Adam Wysokiński

Wpływ leków przeciwpsychotycznych na występowanie zespołu metabolicznego

Effects of antipsychotic drugs on the occurrence of metabolic syndrome

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Correspondence to: Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: +48 42 675 73 72, faks: +48 42 675 77 29, e-mail: adam.wysokinski@umed.lodz.pl
Publication supported within the framework of Healthy Ageing Research Centre (REGPOT-2012-2013-1, 7FP)

Streszczenie

Zespół metaboliczny to zbiór współwystępujących zaburzeń, które zwiększają ryzyko zawału serca, udaru i cukrzycy. W Europie do oceny zespołu metabolicznego stosuje się kryteria International Diabetes Federation. Zgodnie z nimi zespół metaboliczny to współobecność otyłości brzusznej (trzewnej, centralnej), zdefiniowanej jako obwód talii ≥80 cm u Europejek i ≥94 cm u Europejczyków, oraz dwóch spośród następujących czynników: 1) stężenia trójglicerydów >1,7 mmol/l (150 mg/dl) lub leczenia triglicerydemii; 2) stężenia cholesterolu frakcji HDL <1,0 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i <1,3 mmol/l (50 mg/dl) u kobiet lub leczenia tego zaburzenia lipidowego; 3) ciśnienia tętniczego skurczowego ≥130 mm Hg bądź rozkurczowego ≥85 mm Hg lub leczenia wcześniej rozpoznanego nadciśnienia; 4) stężenia glukozy w osoczu na czczo ≥5,6 mmol/l (100 mg/dl) lub rozpoznanej wcześniej cukrzycy typu 2. Zespół metaboliczny występuje 2–3-krotnie częściej u pacjentów otrzymujących leki przeciwpsychotyczne. Obecność zespołu metabolicznego wiąże się z 2–3-krotnie większym ryzykiem zgonu z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. Niemal wszystkie leki przeciwpsychotyczne podnoszą ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego; dotyczy to w szczególności leków najskuteczniej działających (klozapina, olanzapina). Punktem wyjścia metabolicznych powikłań leczenia przeciwpsychotycznego jest wzrost łaknienia indukowany leczeniem, prowadzący do przyrostu masy ciała; powikłania te mogą się rozwijać wskutek bezpośredniego działania leków. Zdecydowana większość pacjentów nie otrzymuje właściwego leczenia zaburzeń metabolicznych. W przypadku polekowego przyrostu masy ciała dostępne opcje terapeutyczne są mało skuteczne i zbyt rzadko stosowane.

Słowa kluczowe: schizofrenia, zespół metaboliczny, otyłość, cukrzyca, dyslipidemia

Abstract

Metabolic syndrome is a group of concomitant disorders that increase the risk of heart attack, stroke and diabetes. In Europe metabolic syndrome is defined using the IDF (International Diabetes Federation) criteria. According to these criteria, metabolic syndrome is the co-occurrence of abdominal (central, visceral) obesity, defined as abdomen circumference ≥80 cm in women and ≥94 cm in men plus two out of four criteria: 1) level of triglycerides >1.7 mmol/l (150 mg/dl) or treatment of triglyceridemia; 2) level of HDL cholesterol <1.0 mmol/l (40 mg/dl) in men and <1.3 mmol/l (50 mg/dl) in women or treatment of this disorder; 3) systolic blood pressure ≥130 mm Hg or diastolic blood pressure ≥85 mm Hg or treatment of previously diagnosed hypertension; 4) fasting plasma glucose ≥5.6 mmol/l (100 mg/dl) or treatment of previously diagnosed type 2 diabetes. Metabolic syndrome is 2–3 times more frequent in patients receiving antipsychotics. The presence of metabolic syndrome is associated with a 2–3 fold increased risk of death due to cardiovascular complications. Almost all antipsychotics increase the risk of metabolic syndrome and the greatest risk is that due to the most effective drugs (clozapine, olanzapine). In most cases metabolic complications of antipsychotic treatment is treatment-induced increase of appetite and weight gain, while for certain medications these complications may develop as a direct effect of antipsychotics. The vast majority of patients do not receive a proper treatment of metabolic disorders. Available treatment options for drug-induced weight gain are not very effective and very rarely used.

