009;7(5):453–8.
254. Zhang M, Zhang J, Li L, Wang Q, Feng L. Association between peroxisome proliferator-activated receptor γ -2 gene Pro12Ala polymorphisms and risk of hypertension: an updated meta-analysis. *Biosci Rep* [Internet]. 2019 Feb [cited 2021 Sep 01];39(2):BSR20190022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6393226/>. doi: 10.1042/BSR20190022.
255. Maciejewska-Skrendo A, Pawlik A, Sawczuk M i sur. PPARA, PPARD and PPARG gene polymorphisms in patients with unstable angina. *Gene* [Internet]. 2019 Aug [cited 2021 Sep 01];711:143947. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31252163/>. doi: 10.1016/j.gene.2019.143947.
256. Hasan NS, Kamel SA, Hamed M i sur. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ polymorphism (rs1801282) is associated with obesity in Egyptian patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *J Genet Eng Biotechnol* 2017;15(2):409-14.
257. Ding S, Liu L, Zhuge QC i sur. The meta-analysis of the association of PPARG P12A, C161T polymorphism and coronary heart disease. *Wien Klin Wochenschr* 2012;124(19-20):671-7. doi: 10.1007/s00508-012-0223-0.
258. Wang YZ, Zhang HY, Liu F, Li L, Deng SM, He ZY. Association between *PPARG* genetic polymorphisms and ischemic stroke risk in a northern Chinese Han population: a case-control study. *Neural Regen Res* 2019;14(11):1986–93. doi: 10.4103/1673-5374.259621.

259. Ma G, Wang H, Mo G i sur. The Pro12Ala polymorphism of PPAR- γ gene is associated with sepsis disease severity and outcome in Chinese Han population. *PPAR Res* [Internet]. 2014 Jul [cited 2021 Sep 01];2014:701971. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ppar/2014/701971/>. doi: 10.1155/2014/701971.
260. Liang X, Fan X, Tan K, Zhang L, Jian L, Yu L. Peroxisome proliferators-activated receptor gamma polymorphisms and colorectal cancer risk. *J Cancer Res Ther* 2018;14(9):306-10.
261. Xu W, Li Y, Wang X i sur. PPARgamma polymorphisms and cancer risk: A meta-analysis involving 32,138 subjects. *Oncol Rep* 2010;24(2):579-85.
262. Dongxia L, Qi H, Lisong L, Jincheng G. Association of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gene Pro12Ala and C161T polymorphisms with Metabolic syndrome. *Circ J* 2008;72:551-7.
263. Lv X, Zhang Li, Sun J, Cai Z, Gu Q, Zhang R, Shan A. Interaction between peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphism and obesity on type 2 diabetes in a Chinese Han population. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2017 Jan [cited 2021 Sep 01];9:7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28123453/>. Doi: 10.1186/s13098-017-0205-5.
264. Rooki H, Haerian MS, Azimzadeh P i sur. Associations between C1431T and Pro12Ala variants of PPAR γ gene and their haplotypes with susceptibility to metabolic syndrome in an Iranian population. *Mol Biol Rep* 2014;41(5):3127-33. doi: 10.1007/s11033-014-3172-z.
265. Wu Z, Lou Y, Jin W, Liu Y, Lu L, Lu G. The C161T polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene (PPAR γ) is associated with risk of coronary artery disease: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2013;40(4):3101-12. doi: 10.1007/s11033-012-2384-3.
266. Costa M, Squassina A, Congiu D i sur. Investigation of endocannabinoid system genes suggests association between peroxisome proliferator activator receptor- α gene (PPARA) and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(7):749-59.
267. Nadalin S, Giacometti J, Buretić-Tomljanović A. PPAR α -L162V polymorphism is not associated with schizophrenia risk in a Croatian population. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2014;91(5):221-5. doi: 10.1016/j.plefa.2014.07.003.
268. Sargazi S, Sargazi FM, Moudi M i sur. Impact of Proliferator-Activated Receptor γ gene polymorphisms on risk of schizophrenia: A case-control Study and computational analyses. *Iran J Psychiatry* 2020;15(4):286-96.

269. Mathur A, Law MH, Hamzehloei T, Megson IL, Shaw DJ, Wei J. No association between the PPARG gene and schizophrenia in a British population. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009;81(4):273-7. doi: 10.1016/j.plefa.2009.06.001.
270. Li X, Zhu Y, Keaton M i sur. Variants and expression changes in PPAR-encoding genes display no significant association with schizophrenia. *Biosci Rep* [Internet]. 2020 Jul [cited 2021 Sep 01];40(7):BSR20201083. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7374279/>.
271. Malan-Müller S, Kilian S, Van den Heuvel LL i sur. A systematic review of genetic variants associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2016;170(1):1-17. doi: 10.1016/j.schres.2015.11.011.
272. Herken H, Erdal M, Aydin N i sur. The association of olanzapine-induced weight gain with Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ 2 Pro12Ala polymorphism in patients with schizophrenia. *DNA Cell Biol* 2009;288(10):515-9.
273. Staeker J, Leucht S, Steimer W. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPARG) Pro12Ala: lack of association with weight gain in psychiatric inpatients treated with olanzapine or clozapine. *Mol Diagn Ther* 2012;16(2):93-8.
274. Brandl EJ, Tiwari AK, Zai CC i sur. No evidence for a role of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG) and adiponectin (ADIPOQ) genes in antipsychotic-induced weight gain. *Psych Research* 2014;219(2):255-60.
275. Kang SH, Lee JI, Chang AK, Joo YH, Kim CY, Kim SY. Genetic polymorphisms in the HTR2C and Peroxisome Proliferator-Activated Receptors are not associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia taking clozapine. *Psychiatry Investig* 2011;8(3):262-8.
276. Chen CH, Lu ML, Kuo PH i sur. Gender differences in the effects of peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 gene polymorphisms on metabolic adversity in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35(1):239-45.
277. Liu YR, Hu TM, Lan TH i sur. Association of the PPAR- γ gene with altered glucose levels and psychosis profile in schizophrenia patients exposed to antipsychotics. *Psychiatry Investig* 2014;11(2):179-85.

278. Ji-Rong Y, Bi-Rong D, Chang-Quan H i sur. Pro12Ala polymorphism in PPARgamma2 associated with depression in Chinese nonagenarians/centenarians. *Arch Med Res* 2009;40(5):411-5. doi: 10.1016/j.arcmed.2009.05.005.
279. Aliyazicioglu R, Deger O, Kural B, Hocaoglu C, Çolak M, Yucesan FB. The relationship between the peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 gene polymorphism, lipids and adipokines in patients with major depression. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2011;31(5):1065-72.
280. Lee YC, Lai CQ, Ordovas JM, Parnell LD. A Database of Gene-Environment Interactions Pertaining to Blood Lipid Traits, Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes. *J Data Min Genom Proteom* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2023 Nov 30];2(1):106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22328972/>. doi: 10.4172/2153-0602.1000106.
281. Qi L. Gene-diet interactions in complex disease: current findings and relevance for public health. *Curr Nutr Rep* 2012;1(4):222–7. doi:10.1007/s13668-012-0029-8.
282. Meng Q, Ying Z, Noble E i sur. Systems nutrigenomics reveals brain gene networks linking metabolic and brain disorders. *EBioMedicine* 2016;7:157–66.
283. Fenech M, El-Sohehy A, Cahill L i sur. Nutrigenetics and Nutrigenomics: Viewpoints on the Current Status and Applications in Nutrition Research and Practice. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2011;4(2):69–89.
284. Tai ES, Corella D, Demissie S i sur. Polyunsaturated fatty acids interact with the PPARA-L162V polymorphism to affect plasma triglyceride and apolipoprotein C-III concentrations in the Framingham Heart Study. *J Nutr* 2005;135(3):397-403.
285. Zheng JS, Chen J, Wang L i sur. Replication of a Gene-Diet Interaction at CD36, NOS3 and PPARG in Response to Omega-3 Fatty Acid Supplements on Blood Lipids: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *EBioMedicine* 2018;31:150-6.
286. Alsaleh A, O'Dell SD, Frost GS i sur. Interaction of PPARG Pro12Ala with dietary fat influences plasma lipids in subjects at cardiometabolic risk. *J Lipid Res* 2011;52:2298-303.
287. Pihlajamäki J, Schwab U, Kaminska D i sur. Dietary polyunsaturated fatty acids and the Pro12Ala polymorphisms of PPARG regulate serum lipids through divergent pathways: a randomized crossover clinical trial. *Genes Nutr* [Internet]. 2015 Oct [cited 2021 Jan 30];10(6):43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4596131/>.

288. Pisabarro RE, Sanguinetti C, Stoll M, Prendez D. High incidence of type 2 diabetes in Peroxisome Proliferator-Activated Receptor 2 Pro12Ala carriers exposed to a high chronic intake of trans fatty acids and saturated fatty acids. *Diabetes Care* 2004;27(9):2251-2.
289. Soriguer F, Morcillo S, Cardona F i sur. Pro12Ala polymorphism of the PPARG2 gene is associated with type 2 diabetes mellitus and peripheral insulin sensitivity in a population with a high intake of oleic acid. *J Nutr* 2006;136(9):2325-30. doi: 10.1093/jn/136.9.2325.
290. Ylönen SK, Salminen I, Lyssenko V i sur. The Pro12Ala polymorphism of the PPAR-c2 gene affects associations of fish intake and marine n-3 fatty acids with glucose metabolism. *Eur J Clin Nutr* 2008;62(12):1432-9.
291. Koohdani F, Sotoudeh G, Kalantar Z, Mansoori A. PPAR γ Pro12Ala polymorphism influences the relationship between dietary fat intake, adiposity and lipid profile in patients with type 2 diabetes. *Int J Vitam Nutr Res* 2018;88:263-9.
292. Luan J, Browne PO, Harding AH i sur. Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus. *Diabetes* 2001;50(3):686-9. doi: 10.2337/diabetes.50.3.686.
293. Chmurzynska A, Muzsik A, Krzyżanowska-Jankowska P, Mądry E, Walkowiak J, Bajerska J. PPARG and FTO polymorphism can modulate the outcomes of a central European diet and a Mediterranean diet in centrally obese postmenopausal women. *Nutr Res* 2019;69:94-100. doi: 10.1016/j.nutres.2019.08.005.
294. Razquin C, Alfredo Martinez J, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Santos J, Marti A. The Mediterranean diet protects against waist circumference enlargement in 12Ala carriers for the PPARgamma gene: 2 years' follow-up of 774 subjects at high cardiovascular risk. *Br J Nutr* 2009;102(5):672-9.
295. Memisoglu A, Hu FB, Hankinson SE i sur. Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene polymorphism and dietary fat intake in relation to body mass. *Hum Mol Genet* 2003;12(22):2923-9. doi: 10.1093/hmg/ddg318.
296. Pishva H, Mehdipour P, Eshraghian MR, Mahboob SA. Effects of Eicosapentaenoic Acid Supplementation on Lipid and Lipoprotein Profile in Hypertriglyceridemic Subjects with Different Proliferator-activated Receptor Alpha Genotypes. *Int J Prev Med* 2014;5(3):333-40.
297. Lapice E, Vaccaro O. Interaction between Pro12Ala polymorphism of PPAR γ 2 and diet on adiposity phenotypes. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2014 Dec [cited 2022 Jan 16];16(12):462. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25342491/>. doi: 10.1007/s11883-014-0462-9.

298. Rodrigues APS, Rosa LPS, Silveira EA. *PPARG2* Pro12Ala polymorphism influences body composition changes in severely obese patients consuming extra virgin olive oil: a randomized clinical trial. *Nutr Metab (Lond)*[Internet]. 2018 Jul [cited 2021 Sep17];15:52. Available from: <https://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12986-018-0289-4#citeas>.
299. Porcuna J, Mínguez-Martínez J, Ricote M. The *PPAR α* and *PPAR γ* Epigenetic Landscape in Cancer and Immune and Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Sep 30[cited 2022 Dec 07];22(19):10573. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8508752/>. doi: 10.3390/ijms221910573.
300. Tran L, Bobe G, Arani G i sur. Diet and *PPARG2* Pro12Ala polymorphism interactions in relation to cancer risk: A systematic review. *Nutrients* [Internet]. 2021 Jan [cited 2021 Sep 17];13(1):261. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7831057/>. doi: 10.3390/nu13010261.
301. Cha YS, Park Y, Lee M i sur. Doenjang, a Korean fermented soy food, exerts antiobesity and antioxidative activities in overweight subjects with the *PPAR- γ 2* C1431T polymorphism: 12-week, double-blind randomized clinical trial. *J Med Food* 2014;17(1):119-27. doi: 10.1089/jmf.2013.2877.
302. Lee Y, Cha YS, Park Y, Lee M. *PPAR γ 2* C1431T polymorphism interacts with the antiobesogenic effects of Kochujang, a Korean fermented, soybean-based red pepper paste, in overweight/obese subjects: A 12-Week, double-blind randomized clinical trial. *J Med Food* 2017;20(6):610-7. doi: 10.1089/jmf.2016.3911.
303. Dlugosch GE, Krieger W. Der Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitsverhaltens (FEG). Frankfurt (Germany): Swets Test Services; 1995.
304. Jakabek D, Quirk F, Driessen M, Aljeesh Y, Baune BT. Obesity and nutrition behaviours in Western and Palestinian outpatients with severe mental illness. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2011 Oct [cited 2021 Sep 25];11:159. Available from: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-11-159>.
305. Sorić T, Mavar M, Rumbak I. Metabolic syndrome and dietary habits in hospitalized patients with schizophrenia: a cross-sectional study. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2021 Mar [cited 2021 Sep 25]; 57(3):255. Available from: <https://doi.org/10.3390/medicina57030255>.
306. Buretic-Tomljanovic A, Giacometti J, Ostojic S, Kapovic M. Sex-specific differences of craniofacial traits in Croatia: the impact of environment in a small geographic area. *Ann Hum Biol* 2007;34(3):296-314.

307. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13(2):261–76.
308. Jevtović S. Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju. U: Mihaljević-Peješ A, Šagud M, ur. *Antidepresivi u kliničkoj praksi*. Zagreb: Medicinska naklada, 2016; str. 89-92.
309. Garenc C, Aubert S, Laroche J i sur. Population prevalence of APOE, APOC3 and PPAR-alpha mutations associated to hypertriglyceridemia in French Canadians. *J Hum Genet* 2004;49:691-700.
310. Bego T, Dujic T, Mlinar B i sur. Association of PPARG and LPIN1 gene polymorphisms with metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Med Glas (Zenica)* 2011;8(1):76-83.
311. Helsinška deklaracija (najnovija revizija): <https://hrcak.srce.hr/clanak/17561>, pristupljeno 15. srpnja 2022.
312. Nirnberški kodeks:
http://neuron.mefst.hr/docs/katedre/med_humanistika/Medicina/MHIV/nastavni_mat/Nunberg_kodeks.pdf, pristupljeno 15. srpnja 2022.
313. Kodeks medicinske etike i deontologije (NN 55/08, NN 139/15):
<https://www.hlk.hr/EasyEdit/UserFiles/3-kodeks-medicinske-etike-i-deontologije-procisceni-tekst.pdf>, pristupljeno 15. srpnja 2022.
314. Pravilnik o kliničkim ispitivanjima lijekova i dobroj kliničkoj praksi (NN 25/15 i 124/15):
https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2015_03_25_534.html, pristupljeno 15. srpnja 2022.
315. Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama (NN 76/2014):
https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2014_06_76_1414.html, pristupljeno 15. srpnja 2022.
316. Tsuruga K, Sugawara N, Sato Y i sur. Dietary patterns and schizophrenia: a comparison with healthy controls. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:1115-20.
317. https://www.psychometrica.de/effect_size.html, pristupljeno 20. studenog 2021.g.
318. <https://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/b2.html>, pristupljeno 15. rujna 2021.g.
319. Buretić-Tomljanović A, Huskić S, Rebić J, Nadalin S, Bukmir L, Ružić K, Giacometti J. Assessment of nutritional habits and their impact on clinical symptoms in schizophrenia and major depressive disorder. *Curr Top Biochem Res* 2023;24(31):45-60.

320. Lee YY, Lau JH, Seet V i sur. Dietary intake of persons with depressive and psychotic disorders in Singapore. *Ann Acad Med Singap* 2021;50:379-89.
321. Crawford GB, Khedkar A, Flaws JA, Sorkin JD, Gallicchio L. Depressive symptoms and self-reported fast-food intake in midlife women. *Prev Med* 2011;52(3-4):254-7. doi: 10.1016/j.ypmed.2011.01.006.
322. McCreadie RG, Scottish Schizophrenia Lifestyle Group. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2003;183:534-9.
323. Payne ME, Steck SE, George RR, Steffens DC. Fruit, Vegetable, and Antioxidant Intakes Are Lower in Older Adults with Depression. *J Acad Nutr Diet* 2012;112(12):2022-7.
324. Appleton KM, Woodside JV, Yarnell JWG i sur. Depressed mood and dietary fish intake: direct relationship or indirect relationship as a result of diet and lifestyle? *J Affect Disord* 2007;104(1-3):217-23. doi: 10.1016/j.jad.2007.03.012.
325. Willner P, Benton D, Brown E i sur. Depression increases "craving" for sweet rewards in animal and human models of depression and craving. *Psychopharmacology* 1998;136(3):272-83.
326. Kräuchia K, Kellerb U, Leonhardt G i sur. Accelerated post-glucose glycaemia and altered alliesthesia-test in Seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 1999;53(1):23-6.
327. Spence C. Comfort food: A review. *Int J Gastron Food Sci* 2017;9:105-9.
328. Privitera GJ, Welling D, Tejada G i sur. No calorie comfort: Viewing and drawing "comfort foods" similarly augment positive mood for those with depression. *J Health Psychol* 2016;23(4):598-607.
329. Dubé L, LeBel JL, Lu J. Affect asymmetry and comfort food consumption. *Physiol Behav* 2005;86(4):559-67.
330. Hawkes C, Smith TG, Jewell J i sur. Smart food policies for obesity prevention. *Lancet* [Internet]. 2015 Feb [cited 2021 Jan 15];385(9985). Available from: www.researchgate.net/publication/272751187_Smart_food_policies_for_obesity_prevention. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)61745-1.
331. Sentissi O, Epelbaum J, Olié JP, Poirier MF. Leptin and ghrelin levels in patients with schizophrenia during different antipsychotics treatment: A review. *Schizophr Bull* 2008;34(6):1189-99.

332. Mills JG, Larkin TA, Deng C, Thomas SJ. Weight gain in Major Depressive Disorder: Linking appetite and disordered eating to leptin and ghrelin. *Psychiatry Res* 2019;279:244-51.
333. Cuerda C, Velasco C, Mercha'n-Naranjo J, Garc'ia-Peris P, Arango C. The effects of second-generation antipsychotics on food intake, resting energy expenditure and physical activity. *Eur J Clin Nutr* 2013;68(2):1-7.
334. Tondo L, Baldessarini RJ. Psychotropic medicines: increased appetite rather than weight gain. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Feb 2];9(2):e8. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(21\)00500-9/fulltext?rss=yes](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(21)00500-9/fulltext?rss=yes).
335. Treuer T, Hoffmann VP, Chen AK i sur. Factors associated with weight gain during olanzapine treatment in patients with schizophrenia or bipolar disorder: results from a six-month prospective, multinational, observational study. *World J Biol Psychiatry* 2009;10(4-3):729-40.
336. Gothelf D, Falk B, Singer P i sur. Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *Am Journal Psychiatry* 2002;159(6):1055-7.
337. Henderson DC, Sharma B, Fan X i sur. Dietary saturated fat intake and glucose metabolism impairments in nondiabetic, nonobese patients with schizophrenia on clozapine or risperidone. *Ann Clin Psychiatry* 2010;22(1):33-42.
338. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM i su. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(1):19-28.
339. Ellingrod VL, Taylor SF, Brook RD i sur. Dietary, lifestyle and pharmacogenetic factors associated with arteriole endothelial-dependent vasodilatation in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotics (AAPs). *Schizophr Res* 2011;130(1-3):20-6.
340. Ryan MC, Flanagan S, Kinsella U, Keeling F, Thakore JH. The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Life Sci* 2004;74:1999-2008.
341. Blouin M, Tremblay A, Jalbert M-E. Adiposity and eating behaviors in patients under second generation antipsychotics. *Obesity* 2008;16(8):1780-7.

342. Tan A, Morton KR, Lee JW, Hartman R, Lee G. Adverse childhood experiences and depressive symptoms: Protective effects of dietary flavonoids. *J Psychosom Res* [Internet]. 2020 Apr [cited 2022 Jan 15];131:109957. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022399919307354#preview-section-references>.
343. Salvi V, Hajek T. Editorial: Brain-Metabolic Crossroads in Severe Mental Disorders—Focus on Metabolic Syndrome. *Front Psychiatry* [Internet]. 2019 Jul 12 [cited 2022 Sep 6];10:492. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2019.00492/full>.
344. Alosaimi FD, Abal hassan M, Alhaddad B i sur. Prevalence of metabolic syndrome and its components among patients with various psychiatric diagnoses and treatments: A cross-sectional study. *Gen Hosp Psychiatry* 2017;45:62–9.
345. Deng C, Yao JK. Editorial: Metabolic disturbances in mental illness: Neuropathogenetic mechanisms and therapeutic implications. *Front Neurosci* [Internet]. 2020 Jan 29 [cited 2022 Sep 7];14:21. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2020.00021/full>.
346. Darcin AE, Cavus SY, Dilbaz N, Kaya H, Dogan E. Metabolic syndrome in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia and in their siblings. *Schizophr Res* 2015;166(1-3): 201-6.
347. Li J, Tsai S, Bai Y i sur. Cardiometabolic disease risk among siblings of patients with major depressive disorder. *J Dev Orig Health Dis* 2021;12(3),530-5. doi:10.1017/S2040174420000860.
348. Postolache TT, Del Bosque-Plata L, Jabbour S, Vergare M, Wu R, Gagnoli C. Co-shared genetics and possible risk gene pathway partially explain the comorbidity of schizophrenia, major depressive disorder, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2019;180(3):186-203. doi: 10.1002/ajmg.b.32712.
349. Goni L, García-Granero M, Milagro FI, Cuervo M, Martínez JA. Phenotype and genotype predictors of BMI variability among European adults. *Nutr Diabetes* [Internet]. 2018 May [cited 2022 Sep 02];8:27. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41387-018-0041-1>.
350. Dong C, Zhou H, Shen C i sur. Role of peroxisome proliferator-activated receptors gene polymorphisms in type 2 diabetes and metabolic syndrome. *World J Diabetes* 2015;6(4):654–61. doi: 10.4239/wjd.v6.i4.654.

351. Andrulionyte L, Peltola P, Chiasson JL, Laakso M. Single nucleotide polymorphisms of PPARD in combination with the Gly482Ser substitution of PGC-1A and the Pro12Ala substitution of PPARG2 predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the STOP-NIDDM trial. *Diabetes* 2006;55(7):2148–52.
352. Moon MK, Cho YM, Jung HS i sur. Genetic polymorphisms in peroxisome proliferator-activated receptor gamma are associated with Type 2 diabetes mellitus and obesity in the Korean population. *Diabet Med* 2005;22(9):1161-6. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01599.x.
353. Xie HJ, Hai B, Wu M i sur. Analysis on the association between PPAR α / γ polymorphisms and lipoprotein(a) in a Chinese Han population. *Mol Genet Genomics* 2014;289(5):981–7.
354. AlSaleh A, Sanders TA, O'Dell SD. Effect of interaction between PPARG, PPARG and ADIPOQ gene variants and dietary fatty acids on plasma lipid profile and adiponectin concentration in a large intervention study. *Proc Nutr Soc* 2012;71(1):141-53. doi: 10.1017/S0029665111003181.
355. Luo W, Guo Z, Wu M i sur. Association of peroxisome proliferator-activated receptor α / δ / γ with obesity, and gene-gene interaction in the Chinese Han population. *J Epidemiol* 2013;23:187–94.
356. Gu SJ, Liu MM, Guo ZR i sur. Gene-gene interactions among PPAR α / δ / γ polymorphisms for hypertriglyceridemia in Chinese Han population. *Gene* 2013;515:272–6.
357. Benedetti E, Cristiano L, Antonosante A i sur. PPARs in Neurodegenerative and Neuroinflammatory Pathways. *Curr Alzheimer Res* 2018;15(4):336-44.
358. Warden A, Truitt J, Merriman M i sur. Localization of PPAR isotypes in the adult mouse and human brain. *Sci Rep [Internet]*. 2016 Jun 10[cited 2022 Sep 20];6:27618. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27283430/>. doi: 10.1038/srep27618.
359. Ferguson LB, Most D, Blednov YA, Harris RA. PPAR agonists regulate brain gene expression: relationship to their effects on ethanol consumption. *Neuropharmacology* 2014;86:397–407.
360. Kao YC, Wei WY, Tsai KJ, Wang LC. High fat diet suppresses Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and reduces dopaminergic neurons in the substantia nigra. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2019 Dec 27 [cited 2022 Sep 20];21(1):207. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31892244/>. doi: 10.3390/ijms21010207.

