

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” CONSTANTA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE ȘTIINȚE APLICATE
DOMENIUL FUNDAMENTAL: BIOLOGIE

TEZA DE DOCTORAT

STUDIUL UNOR MARKERI BIOCHIMICI SANGUINI
LA PACIENȚII DIAGNOSTICAȚI CU SCHIZOFRENIE

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

Prof.Univ.Dr. Dragomir Coprean

DOCTORAND:

RADU DUMITRU ROȘOIU

CONSTANȚA

2013

C U P R I N S

STUDIUL UNOR MARKERI BIOCHIMICI SANGUINI LA PACIENȚII DIAGNOSTICAȚI CU SCHIZOFRENIE

OBIECTIVELE SI SCOPUL LUCRĂRII

PARTEA I. STADIUL CUNOAȘTERII

Capitolul 1. Schizofrenia

- 1.1 Introducere
- 1.2 Elemente istorice
- 1.3 Tabloul clinic al schizofreniei și criteriile de diagnostic
- 1.4 Subtipuri ale schizofreniei
- 1.5 Etiologia schizofreniei
- 1.6 Modificări neuroanatomice și neurofiziologice în schizofrenie
- 1.7 Tratatamentul schizofreniei
- 1.8 Evoluția și prognosticul schizofreniei

Capitolul 2. Modificări biochimice in schizofrenie

- 2.1 Teorii biochimice timpurii
- 2.2 Modificări la nivelul sistemului dopaminergic
- 2.3 Modificări la nivelul sistemului glutamatergic
- 2.4. Modificări la nivelul sistemului GABA-ergic
- 2.5 Modificări la nivelul sistemului serotonergic
- 2.6. Schizofrenia și stresul oxidativ
- 2.7 Alte modificări biochimice în schizofrenie
- 2.8. Tratatamentul farmacologic al schizofreniei

Capitolul 3. Stresul oxidativ

- 3.1 Considerații generale
- 3.2 Specii reactive de oxigen
- 3.3 Efectele nocive ale stresului oxidativ
- 3.4 Mecanismele defensive antioxidante
 - 3.4.1 Principalele enzime antioxidante
 - 3.4.2. Principalii antioxidanți neenzimatici

PARTEA II. CONTRIBUȚII PERSONALE

Capitolul 4. Introducere

Capitolul 5. Material si Metode

Capitolul 6. Rezultate si discuții

- 6.1. Stresul oxidativ si apărarea antioxidanta in schizofrenie
- 6.2. Metabolismul amoniacului in schizofrenie
- 6.3. Profilul lipidic si afectarea hepatica in schizofrenie
- 6.4. Alți markeri biochimici sanguini la pacienții cu schizofrenie
- 6.5. Evaluarea unor electroliți sanguini

(Na, K, Ca, Ca ionizat, Mg, Fe, PO_4^{3-}) în schizofrenie

6.6. Corelații între markerii biochimici decelați

la pacienții diagnosticați cu schizofrenie

Capitolul 7. Concluzii

Bibliografie selectivă

Lucrări științifice publicate în cursul stagiului de doctorat

A. Lucrări științifice publicate în reviste recunoscute C.N.C.S.I.S.

B. Lucrări prezentate la manifestări științifice

internaționale și publicate sub formă de rezumat

Participări la congrese științifice internaționale

Participări în calitate de membru în contracte de cercetare

OBIECTIVELE SI SCOPUL LUCRĂRII

Datele existente în literatura de specialitate evidențiază faptul că patologia complexă a schizofreniei este o povară foarte presantă pentru individ, familie și societate, combaterea acesteia constituind un obiectiv major de sănătate publică. Schizofrenia este o boală mentală cu etiologie complexă, caracterizată de profunde alterări ale totalității funcțiilor psihice, de diminuarea capacității de testare a realității și de influențarea profund negativă a inserției sociale a individului.

Schizofrenia este o tulburare psihiatrică majoră care afectează nucleul personalității, cauzând probleme severe în ce privește percepția, cogniția, afectivitatea și comportamentul social. Cu toate că schizofrenia este de obicei considerată a fi o tulburare mentală de ordin funcțional, ea nu are un caracter exclusiv psihogen ci este puternic asociată cu anomalii de ordin neurochimic și neuroanatomic. Există de asemenea dovezi în direcția unei determinări de ordin genetic a tulburării.

Schizofrenia este o tulburare mentală severă cu debut de obicei în cursul adolescenței sau tinereții. Ea reprezintă un sindrom psihotic cronic, care determină apariția unor perturbări fluctuante sau relativ stabile ale comportamentului, gândirii și percepției. Simptomele caracteristice ale schizofreniei include simptome pozitive (idei delirante, halucinații, vorbire dezorganizată, comportament dezorganizat sau catatonie) și simptome negative (aplatizare afectivă, alogie, avoliție, retragere socială).

Obiectivul principal al acestei teme de cercetare a fost determinarea unor parametri biochimici cu potențial de a conduce la stabilirea unor noi relații între substratul neurochimic și apariția, respectiv, severitatea simptomelor schizofreniei, relații a căror cunoaștere să susțină și să contribuie la atingerea principalelor obiective ale strategiei terapeutice în tratamentul schizofreniei reprezentate de:

- Ameliorarea simptomatologiei.
- Restabilirea pacientului din punctul de vedere al funcționării sociale, vocaționale, interpersonale.
- Prevenirea suicidului.

Obiectivele concrete propuse au fost subordonate acestui obiectiv principal și vor contribui la lărgirea bazei de date actuale privind dezechilibrele biochimice cauzate de schizofrenie.

Astfel, cercetările noastre s-au axat pe 6 obiective majore, și anume:

- 1) Determinarea titrului unor biomolecule enzimatice (**G-SH, GR, TAS, SOD, GSH-Px**), și neenzimatice (**bilirubina, acidul uric, albumina serică**), implicate în stresul oxidativ pornind – pe de-o parte – de la ideea că stresul duce și la creșterea activității radicalilor liberi care provoacă atrofierea sau moartea celulelor cerebrale cu apariția unor tulburări cognitive și modificări mnemonice și – pe de altă parte – de la ideea că unele dintre aceste biomolecule sunt implicate în metabolismul neurotransmițătorilor.
- 2) Determinarea nivelurilor unor biomolecule implicate în metabolismul amoniacului. NH_3 este toxic pentru organism și mai ales pentru sistemul nervos central. În consecință, organismul beneficiază de anumite posibilități biochimice prin care se produce detoxifierea de amoniac:
 - eliminarea NH_3 pe cale renală sub forma unui compus netoxic, respectiv uree,
 - captarea NH_3 de către acidul glutamic cu formarea de glutamină care este reținută în organism și folosită în alte procese metabolice,
 - formarea creatinei, creatinfosfatului și creatininei,
 - formarea NH_4Cl .În studiul nostru am determinat valorile **ureei, creatinei, creatininei, indicelui creatinic și a creatinfosfokinazei**
- 3) Determinarea unor parametri biochimici ai metabolismului lipidic – **lipide totale serice, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triacilgliceroli (TAG), AST, ALT, LDH, GGT** – în vederea stabilirii unor posibile relații între modificările cantitative ale acestor parametri și unele dintre simptomele schizofreniei.
- 4) Determinarea altor parametri sanguini: **glicemie, proteine totale**, markeri biochimici care ar putea fi influențați de schizofrenie.

- 5) Determinarea concentrațiilor unor **electroliti: sodiu, potasiu, calciu, magneziu, fier, fosfat, calciu ionic**, știut fiind faptul că deficitul lor explică o serie de semne și simptome ale bolilor neuropsihice și că unele medicamente de uz psihiatric influențează concentrațiile acestor elemente.
- 6) **Determinarea unor corelații între markerii biochimici decelați la pacienții diagnosticați cu schizofrenie** care ar putea determina consemnarea unor aprecieri, comentarii și concluzii referitoare la modificările unor markeri biochimici sanguini la pacienții diagnosticați cu schizofrenie.

MATERIAL ȘI METODE

Pentru determinările biochimice au fost utilizate în principal analizoarele automate Beckman Coulter Synchron. Determinările markerilor biochimici sanguini pe aceste analizoare automate s-au efectuat în cadrul laboratorului clinic al Spitalului Militar de Urgență Constanța, respectând protocoalele de lucru furnizate de către firma producătoare de aparatură și reactivi.

Însă, glutationalul redus și total, creatina și creatinina, au fost determinate în cazul unora dintre cercetările incluse în această lucrare și în laboratorul de biochimie al Facultății de Medicină, Universitatea „Ovidius” Constanța, după metodele descrise de către Roșoiu N. și Șerban, 2002; Roșoiu N. și col., 2005; Roșoiu N., 2010.

Pacienții diagnosticați cu schizofrenie în număr de 79, împărțiți în loturi, cu medicație și fără medicație, au fost selectați de la Clinica de Psihiatrie de la „Palazu Mare” a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța în colaborare cu personalul medical de specialitate.

Pentru prelucrarea statistică a datelor rezultate în urma determinărilor biochimice ale markerilor analizați, am folosit programele informatice SPSS 17.0 și SPSS 19.0.

Dintre testele statistice pe care aceste programe informatice ne-au permis să le utilizăm, am folosit următoarele:

1. Pentru studierea formei distribuției scorurilor (care în mod ideal din punct de vedere statistic ar trebui să fie simetrică și cu forma **normală** de „clopot”-„curba lui Gauss”) am utilizat testele statistice ale normalității distribuției **Kolmogorov-Smirnov** și **Shapiro-Wilk**.

2. Pentru studierea egalității/inegalității (omogenității-neomogenității) varianțelor în cazul utilizării mai multor eșantioane în cadrul aceluiași studiu – condiție preliminară în vederea aplicării ulterioare a altor teste statistice – am utilizat **testul Levene**.

3. Pentru determinarea existenței/inexistenței unei diferențe semnificative din punct de vedere statistic între media rezultatelor obținute în cazul eșantionului de participanți analizat și media valorilor normale stabilite în practica clinică am folosit **testul T (testul Student) pentru un eșantion - One-sample T-test**. -aplicarea acestui test parametric are drept condiție preliminară existența unei distribuții normale a scorurilor obținute pentru eșantionul analizat; în cazul existenței unei distribuții diferite de cea normală am utilizat ca alternativă **testul neparametric Wilcoxon Signed Rank Test** ce compară mediana scorurilor obținute cu mediana scorurilor normale.

4. Pentru măsurarea mărimii efectului statistic în cazul cercetărilor în cadrul cărora am utilizat un singur eșantion de subiecți am calculat **coeficientul d al lui Cohen** ca raport între diferența mediilor (cea a grupului analizat și cea normală din punct de vedere clinic) și abaterea standard obținută. Valorile considerate în acest caz să aibă semnificație de „praguri” pentru efectele statistice de mărime mică, medie și, respectiv, mare sunt 0.2, 0.5 și 0.8.

5. Pentru determinarea existenței/inexistenței unei diferențe semnificative din punct de vedere statistic(dacă mediile sunt diferite în mod semnificativ între ele) în cazul rezultatelor obținute în cazul a trei eșantioane - cu satisfacerea condițiilor preliminare a existenței unei distribuții normale a scorurilor în cele trei cazuri și a omogenității varianțelor – am utilizat testul parametric One-way ANOVA.

- ulterior aplicării testului ANOVA am aplicat testul post-hoc Tukey pentru efectuarea tuturor comparațiilor posibile între mediile celor trei eșantioane luate câte două sub forma tuturor perechilor posibile;

- în cazul neîndeplinirii condițiilor preliminare menționate mai sus am utilizat ca alternativă neparametrică la testul ANOVA testul Kruskal-Wallis.

6. Pentru măsurarea mărimii efectului statistic în cazul aplicării anterioare a testului ANOVA pentru trei eșantioane am calculat valoarea coeficientului η^2 ca raport între suma pătratelor variațiilor intergrupale și suma pătratelor variațiilor totale. Am utilizat ca valori de referință/valori prag pentru existența unor efecte statistice de mărime mică, medie și respectiv mare valorile 0.001, 0.059 și respectiv 0.138.