Key words: schizophrenia, metabolic syndrome, obesity, diabetes, dyslipidaemia

DOI: 10.15557/PiPK.2014.0039

WSTĘP

W ostatnich latach psychiatrzy zwracają coraz większą uwagę na problem otyłości, zaburzeń lipidowych i podwyższonego stężenia glukozy u pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne. Zaburzenia te nie są postrzegane jako oderwane od siebie zjawiska, ale w ramach jednej, bardziej złożonej struktury – początkowo określonej przez Reavena jako „zespół X”[1], a obecnie noszącej nazwę „zespół metaboliczny” (*metabolic syndrome*, MeS). Jest to zbiór współwystępujących zaburzeń, które zwiększają ryzyko zawału serca, udaru i cukrzycy. Metaboliczne czynniki ryzyka obejmują podwyższone stężenie glukozy, podwyższone ciśnienie tętnicze i dyslipidemię.

Punktem wyjścia do rozwoju wymienionych powikłań jest otyłość brzuszna, co znajduje odzwierciedlenie w kryteriach diagnostycznych – w większości przypadków jej obecność traktuje się jako niezbędną do rozpoznania MeS. W Europie stosuje się kryteria IDF (International Diabetes Federation)[2]. Zgodnie z nimi zespół metaboliczny to współwystępowanie otyłości brzusznej (trzewnej, centralnej), zdefiniowanej jako obwód talii ≥80 cm u Europejek i ≥94 cm u Europejczyków, oraz dwóch spośród następujących czynników: 1) stężenia trójglicerydów >1,7 mmol/l (150 mg/dl) lub leczenia triglicerydemii; 2) stężenia cholesterolu frakcji HDL <1,0 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i <1,3 mmol/l (50 mg/dl) u kobiet lub leczenia tego zaburzenia lipidowego; 3) ciśnienia tętniczego skurczowego ≥130 mm Hg bądź rozkurczowego ≥85 mm Hg lub leczenia rozpoznanego wcześniej nadciśnienia tętniczego; 4) stężenia glukozy w osoczu na czczo ≥5,6 mmol/l (100 mg/dl) lub rozpoznanej wcześniej cukrzycy typu 2.

W polskiej populacji ogólnej MeS występuje u 16,2% mężczyzn i 20,9% kobiet[3], a jego częstość rośnie z wiekiem, przy czym niezależnie od grupy wiekowej zespół częściej pojawia się u kobiet. Duża (n = 25 692 pacjentów) metaanaliza wykazała, że rozpowszechnienie MeS wśród osób chorych na schizofrenię wynosi 32,5%[4]. Jak wynika z innych prac, niewykluczone, iż wartość ta jest jeszcze wyższa. Problem dotyczy również pacjentów z zaburzeniami afektywnymi jedno- i dwubiegunowymi. W tej grupie rozpowszechnienie MeS może wynosić od niemal 40% (choroba afektywna dwubiegunowa) do 50% (zaburzenia depresyjne)[5]. Wśród chorych na schizofrenię, podobnie jak w populacji ogólnej, częstość występowania zespołu metabolicznego okazuje się większa wśród kobiet; najczęściej stwierdzany komponent zespołu to otyłość centralna, obserwowana w nawet 75% przypadków[6].

Znaczenie kliniczne MeS wynika przede wszystkim z faktu, że każda składowa w istotnym stopniu zwiększa ryzyko zgonu, głównie z przyczyn sercowo-naczyniowych. Jak wykazały prace opublikowane przez nasz zespół, obecność zespołu metabolicznego u chorych na schizofrenię wiązała się ze wzrostem większości analizowanych wskaźników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych[6]; ryzyko nie malało po hospitalizacji na oddziale psychiatrycznym[7]. Wszystko to dobitnie wskazuje, że pacjenci cierpiący na schizofrenię są grupą szczególnie narażoną na zaburzenia metaboliczne i wtórne do nich powikłania sercowo-naczyniowe.

PATOMECHANIZM MeS W PRZEBIEGU TERAPII LEKAMI PRZECIWPSYCHOTYCZNYMI

Jak się wydaje, sekwencja zdarzeń prowadząca do rozwoju MeS w trakcie leczenia przeciwpsychotycznego wygląda następująco:

1. Indukowany lekami wzrost apetytu prowadzi do przyrostu masy ciała.
2. Powstaje otyłość brzuszna – przy współudziale m.in. czynników genetycznych i hiperkortyzolemii.
3. Dochodzi do insulinooporności – za pośrednictwem adipocytokin, m.in. adiponektyny, leptyny, czynnika martwicy guza alfa (*tumour necrosis factor alpha*, TNF-α) oraz interleukiny 6.
4. Rozwija się miażdżyca naczyń, powodująca nadciśnienie. Uważa się, że w tym etapie pośredniczą liczne mediatory stanu zapalnego, m.in. TNF-α, których ekspresja zachodzi w adipocytach trzewnej tkanki tłuszczowej. Istotną rolę odgrywa również insulinooporność, upośledzająca funkcję śródbłonka i zmniejszająca dostępność tlenku azotu, co prowadzi do ograniczenia wazodylatacji.