361. Heneka MT, Landreth GE. PPARs in the brain. *Biochim Biophys Acta* 2007;1771(8):1031-45. doi: 10.1016/j.bbaliip.2007.04.016.
362. Tessier C, Sweers K, Frajerman A i sur. Membrane lipidomics in schizophrenia patients: a correlational study with clinical and cognitive manifestations. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2016 Oct 4 [cited 2022 Sep 26];6(10):e906. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5315538/>. doi: 10.1038/tp.2016.142.
363. Martinac M, Karlović D, Vrkić N, Marčinko D, Bazina N, Babić D. Serum lipids in a depressive disorder with regard to depression type. *Biochem Med (Zagreb)* 2007;17:94-101.
364. Zhou S, Zhao K, Shi X i sur. Serum lipid levels and suicide attempts within 2 weeks in patients with Major Depressive Disorder: Is there a relationship? *Front Psychiatry* [Internet]. 2021 Jun 7 [cited 2022 Sep 20];12:676040. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8215165/>. doi: 10.3389/fpsy.2021.676040.
365. Chase KA, Rosen C, Gin H i sur. Metabolic and inflammatory genes in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2015;225(1-2):208-11. doi: 10.1016/j.psychres.2014.11.007.
366. Gaiteri C, Guilloux JP, Lewis DA, Sibille E. Altered gene synchrony suggests a combined hormone-mediated dysregulated state in major depression. *PLoS ONE* [Internet]. 2010 Apr [cited 2021 Nov 20];5(4):e9970. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0009970#s4>.
367. Logan AC, Jacka FN. Nutritional psychiatry research: an emerging discipline and its intersection with global urbanization, environmental challenges and the evolutionary mismatch. *J Physiol Anthropol* [Internet]. 2014 Jul 24 [2022 Dec 06];33(1):22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25060574/>. doi: 10.1186/1880-6805-33-22.
368. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle-who-recommendations>, pristupljeno 20.9.2023.g.
369. Tuttolomondo A, Simonetta I, Daidone M, Mogavero A, Ortello A, Pinto A. Metabolic and vascular effect of the Mediterranean diet. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Sep 23 [cited 2023 Feb 20];20(19):4716. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31547615/>. doi: 10.3390/ijms20194716.

370. Tsigalou C, Konstantinidis T, Paraschaki A, Stavropoulou E, Voidarou C, Bezirtzoglou E. Mediterranean diet as a tool to combat inflammation and chronic diseases. An Overview. *Biomedicines* [Internet]. 2020 Jul 8[cited 2022 Oct 30];8(7):201. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7400632/>. doi: 10.3390/biomedicines8070201.
371. Papadaki A, Nolen-Doerr E, Mantzoros CS. The effect of the Mediterranean diet on metabolic health: A systematic review and meta-analysis of controlled trials in adults. *Nutrients* [Internet]. 2020 Oct 30[cited 2022 Dec 1];12(11):3342. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu12113342>.
372. Boccardi V, Paolisso G, Mecocci P. Nutrition and lifestyle in healthy aging: the telomerase challenge. *Aging (Albany NY)* 2016;8(1):12-15. doi: 10.18632/aging.100886.
373. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D i sur. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145(1):1-11. doi: 10.7326/0003-4819-145-1-200607040-00004.
374. Davinelli S, Trichopoulou A, Corbi G, De Vivo I, Scapagnini G. The potential nutrigenoprotective role of Mediterranean diet and its functional components on telomere length dynamics. *Ageing Res Rev* 2019;49:1-10. doi: 10.1016/j.arr.2018.11.001.
375. Kolčić I, Relja A, Gelemanović A i sur. Mediterranean diet in the southern Croatia – does it still exist? *Croat Med J* 2016;57(5):415–24. doi: 10.3325/cmj.2016.57.415.
376. Šarac J, Havaš Auguštin D, Lovrić M. A generation shift in Mediterranean diet adherence and its association with biological markers and health in Dalmatia, Croatia. *Nutrients* [Internet]. 2021 Dec 20 [cited 2022 Mar 01];13(12):4564. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/12/4564/htm#B28-nutrients-13-04564>.
377. Ambring A, Friberg P, Axelsen M i sur. Effects of a Mediterranean-inspired diet on blood lipids, vascular function and oxidative stress in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)* 2004;106(5):519-25. doi: 10.1042/CS20030315.
378. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Effects of dietary fats on blood lipids: a review of direct comparison trials. *Open Heart* [Internet]. 2018 Jul 25[2022 Nov 30];5(2):e000871. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30094038/>. doi: 10.1136/openhrt-2018-000871.
379. Dreher ML. Whole fruits and fruit fiber emerging health effects. *Nutrients* [Internet]. 2018 Nov 28 [cited 2022 Dec 15];10(12):1833. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30487459/>. doi: 10.3390/nu10121833.

380. Li X, Li Y, Li JX i sur. The association of fruit and vegetable intake with the changes of serum lipid levels in middle-aged and older Chinese population. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2018;52(4):383-88. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.04.010.
381. Vidrih R, Filip S, Hribar J. Content of higher fatty acids in green vegetables. *Czech J Food Sci* 2009; 27:125-29. Doi: 10.17221/621-CJFS.
382. Johnson M, McElhenney WH, Egnin M. Influence of green leafy vegetables in diets with an elevated ω -6: ω -3 fatty acid ratio on rat blood pressure, plasma lipids, antioxidant status and markers of inflammation. *Nutrients* [Internet]. 2019 Jan 31[cited 2022 Mar 01];11(2):301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30709032/>. doi: 10.3390/nu11020301.
383. Mukuddem-Petersen J, Oosthuizen W, Jerling JC. A Systematic Review of the Effects of Nuts on Blood Lipid Profiles in Humans. *J Nutr* 2005;135(9):2082–9.
384. Sabaté J, Oda K, Ros E. Nut consumption and blood lipid levels: a pooled analysis of 25 intervention trials. *Arch Intern Med* 2010;170(9):821-7. doi: 10.1001/archinternmed.2010.79.
385. Vigiouliouk E, Kendall CWC, Blanco Mejia S i sur. Effect of Tree Nuts on Glycemic Control in Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Dietary Trials. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jul 30[cited 2022 Mar 2];9(7):e103376. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4116170/>. doi: 10.1371/journal.pone.0103376.
386. Caramia G, Gori A, Valli E, Cerretani L. Virgin olive oil in preventive medicine: From legend to epigenetics. *Eur J Lipid Sci Tech* 2012;114:375–88.
387. Farràs M, Valls RM, Fernández-Castillejo S i sur. Olive oil polyphenols enhance the expression of cholesterol efflux related genes in vivo in humans. A randomized controlled trial. *J Nutr Biochem* 2013;24(7):1334-9. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.10.008.
388. Karlsson T, Rosendahl-Riise H, Dierkes J, Drevon CA, Tell GS, Nygård O. Associations between fish intake and the metabolic syndrome and its components among middle-aged men and women: the Hordaland Health Study. *Food Nutr Res* [Internet]. 2017 Jul 13[cited 2022 Mar 5];61(1):1347479. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5510233/>. Doi: 10.1080/16546628.2017.1347479.
389. Hustad K, Rundblad A, Ottestad I, Christensen J, Holven K, Ulven S. Comprehensive lipid and metabolite profiling in healthy adults with low and high consumption of fatty fish: A cross-sectional study. *Br J Nutr* 2021;125(9):1034-42. doi:10.1017/S0007114520002305.

390. Dhaka V, Gulia N, Ahlawat KS, Khathkar BS. Trans fats - sources, health risks and alternative approach – A review. *J Food Sci Technol* 2011;48(5):534-41.
391. Hu X, Tanaka N, Guo R i sur. PPAR α protects against trans-fatty-acid-containing diet-induced steatohepatitis. *J Nutr Biochem* 2017;39:77-85.
392. Oteng AB, Kersten S. Mechanisms of action of trans fatty acids. *Adv Nutr* 2020;11(3):697-708.
393. Pipoyan D, Stepanyan S, Stepanyan S i sur. The effect of Trans fatty acids on human health: regulation and consumption patterns. *Foods* [Internet]. 2021 Oct 14 [2022 Dec 01];10(10):2452. Available from: <https://doi.org/10.3390/foods10102452>.
394. Choo VL, Viguiliouk E, Blanco Mejia S i sur. Food sources of fructose-containing sugars and glycaemic control: systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies. *Brit Med J* [Internet]. 2018 Nov 21 [cited 2023 Jan 25]; 363:k4644. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30463844/>. doi: 10.1136/bmj.k4644.
395. Taskinen M-R, Packard CJ, Borén J. Dietary fructose and the Metabolic syndrome. *Nutrients* [Internet]. 2019 Aug 22 [cited 2023 Jan 25] 11(9):1987. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6770027/>. doi: 10.3390/nu11091987.
396. Simopoulos AP. Dietary omega-3 fatty acid deficiency and high fructose intake in the development of metabolic syndrome, brain metabolic abnormalities, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2013;5(8):2901-23.
397. Erbas O, Erdogan MA, Khalilnezhad A i sur. Neurobehavioral effects of long-term maternal fructose intake in rat offspring. *Int J Dev Neurosci* 2018;69:68-79.
398. Hidayat K, Zhu W, Peng S i sur. The association between meat consumption and the metabolic syndrome: A cross-sectional study and meta-analysis. *Br J Nutr* 2022;127(10), 1467-81.
399. Kim Y, Je Y. Meat Consumption and Risk of Metabolic Syndrome: Results from the Korean Population and a Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients* [Internet]. 2018 Mar 22 [2022 Dec 02];10(4):390. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5946175/>. doi: 10.3390/nu10040390.
400. Cocate PG, Natali AJ, De Oliveira A i sur. Red but not white meat consumption is associated with metabolic syndrome, insulin resistance and lipid peroxidation in Brazilian middle-aged men. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22(2):223–30.

401. Pan L, Chen L, Lv J i sur. Association of red meat consumption, metabolic markers, and risk of cardiovascular diseases. *Front Nutr* [Internet]. 2022 Apr 15 [2022 Dec 02]; 9:833271. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.833271>. doi: 10.3389/fnut.2022.833271.
402. Valsta LM, Tapanainen H, Männistö S. Meat fats in nutrition. *Meat Sci* 2005;70(3):525-30. doi: 10.1016/j.meatsci.2004.12.016.
403. Ebrahimi M, Rajion MA, Jafari S i sur. Effects of dietary n-6: n-3 polyunsaturated fatty acid ratios on meat quality, carcass characteristics, tissue fatty acid profiles, and expression of lipogenic genes in growing goats. *PLoS One* [Internet]. 2018 Aug 1[2022 Dec 01];13(8):e0188369. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6070181/>.
404. Dinh TT, To KV, Schilling MW. Fatty Acid Composition of Meat Animals as Flavor Precursors. *Meat and Muscle Biology* 2021;5(1):34:1–16. doi: <https://doi.org/10.22175/mmb.12251>.
405. Sorić T, Mavar M, Rumbak i. The effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on Metabolic syndrome in hospitalized schizophrenic patients: A randomized controlled trial. *Nutrients* [Internet]. 2019 Dec 4 [2022 Nov 29];11(12):2950. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31817080/>.
406. Hat NH, Shahrul Azhar MH, Chong LL i sur. Factors associated with metabolic syndrome among psychiatric outpatients with Major depressive disorder. *Malays J Psychiatry* [Internet]. 2011 Feb [cited 2021 Nov 20];20(2). Available from: <http://mjpsychiatry.org/index.php/mjp/article/view/154>.
407. Matta J, Hoertel N, Kesse-Guyot E i sur. Diet and physical activity in the association between depression and metabolic syndrome: Constances study. *J Affect Disord* 2019;244:25-32.
408. Kilian R, Becker T, Krüger K, Schmid S, Frasch K. Health behavior in psychiatric in-patients compared with a German general population sample. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114(4):242-8. doi: 10.1111/j.1600-0447.2006.00850.x.
409. Leas L, McCabe M. Health behaviors among individuals with schizophrenia and depression. *J Health Psychol* 2007;12(4):563-79. doi: 10.1177/1359105307078162.
410. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72(4):334-41. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2502.

411. Walker ER, Druss BG. A public health perspective on mental and medical comorbidity. *JAMA* 2016;316(10):1104–1105. doi: 10.1001/jama.2016.10486.
412. Firth J, Solmi M, Wootton RE i sur. A meta-review of "lifestyle psychiatry": the role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders. *World Psychiatry* 2020;19(3):360-80. doi: 10.1002/wps.20773.
413. Ljungberg T, Bondza E, Lethin C. Evidence of the importance of dietary habits regarding depressive symptoms and depression. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 Mar 2 [cited 2023 Jan 16];17(5):1616. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32131552/>. doi: 10.3390/ijerph17051616.
414. Adamowicz K, Kucharska-Mazur J. Dietary behaviors and metabolic syndrome in schizophrenia patients. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Feb 16 [cited 2023 Jan 16];9(2):537. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32079084/>. doi: 10.3390/jcm9020537.
415. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J i sur. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). *Nutr Neurosci* 2019;22(7):474–87. doi: 10.1080/1028415X.2017.1411320.
416. Jacka FN, O’Neil A, Opie R i sur. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the ‘SMILES’ trial). *BMC Med* [Internet]. 2017 Jan 30 [cited 2023 Jan 16];15:23. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0791-y>.
417. Bayes J, Schloss J, Sibbritt D. The effect of a Mediterranean diet on the symptoms of depression in young males (the “AMMEND: A Mediterranean Diet in MEN with Depression” study): A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2022;116:572–80.
418. Pawełczyk T, Grancow-Grabka M, Kotlicka-Antczak M, Trafalska E, Pawełczyk A. A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2016;73:34-44. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.11.013.
419. Royal B. Schizophrenia: Nutrition and alternative treatment approaches. *Schizophr Bull* 2016;42(5):1083–5.