7. Pentru determinarea corelațiilor existente între diferiții markeri studiați am utilizat calcularea prin intermediul programului SPSS a coeficientului de corelație al rangurilor Spearman (Spearman rho), care prezintă ca avantaje faptul că este o probă statistică neparametrică (nu necesită prezența distribuției normale a scorurilor în cazul eșantioanelor analizate) și este mai puțin afectată de prezența unor scoruri care deviază puternic față de restul scorurilor din cadrul aceluiși eșantion comparativ cu alte probe similare (ex. calcularea coeficientului Pearson).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

1. Stresul oxidativ si apărarea antioxidantă în schizofrenie

a) În cadrul unei prime cercetări, am investigat valorile glutationului redus (G-SH) în cazul unui grup de 12 bolnavi de schizofrenie de sex masculin cu vârste cuprinse între 20 și 55 de ani care au primit în timp medicație antipsihotică.^[9]

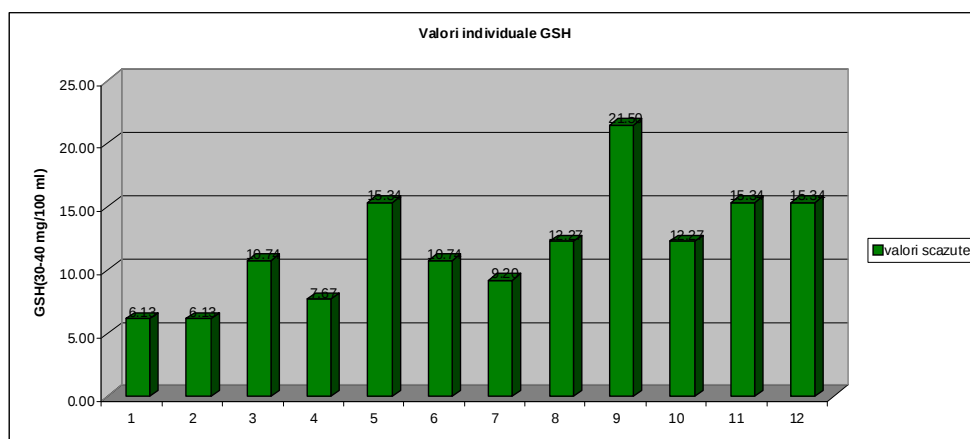


Fig. 1 – Valori individuale obținute pentru GSH

Rezultate statistice GSH: media 11.8892(mg/100 ml), abaterea standard 4.49639, $p < 0.01$, $t = -17.805$, 11 grade de libertate, $d = 5.14 > 0.8$

valoarea normală clinic a mediei: 35 mg/100 ml.

b) În cadrul unei a doua cercetări consacrate acestui obiectiv am selectat trei eșantioane de subiecți: un grup de 15 de pacienți schizofrenici ce au primit medicație, un grup de 15 de pacienți schizofrenici ce nu au primit medicație și un grup de control constituit tot din 15 subiecți. Cele două grupuri de pacienți au fost compuse din bărbați și femei cu vârste cuprinse între 22 și 55 de ani. Parametrul biochimic selectat și în acest caz pentru investigarea acțiunii stresului oxidativ a fost glutationul redus (G-SH).

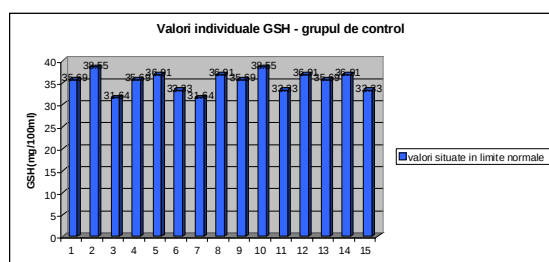


Fig. 2 – Valori individuale GSH grup control

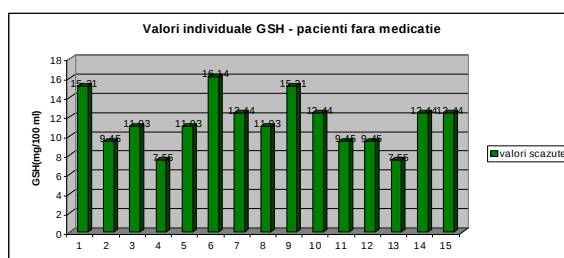


Fig. 3 – Valori individuale GSH pacienți fără medicație

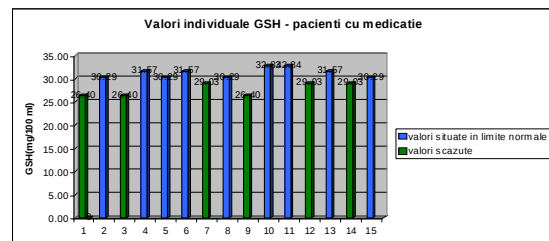


Fig. 4 – Valori individuale GSH pacienți cu medicație

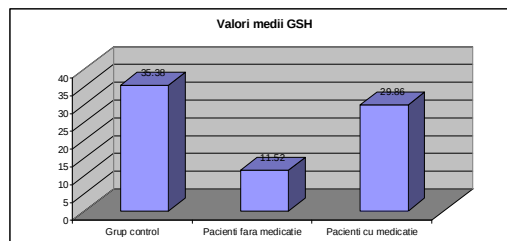


Fig. 5 – Valori medii GSH

În urma aplicării testelor One-Way ANOVA și a testului post-hoc Tukey a rezultat faptul că există diferențe semnificative de ordin statistic între rezultatele obținute pentru cele trei grupe și pentru fiecare pereche formată de grupurile utilizate ($p < 0.01$)

$$\eta^2=0.95>0.138$$

Rezultate statistice GSH: medie grup control 35.38(mg/100 ml), abaterea standard 2.24; medie pacienți fără medicație 11.52(mg/100 ml), abaterea standard 2.63;

medie pacienți cu medicație 29.86(mg/100 ml), abaterea standard 2.16.

c) Am ales pentru următoarea cercetare un grup de 16 pacienți schizofrenici de sex masculin cu vârste cuprinse între 27 și 56 ani care au beneficiat de medicație antipsihotică specifică fiind tratați în cadrul Clinicii de Psihiatrie de la Palazu Mare a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța. În ce privește subiectul acestui subcapitol, în cadrul experimentului respectiv au fost investigate valorile la nivel sanguin ale glutatationului redus (G-SH), glutatation reductazei (GR) și statusului antioxidant total (TAS). Probele de sânge au fost analizate utilizându-se analizorul automat biochimic Beckman Coulter Synchron CX7.

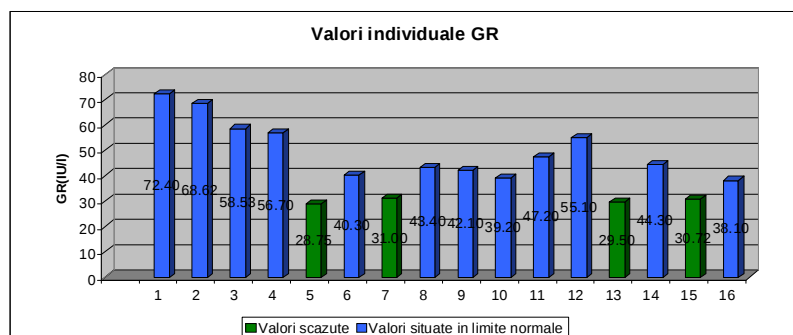


Fig. 6 – Valori individuale GR

Rezultate statistice GR: Media 45.37(IU/l), abaterea standard 13.547, $p<0.05$, $t=-2.253$ cu 15 grade de libertate, $d=0.56>0.5$

media normală clinic - 53 IU/l

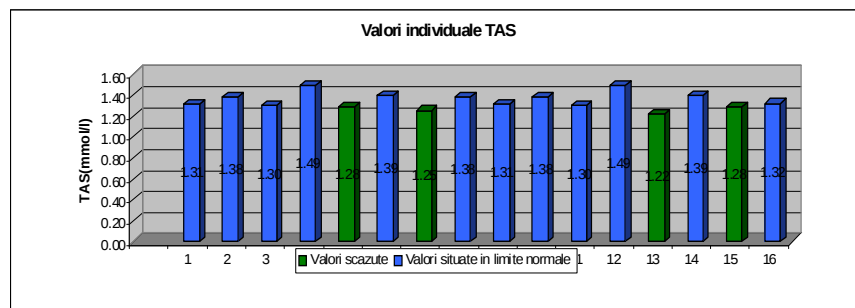


Fig. 7 – Valori individuale TAS

Rezultate statistice TAS: Media 1.3419(mmol/l), abaterea standard 0.07739, $p<0.01$, $t=-10.24$, 15 grade de libertate $d=2.56>0.8$

media normală clinic - 1.54 mmol/l

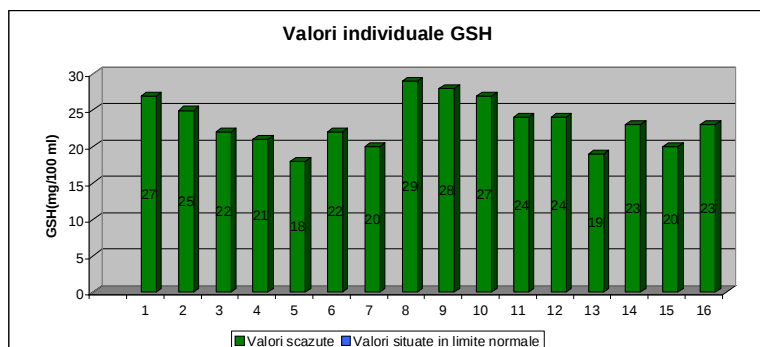


Fig. 8 – Valori individuale GSH

Rezultate statistice GSH: media 23.25(mg/100 ml), abaterea standard 3.296, $p < 0.01$, $t = -14.258$, 15 grade de libertate, $d = 3.56 > 0.8$

media normală clinic - 35 mg/100 ml

d) A patra cercetare în cadrul căreia a fost determinată influența stresului oxidativ a fost derulată cu participarea unui grup de subiecți ce a inclus 5 bărbați și 3 femei cu vârste cuprinse între 40 și 68 ani, toți cu medicație. Au fost aleși în acest caz ca parametri studiați statusul antioxidant total (TAS), acidul uric, albumina (ALB), bilirubina totală, bilirubina directă și bilirubina indirectă.

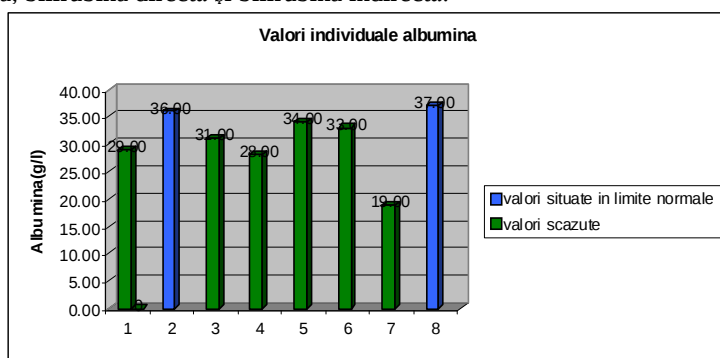


Fig. 9 – Valori individuale albumina

Rezultate statistice Albumina: Media 30.88(g/l), abaterea standard 5.743, $p < 0.01$, $t = -5.725$, 7 grade de libertate, $d = 2.02 > 0.8$

media normală clinic - 42.5 g/l

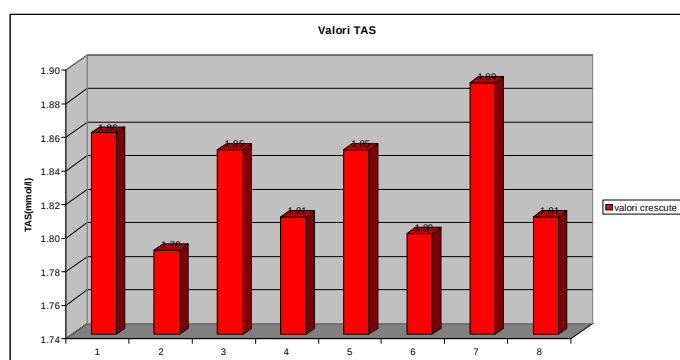


Fig. 10 – Valori individuale TAS

Rezultate statistice TAS: Media 1.8325(mmol/l), abaterea standard 0.03495, $p < 0.01$, $t = 23.672$, 7 grade de libertate, $d = 8.37 > 0.8$

media normală clinic - 1.54 mmol/l

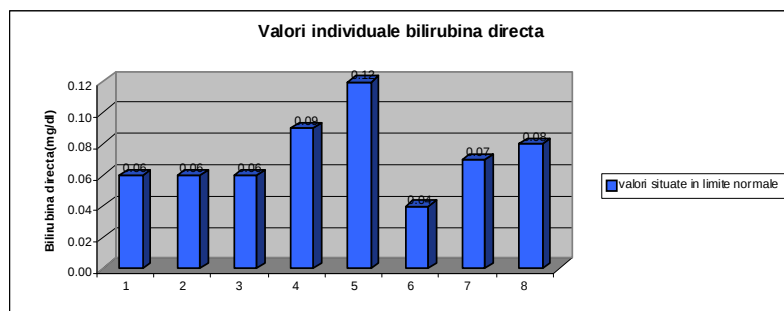


Fig. 11 – Valori individuale bilirubină directă

Rezultate statistice bilirubina directa: Media 0.0725(mg/dl), abaterea standard 0.02435, $p < 0.05$, $t = -3.194$, 7 grade de libertate, $d = 1.13 > 0.8$

media normală clinic - 0.1 mg/dl

e) În cadrul acestei cercetări am investigat posibila existență a unor modificări la nivelul a două enzime cu rol extrem de important în cadrul mecanismelor defensive antioxidante și anume glutatation peroxidaza și superoxid dismutaza. În acest scop am selectat pentru investigarea nivelului GSH-Px un eșantion de 11 pacienți, 7 femei și 4 bărbați cu vârste cuprinse între 28 și 72 de ani, iar pentru investigarea nivelului SOD un eșantion de 9 pacienți, 5 femei și 4 bărbați cu vârste cuprinse între 21 și 72 de ani. Șapte pacienți, 4 femei și 3 bărbați, au făcut parte din ambele eșantioane de subiecți și în cazul acestora am putut cerceta și existența unor posibile corelații între valorile celor doi markeri biochimici. Pacienții din ambele eșantioane au beneficiat de medicație specifică înaintea efectuării analizelor incluse în această cercetare.