Skutkiem powyższych zjawisk jest zespół zaburzeń, z których każde zwiększa ryzyko śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wzrost łaknienia w trakcie terapii wydaje się zatem kluczowym elementem rozwoju zespołu metabolicznego w przebiegu leczenia lekami przeciwpsychotycznymi[8].

MeS W PIERWSZYM EPIZODZIE SCHIZOFRENII

U pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii wcześniej nieleczonych lekami przeciwpsychotycznymi częstość występowania MeS nie jest większa niż w populacji ogólnej. Reddy i wsp. dokonali analizy 12 badań (n = 893) oceniających rozpowszechnienie zespołu metabolicznego wśród pacjentów z pierwszym epizodem choroby[9]. W uwzględnionych pracach stosowano różne kryteria diagnostyczne MeS, co mogło znacząco zawyżać lub zaniżać liczbę rozpoznań. Według szacunków Reddy i wsp. średnia częstość występowania zespołu w tej grupie chorych wynosi 10,8%. Zbliżone wyniki uzyskali Mitchell i wsp. w dużej analizie, która obejmowała: osoby z pierwszym epizodem schizofrenii krótkotrwale leczone lekami przeciwpsychotycznymi (26 badań, n = 2548), pacjentów ze schizofrenią dotychczas nieleczonych (19 badań, n = 1325) oraz chorych leczonych przewlekle (78 badań, n = 24 892)[4]. W zależności od zastosowanych kryteriów diagnostycznych częstość

MeS mieściła się w przedziale 8–13% w grupach pacjentów z pierwszym epizodem i dotychczas nieleczonych oraz 34–42% w grupie przewlekle leczonej lekami przeciwpsychotycznymi.

WPŁYW LEKÓW PRZECIWPSYCHOTYCZNYCH NA ROZWÓJ MeS

Badania prowadzone w naszym ośrodku wykazały, że wśród pacjentów przewlekle leczonych lekami przeciwpsychotycznymi rozpowszechnienie MeS może wynosić ponad 40%, a w przypadku kobiet – nawet ponad 50%[6]. Najczęściej stwierdzanym zaburzeniem metabolicznym była otyłość brzuszna, obecna u 75% badanych, w tym u 89% kobiet. Wyniki Ko i wsp. wskazują, że częstość MeS wśród pacjentów ze schizofrenią rośnie z wiekiem[10]. W grupie kobiet po 60. roku życia może przekraczać 75%. Do 50. roku życia MeS nieznacznie częściej dotyka mężczyzn, ale wskaźnik ten nie wykazuje wzrostu w późniejszym wieku, co sugeruje ochronną rolę czynników hormonalnych u kobiet. Zgodnie z licznymi badaniami osoby starsze są mniej wrażliwe na metaboliczne powikłania terapii lekami przeciwpsychotycznymi[11]. Jak wskazują rezultaty badania Sicrasa-Mainara i wsp., po 60. roku życia częstość MeS nie różni się istotnie między pacjentami chorymi na schizofrenię a populacją ogólną[12].

Powszechnie uważa się, że stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych niesie ze sobą większe ryzyko powikłań metabolicznych niż przyjmowanie leków klasycznych. Okazuje się jednak, iż między tymi grupami leków nie ma aż takich różnic: wyniki badania Ko i wsp. potwierdzają, że jedynie w podgrupie pacjentów przyjmujących jednocześnie dwa różne leki atypowe częstość występowania MeS była wyraźnie wyższa[10]. Różnic takich nie stwierdzono dla podgrup pacjentów przyjmujących jeden lek klasyczny, jeden lek atypowy, dwa leki klasyczne lub kombinację leku klasycznego i atypowego. Najnowsza metaanaliza, którą przygotowali Bak i wsp., najwyraźniej potwierdza tę obserwację: autorzy stwierdzili, iż w zasadzie wszystkie leki przeciwpsychotyczne powodują istotny klinicznie przyrost masy ciała[13]. Najmniej szkodliwy pod tym względem okazał się ziprazidon. Co ważne, powszechnie stosowana praktyka zmiany leku na bezpieczniejszy metabolicznie (np. olanzapiny na aripiprazol) nie powodowała istotnego spadku masy ciała.