420. Osuji PN, Onu JU. Feeding behaviors among incident cases of schizophrenia in a psychiatric hospital: Association with dimensions of psychopathology and social support. *Clin Nutr ESPEN* 2019;34:125-9. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.08.001.
421. Appelhans BM, Whited MC, Schneider KL i sur. Depression severity, diet quality, and physical activity in women with obesity and depression. *J Acad Nutr Diet* 2012;112(5):693-8. doi: 10.1016/j.jand.2012.02.006.
422. Wang Y, Liu J, Compher C, Kral TVE. Associations between dietary intake, diet quality and depressive symptoms in youth: A systematic review of observational studies. *Health Promot Perspect* 2022;12(3): 249-65.
423. Francis HM, Stevenson RJ, Chambers JR, Gupta D, Newey B, Lim CK. A brief diet intervention can reduce symptoms of depression in young adults - A randomised controlled trial. *PLoS One* [Internet]. 2019 Oct 9 [cited 2023 Jan 31];14(10):e0222768. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6784975/>. doi: 10.1371/journal.pone.0222768.
424. Rahe C, Baune BT, Unrath M i sur. Associations between depression subtypes, depression severity and diet quality: cross-sectional findings from the BiDirect Study. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2015 Mar 4 [cited 2023 Jan 16];15:38. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0426-9>.
425. Kowalski K, Bogudzińska B, Stańczykiewicz B i sur. The deficit schizophrenia subtype is associated with low adherence to the Mediterranean Diet: Findings from a case-control study. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Jan 23 [cited 2023 Jan 16];11(3):568. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35160019/>. doi: 10.3390/jcm11030568.
426. Adamowicz K, Mazur A, Mak M, Samochowiec J, Kucharska-Mazur J. Metabolic syndrome and cognitive functions in schizophrenia- implementation of dietary intervention. *Front Psychiatry* [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2023 Jan 22];11:359. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7203414/>. doi: 10.3389/fpsy.2020.00359.
427. Ruusunen A, Lehto SM, Mursu J i sur. Dietary patterns are associated with the prevalence of elevated depressive symptoms and the risk of getting a hospital discharge diagnosis of depression in middle-aged or older Finnish men. *J Affect Disord* 2014;159:1-6. doi: 10.1016/j.jad.2014.01.020.
428. Huddy RL, Torres SJ, Milte CM, McNaughton SA, Teychenne M, Campbell KJ. Higher Adherence to the Australian Dietary Guidelines is associated with better mental health status among Australian adult first-time mothers. *J Acad Nutr Diet* 2016;116(9):1406-12. doi: 10.1016/j.jand.2016.01.010.

429. Nicolaou M, Colpo M, Vermeulen E i sur. Association of a priori dietary patterns with depressive symptoms: a harmonised meta-analysis of observational studies. *Psychol Med* 2020;50(11):1872-83.
430. Lai JS, Oldmeadow C, Hure AJ, McEvoy M, Byles J, Attia J. Longitudinal diet quality is not associated with depressive symptoms in a cohort of middle-aged Australian women. *Br J Nutr* 2016;115(5):842-50. doi: 10.1017/S000711451500519X.
431. Głąbska D, Guzek D, Groele B, Gutkowska K. Fruit and vegetable intake and mental health in adults: A systematic review. *Nutrients* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Jan 22];12(1):115. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31906271/>. doi: 10.3390/nu12010115.
432. Gehlich KH, Beller J, Lange-Asschenfeldt B, Köcher W, Meinke MC, Lademann J. Consumption of fruits and vegetables: improved physical health, mental health, physical functioning and cognitive health in older adults from 11 European countries. *Aging Ment Health* 2020;24(4):634-41. doi: 10.1080/13607863.2019.1571011.
433. Saghafian F, Malmir H, Saneei P, Milajerdi A, Larijani B, Esmailzadeh A. Fruit and vegetable consumption and risk of depression: accumulative evidence from an updated systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Br J Nutr* 2018;119(10):1087-101. doi: 10.1017/S0007114518000697.
434. Dharmayani PNA, Juergens M, Allman-Farinelli M, Mahrshahi S. Association between fruit and vegetable consumption and depression symptoms in young people and adults aged 15-45: A systematic review of cohort studies. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 Jan 18 [cited 2023 Jan 22];18(2):780. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7831325/>. doi: 10.3390/ijerph18020780.
435. Collin C, Assmann KE, Andreeva VA, Lemogne C, Hercberg S, Galan P, Kesse-Guyot E. Adherence to dietary guidelines as a protective factor against chronic or recurrent depressive symptoms in the French SU.VI.MAX cohort. *Prev Med* 2016;91:335-43. doi: 10.1016/j.ypmed.2016.09.001.
436. Chai W, Nigg CR, Pagano I, Motl RW, Horwath CC, Dishman RK. Associations of quality of life with physical activity, fruit and vegetable consumption, and physical inactivity in a free living, multiethnic population in Hawaii: A longitudinal study. *Int J Behav Nutr Phys Act* [Internet]. 2010

Nov 22 [cited 2023 Jan 22];7:83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21092223/>. doi: 10.1186/1479-5868-7-83.

437. McCreadie RG, Kelly C, Connolly M, Williams S, Baxter G, Lean M, Paterson JR. Dietary improvement in people with schizophrenia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2005;187:346-51. doi: 10.1192/bjp.187.4.346.

438. Arab L, Guo R, Elashoff D. Lower depression scores among walnut consumers in NHANES. *Nutrients* [Internet]. 2019 Jan 26 [cited 2023 Jan 22];11(2):275. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30691167/>. doi: 10.3390/nu11020275.

439. Chauhan A, Chauhan V. Beneficial effects of walnuts on cognition and brain health. *Nutrients* [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2023 Jan 22];12(2):550. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7071526/>. doi: 10.3390/nu12020550.

440. Foshati S, Ghanizadeh A, Akhlaghi M. Extra-virgin olive oil improves depression symptoms without affecting salivary cortisol and Brain-Derived Neurotrophic Factor in patients with Major depression: A double-blind randomized controlled trial. *J Acad Nutr Diet* 2022;122(2):284-97. doi: 10.1016/j.jand.2021.07.016.

441. Oliván-Blázquez B, Aguilar-Latorre A, Motrico E i sur. The relationship between adherence to the Mediterranean diet, intake of specific foods and depression in an adult population (45-75 Years) in primary health care. A cross-sectional descriptive study. *Nutrients* [Internet]. 2021 Aug 7 [cited 2023 Jan 22];13(8):2724. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8399773/>. doi: 10.3390/nu13082724.

442. Park SJ, Lee Y, Oh HK i sur. Oleanolic acid attenuates MK-801-induced schizophrenia-like behaviors in mice. *Neuropharmacology* 2014;86:49–56.

443. Lauretto E, Nenov M, Dincer O, Iuliano L, Praticò D. Extra virgin olive oil improves synaptic activity, short-term plasticity, memory, and neuropathology in a tauopathy model. *Aging Cell* [Internet]. 2020 Jan [cited 2023 Jan 22];19(1):e13076. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31762202/>. doi: 10.1111/accel.13076.

444. Ofor SJ, Orish CN, Frazzoli C, Orisakwe OE. Augmenting clinical interventions in psychiatric disorders: Systematic review and update on nutrition. *Front Psychiatry* [Internet]. 2021 May 5 [cited 2023 Jan 22];12:565583. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34025465/>. doi: 10.3389/fpsy.2021.565583.

445. Chen J, Jayachandran M, Bai W, Xu B. A critical review on the health benefits of fish consumption and its bioactive constituents. *Food Chem* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Jan 24];369:130874. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030881462101880X?via%3Dihub>.
446. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C i sur. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* 2007;369(9561):578-85. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60277-3.
447. Hoffmire CA, Block RC, Thevenet-Morrison K, van Wijngaarden E. Associations between omega-3 poly-unsaturated fatty acids from fish consumption and severity of depressive symptoms: an analysis of the 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2012;86(4-5):155-60. doi: 10.1016/j.plefa.2012.03.003.
448. Sharifan P, Hosseini MS, Sharifan A. The interventional relationship between frequent fish consumption and depression symptoms in aging adults: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017;32(12):e116-e122. doi: 10.1002/gps.4668.
449. Qiao Y, Liu CP, Han HQ, Liu FJ, Shao Y, Xie B. No impact of omega-3 fatty acid supplementation on symptoms or hostility among patients with schizophrenia. *Front Psychiatry* [Internet]. 2020 Apr 21 [cited 2023 Jan 22];11:312. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32372988/>. doi: 10.3389/fpsy.2020.00312.
450. Silvers KM, Woolley CC, Hamilton FC, Watts PM, Watson RA. Randomised double-blind placebo-controlled trial of fish oil in the treatment of depression. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005 Mar;72(3):211-8. doi: 10.1016/j.plefa.2004.11.004.
451. Goh KK, Chen CY-A, Chen C-H, Lu M-L. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplements on psychopathology and metabolic parameters in schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* 2021;35(3):221-35.
452. Liao Y, Xie B, Zhang H i sur. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2019 Aug 05 [cited 2023 Jan 27];9:190. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0515-5>.
453. Bae JH, Kim G. Systematic review and meta-analysis of omega-3-fatty acids in elderly patients with depression. *Nutr Res* 2018;50:1-9. doi: 10.1016/j.nutres.2017.10.013.

454. Lange KW. Omega-3 fatty acids and mental health. *Glob Health J* 2020;4(1):18-30.
455. Jacka FN, Cherbuin N, Anstey KJ, Sachdev P, Butterworth P. Western diet is associated with a smaller hippocampus: a longitudinal investigation. *BMC Med* [Internet]. 2015 Sep 8 [cited 2022 Jan 18];13:215. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26349802/>.
456. Popa-Wagner A, Dumitrascu DI, Capitanescu B i sur. Dietary habits, lifestyle factors and neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res* 2020;15(3):394-400. doi: 10.4103/1673-5374.266045.
457. Cortés-Albornoz MC, García-Guáqueta DP, Velez-van-Meerbeke A, Talero-Gutiérrez C. Maternal Nutrition and Neurodevelopment: A Scoping Review. *Nutrients* [Internet]. 2021 Oct 8 [cited 2023 Jan 31];13(10):3530. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8538181/>. doi: 10.3390/nu13103530.
458. Kanoski SE, Davidson TL. Western diet consumption and cognitive impairment: links to hippocampal dysfunction and obesity. *Physiol Behav* 2011;103(1):59-68. doi: 10.1016/j.physbeh.2010.12.003.
459. Peet M. Nutrition and schizophrenia: beyond omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2004;70(4):417-22.
460. Meyers AM, Mourra D, Beeler JA. High fructose corn syrup induces metabolic dysregulation and altered dopamine signaling in the absence of obesity. *PLoS One* [Internet]. 2017 Dec 29 [cited 2023 Jan 27];12(12):e0190206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29287121/>. doi: 10.1371/journal.pone.0190206.
461. Huang Q, Liu H, Suzuki K, Ma S, Liu C. Linking what we eat to our mood: A review of diet, dietary antioxidants and depression. *Antioxidants* [Internet]. 2019 Sep 5 [cited 2023 Jan 15];8(9):376. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769512/>.
462. Jacka FN, Pasco JA, Mykletun A i sur. Association of Western and traditional diets with depression and anxiety in women. *Am J Psychiatry* 2010;167(3):305-11. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09060881.
463. De Souza L, Barros WM, De Souza RM i sur. Impact of different fructose concentrations on metabolic and behavioral parameters of male and female mice. *Physiol Behav* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jan 25];228:113187. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32987042/>.