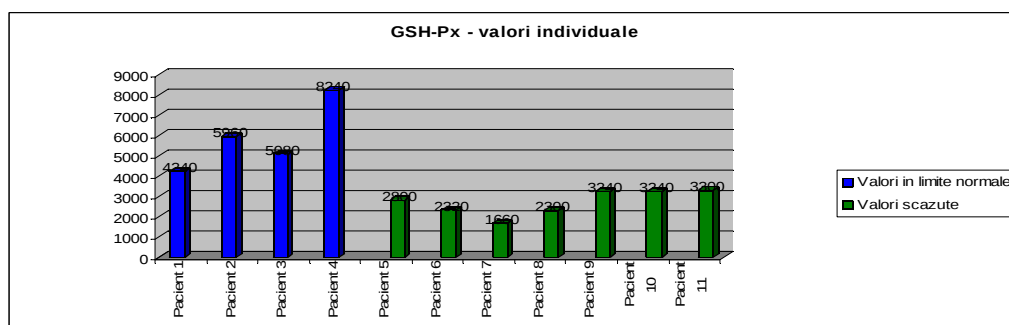


Figura 12. Valorile individuale ale GSH-Px la pacienții diagnosticați cu schizofrenie

Rezultate statistice GSH-Px: Media 3852.73(U/l), abaterea standard, , 1925.63, $p < 0.001$, $t = -6.327$, 10 grade de libertate, $d = 1.91$.

Valoarea medie normală clinic: 7526 U/l.

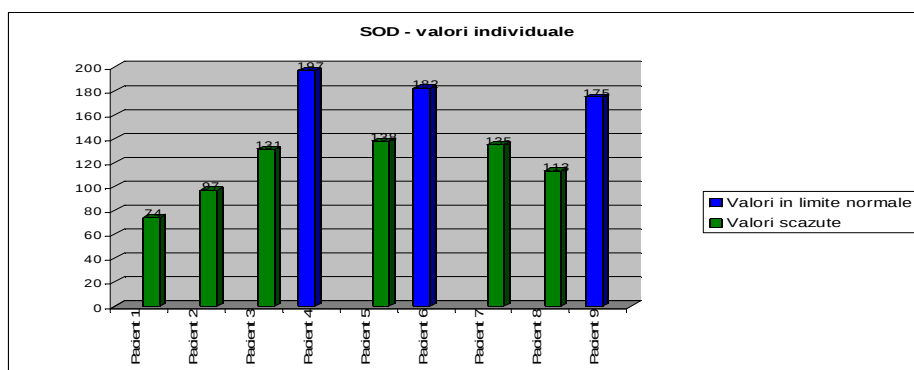


Figura 13. Valorile individuale ale SOD la pacienții diagnosticați cu schizofrenie

Rezultate statistice SOD: Media 138(U/l), abaterea standard 40.691, $p = 0.002$, $t = -4.718$, 8 grade de libertate, $d = 1.57$

Valoarea medie normală clinic: 202 U/l.

2. Metabolismul amoniacului in schizofrenie

a) În cadrul unei prime cercetări, am investigat valorile creatinei, creatininei și indexului creatinic în cazul unui grup de 12 bolnavi de schizofrenie de sex masculin cu vârste cuprinse între 20 și 55 de ani care au beneficiat de medicație antipsihotică.

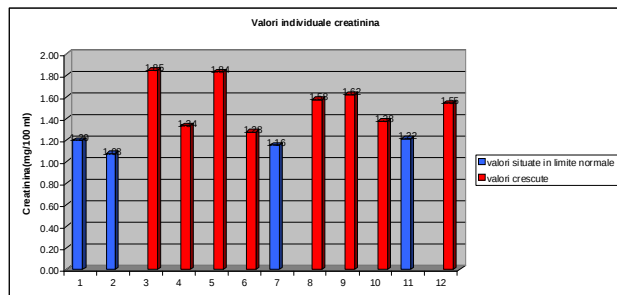


Fig. 14 – Valori individuale creatinina

Rezultate statistice creatinina: Media 1.4212(mg/100 ml), abaterea standard 0.26054, $p < 0.01$, $t = 7.595$, 11 grade de libertate, $d = 2.19 > 0.8$

media normală clinic 0.85 mg/100 ml

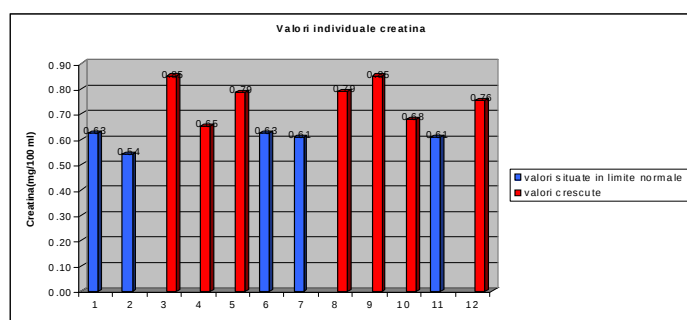


Fig. 15 – Valori individuale creatină

Rezultate statistice creatina: Media 0.6975(mg/100 ml), abaterea standard 0.10411, $p < 0.01$, $t = 9.899$, 11 grade de libertate, $d = 2.86 > 0.8$

media normală clinic 0.4 mg/100 ml

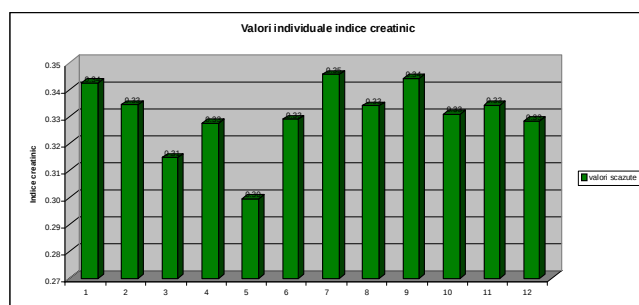


Fig. 16 – Valori individuale indice creatinic

Rezultate statistice indice creatinic: Media 0.3304, abaterea standard 0.01285, $p < 0.01$, $t = -45.734$, 11 grade de libertate, $d = 13.2 > 0.8$

media normală clinic: 0.5

b) În cadrul unei a doua cercetări consacrate acestui obiectiv am selectat trei eșantioane de subiecți: un grup de 15 de pacienți schizofrenici ce au primit medicație, un grup de 15 de pacienți schizofrenici ce nu au primit medicație și un grup de control constituit tot din 15 subiecți. Cele două grupuri de pacienți au fost compuse din bărbați și femei

cu vârste cuprinse între 22 și 55 de ani. Parametrul biochimic selectat în acest caz pentru investigarea acțiunii metabolismului amoniacului a fost indicele creatininic(Ic).

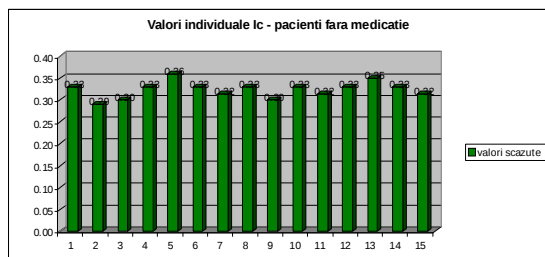


Fig. 17 – Valori individuale Ic pacienți fără medicație

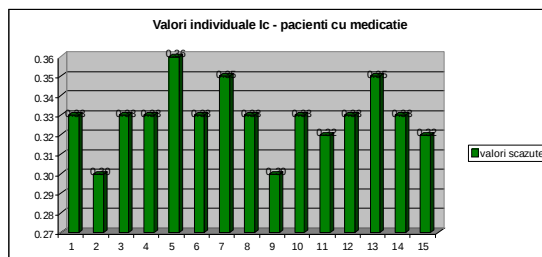


Fig. 18 – Valori individuale Ic pacienți cu medicație

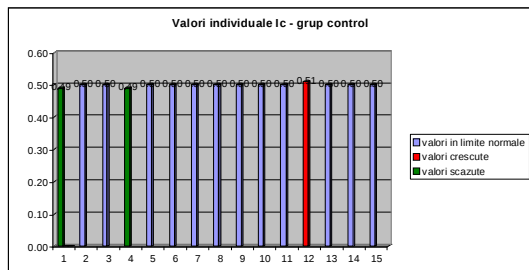


Fig. 19 – Valori individuale Ic grup control

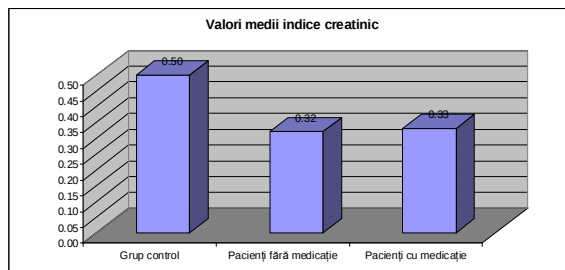


Fig. 20 – Valori medii Ic

A fost ales în acest caz testul neparametric Kruskal-Wallis ca alternativă pentru testul ANOVA. A rezultat existența unei diferențe semnificative între rezultatele celor trei grupuri - ($H(2)=31.487$, $p<0.01$) cu un rang mediu de 38 pentru grupul de control, unul de 14.1 pentru grupul de pacienți fara medicație și unul de 16.9 pentru pacienții cu medicație.

Rezultate statistice indice creatininic: media grupului de control 0.5, abaterea standard 0.005; media pacienți fără medicație 0.3237 abaterea standard 0.018; media pacienți cu medicație 0.3293, abaterea standard 0.016.

c)Am ales pentru următoarea cercetare un grup de 16 pacienți schizofrenici de sex masculin cu vârste cuprinse între 27 și 56 de ani care au beneficiat de medicație antipsihotică specifică fiind tratați în cadrul Clinicii de Psihiatrie de la Palazu Mare a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța. În ce privește obiectivul abordat aici, în cadrul experimentului respectiv au fost investigate valorile la nivel sanguin ale creatinei, creatininei, indicelui creatininic și creatinfosfokinazei.