Bardzo ciekawe wyniki uzyskali Ketter i wsp., oceniający skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków przeciwpsychotycznych w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej[14]. Porównanie dwóch parametrów – NNT (*number needed to treat*), wskazującego na skuteczność kliniczną (im niższa wartość, tym większa skuteczność), oraz NNH (*number needed to harm*), wskazującego na ryzyko wystąpienia określonego powikłania (im niższa wartość, tym większe ryzyko) – wykazało znacznie korzystniejszy profil dla olanzapiny niż dla aripiprazolu. W przypadku olanzapiny wartość NNT dla uniknięcia nawrotu wyniosła 3, w przypadku aripiprazolu – 6; wartość NNH (dotycząca istotnego klinicznie, czyli przekraczającego 7%, przyrostu masy ciała) dla obydwu leków wyniosła 8, co świadczy o wyraźnie większej skuteczności klinicznej olanzapiny i braku różnic w zakresie tego konkretnego powikłania metabolicznego.

Także pod względem ryzyka rozwoju cukrzycy leki atypowe tylko nieznacznie różnią się od klasycznych. Smith i wsp. dokonali metaanalizy 11 prac poświęconych temu zagadnieniu[15]. Jak się okazało, ryzyko względne (*relative risk*, RR) dla leków atypowych względem klasycznych wynosi 1,32, co oznacza niewielką przewagę tych drugich.

Wyraźniejsze różnice stwierdza się w zakresie powikłań lipidowych. Aripiprazol wydaje się lekiem istotnie bezpieczniejszym od wszystkich pozostałych leków przeciwpsychotycznych, w tym klasycznych[16]. Lekami o największym ryzyku powikłań lipidowych były olanzapina i klozapina. Ich szczególnie niekorzystny wpływ na masę ciała potwierdzają również wyniki dużej metaanalizy autorstwa Leuchta i wsp.[17] Można by zatem pochopnie stwierdzić, że aby uniknąć powikłań metabolicznych, należy unikać stosowania tych leków. Niestety, wyniki tej samej metaanalizy potwierdzają znaną już wcześniej wyraźną przewagę skuteczności dwóch wymienionych leków przeciwpsychotycznych nad lekami o znacznie korzystniejszym profilu metabolicznym. Wyjątkiem pozostaje amisulprid, który w tej analizie okazał się jednym lekiem łączącym niskie ryzyko wystąpienia przyrostu masy ciała z dużą (drugą po klozapinie) skutecznością kliniczną.

POWIKŁANIA I SKUTKI MeS

Obecność MeS niesie ze sobą szereg poważnych zagrożeń, z których najistotniejszym pozostaje zwiększona umieralność, głównie z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. Ich zwiększone rozpowszechnienie wśród osób chorych na schizofrenię przekłada się na skrócenie średniej długości życia o około 20 lat[18]. Wśród tych pacjentów ryzyko śmierci jest 2–3-krotnie większe niż w populacji ogólnej; dominujący powód śmierci to przyczyny naturalne, a nie samobójstwo[19]. Chorzy na schizofrenię są szczególnie narażeni na cukrzycę – w porównaniu z populacją ogólną ryzyko to wynosi ponad 2,5[20].

Szczególnym czynnikiem ryzyka umieralności jest duża częstość palenia papierosów wśród osób dotkniętych schizofrenią. Brown i wsp. stwierdzili, iż częstość zgonów z powodu chorób związanych z paleniem jest w tej grupie większa niż w populacji ogólnej[21]. W trakcie 13-letniej obserwacji 370 pacjentów wystąpiło 79 zgonów, z czego najwięcej było spowodowanych chorobami układu sercowo-naczyniowego. Zdaniem autorów umieralność można zredukować przez ograniczenie palenia i modyfikację innych środowiskowych czynników ryzyka oraz skuteczniejsze leczenie objawów psychotycznych i zaburzeń nastroju. Chociaż główną przyczyną nadumieralności są powikłania

sercowo-naczyniowe, to – jak wskazują najnowsze badania – prawdopodobnie istnieje wspólne podłoże genetyczne chorób sercowo-naczyniowych i schizofrenii[22], czyli zależność między zachorowaniem na schizofrenię i wystąpieniem epizodu sercowo-naczyniowego może mieć bardziej złożony, dwukierunkowy charakter.

Kolejnym istotnym skutkiem polekowego przyrostu masy ciała jest niestosowanie się do zaleceń. Z powodu zwiększonego łaknienia (a w konsekwencji tycia) wielu pacjentów przestaje przyjmować leki przeciwpsychotyczne[23]. Wyniki uzyskane przez nasz zespół wskazują również na niekorzystny wpływ zaburzeń metabolicznych na sprawność poznawczą osób ze schizofrenią[24]. Spośród dziewięciu analizowanych domen poznawczych jedynie wskaźniki oceniające sprawność pamięci wzrokowej nie były gorsze u chorych z zaburzeniami metabolicznymi. Suttajit i Pilakanta wykazali natomiast, że obecność zaburzeń metabolicznych u pacjentów ze schizofrenią wiąże się z większym nasileniem i rozpowszechnieniem objawów depresyjnych – głównie obniżonego nastroju, bezsenności w II fazie snu i spowolnienia[25].