464. Zhang X, Huang X, Xiao Y i sur. Daily intake of soft drinks is associated with symptoms of anxiety and depression in Chinese adolescents. *Public Health Nutr* 2019;22(14):2553-60. doi:10.1017/S1368980019001009.
465. Vermeulen E, Stronks K, Snijder MB i sur. A combined high-sugar and high-saturated-fat dietary pattern is associated with more depressive symptoms in a multi-ethnic population: the HELIUS (Healthy Life in an Urban Setting) study. *Public Health Nutr* 2017;20(13):2374-82.
466. Lasserre AM, Strippoli M-PF, Marques-Vidal P i sur. Dietary patterns are differentially associated with atypical and melancholic subtypes of depression. *Nutrients* [Internet]. 2021 Feb 26 [cited 2023 Jan 22];13(3):768. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/3/768>.
467. Chakraborti A, Graham C, Chehade S i sur. High Fructose Corn Syrup-Moderate Fat Diet potentiates anxio-depressive behavior and alters ventral striatal neuronal signaling. *Front Neurosci* [Internet]. 2021 May 26 [cited 2023 Jan 27];15:669410. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34121997/>. doi: 10.3389/fnins.2021.669410.
468. Zhang Y, Yang Y, Xie MS i sur. Is meat consumption associated with depression? A meta-analysis of observational studies. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2017 Dec 28 [cited 2023 Jan 31];17(1):409. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5745880/>. doi: 10.1186/s12888-017-1540-7.
469. Danan A, Westman EC, Saslow LR, Ede G. The ketogenic diet for refractory mental illness: A retrospective analysis of 31 inpatients. *Front Psychiatry* [Internet]. 2022 Jul 6 [2023 Jan 31];13:951376. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35873236/>. doi: 10.3389/fpsy.2022.951376.
470. Jeong EA, Jeon BT, Shin HJ i sur. Ketogenic diet-induced peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation decreases neuroinflammation in the mouse hippocampus after kainic acid-induced seizures. *Exp Neurol* 2011;232:195–202.
471. Knowles S, Budney S, Deodhar M, Matthews SA, Simeone KA, Simeone TA. Ketogenic diet regulates the antioxidant catalase via the transcription factor PPAR γ 2. *Epilepsy Res* 2018;147:71–4.
472. Morris G, Puri BK, Carvalho A i sur. Induced ketosis as a treatment for neuroprogressive disorders: Food for thought? *Int J Neuropsychopharmacol* 2020;23(6):366-84. doi: 10.1093/ijnp/pyaa008.

473. Grabacka M, Pierzchalska M, Dean M, Reiss K. Regulation of Ketone Body Metabolism and the Role of PPAR α . *Int J Mol Sci*[Internet]. 2016 Dec 13 [2024 Feb 15];17(12):2093. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms17122093>.
474. Rienks J, Dobson AJ, Mishra GD. Mediterranean dietary pattern and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-aged women: results from a large community-based prospective study. *Eur J Clin Nutr* 2013;67(1):75-82. doi: 10.1038/ejcn.2012.193.
475. Molendijk M, Molero P, Ortuño Sánchez-Pedreño F, Van der Does W, Angel Martínez-González M. Diet quality and depression risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Affect Disord* 2018;226:346-54. doi: 10.1016/j.jad.2017.09.022.
476. Dobersek U, Teel K, Altmeyer S, Adkins J, Wy G, Peak J. Meat and mental health: A meta-analysis of meat consumption, depression, and anxiety. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021;1-18. doi: 10.1080/10408398.2021.1974336.
477. Kalinowska S, Trzeźniowska-Drukała B, Kłoda K i sur. The association between lifestyle choices and schizophrenia symptoms. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Jan 5 [cited 2023 Feb 26];10(1):165. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/1/165/htm>.
478. Chao AM, White MA, Grilo CM, Sinha R. Examining the effects of cigarette smoking on food cravings and intake, depressive symptoms, and stress. *Eat Behav* 2017;24:61-65. doi: 10.1016/j.eatbeh.2016.12.009.
479. Šagud M, Vuksan-Ćusa B, Jakšić N, Mihaljević-Peleš A, Rojnić Kuzman M, Pivac N. Smoking in Schizophrenia: an Updated Review. *Psychiatr Danub* 2018;30(4):216-23.
480. Payne TJ, Ma JZ, Crews KM, Li MD. Depressive symptoms among heavy cigarette smokers: the influence of daily rate, gender, and race. *Nicotine Tob Res* 2013;15(10):1714-21. doi: 10.1093/ntr/ntt047.
481. Li XH, An FR, Ungvari GS i sur. Prevalence of smoking in patients with bipolar disorder, major depressive disorder and schizophrenia and their relationships with quality of life. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Aug 16 [cited 2023 Mar 31];7:8430. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07928-9>.

482. Malchow B, Keller K, Hasan A i sur. Effects of endurance training combined with cognitive remediation on everyday functioning, symptoms, and cognition in multiepisode Schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 2015;41:847–58. doi: 10.1093/schbul/sbv020.
483. Lee YH, Kim H, Cho H. The effectiveness of physical activity interventions on depression in Korea: A systematic review and meta-analysis. *Healthcare (Basel)* [Internet]. 2022 Sep 27 [cited 2023 Jan 31];10(10):1886. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36292332/>. doi: 10.3390/healthcare10101886.
484. Grošić V, Filipčić I. Tjelesna aktivnost u poboljšanju psihičkog zdravlja. *Medicus* 2019;28(2):197-203.
485. Chung S, Kim YJ, Yang SJ, Lee Y, Lee M. Nutrigenomic Functions of PPARs in Obesogenic Environments. *PPAR Res* [Internet]. 2016 Nov 30[cited 2022 Nov 30];4794576. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28042289/>. doi: 10.1155/2016/4794576.
486. Heikkinen S, Argmann C, Feige JN i sur. The Pro12Ala PPARgamma2 variant determines metabolism at the gene-environment interface. *Cell Metab* 2009;9(1):88-98. doi: 10.1016/j.cmet.2008.11.007.
487. <https://www.gbhealthwatch.com/GND-Energy-Storage-PPAR.php>, pristupljeno 05. rujna 2023.
488. Broekema MF, Savage DB, Monajemi H, Kalkhoven E. Gene-gene and gene-environment interactions in lipodystrophy: Lessons learned from natural PPAR γ mutants. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2019;1864(5):715-732. doi: 10.1016/j.bbalip.2019.02.002.
489. Rubenstrunk A, Hanf R, Hum DW, Fruchart JC, Staels B. Safety issues and prospects for future generations of PPAR modulators. *Biochim Biophys Acta* 2007;1771:1065–81.
490. García-Calzón S, Martínez-González MA, Razquin C i sur. Pro12Ala polymorphism of the PPAR γ 2 gene interacts with a mediterranean diet to prevent telomere shortening in the PREDIMED-NAVARRA randomized trial. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8(1):91-9. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000635.
491. Knouff C, Auwerx J. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ calls for activation in moderation: Lessons from genetics and pharmacology. *Endocr Rev* 2004;25(6):899–918.

492. Kahara T, Takamura T, Hayakawa T i sur. PPAR-gene polymorphism is associated with exercise-mediated changes of insulin resistance in healthy men. *Metab* 2003;52:209–12.
493. Lindi VI, Uusitupa MI, Lindström J i sur. Association of the Pro12Ala polymorphism in the PPAR-gamma2 gene with 3-year incidence of type 2 diabetes and body weight change in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes* 2002;51(8):2581-6.
494. Tsai YS, Tsai PJ, Jiang MJ i sur. Decreased PPAR gamma expression compromises perigonadal-specific fat deposition and insulin sensitivity. *Mol Endocrinol* 2009;23(11):1787-98. doi: 10.1210/me.2009-0073.
495. Fujiki K, Kano F, Shiota K, Murata M. Expression of the peroxisome proliferator activated receptor gamma gene is repressed by DNA methylation in visceral adipose tissue of mouse models of diabetes. *BMC Biol* [Internet]. 2009 Jul 10[cited 2023 Feb 20];7:38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19589179/>. doi: 10.1186/1741-7007-7-38.
496. Guo F, Xu S, Zhu Y i sur. PPARg transcription deficiency exacerbates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance in mice. *Front Pharmacol* [Internet]. 2020 Aug 19 [cited 2023 Mar 16];11:1285. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7466717/>.
497. Kubota N, Terauchi Y, Miki H i sur. PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol Cell* 1999;4(4):597-609. doi: 10.1016/s1097-2765(00)80210-5.
498. Davis CE, Williams DH, Oganov RG i sur. Sex difference in high density lipoprotein cholesterol in six countries. *Am J Epidemiol* 1996;143(11):1100-6. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008686.
499. Kim HJ, Park HA, Cho YG i sur. Gender difference in the level of HDL Cholesterol in Korean adults. *Korean J Fam Med* 2011;32(3):173-81. doi: 10.4082/kjfm.2011.32.3.173.
500. Zhou Y, Song X, Guo Y, Lang X, Li Z, Zhang XY. Sex differences in metabolic disorder patterns of first-episode drug-naive patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2021 Feb [cited 2023 Mar 30];124:105061. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.105061.

501. Yang R, Wang L, Cao S i sur. Sex difference in lipid levels in first-diagnosed drug-naïve depression patients: A case-control and 12-weeks follow-up study. *World J Biol Psychiatry*. 2022 Mar;23(3):228-235. doi: 10.1080/15622975.2021.1961500.
502. Seeman MV. Secondary effects of antipsychotics: women at greater risk than men. *Schizophr Bull* 2009;35(5):937-48. doi: 10.1093/schbul/sbn023.
503. Li JM, Yu R, Zhang LP i sur. Dietary fructose-induced gut dysbiosis promotes mouse hippocampal neuroinflammation: a benefit of short-chain fatty acids. *Microbiome* [Internet]. 2019 Jun 29 [cited 2023 Jan 30];7:98. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0713-7>.
504. Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK. The central nervous system and the gut microbiome. *Cell* 2016;167:915–32.
505. Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong ML, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry* 2016;21:738–48.
506. Pawelczyk T, Szymanska B, Grancow-Grabka M, Kotlicka-Antczak M, Pawelczyk A. Telomere length in blood cells is related to the chronicity, severity, and recurrence rate of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:1493-503. doi: 10.2147/NDT.S82468.
507. Vakonaki E, Tsiminikaki K, Plaitis S i sur. Common mental disorders and association with telomere length. *Biomed Rep* 2018;8(2):111-6. doi: 10.3892/br.2018.1040.
508. Galiè S, Canudas S, Muralidharan J, García-Gavilán J, Bulló M, Salas-Salvadó J. Impact of nutrition on telomere health: Systematic review of observational cohort studies and randomized clinical trials. *Adv Nutr* 2020;11(3):576-601. doi: 10.1093/advances/nmz107.
509. Tobón-Cornejo S, Vargas-Castillo A, Leyva-Martínez A i sur. PPAR α /RXR α downregulates amino acid catabolism in the liver via interaction with HNF4 α promoting its proteasomal degradation. *Metabolism* [Internet]. 2021 Mar [cited 2024 Jun 30];116:154705. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33422545/>. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154705.
510. Kim NH, Seol JE, Kim J i sur. Red meat intake, CYP2E1 and PPAR γ polymorphisms, and colorectal cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 2019;28(4):304-310. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000462.

511. Nohesara S, Abdolmaleky HM, Thiagalingam S. Epigenetic aberrations in major psychiatric diseases related to diet and gut microbiome alterations. *Genes (Basel)* [Internet]. 2023 Jul 24 [2023 Nov 2];14(7):1506. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37510410/>. doi: 10.3390/genes14071506.
512. Andersen V, Vogel U. Interactions between meat intake and genetic variation in relation to colorectal cancer. *Genes Nutr* [Internet]. 2015 Jan [cited 2023 May 20];10(1):448. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4261072/>. doi: 10.1007/s12263-014-0448-9.
513. Cizkova K, Konieczna A, Erdosova B, Lichnovska R, Ehrmann J. Peroxisome proliferator-activated receptors in regulation of cytochromes P450: new way to overcome multidrug resistance? *J Biomed Biotechnol* [Internet]. 2012 Oct 21 [cited 2023 May 10];2012:656428. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3492927/>.doi: 10.1155/2012/656428.
514. Thomas M, Winter S, Klumpp B i sur. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR α , directly regulates transcription of cytochrome P450 CYP2C8. *Front Pharmacol* [Internet]. 2015 Nov 4 [cited 2023 May 10];6:261. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4631943/>. doi: 10.3389/fphar.2015.00261.
515. Zhao M, Ma J, Li M i sur. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Nov 26 [cited 2023 May 10];22(23):12808. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34884615/>. doi: 10.3390/ijms222312808.
516. Giordano GM, Bucci P, Mucci A, Pezzella P, Galderisi S. Gender differences in clinical and psychosocial features among persons with schizophrenia: A mini review. *Front Psychiatry* [Internet]. 2021 Dec 22 [cited 2023 Jun 25];12:789179. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35002807/>. doi: 10.3389/fpsy.2021.789179.
517. Krolick KN, Zhu Q, Shi H. Effects of estrogens on central nervous system neurotransmission: Implications for sex differences in mental disorders. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2018;160:105-171. doi: 10.1016/bs.pmbts.2018.07.008.
518. Numakawa T, Matsumoto T, Numakawa Y, Richards M, Yamawaki S, Kunugi H. Protective Action of Neurotrophic Factors and Estrogen against Oxidative Stress-Mediated Neurodegeneration. *J Toxicol* 2011; doi: 10.1155/2011/405194.
519. Garcia-Ovejero D, Azcoitia I, Doncarlos LL, Melcangi RC, Garcia-Segura LM. Glia-neuron crosstalk in the neuroprotective mechanisms of sex steroid hormones. *Brain Res Brain Res Rev* 2005;48:273-86.