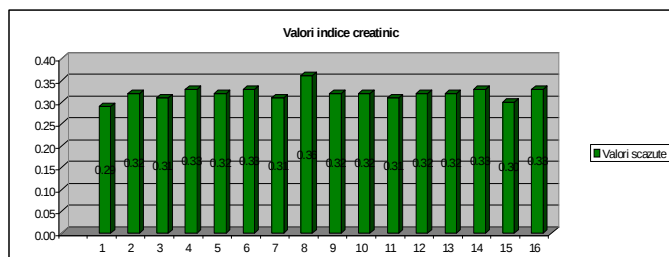


Fig. 21 – Valori individuale Ic

Rezultate statistice indice creatininic: Media 0.32, abaterea standard 0.01549, $p<0.01$, $t=-46.476$, 15 grade de libertate, $d=11.62>0.8$

media normală clinic – 0.5

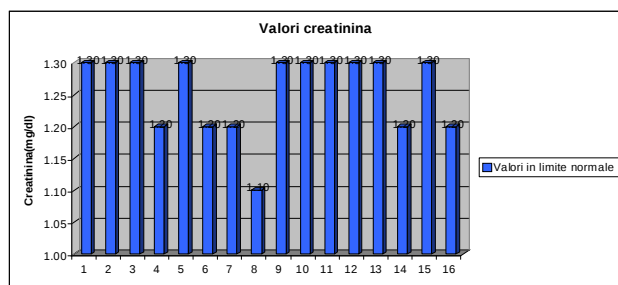


Fig. 22 – Valori individuale creatinina

Rezultate statistice creatinina: Media 1.256(95 mg/dl), abaterea standard 0.629, $p < 0.05$ (One Sample Wilcoxon Signed Rank Test)

media normală 0.95 mg/dl

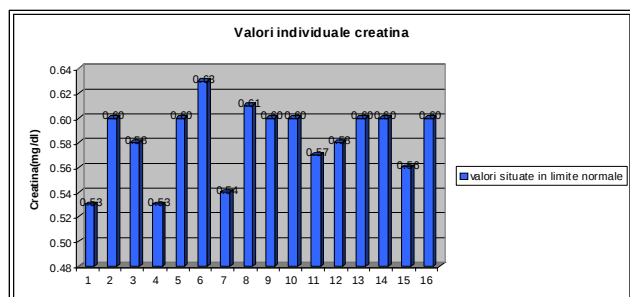


Fig. 23 – Valori individuale creatină

Rezultate statistice creatina: Media 0.5831(mg/dl), abaterea standard 0.0296, $p < 0.05$ (One Sample Wilcoxon Signed Rank Test)

media normală 0.42 mg/dl

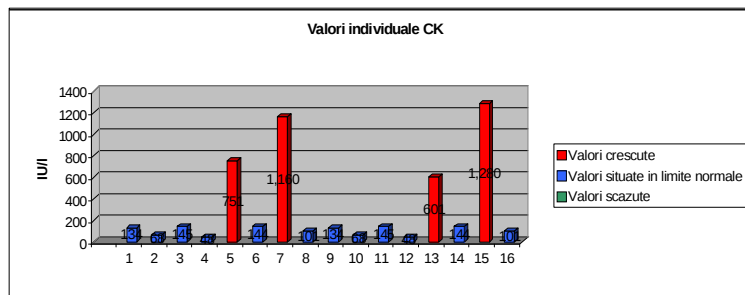


Fig. 24 – Valori individuale creatinfosfokinază

Rezultate statistice creatinfosfokinaza: Media 317 IU/l, abaterea standard 404.563, $p > 0.05$. În acest caz particular datele statistice au fost influențate puternic de existența a patru cazuri individuale caracterizate de un nivel foarte crescut al creatinfosfokinazei, posibil indicator al unei reacții adverse la medicația antipsihotică.^{[2][14]}

d) A patra cercetare în cadrul căreia a fost determinată influența metabolismului amoniacului a fost derulată cu participarea unui grup de subiecți ce a inclus 5 bărbați și 3 femei cu vârste cuprinse între 40 și 68 ani, toți cu medicație. Au fost aleși în acest caz ca parametri studiați creatinfosfokinaza, creatinina și ureea.

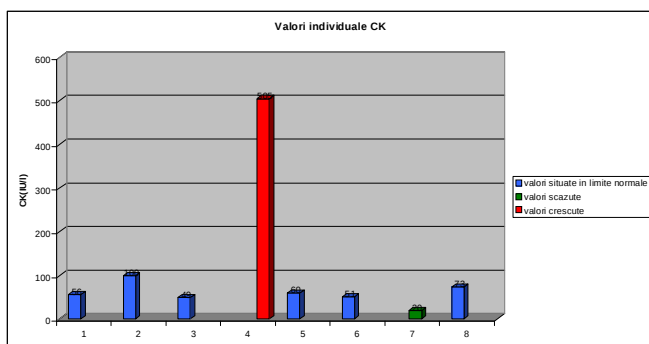


Fig. 25 - Valori individuale creatinfosfokinază

Rezultate statistice creatinfosfokinaza: Media 114.25 IU/l, abaterea standard 159.493, $p > 0.05$. (nu a fost observată în acest caz din păcate o diferență semnificativă din punct de vedere statistic față de valoarea medie normală). Și în acest caz particular datele statistice au fost influențate puternic (abaterea standard mai mare decât media) de existența unui caz individual caracterizat de un nivel foarte crescut al creatinfosfokinazei, posibil indicator al unei reacții adverse la medicația antipsihotică.

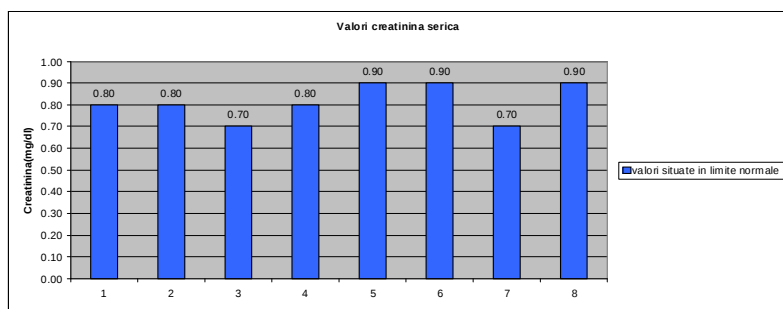


Fig. 26 – Valori individuale creatinină

Rezultate statistice creatinina: Media 0.8125(mg/dl), abaterea standard 0.08345, $p < 0.01$, $t = -4.66$, 7 grade de libertate, $d = 1.65 > 0.8$

media normală 0.95 mg/dl

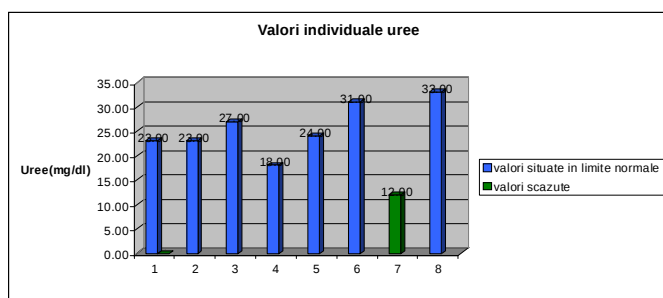


Fig. 27 – Valori individuale uree

Rezultate statistice uree: Media 23.8750(mg/dl), abaterea standard 6.77047, $p < 0.01$, $t = -3.603$, 7 grade de libertate, $d = 1.27 > 0.8$

media normală clinic - 32.5 mg/dl

3. Profilul lipidic si afectarea hepatica in schizofrenie

a) Prima cercetare ce a avut ca obiectiv și determinarea valorilor markerilor activității hepatice a fost efectuată cu participarea unui grup de 16 pacienți bolnavi de schizofrenie de sex masculin cu vârste cuprinse între 27 și 56 ani care au beneficiat de medicație antipsihotică specifică fiind tratați în cadrul Clinicii de Psihiatrie de la Palazu Mare a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța. În ce privește obiectivul abordat aici, în cadrul experimentului respectiv au fost investigate valorile la nivel sanguin ale aspartat transaminazei (AST), alanin transaminazei (ALT), lactat dehidrogenazei (LDH) și gama glutamil transpeptidazei (GGT). Probele de sânge au fost analizate utilizându-se analizorul automat biochimic Beckman Coulter Synchron CX7.

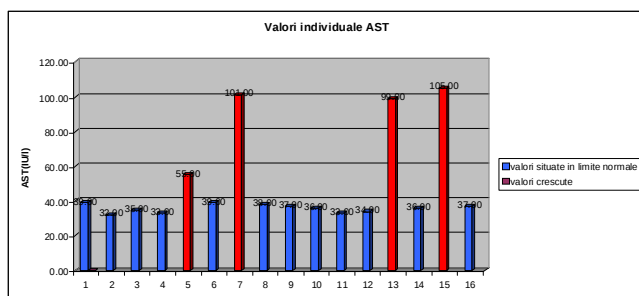


Fig. 28 – Valori individuale AST

Rezultate statistice AST: Media 49.31(IU/l), abaterea standard 26.512, $p < 0.01$ (Wilcoxon Signed Rank Test), $d = 0.97 > 0.8$

media normală clinic 23.5 IU/l

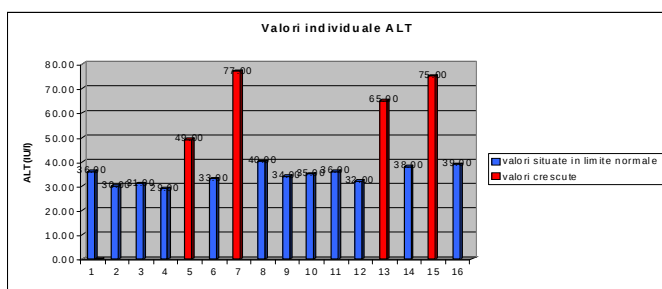


Fig. 29 – Valori individuale ALT

Rezultate statistice ALT: Media 42.44(IU/l), abaterea standard 15.744, $p < 0.01$ (Wilcoxon Signed Rank Test), $d = 1.27 > 0.8$

media normală clinic - 22.5 IU/l

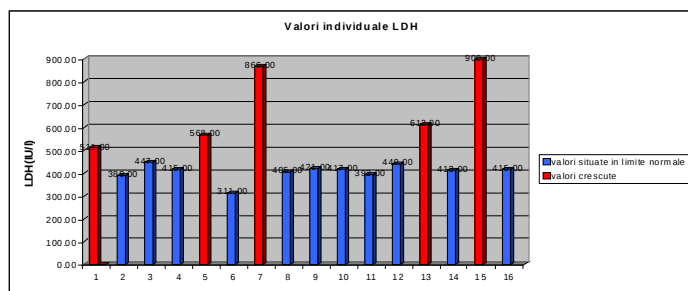


Fig. 30 – Valori individuale LDH

Rezultate statistice LDH: Media 495.13(IU/l), abaterea standard 167.562, $p < 0.01$ (Wilcoxon Signed Rank Test), $d = 0.67 > 0.5$;

media normală 383 IU/l

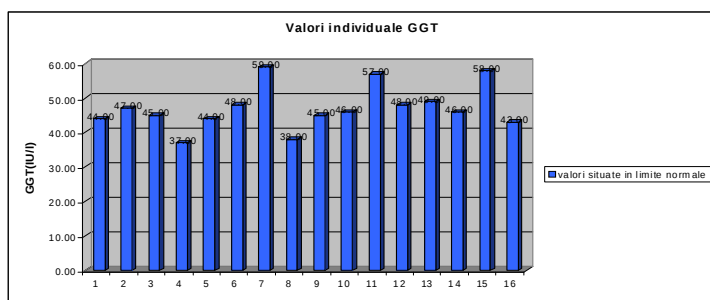


Fig. 31 – Valori individuale GGT

Rezultate statistice GGT: Media 47.13(IU/l), abaterea standard 6.302, $p < 0.01$, $t = 7.378$, 15 grade de libertate, $d = 1.85 > 0.8$;

media normală 35.5 IU/l

Au fost de asemenea calculate valorile raportului De Ritis (AST/ALT) pentru pacienții participanți la studiu. Doi pacienți au prezentat valori crescute ale acestui raport.

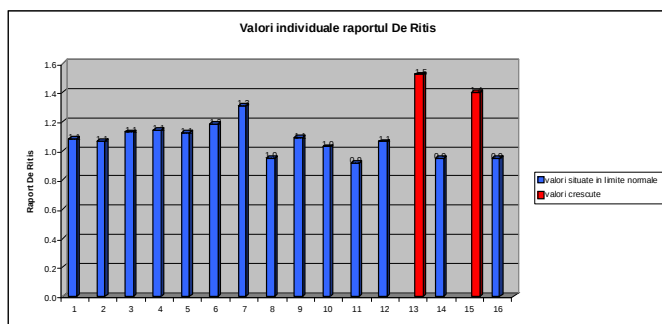


Fig. 32 – Valori individuale ale raportului De Ritis

b) A doua cercetare în cadrul căreia au fost determinate gradul de afectare hepatică și în plus și profilul lipidic a fost derulată cu participarea unui grup de subiecți ce a inclus 5 bărbați și 3 femei cu vârste cuprinse între 40 și 68 ani, toți cu medicație. Au fost aleși în acest caz ca parametri studiați aspartat transaminaza (AST), alanin transaminaza (ALT), lactat dehidrogenaza (LDH), colesterolul total, trigliceridele, colesterolul HDL, colesterolul LDL și lipidele totale serice. ^[11]

În cazul colesterolului total, trigliceridelor, lipidelor totale și LDH nu au fost obținute diferențe semnificative din punct de vedere statistic față de valorile medii normale.

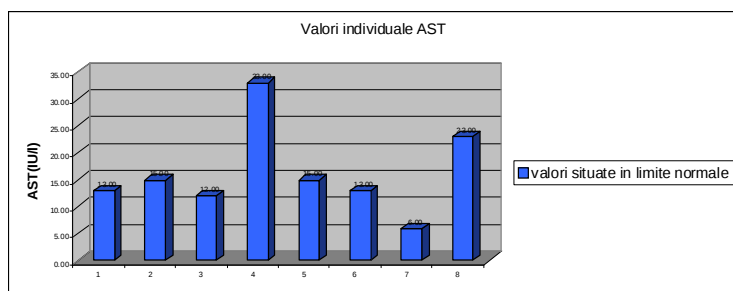


Fig. 33 – Valori individuale AST

Rezultate statistice AST: Media 16.25(IU/l), abaterea standard 8.22453, $p < 0.05$ (testul Wilcoxon), $d = 0.88 > 0.8$

media normală 23.5 IU/l.

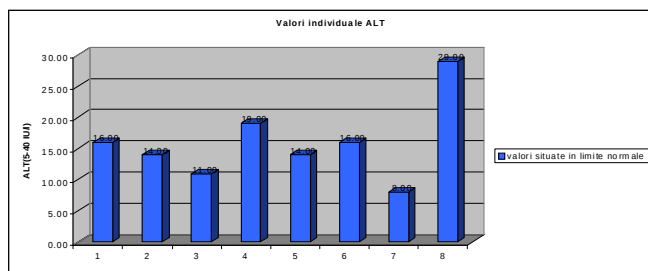


Fig. 34 – Valori individuale ALT

Rezultate statistice ALT: Media 15.8750(IU/l), abaterea standard 6.26641, $t=-2.99$, 7 grade de libertate, $p<0.05$, $d=1.06>0.8$

media normală 22.5 IU/l

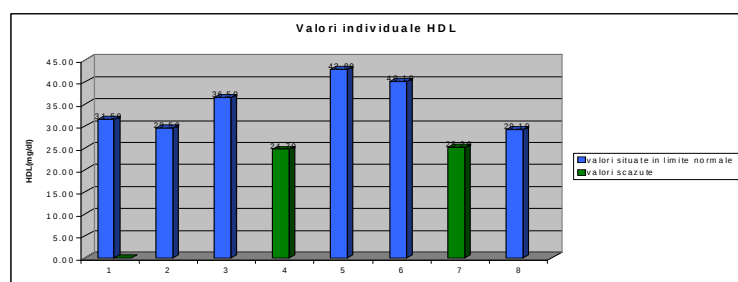


Fig. 35 – Valori individuale HDL

Rezultate statistice HDL: Media 32.4250(mg/dl), abaterea standard 6.71347, $p<0.01$, $t=-7.404$, 7 grade de libertate, $d=2.61>0.8$

media normală clinic: 50 mg/dl

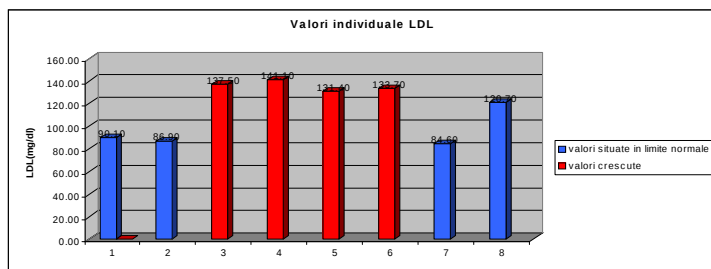


Fig. 36 – Valori individuale LDL

Rezultate statistice LDL: Media 115.75(mg/dl), abaterea standard 24.40105, $p<0.05$ (testul Wilcoxon), $d=1.75>0.8$

media normală clinic: 75 mg/dl

Au fost calculate de asemenea valorile raportului De Ritis(AST/ALT) pentru cei 8 pacienți fiind obținut un nivel mai ridicat decât cel normal în cazul unui pacient::

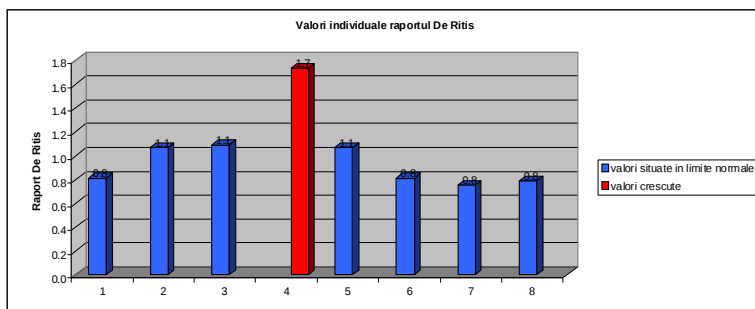


Fig. 37 – Valori individuale ale raportului De Ritis

4. Alți markeri biochimici sanguini la pacienții cu schizofrenie

Am considerat a fi utilă și determinarea glicemiei și a proteinelor totale, markeri biochimici care ar putea fi implicați în evoluția bolii.

a) În cadrul unei prime cercetări, am investigat valorile glicemiei în cazul unui grup de 12 bolnavi de schizofrenie de sex masculin cu vârste cuprinse între 20 și 55 de ani care au beneficiat de medicație.

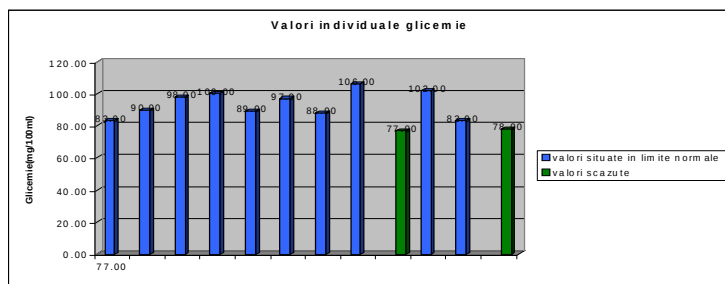


Fig. 38 – Valori individuale glicemie

Rezultate statistice glicemie: Media 90.9167(mg/100 ml), abaterea standard 9.62439, $p < 0.01$, $t = -3.269$, 11 grade, $d = 0.94 > 0.8$

media normală clinic: 100 mg/100 ml

b) În cadrul unei cercetări la care a participat un grup de subiecți ce a inclus 5 bărbați și 3 femei cu vârste cuprinse între 40 și 68 ani, printre parametrii biochimici investigați cu această ocazie s-a numărat și cel reprezentat de valoarea proteinelor totale serice.

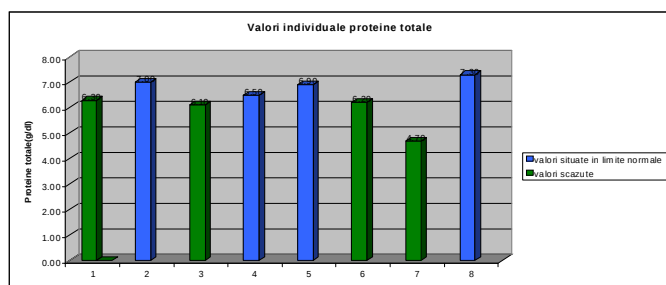


Fig. 39 – Valori individuale proteine totale

Rezultate statistice proteine totale: Media 6.3750(g/dl), abaterea standard 0.79776, $p < 0.05$, $t = -3.457$, 7 grade de libertate, $d = 1.22 > 0.8$

media normală clinic: 7.35 g/dl.

5. Evaluarea unor electroliți sanguini(Na, K, Ca, Ca ionizat, Mg, Fe, PO₄³⁻)

Am efectuat o evaluare a unor electroliți sanguini în cursul unei cercetări efectuate cu participarea unui grup de 8 pacienți schizofrenici, 5 bărbați și 3 femei cu vârste între 40-68 ani care au beneficiat de medicație antipsihotică specifică fiind tratați în cadrul Clinicii de Psihiatrie de la Palazu Mare a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța. Microelementele investigate cu această ocazie au fost sodiul seric, potasiul seric, calciul seric, calciul ionizat seric, magneziul seric, fierul seric (sideremia) și fosfatul seric (PO₄³⁻). Probele de sânge au fost analizate utilizându-se analizorul automat biochimic Beckman Coulter Synchron CX7. [12]

În cazul fosfatului seric nu au fost obținute rezultate semnificativ diferite față de valorile medii normale.

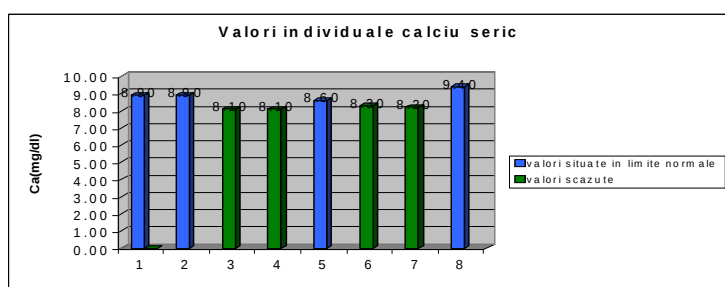


Fig. 40 – Valori individuale calciu seric

Rezultate statistice Calciu seric: Media 8.563(mg/dl), abaterea standard 0.4719, $p < 0.01$, $t = -5.320$, 7 grade de libertate, $d = 1.88 > 0.8$

media normală clinic - 9.45 mg/dl

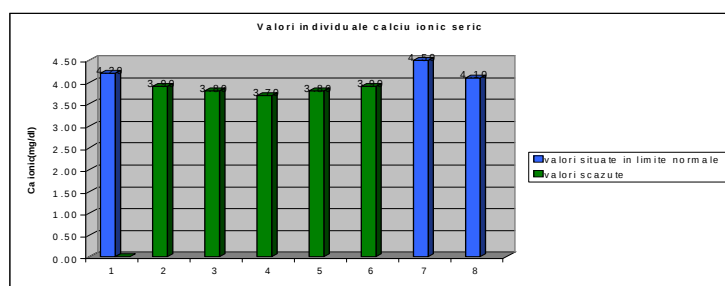


Fig. 41 – Valori individuale calciu ionic seric

Rezultate statistice Calciu ionic seric: Media 3.988(mg/dl), abaterea standard 0.2642, $p < 0.01$, $t = -6.556$, 7 grade de libertate, $d = 2.32 > 0.8$

media normală clinic - 4.6 mg/dl

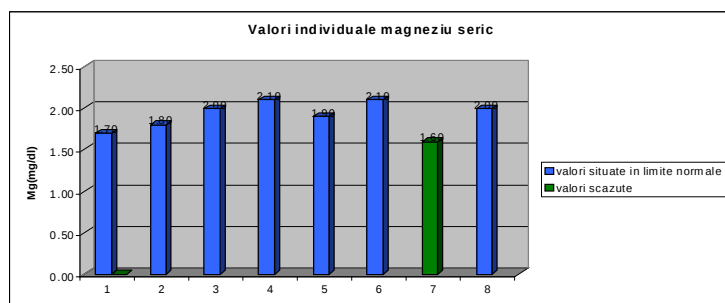


Fig. 42 – Valori individuale magneziu seric

Rezultate statistice Magneziu seric: Media 1.9(mg/dl), abaterea standard 0.1852, $p < 0.01$, $t = -5.346$, 7 grade de libertate, $d = 1.89 > 0.8$

media normală clinic - 2.25 mg/dl

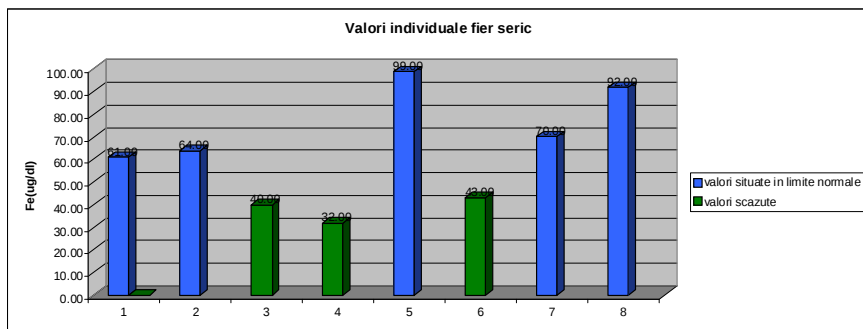


Fig. 43 – Valori individuale fier seric

Rezultate statistice Fier seric: Media 62.63(µg/dl), abaterea standard 24.142, $p < 0.01$, $t = -5.843$, 7 grade de libertate, $d = 2.07 > 0.8$

media normală clinic - 112.5 µg/dl

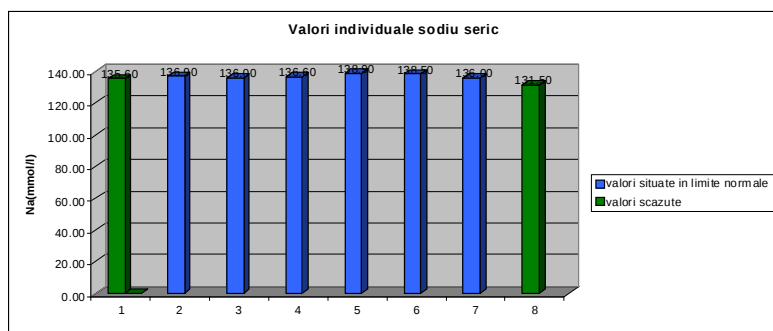


Fig. 44 – Valori individuale sodiu seric

Rezultate statistice Sodiu seric: Media 136.2(mmol/l), abaterea standard 2.2596, $p < 0.01$, $t = -5.320$, 7 grade de libertate, $d = 1.88 > 0.8$

media normală clinic - 140.5 mmol/l.