520. Kitson AP, Stroud CK, Stark KD. Elevated production of docosahexaenoic acid in females: potential molecular mechanisms. *Lipids* 2010;45:209-24.
521. Park HJ, Park HS, Lee JU, Bothwell AL, Choi JM. Gender-specific differences in PPAR γ regulation of follicular helper T cell responses with estrogen. *Sci Rep [Internet]*. 2016 Jun 23 [cited 2023 Jun 21];6:28495. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27335315/>. doi: 10.1038/srep28495.
522. Crossley NA, Constante M, McGuire P, Power P. Efficacy of atypical v. typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010;196(6):434-9. doi: 10.1192/bjp.bp.109.066217.
523. Faay MDM, Czobor P, Sommer IEC. Efficacy of typical and atypical antipsychotic medication on hostility in patients with psychosis-spectrum disorders: a review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacol* 2018;43(12):2340-9. doi: 10.1038/s41386-018-0161-2.
524. Correll CU, Schooler NR. Negative Symptoms in Schizophrenia: A review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020; 16:519-534. doi: 10.2147/NDT.S225643.
525. Becarevic N, Softic R, Osmanovic E. Does the duration of the illness affect the severity of negative symptoms of schizophrenia? *Mater Sociomed* 2022;34(1):25-7. doi: 10.5455/msm.2022.33.25-27.
526. Balint BL, Nagy L. Selective modulators of PPAR activity as new therapeutic tools in metabolic diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2006;6(1):33-43. doi: 10.2174/187153006776056620.
527. Musci RJ, Augustinavicius JL, Volk H. Gene-Environment Interactions in Psychiatry: Recent Evidence and Clinical Implications. *Curr Psychiatry Rep [Internet]*. 2019 Aug 13[cited 2023 Sep 30];21(9):81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31410638/>. doi: 10.1007/s11920-019-1065-5.
528. Wahbeh MH, Avramopoulos D. Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: A Literature Review. *Genes (Basel) [Internet]*. 2021 Nov 23 [cited 2023 Sep 29];12(12):1850. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34946799/>. doi: 10.3390/genes12121850.

529. Zhao MZ, Song XS, Ma JS. Gene × environment interaction in major depressive disorder. *World J Clin Cases* 2021;9(31):9368-75. doi: 10.12998/wjcc.v9.i31.9368.
530. Dedoussis GV, Manios Y, Kourlaba G i sur. An age-dependent diet-modified effect of the PPAR γ Pro12Ala polymorphism in children. *Metabolism* 2011;60(4):467-73. doi: 10.1016/j.metabol.2010.04.007.
531. Anderson AL, Harris TB, Houston DK i sur. Relationships of dietary patterns with body composition in older adults differ by gender and PPAR- γ Pro12Ala genotype. *Eur J Nutr* 2010;49(7):385-94. doi: 10.1007/s00394-010-0096-9.
532. Li Z, Wang S, Chen Y i sur. Smoking affects the patterns of metabolic disorders and Metabolic syndrome in patients with first-episode drug-naive schizophrenia: A large sample study based on the Chinese Han population. *Int J Neuropsychopharmacol* 2021;24(10):798–807.
533. Ding JB, Hu K. Cigarette Smoking and Schizophrenia: Etiology, Clinical, Pharmacological, and Treatment Implications. *Schizophr Res Treatment* [Internet]. 2021 Dec 13[cited 2023 Aug 30];2021:7698030. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8687814/>. doi: 10.1155/2021/7698030.
534. Uludag K, Zhao M. A narrative review on the association between smoking and schizophrenia symptoms. *J Clin Basic Psychosom* [Internet];2023 Aug 2 [cited 2023 Aug 30];1(1):1014. Available from: <https://doi.org/10.36922/jcbp.1014>.
535. Payne TJ, Ma JZ, Crews KM, Li MD. Depressive symptoms among heavy cigarette smokers: the influence of daily rate, gender, and race. *Nicotine Tob Res* 2013;15(10):1714-21. doi: 10.1093/ntr/ntt047.
536. Maciejewska-Skrendo A, Buryta M, Czarny W i sur. The polymorphisms of the Peroxisome-Proliferator Activated Receptors' Alfa gene modify the aerobic training induced changes of cholesterol and glucose. *J Clin Med* [Internet]. 2019 Jul 17 [cited 2023 Oct 1];8(7):1043. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31319591/>. doi: 10.3390/jcm8071043.
537. Østergård T, Ek J, Hamid Y i sur. Influence of the PPAR-gamma2 Pro12Ala and ACE I/D polymorphisms on insulin sensitivity and training effects in healthy offspring of type 2 diabetic subjects. *Horm Metab Res* 2005;37(2):99-105. doi: 10.1055/s-2005-861174.

538. Kilpeläinen TO, Lakka TA, Laaksonen DE i sur. SNPs in PPARG associate with type 2 diabetes and interact with physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40(1):25-33. doi: 10.1249/mss.0b013e318159d1cd.
539. Zarebska A, Jastrzebski Z, Cieszczyk P i sur. The Pro12Ala Polymorphism of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Gene Modifies the Association of Physical Activity and Body Mass Changes in Polish Women. *PPAR Res* [Internet]. 2014 Oct 13[cited 2023 Oct 1];2014:373782. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25371663/>. doi: 10.1155/2014/373782.
540. Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M i sur. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: A meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *Eur Psychiatry* 2018;54:124-44.
541. Marian AJ. Clinical interpretation and management of genetic variants. *JACC Basic Transl Sci* 2020;5(10):1029-42. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.05.013.
542. Tan PY, Moore JB, Bai L, Tang G, Gong YY. In the context of the triple burden of malnutrition: A systematic review of gene-diet interactions and nutritional status. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022;1-29. doi: 10.1080/10408398.2022.2131727.
543. Pérez-Beltrán YE, Rivera-Iñiguez I, Gonzalez-Becerra K i sur. Personalized dietary recommendations based on lipid-related genetic variants: A systematic review. *Front Nutr* [Internet]. 2022 Mar 21 [cited 2023 Dec 27];9:830283. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8979208/>. doi: 10.3389/fnut.2022.830283.
544. Vancampfort D, Stubbs B. Physical activity and metabolic disease among people with affective disorders: Prevention, management and implementation. *J Affect Disord* 2017;224:87-94.
545. Lebiecka Z, Łopuszko A, Rudkowski K, Dańczura E. Effects of physical activity on treatment of schizophrenia, *Arch Psychiatry Psychother* 2019;21(1):28-35.
546. Taliercio J, Bonasera B, Portillo C, Ramjas E, Serper M. Physical activity, sleep-related behaviors and severity of symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res* [Internet]. 2020 Dec [cited 2023 Nov 15];294:113489. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33038793/>. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113489.

547. Tarpada SP, Morris MT. Physical activity diminishes symptomatic decline in chronic schizophrenia: A systematic review. *Psychopharmacol Bull* 2017;47(4):29-40.
548. Belvederi Murri M, Ekkekakis P, Magagnoli M i sur. Physical exercise in major depression: Reducing the mortality gap while improving clinical outcomes. *Front Psychiatry* [Internet]. 2019 Jan 10 [cited 2023 Nov 15];9:762. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6335323/>. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00762.
549. Kandola A, Ashdown-Franks G, Hendrikse J, Sabiston CM, Stubbs B. Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;107:525-39.

ILUSTRACIJE

POPIS SLIKA

- Slika 1. Mehanizam aktivacije proteina PPAR i transkripcije ciljnih gena
- Slika 2. Protein PPAR α
- Slika 3. Protein PPAR γ
- Slika 4. Raspodjela prehrambenih navika ispitanika sa shizofrenijom i ispitanika s velikim depresivnim poremećajem unutar prehrambenog faktora 1
- Slika 5. Raspodjela prehrambenih navika ispitanika sa shizofrenijom i ispitanika s velikim depresivnim poremećajem unutar prehrambenog faktora 2
- Slika 6. Raspodjela prehrambenih navika ispitanika sa shizofrenijom i ispitanika s velikim depresivnim poremećajem unutar prehrambenog faktora 3
- Slika 7. Raspodjela prehrambenih navika ispitanika sa shizofrenijom i ispitanika s velikim depresivnim poremećajem unutar prehrambenog faktora 4
- Slika 8. Prehrambene navike muškaraca sa shizofrenijom i velikim depresivnim poremećajem za prehrambeni faktor 1
- Slika 9. Prehrambene navike muškaraca sa shizofrenijom i velikim depresivnim poremećajem za prehrambeni faktor 2
- Slika 10. Prehrambene navike muškaraca sa shizofrenijom i velikim depresivnim poremećajem za prehrambeni faktor 3
- Slika 11. Prehrambene navike muškaraca sa shizofrenijom i velikim depresivnim poremećajem za prehrambeni faktor 4
- Slika 12. Prehrambene navike žena sa shizofrenijom i velikim depresivnim poremećajem za prehrambeni faktor 1
- Slika 13. Prehrambene navike žena sa shizofrenijom i velikim depresivnim poremećajem za prehrambeni faktor 2
- Slika 14. Prehrambene navike žena sa shizofrenijom i velikim depresivnim poremećajem za prehrambeni faktor 3
- Slika 15. Prehrambene navike žena sa shizofrenijom i velikim depresivnim poremećajem za prehrambeni faktor 4
- Slika 16. Utjecaj interakcije $H \times F1$ na vrijednosti triglicerida u bolesnika sa shizofrenijom
- Slika 17. Utjecaj prehrambenog faktora 1 na vrijednosti ukupnog kolesterola u bolesnika sa shizofrenijom
- Slika 18. Utjecaj prehrambenog faktora 1 na vrijednosti LDL-kolesterola u bolesnika sa shizofrenijom
- Slika 19. Utjecaj interakcije $G \times F3$ na težinu pozitivnih simptoma PANSS ljestvice

- Slika 20. Utjecaj interakcije $H \times F2$ na težinu općih simptoma PANSS ljestvice
- Slika 21. Utjecaj interakcije $H \times F2$ na vrijednost ukupnog zbroja simptoma PANSS ljestvice
- Slika 22. Utjecaj spola na težinu općih simptoma PANSS ljestvice
- Slika 23. Utjecaj spola na vrijednost ukupnog zbroja simptoma PANSS ljestvice
- Slika 24. Vrijednosti zbroja pozitivnih simptoma PANSS ljestvice s obzirom na vrstu psihofarmakoterapije
- Slika 25. Vrijednosti ukupnog zbroja simptoma PANSS ljestvice s obzirom na vrstu psihofarmakoterapije
- Slika 26. Utjecaj interakcije $H \times F2$ na vrijednosti triglicerida bolesnika s velikim depresivnim poremećajem
- Slika 27. Utjecaj interakcije $H \times F1$ na vrijednosti ukupnog kolesterola bolesnika s velikim depresivnim poremećajem
- Slika 28. Utjecaj interakcije $H \times F4$ na vrijednost ukupnog kolesterola u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem
- Slika 29. Utjecaj interakcije $H \times F1$ na vrijednost LDL-kolesterola u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem
- Slika 30. Utjecaj prehranbenog faktora 4 na vrijednosti triglicerida u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem
- Slika 31. Utjecaj interakcije $H \times F3$ na težinu simptoma velikog depresivnog poremećaja /vrijednost zbroja simptoma HAM-D ljestvice/