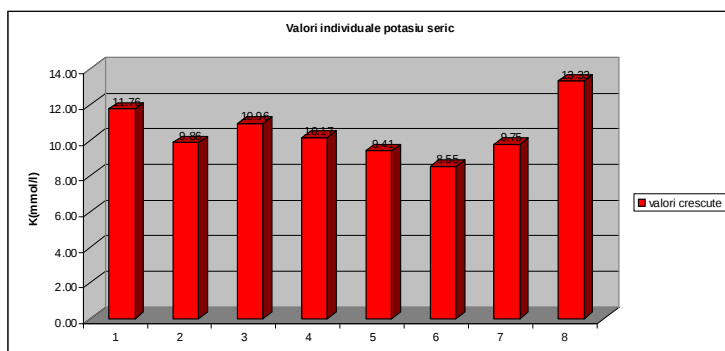


Fig. 45 – Valori individuale potasiu seric

Rezultate statistice Potasiu seric: Media 10.4737(mmol/l), abaterea standard 1.50590, $p < 0.01$, $t = 11.596$, 7 grade de libertate, $d = 4.1 > 0.8$

media normală clinic - 4.3 mmol/l.

6. Corelații între markerii biochimici decelați la pacienții diagnosticați cu schizofrenie

Pentru a determina existența unor posibile corelații între diverșii markeri abordați în cadrul acestui studiu separat în cadrul fiecărui obiectiv urmărit în parte, corelații care ar putea furniza informații utile, am ales ca probă statistică aplicată scorurilor obținute pentru grupurile analizate proba coeficientului de corelație al rangurilor Spearman (ρ), probă neparametrică ce a putut fi aplicată inclusiv în acele cazuri când pentru un anumit marker distribuția scorurilor obținute diferea cu mult față de distribuția normală sau când au existat și scoruri cu valori mult diferite față de majoritatea valorilor pentru același indicator la nivelul eșantionului.

a) În cadrul uneia dintre cercetările efectuate în vederea elaborării acestei lucrări am obținut participarea unui grup de 16 pacienți diagnosticați cu schizofrenie de sex masculin, cu vârste între 27 și 56 ani, care au beneficiat de medicație antipsihotică specifică fiind tratați în cadrul Clinicii de Psihiatrie de la Palazu Mare a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța. Am analizat cu această ocazie o serie mai largă de markeri biochimici ce vizau mecanismele defensive antioxidante ale organismului, metabolismul amoniacului și gradul de afectare a funcțiilor hepatice și am investigat existența unor posibile corelații între markerii ce aparțineau diferitelor categorii enumerate.

Un caz mai deosebit a fost cel al scorurilor obținute pentru creatinfosfokinaza (CK) și al corelațiilor pe care le-am obținut în cazul acestui marker cu alți doi markeri ce privesc mecanismele defensive antioxidante și anume statusul antioxidant total (TAS) și glutatiunul redus (G-SH). În aceste două cazuri am obținut valori ale coeficientului Spearman de -0.830 la $p < 0.01$ și respectiv -0.618 la $p < 0.05$. Aceste valori luate singure în considerare ar indica o corelație semnificativă negativă între creatinfosfokinaza de o parte și TAS și glutatiunul redus de cealaltă parte.

După întocmirea graficelor “norurilor de puncte” se poate vedea însă că în fiecare dintre aceste două cazuri în cadrul eșantionului sunt prezente practic două “populații” diferite, una dintre acestea fiind constituită din patru pacienți care au prezentat valori foarte mari ale creatinfosfokinazei și cealaltă din pacienți în cazul cărora valorile TAS și GSH diferă destul de mult fără ca valorile CK să se modifice foarte mult.

Am aplicat proba coeficientului de corelație al rangurilor Spearman în cazul TAS și indicelui creatinic. A rezultat o valoare a coeficientului Spearman de 0.622 la $p < 0.05$. În urma realizării graficului norului de puncte nu a mai fost vizibilă existența unor două populații foarte diferite în cadrul aceluiași eșantion ca în cazurile prezentate anterior ce au vizat creatinfosfokinaza, dar corelația obținută nu a rezultat a fi lineară.

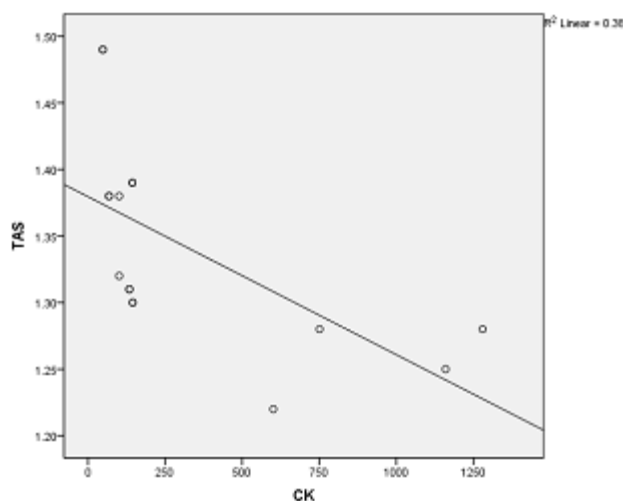


Fig. 46 – corelații CK-TAS

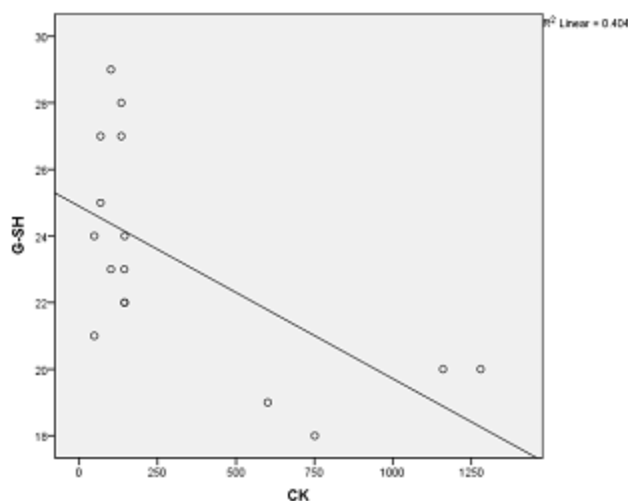


Fig. 47 – corelații CK - GSH

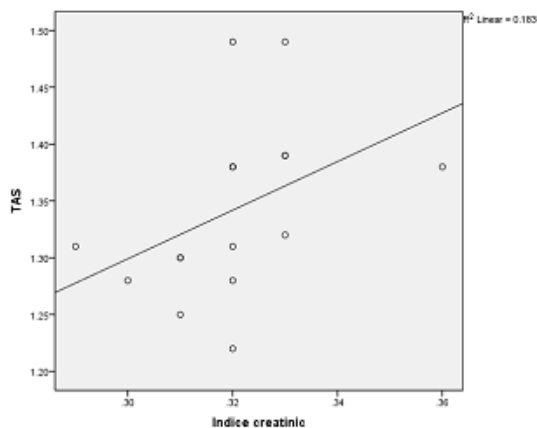


Fig. 48 – Corelații TAS- Ic

În cazul calculării coeficientului Spearman pentru indicele creatinic și LDH, lucru realizat în vederea investigării unor posibile corelații existente între metabolismul amoniacului și gradul de afectare hepatică în cazul pacienților bolnavi de schizofrenie investigați, a rezultat o valoare a coeficientului Spearman de -0.610 la $p < 0.05$ (ceea ce ar indica existența unei corelații inverse între nivelul LDH, eventualele creșteri ale acestuia, manifestate de regulă în cazurile de afectare hepatică, fiind asociate unor scăderi ale indicelui creatinic, indice care a avut o valoare scăzută în cazul tuturor pacienților investigați de noi). În urma realizării graficului norului de puncte a rezultat de asemenea că nu există o corelație clar lineară între cele două variabile.

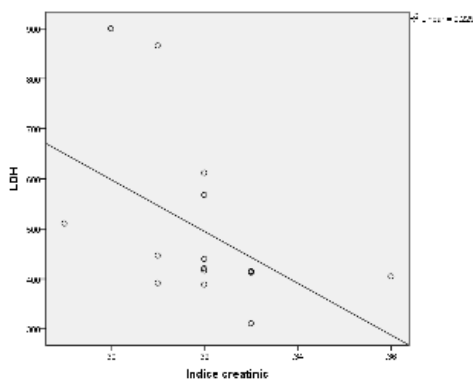


Fig. 49 – Corelații LDH-Ic

Din rezultatele prezentate mai sus putem concluziona că ar putea fi utilă o investigație ulterioară a existenței la bolnavii de schizofrenie a unor astfel de corelații între mecanismele defensive antioxidante și metabolismul amoniacului într-un caz și între metabolismul amoniacului și gradul potențial de afectare a activității hepatice în celalalt caz, în condițiile utilizării unor eșantioane de pacienți cu mult mai mari decât cel utilizat în cadrul cercetării menționate mai sus.

b) Pentru a investiga posibilitatea existenței unor legături încă necercetate între stresul oxidativ, metabolismul lipidic și cel proteic am determinat valorile unei game mai largi de compuși biochimici sanguini în cazul unui grup de 8 pacienți schizofrenici. Grupul de subiecți a inclus 5 bărbați și 3 femei cu vârste cuprinse între 40 și 68 ani.

Pentru început au fost observate corelații pozitive puternice existente între factori antioxidanți neenzimatici. Astfel, în cazul albuminei și bilirubinei indirecte a fost obținută o valoare a coeficientului Spearman de 0.932 la $p < 0.01$, iar în cazul acidului uric și bilirubinei totale un coeficient Spearman de 0.732 la $p < 0.05$. În urma realizării graficelor norilor de puncte nu a rezultat prezența unor corelații foarte lineare, dar care prezintă o tendință apropiată de linearitate. Astfel de corelații pozitive între markeri specifici aceluiași ansamblu mai larg de mecanisme defensive antioxidante ar putea avea o anumită relevanță privind starea generală a respectivului ansamblu de mecanisme și ar putea indica faptul că întregul sistem defensiv antioxidant este afectat în cazul schizofreniei.

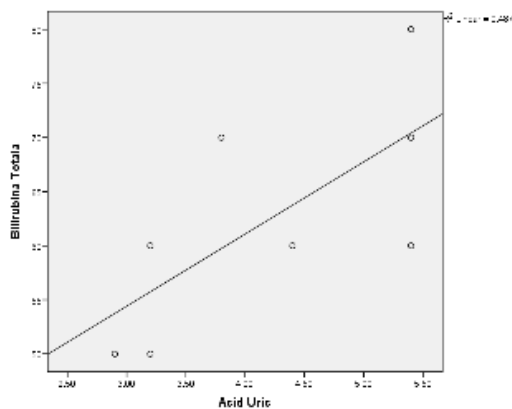


Fig. 50 – corelații acid uric-bilirubina totală

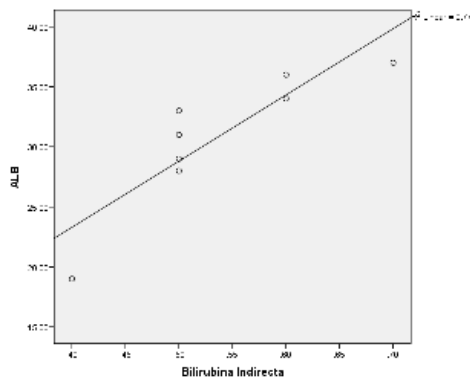


Fig. 51 – corelații albumină-bilirubina indirectă

Am investigat de asemenea și existența unor posibile corelații între metabolismul amoniacului și cel energetic, pe de o parte, și metabolismul proteic, de cealaltă parte, prin calcularea coeficientului de corelație Spearman pentru creatinfosfokinaza și proteinele totale sanguine. A rezultat o valoare de 0.833 a respectivului coeficient pentru $p < 0.05$. După realizarea graficului norului de puncte a rezultat existența unei corelații apropiate de una lineară cu excepția unui caz individual în care am avut de a face cu o valoare foarte mare a creatinfosfokinazei (așa cum am menționat anterior, astfel de creșteri foarte mari pot apare la bolnavii de schizofrenie ca urmare a reacțiilor negative avute față de medicația antipsihotică). Relația observată ar putea indica unele creșteri ale sintezei proteice asociate măririi energiei disponibile ca urmare a unor creșteri ale nivelului creatinfosfokinazei.

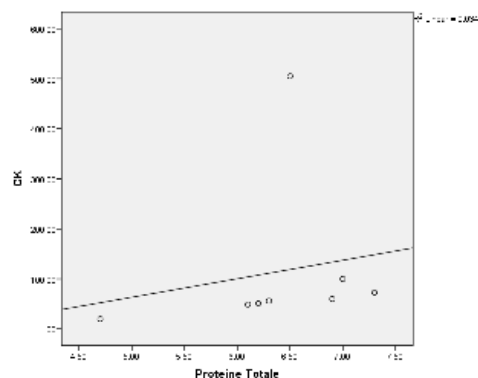


Fig. 52 – corelații CK-Proteine Totale

Au mai fost obținute și unele rezultate interesante privind corelații existente între metabolismul lipidelor și nivelul sanguin al unor electroliți în cazul grupului de bolnavi de schizofrenie investigați. Astfel, a fost obținut un coeficient Spearman în valoare de 0.738 pentru HDL colesterol și fosfatul seric, la $p < 0.05$. Graficul norului de puncte indică o corelație pozitivă destul de apropiată de una strict lineară între cei doi indicatori. Pentru LDL colesterol și magneziu seric a fost obținut un coeficient Spearman în valoare de 0.88 la $p < 0.01$, graficul norului de puncte indicând existența unei corelații pozitive apropiate de una strict lineară. Pentru calciul ionic și LDL a fost obținută o corelație negativă indicată de un coeficient Spearman cu valoare de -0.843 la $p < 0.01$. În urma realizării graficului norului de puncte a rezultat existența unei corelații negative destul de apropiată de una strict lineară.

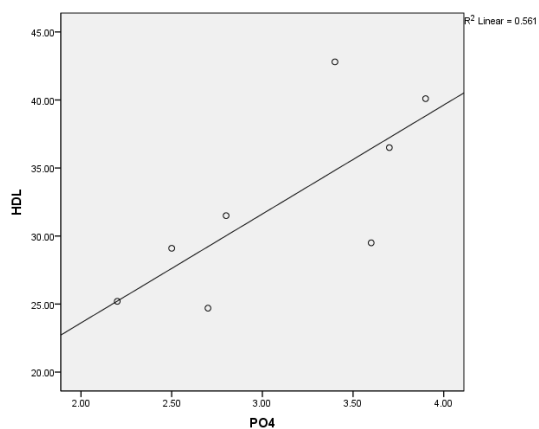


Fig. 53 – corelații HDL-PO₄

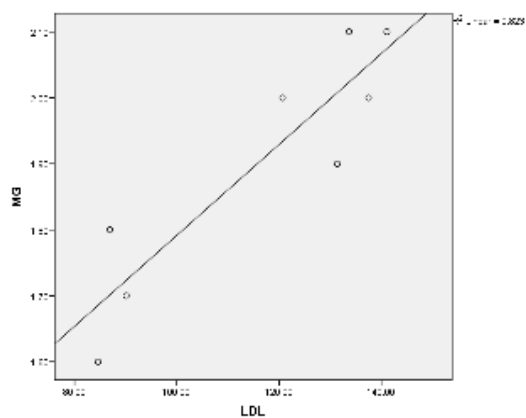


Fig. 54 – corelații Mg-LDL

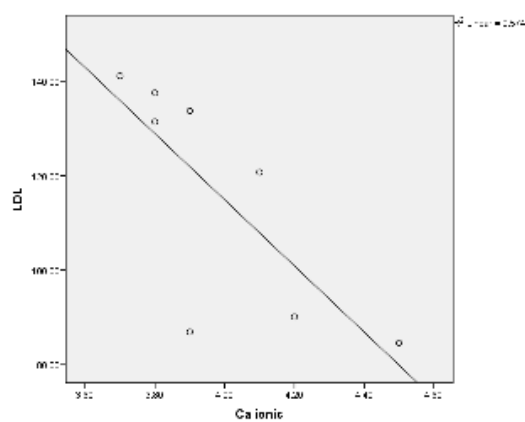


Fig. 55 – corelații LDL-Ca ionic

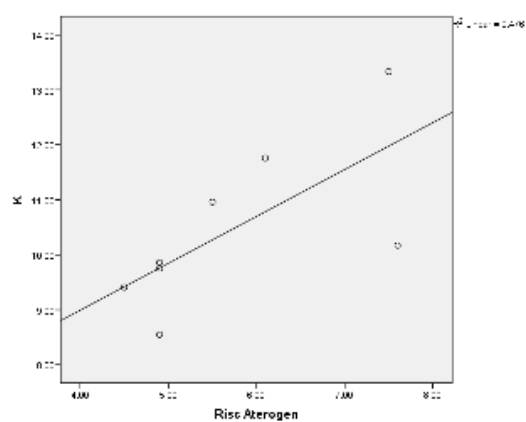


Fig. 56 Corelații K-Risc aterogen

Am calculat valoarea coeficientului Spearman și pentru potasiul seric și valoarea riscului aterogen. A rezultat un coeficient Spearman în valoare de 0.781 la $p < 0.05$ și existența unei corelații pozitive destul de apropiate de una strict lineară în urma realizării graficului norului de puncte.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Din analiza datelor obținute, în cele 6 obiective majore ale studiului nostru, putem formula următoarele aprecieri, comentarii și concluzii:

1) **Stresul oxidativ și apărarea antioxidantă în schizofrenie**

În ce privește stresul oxidativ și combaterea acestuia, bolnavii de schizofrenie prezintă în primul rând disfuncții particulare și foarte mari ca amploare ale acelor mecanisme defensive antioxidante care utilizează drept cofactor glutationul redus. Aceasta implică o vulnerabilitate crescută atât în fața activității nocive a H_2O_2 cât și în ce privește riscurile peroxidării lipidice, ale cărei efecte nocive au fost constatate în cazul bolnavilor de schizofrenie.^[8] Iar acest lucru este în mod particular foarte important în cazul unei astfel de boli pentru care funcționarea membranelor neuronale joacă un rol crucial, respectivele membrane fiind foarte bogate tocmai în lipide ce conțin acizi grași nesaturați foarte vulnerabili în fața peroxidărilor.

Nivelul foarte scăzut al glutationului observat în cazul grupurilor de pacienți bolnavi de schizofrenie în cadrul a trei dintre cercetările derulate de către noi indică prezența unor disfuncții majore în cadrul mecanismelor pe care organismul le utilizează pentru neutralizarea acțiunii negative a radicalilor liberi/speciilor reactive de oxigen și în mod particular a H_2O_2 , compuși care sunt formați în cursul proceselor metabolice normale sau accidentale, în principal la nivelul mitocondriilor și care conduc la apariția “stresului oxidativ” și la accelerarea proceselor degenerative morfo-funcționale^[3] care pot accelera chiar și procesul îmbătrânirii cu consecințe negative inclusiv la nivel cerebral.

Deoarece glutationul redus este principalul compus antioxidant non-proteinic și joacă un rol critic în ce privește protejarea celulei de deteriorările cauzate de speciile reactive de oxigen, un deficit de glutation redus poate conduce la peroxidarea membranelor neuronale și la apariția unor microleziuni în jurul terminațiilor dopaminergice, rezultând pierderi ale conectivității la nivel sinaptic.

Tot din cercetările noastre rezultă însă că tratamentul specific aplicat bolnavilor de schizofrenie poate fi asociat cel puțin în unele cazuri cu o ameliorare a situației și o revenire a glutationului redus la valori mai apropiate de cele normale. Scăderea foarte importantă a glutationului redus observată în mod repetat în cadrul cercetărilor derulate de noi contrastează într-o anumită măsură cu scăderea moderată a glutation reductazei observată în cadrul uneia dintre cercetări, situație care sugerează faptul că scăderea respectivă a glutationului pare să fie mai puțin rezultatul unei posibile activități deficitare a reducerii glutationului oxidat și mai degrabă pare să fie efectul unei accelerări a procesului de oxidare ca urmare a acțiunii radicalilor liberi aflați în exces.

Rezultatele obținute pentru TAS(statusul antioxidant total) în cursul a două dintre cercetările derulate de noi au fost însă contradictorii, nepermițându-ne să tragem în acest caz o concluzie.

În ce privește două dintre enzimele foarte importante implicate în derularea mecanismelor defensive antioxidante și anume glutation peroxidaza și superoxid dismutaza, rezultatele obținute de noi în cursul uneia dintre cercetările prezentate în această lucrare indică descreșteri foarte marcate ale nivelurilor acestor enzime, rezultate similare fiind obținute de alți autori^[1], existând însă și cercetări în cadrul cărora au fost constatate creșteri ale nivelului superoxid dismutazei aflate în relație cu simptomele pozitive ale schizofreniei.^[6] rezultatele obținute de noi fac destul de evidentă existența unor reduceri importante ale capacităților de apărare ale organismului în fața acțiunii nocive a radicalilor liberi.

Rezultatele obținute pentru albumină și bilirubina directă se înscriu în aceeași tendință a diminuării marcate a concentrațiilor unor compuși antioxidanți, lucru care poate indica epuizarea acestora în urma activității foarte puternice a radicalilor liberi.

Astfel, datele obținute de noi relevă faptul că **în cazul schizofreniei este vizibilă diminuarea unor componente ale sistemului defensiv antioxidant**. Deși rezultatele obținute pentru TAS au fost contradictorii, rezultatele obținute în mod repetat în cazul glutationului redus(caracterizate de scăderi foarte mari), ca și cele obținute în cazul glutation reductazei, glutation peroxidazei, superoxid dismutazei, albuminei și bilirubinei directe, indică faptul că **în cazul bolnavilor de schizofrenie apărarea antioxidantă este în mod vizibil deficitară**. Putem concluziona că în mod destul de clar, **stresul oxidativ manifestă o agravare destul de puternică în cazul bolnavilor de schizofrenie**.

2) **Metabolismul amoniacului în schizofrenie**

Dezechilibrul observat între creatină și creatinină relevat de **nivelurile scăzute ale indicelui creatinic** la bolnavii de schizofrenie(atât în cazul pacienților bolnavi de schizofrenie care au primit medicație cât și în al celor

fără medicație - valoarea indicelui creatinemic pare să fie foarte puțin influențată de aplicarea medicației specifice) poate indica faptul că în cazul bolnavilor de schizofrenie creatina se deshidratează rapid, producând mai accelerat creatinina prin ciclizare în detrimentul conversiei normale la creatin fosfat. Acest lucru conduce la ideea existenței unor posibile perturbări ale metabolismului energiei cât și la cea a existenței unor dezechilibre majore în cadrul proceselor de detoxifiere de amoniac ale organismului (amoniacul fiind un rezultat al metabolismului substanțelor ce conțin azot). Aceste perturbări pot conduce la apariția unor deteriorări ale țesutului cerebral, creierul fiind unul dintre organele cele mai afectate în cazul existenței unei eventuale stări de hiperamonemiemie.

Valorile foarte crescute ale creatinfosfokinazei în cazul unora dintre pacienți au contrastat foarte puternic cu cele ale restului pacienților din cadrul grupurilor din care făceau aceștia parte, această situație putând fi un potențial indicator al unei reacții negative individuale față de medicația specifică. Chiar și din punct de vedere statistic a fost vizibil faptul că în acest caz au existat în interiorul grupurilor de pacienți diferențe majore în ce privește acest marker biochimic în anumite cazuri individuale.

Scăderea valorilor ureei poate semnifica o reducere a activității uneia dintre căile normale de detoxifiere a amoniacului ce conduce la sinteza ca produs final a respectivului compus.

3) Profilul lipidic și afectarea hepatică în schizofrenie

În ce privește cele două cercetări în cadrul cărora am analizat markeri ai activității hepatice putem observa faptul că acestea au condus la obținerea unor rezultate contradictorii în ce privește respectivii markeri (AST, ALT, LDH, GGT), astfel încât nu putem trage o concluzie clară privind afectarea funcțiilor hepatice la pacienții bolnavi de schizofrenie.

De asemenea, datele obținute în cadrul uneia dintre cercetări în ce privește profilul lipidic au produs rezultate care nu diferă în mod semnificativ din punct de vedere statistic față de valorile medii normale pentru o serie de indicatori cum ar fi colesterolul total, trigliceridele și lipidele totale. Au fost obținute însă **rezultate semnificative din punct de vedere statistic privind o scădere a HDL colesterolului față de valorile medii normale, o creștere a LDL colesterolului și o creștere a riscului aterosclerotic** față de valorile medii normale, însă media de vârstă a pacienților incluși în grupul de participanți în cazul acestei cercetări a fost de 54 de ani, fiind suficient de ridicată astfel încât vârsta să fi putut constitui și ea un factor important în determinarea respectivelor modificări. Cu toate acestea considerăm ca **acest aspect merită studiat în continuare în viitor.**

4) Alți markeri biochimici sanguini la pacienții cu schizofrenie

În cadrul a două dintre cercetările efectuate de noi am studiat și valorile glicemiei și ale proteinelor totale serice. Rezultatele obținute indică **unele perturbări ale metabolismului glucidelor și a celui proteic**, însă cel puțin în cazul glicemiei un posibil factor important ar putea fi nu atât boala în sine cât perturbarea stilului de viață cauzată de către aceasta. Bolnavii de schizofrenie de regulă prezintă perturbări ale funcționalității în plan socio-economic care pot avea ca efecte inclusiv o igienă personală și o nutriție deficitară.