POPIS TABLICA

- Tablica 1. Istraživanja polimorfizma *LI62V* gena *PPARA*
- Tablica 2: Istraživanja polimorfizma *P12A* gena *PPARG*
- Tablica 3: Istraživanja polimorfizma *C161T* gena *PPARG*
- Tablica 4. Početnice, PCR produkti, restrikcijski enzimi (te veličine restrikcijskih fragmenata) u genetičkoj analizi polimorfizama gena *PPAR*
- Tablica 5. Modeli analize *PPAR* genotipa/ haplotipa
- Tablica 6. Modeli u statističkoj analizi učinaka interakcija polimorfizama gena *PPAR* i prehrambenih faktora na klinička obilježja bolesnika
- Tablica 7. Demografska, biokemijska i klinička obilježja ispitanika
- Tablica 8. Vrijednosti metaboličkih parametara u muškaraca i žena s dijagnozom shizofrenije
- Tablica 9. Vrijednosti metaboličkih parametara u muškaraca i žena s dijagnozom velikog depresivnog poremećaja
- Tablica 10. Usporedba kliničkih parametara između muškaraca i žena s dijagnozom shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja
- Tablica 11. Učestalost *minor* alela polimorfizama gena *PPARA* i *PPARG* te *PPARG* haplotipova i *PPARA* genotipova u dvjema skupinama ispitanika
- Tablica 12. Raspodjela koeficijenata faktorskog opterećenja te identifikacija četiriju prehrambenih faktora
- Tablica 13. Raspodjela ispitanika sa shizofrenijom prema prehrambenim navikama
- Tablica 14. Raspodjela ispitanika s velikim depresivnim poremećajem prema prehrambenim navikama
- Tablica 15. Raspodjela *PPARG* haplotipova i *PPARA* genotipova prema prehrambenim navikama bolesnika sa shizofrenijom
- Tablica 16. Raspodjela *PPARG* haplotipova i *PPARA* genotipova prema prehrambenim navikama bolesnika s velikim depresivnim poremećajem
- Tablica 17. Metabolički parametri bolesnika sa shizofrenijom i bolesnika s velikim depresivnim poremećajem u ovisnosti o *PPARG* haplotipu
- Tablica 18. Klinički parametri bolesnika sa shizofrenijom i bolesnika s velikim depresivnim poremećajem u ovisnosti o *PPARG* haplotipu
- Tablica 19. Metabolički parametri bolesnika sa shizofrenijom i bolesnika s velikim depresivnim poremećajem u ovisnosti o *PPARA* genotipu
- Tablica 20. Klinički parametri bolesnika sa shizofrenijom i bolesnika s velikim depresivnim poremećajem u ovisnosti o *PPARA* genotipu
- Tablica 21. Razlike vrijednosti metaboličkih parametara i težine simptoma bolesti između muškaraca i žena s dijagnozom shizofrenije u ovisnosti o *PPAR* haplotipu/ genotipu

- Tablica 22. Razlike vrijednosti metaboličkih parametara i težine simptoma bolesti između muškaraca i žena s dijagnozom velikog depresivnog poremećaja u ovisnosti o *PPAR* haplotipu/ genotipu
- Tablica 23. Vrijednosti metaboličkih parametara bolesnika sa shizofrenijom u ovisnosti o prehranbenim navikama
- Tablica 24. Težina simptoma bolesti (na PANSS ljestvici) bolesnika sa shizofrenijom u ovisnosti o prehranbenim navikama
- Tablica 25. Vrijednosti metaboličkih parametara i težine simptoma bolesti (HAM-D ljestvice) bolesnika s velikim depresivnim poremećajem u ovisnosti o prehranbenim navikama
- Tablica 26. Analiza utjecaja interakcija *PPAR* genotipa/ haplotipa i prehranbenih navika na metaboličke parametre bolesnika sa shizofrenijom
- Tablica 27. Analiza utjecaja interakcija *PPAR* genotipa/ haplotipa s prehranbenim navikama na težinu simptoma shizofrenije
- Tablica 28. Analiza utjecaja interakcija *PPARG* haplotipa i prehranbenih navika na metaboličke parametre i težinu simptoma bolesnika sa velikim depresivnim poremećajem

POPIS POKRATA

AA - arahidonska kiselina (od engl. *Arachidonic Acid*)

ACTH - kortikotropin (od engl. *Adrenocorticotropic hormone*)

BAP - bipolarni afektivni poremećaj

BDNF - moždani neurotrofni čimbenik (od engl. *Brain derived neurotrophic factor*)

CRH - kortikotropin-oslobađajući hormon (kortikoliberin) (od engl. *Corticotropin releasing hormone*)

CVB - cerebrovaskularna bolest

DASH - prehrana za osobe s povišenim krvnim tlakom (engl. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*)

DHA - dokozaheksaenska kiselina (od engl. *Docosahexaenoic Acid*)

DNA - deoksiribonukleinska kiselina (od engl. *Deoxyribonucleic acid*)

DPA - dokozapentaenska kiselina (od engl. *Docosapentaenoic Acid*)

EPA - eikozapentaenska kiselina (od engl. *Eicosapentaenoic Acid*)

FA - masna kiselina (od engl. *Fatty acid*)

GABA - gama-aminomaslačna kiselina (engl. **Gamma**-AminoButyric Acid)

GLM - Opći linearni model (engl. *General Linear Model*)

HAM-D - Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju (od engl. *Hamilton depression rating scale*)

HFCS - fruktozom bogat kukuruzni sirup (od engl. *High Fructose Corn Syrup*)

HHA os - hipotalamo-hipofizno-adrenalna os

HOMA-IR - homeostatski model procjene inzulinske rezistencije (od engl. *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*)

ITM - indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Index, BMI*)

KVB - kardiovaskularna bolest

KW test - Kruskal-Wallis test

LC-PUFA - dugolančana višestrukonezasićena masna kiselina (od engl. *Long Chain Polyunsaturated Fatty Acid*)

MetS - metabolički sindrom (od engl. *Metabolic Syndrome*)

MUFA - jednostrukonezasićena masna kiselina (od engl. *Monounsaturated Fatty Acid*)

MWU test - Mann-Whitney U test

PANSS - Ljestvica /težine/ pozitivnih i negativnih simptoma (shizofrenije) (od engl. *Positive and negative syndrome scale*)

PCA - Metoda analize glavnih komponenti (od engl. *Principal component analysis*)

PCR = Polimerazna lančana reakcija (od engl. *Polymerase Chain Reaction*)

PFK - prefrontalni korteks

PPAR - Peroksisomnim proliferatorom aktivirani receptori (od engl. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*)

PUFA - višestrukonezasićena masna kiselina (od engl. *Polyunsaturated Fatty Acid*)

SCFA - masna kiselina kiselina kratkog lanca (od engl. *Short Chain Fatty Acids*)

SFA - zasićena masna kiselina (od engl. *Saturated Fatty Acid*)

SNP - polimorfizam jednog nukleotida (od engl. *Single Nucleotide Polymorphism*)

SŽS - središnji živčani sustav

TFA - transmasna kiselina (engl. *Trans-Fatty Acid*)

VDP - Veliki depresivni poremećaj

PRIVITCI

PRIVITAK 1: Dijagnostički kriteriji za shizoafektivni poremećaj (F25; prema DSM-5):

A. Neprekinuto trajanje bolesti tijekom kojeg se pojavljuje velika epizoda vezana uz raspoloženje (velika depresivna ili manična epizoda) istovremeno sa simptomima koji zadovoljavaju Kriterij A za shizofreniju.

[Kriterij A za shizofreniju: *dva ili više od sljedećih simptoma /a barem jedan mora biti 1), 2) ili 3)/, svaki prisutan značajan dio vremena tijekom jednomjesečnog razdoblja (ili manje, ako su bili uspješno liječeni): 1) sumanutosti, 2) halucinacije, 3) disocirani govor, 4) jako dezorganizirano ili katatono ponašanje, 5) negativni simptomi (smanjena emocionalna ekspresija ili avolicija)].*

(napomena: Velika depresivna epizoda mora uključivati depresivno raspoloženje /kriterij A1 za depresivnu epizodu/).

B. Tijekom cjelokupnog trajanja bolesti sumanutosti ili halucinacije prisutne su 2 tjedna ili dulje u odsutnosti velike epizode poremećaja raspoloženja.

C. Simptomi koji zadovoljavaju kriterije za veliku epizodu poremećaja raspoloženja prisutni su većim dijelom ukupnog trajanja aktivne i rezidualne faze bolesti.

D. Smetnje se ne mogu pripisati učincima psihoaktivne tvari ni drugom zdravstvenom stanju.

Odrediti je li:

F25.0 Bipolarni tip: ako je manična epizoda dio kliničke slike; mogu se pojaviti i velike depresivne epizode;

F25.1 Depresivni tip: samo su velike depresivne epizode dio kliničke slike.

Ime i prezime	
Datum i godina rođenja	
Spol	
Bračno stanje	
Broj djece	
Broj braće i sestara	
Obrazovanje (osnovno, srednje, visoko)	
DIJAGNOZA:	
Dob prvog liječenja	
Pušenje (DA / NE)	
TJELESNE BOLESTI (komorbiditeti):	
Kardiovaskularne	
Dijabetes tip 2 (od kada)	
Dislipidemija	
Arterijska hipertenzija	
Neurološke	
Druge	
Ljevak/ dešnjak	
Tjelesna visina	
Tjelesna težina	
BMI (kg/m²)	
Glukoza /u serumu/	
Trigliceridi /u serumu/	
Ukupni kolesterol /u serumu/	
HDL kolesterol /u serumu/	
LDL kolesterol /u serumu/	
PANSS pozitivni simptomi (zbroj)	
PANSS negativni simptomi (zbroj)	
PANSS opća psihopatologija (zbroj)	
PANSS ukupni (zbroj)	
HAMD (zbroj)	
Adekvatna/neadekvatna prehrana – upitnik (+/-)	
Psihofarmakoterapija	
NSAIDS (koji i koliko često)	
OBITELJSKA ANAMNEZA	
Psihijatrijske bolesti u drugih članova obitelji	
Dijabetes u članova obitelji (u kojih rođaka)	
TRUDNOĆA	
POROD (vaginalni put/ carski rez)	
DOJENJE - DA/ NE	

UPITNIK O UČESTALOSTI UZIMANJA PREHRAMBENIH NAMIRNICA (UPITNIK PREHRAMBENIH NAVIKA)	
Molimo Vas odgovorite zaokruživanjem <u>samo jednog odgovora</u> (brojevi od 0-6), ovisno o učestalosti konzumiranja ponuđene prehrambene namirnice (odnosno skupine prehrambenih namirnica):	
1) Plava („masna“) riba (skuša, srdela, papalina, tuna, losos,...)	nikad ne konzumiram = 0 konzumiram rijetko, 1-6 puta godišnje = 1 konzumiram jednom mjesečno = 2 konzumiram 2-3 puta mjesečno = 3 konzumiram jednom tjedno = 4 konzumiram 2-3 puta tjedno = 5 konzumiram jednom ili više puta dnevno = 6
2) Bijela riba (oslić, škarpina, zubatac,...)	nikad ne konzumiram = 0 konzumiram rijetko, 1-6 puta godišnje = 1 konzumiram jednom mjesečno = 2 konzumiram 2-3 puta mjesečno = 3 konzumiram jednom tjedno = 4 konzumiram 2-3 puta tjedno = 5 konzumiram jednom ili više puta dnevno = 6
3) Sezonsko voće	nikad ne konzumiram = 0 konzumiram rijetko, 1-6 puta godišnje = 1 konzumiram jednom mjesečno = 2 konzumiram 2-3 puta mjesečno = 3 konzumiram jednom tjedno = 4 konzumiram 2-3 puta tjedno = 5 konzumiram jednom ili više puta dnevno = 6
4) Zeleno (lisnato) povrće	nikad ne konzumiram = 0 konzumiram rijetko, 1-6 puta godišnje = 1 konzumiram jednom mjesečno = 2 konzumiram 2-3 puta mjesečno = 3 konzumiram jednom tjedno = 4 konzumiram 2-3 puta tjedno = 5 konzumiram jednom ili više puta dnevno = 6
5) Orašasti plodovi (bademi, orasi, lješnjaci, indijski oraščići, kikiriki...)	nikad ne konzumiram = 0 konzumiram rijetko, 1-6 puta godišnje = 1 konzumiram jednom mjesečno = 2 konzumiram 2-3 puta mjesečno = 3 konzumiram jednom tjedno = 4 konzumiram 2-3 puta tjedno = 5 konzumiram jednom ili više puta dnevno = 6

6) Maslinovo ulje	nikad ne konzumiram = 0 konzumiram rijetko, 1-6 puta godišnje = 1 konzumiram jednom mjesečno = 2 konzumiram 2-3 puta mjesečno = 3 konzumiram jednom tjedno = 4 konzumiram 2-3 puta tjedno = 5 konzumiram jednom ili više puta dnevno = 6
7) Crveno meso (govedina, junetina...)	nikad ne konzumiram = 0 konzumiram rijetko, 1-6 puta godišnje = 1 konzumiram jednom mjesečno = 2 konzumiram 2-3 puta mjesečno = 3 konzumiram jednom tjedno = 4 konzumiram 2-3 puta tjedno = 5 konzumiram jednom ili više puta dnevno = 6
8) Bijelo meso (piletina, puretina...)	nikad ne konzumiram = 0 konzumiram rijetko, 1-6 puta godišnje = 1 konzumiram jednom mjesečno = 2 konzumiram 2-3 puta mjesečno = 3 konzumiram jednom tjedno = 4 konzumiram 2-3 puta tjedno = 5 konzumiram jednom ili više puta dnevno = 6
9) Grickalice (čips, krekeri, keksi, „smoki“, napolitanke,...)	nikad ne konzumiram = 0 konzumiram rijetko, 1-6 puta godišnje = 1 konzumiram jednom mjesečno = 2 konzumiram 2-3 puta mjesečno = 3 konzumiram jednom tjedno = 4 konzumiram 2-3 puta tjedno = 5 konzumiram jednom ili više puta dnevno = 6
10) Zaslađena i gazirana bezalkoholna pića („Coca-cola“, „Sprite“, „Fanta“, ice-tea /ledeni čaj/...)	nikad ne konzumiram = 0 konzumiram rijetko, 1-6 puta godišnje = 1 konzumiram jednom mjesečno = 2 konzumiram 2-3 puta mjesečno = 3 konzumiram jednom tjedno = 4 konzumiram 2-3 puta tjedno = 5 konzumiram jednom ili više puta dnevno = 6

ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime	JELENA REBIĆ
Adresa	Bujska 19, 51000 Rijeka, Hrvatska
Telefon	+385 51 258 030; +385 98491391
Telefaks	+385 51 258 030
Elektronička pošta, Web adresa	jrebic@net.hr
Državljanstvo	Hrvatsko
Datum rođenja	15.03.1982.