Toți pacienții incluși în cele două cercetări menționate în anterior au primit medicație specifică, medicația antipsihotică (în special cea care include antipsihoticele atipice) fiind cunoscută ca putând favoriza în anumite condiții apariția diabetului. Rezultatele obținute de noi pentru glicemie nu par a indica existența unor astfel de complicații în cazul pacienților care au participat la acest studiu.

5) Evaluarea unor electroliți sanguini (Na, K, Ca, Ca ionizat, Mg, Fe, PO_4^{3-}) în schizofrenie

În cadrul uneia dintre cercetările efectuate am inclus analizarea concentrațiilor electroliților menționați mai sus. Am ales acești markeri ca obiect de studiu și datorită existenței unui număr destul de mare de cercetări similare care au investigat acești markeri, inclusiv la nivel sanguin, în relație cu funcționarea generală a sistemului nervos și cu patologia altor boli neuropsihice.^{[4][5][7][13]}

Rezultatele obținute de noi includ **scăderi marcate ale concentrației serice a unor electroliți cum ar fi calciul seric, calciul ionic seric, magneziul seric, fierul seric și sodiul seric, concomitent cu creșteri marcate ale potasiului seric. Modificările în sens invers ale sodiului și potasiului seric observate pot indica prezența în acest caz a unor disfuncții în funcționarea pompei de sodiu-potasiu cu activitate dependentă de ATP ce reglează nivelurile intra- și extracelulare ale celor doi electroliți.**

Calciul în formă ionică joacă un rol crucial în cadrul activității neuronale și în special în cadrul proceselor de eliberare a neurotransmițătorilor la nivelul butonilor sinaptici. Magneziul în formă ionică poate avea uneori la nivel neuronal o acțiune opusă celei a calciului, el realizând legături ionice diferite de cele ale calciului cu apa și blocând în consecință activitatea unor receptori membranari (de exemplu receptori NMDA ai glutamatului) care în mod normal acționează prin deschiderea unor canale ionice care permit trecerea ionilor de calciu. În cadrul cercetării realizate de noi au rezultat **niveluri serice scăzute atât ale calciului cât și ale magneziului, fiind necesare cercetări ulterioare pentru investigarea mai aprofundată a acestui aspect.**

Scăderea nivelului fierului seric față de media normală poate indica **prezența unor probleme în ce privește procesele de transport ale oxigenului de către hemoglobină, disfuncții la nivelul mioglobinei precum**

și în activitatea citocromilor și hemenzimelor (catalaza, peroxidaza). Creierul este cel mai mare consumator de oxigen dintre toate organele corpului și în consecință este sensibil față de orice posibilă reducere a aportului de oxigen.

Am cercetat concentrația acestor electroliți la nivel sanguin într-un singur studiu efectuat pe un număr mic de pacienți bolnavi de schizofrenie. Însă **considerăm că rezultatele obținute indică utilitatea unor cercetări ulterioare care să exploreze această temă în profunzime cu participarea unui număr mai mare de subiecți și cu utilizarea de grupuri de pacienți cu și fara utilizare de medicamente antipsihotice în istoricul lor medical pentru a se putea observa o eventuala influență a medicației în acest caz.**

6) Corelații între markerii biochimici decelați la pacienții diagnosticați cu schizofrenie

În cadrul a două dintre cercetările efectuate, în cursul cărora am investigat mai mulți markeri din categorii diferite pe care le-am abordat în această lucrare în capitole separate, am obținut unele corelații statistice interesante între markerii biochimici sanguini aparținând unor categorii distincte.

Astfel, au fost observate **corelații pozitive puternice existente între diferiți factori antioxidanți neenzimatici.** Astfel, în cazul **albuminei și bilirubinei indirecte** a fost obținută o valoare a **coeficientului Spearman de 0.932 la $p < 0.01$** , iar în cazul **acidului uric și bilirubinei totale** un **coeficient Spearman de 0.732 la $p < 0.05$** . Astfel de corelații pozitive între markeri specifici ansamblului mai larg de mecanisme defensive antioxidante ar putea avea o anumită relevanță privind starea generală a respectivului ansamblu de mecanisme, valorile respectivelor markeri din cadrul celor două perechi analizate crescând sau scăzând eventual concomitent (în cadrul fiecărei perechi în parte) în funcție de mărimea acțiunii unor factori oxidanți cu care amândoi membrii perechii intră individual în reacție pentru a-i neutraliza.

În cursul uneia dintre cercetări am investigat de asemenea și existența unor posibile corelații, în cazul bolnavilor de schizofrenie participanți la studiu, între metabolismul amoniacului și cel energetic, pe de o parte, și metabolismul proteic, de cealaltă parte, prin calcularea **coeficientului de corelație Spearman pentru creatinfosfokinaza și proteinele totale sanguine. A rezultat o corelație pozitivă indicată de o valoare de 0.833 a respectivului coeficient pentru $p < 0.05$.** Relația observată ar putea indica **unele creșteri ale sintezei proteice asociate mării energiei disponibile ca urmare a unor creșteri ale nivelului creatinfosfokinazei.**

În urma prelucrărilor statistice au mai fost obținute și unele rezultate interesante privind corelații existente între metabolismul lipidelor și nivelul sanguin al unor electroliți în cazul grupului de bolnavi de schizofrenie investigați. Astfel, a fost obținut un coeficient **Spearman în valoare de 0.738 pentru HDL colesterol și fosfatul seric, la $p < 0.05$.** Pentru **LDL colesterol și magneziu seric a fost obținut un coeficient Spearman în valoare de 0.88 la $p < 0.01$.** Pentru **calciul ionic și LDL a fost obținută o corelație negativă indicată de un coeficient Spearman cu valoare de -0.843 la $p < 0.01$.** S-a obținut și o **corelație pozitivă materializată într-un coeficient Spearman în valoare de 0.781 la $p < 0.05$ între potasiul seric și riscul aterogen.** Date fiind rolul pozitiv în ce privește funcționarea sistemului cardiovascular care este atribuit colesterolului HDL și respectiv rolul negativ atribuit colesterolului LDL, din rezultatele obținute mai sus, pentru electroliții și ceilalți markeri biochimici, rezultă că **un nivel crescut al fosfatului seric și unul crescut al calciului ionic ar putea fi asociate cu o funcționare mai bună a sistemului cardiovascular (datorită creșterii asociate a HDL colesterolului în primul caz și a scăderii asociate a LDL colesterolului în al doilea), în timp ce o creștere a magneziului seric și una a potasiului seric ar putea fi asociate cu disfuncționalități ale respectivului sistem (fiind asociate cu creșterea LDL, respectiv a riscului aterogen).**

În ce privește corelațiile unor markeri ai metabolismului amoniacului (indicele creatinic și creatinfosfokinaza) și markeri ai stresului oxidativ (TAS și GSH) au fost obținute valori semnificative ale coeficientului Spearman, dar în cazul creatinfosfokinazei graficul norului de puncte indică faptul că este implicată și o eterogenitate foarte mare a grupului analizat (acesta fiind împărțit practic în două subgrupuri ce prezintă relații diferite între CK pe de o parte și TAS, respectiv GSH de cealaltă parte). În cazul perechii indice creatinic – TAS a rezultat în acest caz o valoare a coeficientului Spearman de 0.622 la $p < 0.05$. În urma realizării graficului norului de puncte nu a mai fost vizibilă existența unor două populații foarte diferite în cadrul aceluiași eșantion ca în cazurile prezentate anterior ce au vizat creatinfosfokinaza, iar corelația obținută nu a rezultat a fi lineară. Corelația obținută este una de sens pozitiv, indicând faptul că **o eventuală creștere a TAS, indicator de ansamblu al activității defensive antioxidante, este asociată cu o creștere a Indicelui creatinic, a cărui valoare a fost constatată a fi scăzută la toți pacienții diagnosticați cu schizofrenie.** Trebuie însă menționat și faptul că în ce privește TAS, în cadrul altei cercetări am obținut unele rezultate de sens contrar, astfel încât și respectiva corelație între TAS și indicele creatinic trebuie tratată cu o oarecare prudență.

În vederea investigării unor posibile corelații existente între metabolismul amoniacului și gradul de afectare hepatică în cazul pacienților bolnavi de schizofrenie a fost calculat **coeficientul Spearman pentru indicele creatinic și LDH. A rezultat o valoare a coeficientului Spearman de -0.610 la $p < 0.05$ (ceea ce indică existența**

unei corelații inverse între nivelul LDH și cel al indicelui creatinic, eventualele creșteri ale LDH, manifestate de regulă în cazurile de afectare hepatică, fiind asociate unor scăderi ale indicelui creatinic, indice care a fost mult scăzut sub normal în cazul tuturor pacienților investigați de noi).

În concluzie, datele obținute de noi contribuie la lărgirea bazei de cunoștințe actuale privind dezechilibrele biochimice în schizofrenie și conturează noi motivații pentru aprofundarea unor cercetări ulterioare. Unele perturbări de natură biochimică par să fie vizibile în cazul schizofreniei nu doar la nivel strict cerebral, nivel la care accesul mijloacelor de diagnosticare este mai dificil datorită sensibilității creierului în fața eventualelor factori exogeni perturbatori și datorită complexității tehnologice a mijloacelor de investigare utilizabile la acest nivel, ci și la nivel sanguin, nivel la care pot fi utilizate metode de investigare mai puțin complexe și costisitoare. Astfel încât identificarea unor markeri cu rol diagnostic în schizofrenie la nivel sanguin ar putea constitui un progres însemnat în direcția identificării unor metode și tehnici mai puțin costisitoare și mai accesibile de laborator clinic utilizabile în cazul acestei afecțiuni.

Bibliografie selectivă

1. Abdalla D.S., Monteiro H.P., Oliveira J.A., Bechara E.J., Activities of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in schizophrenic and manic-depressive patients. Clin.Chem., 32, 805-807, (1986).
2. Jarventausta K., Leinone E., Neuroleptic malignant syndrome during olanzapine and levopromazine treatment, Acta Psychiatr.Scand., 102, 231-233, (2000).
3. Jenner P., Oxidative damage in neurodegenerative disease, Lancet, 796-798 (1994).
4. Kamei K., Tabata O., Muneoka K., Muraoka S.I., Tomyoshi R., Takigawa M., Electrolytes in erythrocytes of patients with depressive disorders, Psychiatry Clin. Neurosci., 52, 529-33, (1998).
5. Levine J., Stein D., Rapoport A., Kutzman L., High serum and cerebral spinal fluid Ca/Mg ratio in recently hospitalized acutely depressed patients, Neuropsychobiology, 39, 63-70, (1999).
6. Lohr J.B., Browning J.A., Free radical involvement in neuropsychiatric illnesses, Psychopharmacol.Bull., 31, 159-165, (1995).
7. Pathak SK., Gaur RK., Savana J., Singh P.N., Unipolar depression and serum electrolyte, IJPP, 44, 503-505, (2000).
8. Phillips M., Sabas M., Greenberg J., Increased pentane and carbon disulfide in the breath of patients with schizophrenia, J.Clin.Pathol., 46, 861-864, (1993).
9. Roşoiu N., Roşoiu R.D., Mihaiesi M., Data on certain Biochemical Correlations in Schizophrenia, 27th International Conference on Science & Technology, Prague, Czech Republic, Ed. Alena Chemicals of Canada, 17-18, (2005).
10. Roşoiu R.D., Roşoiu N., Mihaiesi M., Certain Biochemical Correlations of Major Metabolic Routes in Schizophrenia, Archives of the Balkan Medical Union, 41, 2, 59-62, (2006).
11. Roşoiu R.D., Basa M., Bandrabur L-D., Samargiu M.D., Coprean D., The lipid profile and the hepatic disturbances in patients with schizophrenia, Archives of the Balkan Medical Union, 48, 1, 20-24, (2013)
12. Roşoiu R.D., Basa M., Bandrabur L-D., Samargiu M.D., Coprean D., The evaluation of serum electrolytes (Na, K, Ca, ionic Ca, Mg, Fe, PO_4^{3-}) in patients with schizophrenia, Archives of the Balkan Medical Union, 48, 2, 182-186 (2013).
13. Rybakowski J., Jankowiak E., Plasma and erythrocytes in endogenous depression, Neurophysiologic implications, Psychiatr. Pol., 23, 265-270, (1989).
14. *** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, Text Revision, (2000).