RADNO ISKUSTVO

Datumi (od – do)	studeni 2023.g. -
Ustanova zaposlenja	Klinički bolnički centar (KBC) Rijeka, Klinika za psihijatriju
Naziv radnog mjesta	Specijalist psihijatrije - subspecijalist biologijske psihijatrije
Funkcija	Subspecijalist biologijske psihijatrije

• Datumi (od – do)	svibanj 2019.g. -
Ustanova zaposlenja	Klinički bolnički centar (KBC) Rijeka, Klinika za psihijatriju
Naziv radnog mjesta	Specijalist psihijatrije
Funkcija	Specijalist psihijatrije, odjelni liječnik - Zavod za psihološku medicinu

• Datumi (od – do)	2018. –
Ustanova zaposlenja	Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci Katedra za psihijatriju i psihološku medicinu
Naziv radnog mjesta	Asistent (na više kolegija Studija medicine - na hrvatskom i engleskom jeziku)
Funkcija	Asistent

• Datumi (od – do)	2015.-2018.g.
Ustanova zaposlenja	Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci Katedra za psihijatriju i psihološku medicinu
Naziv radnog mjesta	Naslovni asistent

• Datumi (od – do)	siječanj 2013.g. – siječanj 2019.g.
Ustanova zaposlenja	KBC Rijeka, Klinika za psihijatriju
Naziv radnog mjesta	Liječnik na specijalizaciji iz psihijatrije

• Datumi (od – do)	srpanj 2009.g. – prosinac 2012.g.
Ustanova zaposlenja	KBC Rijeka, Klinika za psihijatriju
Naziv radnog mjesta	liječnik na projektu Ministarstva branitelja RH
Funkcija	liječnik
Područje rada	u okviru Nacionalnog programa psihosocijalne i zdravstvene pomoći sudionicima i stradalnicima Domovinskog rata

• Datumi (od – do)	prosina 2007.g. - prosina 2008.g.
Ustanova zaposlenja	KBC Rijeka, Rijeka, Hrvatska
Naziv radnog mjesta	pripravnički staž
Funkcija	doktor medicine, stažist/ pripravnik

ŠKOLOVANJE

Datum	2013.- 2014.g.
Mjesto	Rijeka, Hrvatska
Ustanova	Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci – Poslijediplomski specijalistički studij „Psihijatrija“

Datum	2009.g.- u tijeku
Mjesto	Rijeka, Hrvatska
Ustanova	Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci - Poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina“

Datum	2000. - 2007.g.
Mjesto	Rijeka, Hrvatska
Ustanova	Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci
Zvanje	Doktor medicine

USAVRŠAVANJE

Godina	2021. – 2023.
Mjesto	Rijeka, Hrvatska
Ustanova	KBC Rijeka
Područje	Subspecijalizacija iz biologijske psihijatrije

Godina	Veljača 2020.
Mjesto	Zagreb, Hrvatska
Ustanova	Hrvatska udruga za biofeedback i primijenjenu psihofiziologiju
Područje	„Biofeedback i neurofeedback – teorija i praksa“

Godina	ožujak 2016.g.- ožujak 2018.g.
Mjesto	Rijeka, Hrvatska
Ustanova	HUBIKOT-Hrvatsko udruženje za bihevioralno-kognitivne terapije
Područje	Edukacija iz bihevioralno-kognitivne psihoterapije, 2. stupanj (Praktikum 2)

Godina	listopad 2015. –siječanj 2016.g.
Mjesto	Rijeka, Hrvatska
Ustanova	HUBIKOT-Hrvatsko udruženje za bihevioralno-kognitivne terapije
Područje	Edukacija iz bihevioralno-kognitivne psihoterapije, 1. stupanj (Praktikum 1)

Godina	Lipanj/ srpanj 2013.
Mjesto	London, Velika Britanija, UK
Ustanova	Queen Mary University of London
Područje	Research in psychiatry

Godina	2013.g. – 2019.g.
Mjesto	Rijeka, Zagreb
Ustanova	Klinički bolnički centar Rijeka (te Klinika za psihijatriju „Vrapče“; KBC Sestre milosrdnice, KBC Zagreb)
Područje	Specijalizacija iz psihijatrije

Godina	2009.-2010.g.
Mjesto	Rijeka
Ustanova	Institut za grupnu analizu, Klinika za psihološku medicinu Medicinskog fakulteta Zagreb, podružnica u Rijeci
Područje	Prilježna izobrazba iz grupne analize

**OSOBNJE VJEŠTINE I
KOMPETENCIJE**

Materinji jezik	hrvatski
------------------------	----------

Strani jezici

Jezik	Engleski (razina poznavanja jezika C1-certifikat)
Govori	Odlično (iskusni korisnik)
Piše	odlično
Čita	odlično

Jezik	Talijanski (samoprocjenska razina B1)
Govori	Dobro (samostalni korisnik)

**SOCIJALNE VJEŠTINE I
KOMPETENCIJE**

Dobre komunikacijske vještine, prilagodljivost, empatičnost, spremnost na timski rad
--

TEHNIČKE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE	Računalne vještine
VOZAČKA DOZVOLA	„B“ kategorija
DODATNI PODACI	<p>Članstva: Hrvatska liječnička komora Hrvatski liječnički zbor Hrvatsko udruženje za bihevioralno-kognitivne terapije Hrvatsko društvo za traumatski stres</p> <p>Istraživački projekti: 1) Od 2014.g. do 2018.g. suradnica u istraživačkom projektu pod nazivom „Genetika metabolizma fosfolipida u shizofreniji“ voditeljice prof. dr. sc. Alene Buretić-Tomljanović (financiranom od strane Sveučilišta u Rijeci). 2) Od 2017.g. suradnica u istraživačkom projektu pod naslovom „Genetički i biokemijski biljezi metabolizma membranskih fosfolipida i masnih kiselina kao predskazatelji odgovora na antipsihotičnu terapiju u bolesnika s psihotičnom epizodom“ voditelja doc.dr.sc. Nadalin Sergeja, dr.med. (financiranom od strane Sveučilišta u Rijeci).</p> <p>Aktivno sudjelovala na brojnim domaćim i međunarodnim skupovima i kongresima (sa oko 50 radova).</p> <p>Autorica radova u publikacijama citiranima u Current Contents (CC):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diminić-Lisica I, Popović B, Rebić J, Klarić M, Frančišković T. Outcome of treatment with antidepressants in patients with hypertension and undetected depression. <i>International journal of psychiatry in medicine</i>, 47 (2014) 2, 115-129. 2. Nadalin S, Buretić-Tomljanović A, Rebić J, Pleša I, Šendula Jengiđ V: An association between the PPARα-L162V polymorphism and nicotine dependency among patients with schizophrenia. <i>Comprehensive psychiatry</i>, 2016 Oct, (vol. 70), 118–124. 3. Nadalin S, Ristić S, Rebić J, Šendula Jengiđ V, Kapović M, Buretić-Tomljanović A. The insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene and nicotine dependence in schizophrenia patients. <i>Journal of neural transmission</i>, 2017, 124 (4), 511-518. 4. Nadalin S, Rebić J, Ružić K, Buretić-Tomljanović A: The relationship between components of metabolic syndrome and disease onset in patients with schizophrenia. <i>Schizophrenia Research</i>, 2018 Nov; 201:420-421. 5. Nadalin S, Rebić J, Šendula Jengiđ V, Peitl V, Karlović D, Buretić-Tomljanović A. Association between PLA2G6 gene polymorphism for calcium-independent phospholipase A2 and nicotine dependence among males with schizophrenia. <i>Prostaglandins leukotrienes and essential fatty acids</i>, 2019, (148): 9-15. 6. Letica-Crepulja M, Stevanović A, Protuđer M, Grahovac Juretić T, Rebić J, Frančišković T. Complex PTSD among treatment-seeking veterans with PTSD. <i>European Journal of psychotraumatology</i>, 2020, 11:1, 1716593.

Ostali radovi:

- 1) Buretić-Tomljanović A, Huskić S, **Rebić J**, Nadalin S, Bukmir L, Ružić K, Giacometti J. Assessment of nutritional habits and their impact on clinical symptoms in schizophrenia and major depressive disorder. *Curr Top Biochem Res* 2023;24(31):45-60.
- 2) Dadić-Hero E, Knez R, **Rebić J**. Less is more-Possible option in the treatment of depression. *Collegium Antropologicum*, 2014, 38 (4), 1207–1209.
- 3) Graovac M, Ružić K, **Rebić J**, Dadić-Hero E, Kaštelan A, Frančišković T. Weight gain induced with olanzapine in adolescent. *Psychiatria Danubina*, 2011, 23(1), 101-104.
- 4) Graovac M, **Rebić J**, Ružić K, Dadić-Hero E, Frančišković T. Personalised approach in treatment of a prepsychotic adolescent. *Psychiatria Danubina*, 2010, 22 (2), 377-380.
- 5) Graovac M, Ružić K, **Rebić J**, Dadić-Hero E, Frančišković T. The influence of side effect of antipsychotic on the course of treatment in adolescent. *Psychiatria Danubina*, 2010, 10(1), 108-111.
- 6) Nadalin S, **Rebić J**, Ružić K, Perčić E, Šendula Jengić V, Buretić-Tomljanović A. Može li pušenje povećati rizik za pojavu metaboličkog sindroma u bolesnika sa shizofrenijom u hrvatskoj populaciji?. *Medicina Fluminensis*. 54 (2018), 1; 52-58.
- 7) Nadalin S, **Rebić J**, Ružić K, Strčić L, Šendula Jengić V, Buretić-Tomljanović A. Pušenje, komponente metaboličkog sindroma i težina kliničke slike shizofrenije. *Medicina Fluminensis*. 2018; 54 (2), 189-197.
- 8) Nadalin S, Gudeljević M, Severec J, **Rebić J**, Kapović M, Buretić-Tomljanović A. Etiopatogeneza metaboličkog sindroma u shizofreniji – najnovije spoznaje. *Medicina Fluminensis*, 2017, 53 (1), 27-42.
- 9) Nadalin S, **Rebić J**, Piragić N, Banovac A, Šendula Jengić V, Zaharija I, Buretić-Tomljanović A. Ovisnost o nikotinu i klinička ekspresija shizofrenije u hrvatskoj populaciji. *Medicina Fluminensis*, 2016, 52 (2), 217-223.
- 10) Nadalin S, **Rebić J**, Ružić K, Ilinović K, Šendula Jengić V, Peitl V, Karlović D, Buretić-Tomljanović A. Kliničke i biokemijske značajke pretilosti u pacijenata sa shizofrenijom. *Medicina Fluminensis*, 2020, 56 (2); 166-177.

Aktivno sudjelovanje u stručnim tečajevima:

- 1) “Hitna stanja u psihijatriji kod bolesti ovisnosti“, Klinika za psihijatriju KBC-a Rijeka, 22.09.2017.g.: Jelena Rebić, Tomislav Lesica: „Ovisnik o opijatima u Hitnoj psihijatrijskoj ambulanti-prikazi slučaja“ (predavanje).
- 2) „Deeskalacijski postupak i primjena mjera prisile prema osobi s težim duševnim smetnjama“, Klinika za psihijatriju, KBC Rijeka (24.11.2022. i 24.11.2023.):
Jelena Rebić: Delirij – klinički aspekti primjene sredstava prisile“ (predavanje)

Sudjelovala u izradi Standarnog operativnog postupka Klinike za psihijatriju KBCa Rijeka - Postupak za prevenciju suicidalnog rizika i samoozljeđivanja (15.05.2024.).