CZY KORZYŚCI Z LECZENIA RÓWNOWAŻĄ DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE?

Zdaniem Walkera i wsp. leczenie klozapiną przekłada się na zwiększenie umieralności z przyczyn innych niż samobójstwo, chociaż ogólna umieralność jest obniżona[26]. Fontaine i wsp. oszacowali, że redukcja umieralności z powodu samobójstw uzyskana w trakcie leczenia klozapiną ulega zniesieniu w ciągu 10 lat – w związku ze wzrostem umieralności wtórnym do przyrostu masy ciała indukowanego klozapiną[27]. Jednocześnie z dużej analizy autorstwa Tiihonena i wsp. wynika, iż przewlekła ekspozycja na leki przeciwpsychotyczne wiąże się ze zmniejszeniem umieralności w porównaniu z brakiem leczenia; najniższe ryzyko zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca stwierdzono w grupach pacjentów przyjmujących klozapinę i kwetiapinę, największe zaś – w przypadku haloperidolu[28].

CZYNNIKI RYZYKA MeS W PRZEBIEGU TERAPII LEKAMI PRZECIWPSYCHOTYCZNYMI

Do uznanych czynników ryzyka rozwoju MeS w przebiegu terapii lekami przeciwpsychotycznymi zalicza się przede wszystkim płeć żeńską[29]. Ponadto uwzględnia się rolę licznych czynników genetycznych, ale nie udało się dotychczas jednoznacznie ustalić, których genów dotyczą polimorfizmy odpowiedzialne za polekowy przyrost masy ciała[30]. Politerapia lekami przeciwpsychotycznymi (zwłaszcza atypowymi)[10] jest szczególnie niebezpieczna i – jak wskazują wyniki badań – stanowi większe ryzyko niż czynniki związane ze stylem życia (palenie, aktywność fizyczna)[31]. Wydaje się, że dobrym wskaźnikiem predykcyjnym wystąpienia MeS w przebiegu leczenia jest gwałtowny przyrost masy ciała po rozpoczęciu terapii, zdefiniowany jako >5% w ciągu pierwszego miesiąca leczenia[32] lub >7% w ciągu pierwszych 6 tygodni[33]. Podobną rolę może odgrywać stężenie leptyny przed leczeniem[34]. Należy pamiętać, iż na rozwój polekowej otyłości szczególnie narażone są osoby z niską wartością BMI przed terapią[35]. Nie wiadomo, czy ocena składu ciała stanowi podobny czynnik predykcyjny. Nieznane jest też znaczenie adipokin, neuropeptydów i hormonów.

(NIE)LECZENIE ZABURZEŃ METABOLICZNYCH

Zdecydowana większość pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi nie otrzymuje właściwego leczenia. Mimo znacznego rozpowszechnienia MeS w omawianej populacji 30–88% osób w ogóle nie jest leczonych na te zaburzenia[36]. W naszej pracy wykazaliśmy, że u ponad 80% chorych ze stwierdzoną dyslipidemią nie wdrożono leczenia hipolipemizującego[6]. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy: 70% pacjentów z nadciśnieniem i 95% z dyslipidemią nie otrzymywało odpowiedniego leczenia[10].

LECZENIE OTYŁOŚCI INDUKOWANEJ LEKAMI PRZECIWPSYCHOTYCZNYMI

W leczeniu otyłości spowodowanej lekami przeciwpsychotycznymi stosuje się przede wszystkim metforminę[37], sibutraminę, betahistynę[38], amantadynę, naltrekson[39], topiramat[40], reboksetynę[41] oraz nizatydynę[42] i famotydynę. Zgodnie z analizą skuteczności metod farmakologicznych najlepszą metodą jest metformina, jednak nawet w tym przypadku efekty interwencji farmakologicznej są niewielkie i nie równoważą polekowego przyrostu masy ciała[43]. Okazuje się, że istotnie większą redukcję masy ciała można osiągnąć po dołączeniu do metforminy interwencji modyfikujących tryb życia (głównie w zakresie aktywności ruchowej). Skojarzone leczenie daje najlepsze rezultaty w zakresie zmniejszenia masy ciała i obwodu brzucha, poprawy glikemii oraz redukcji insulinooporności[44].

ZASTRZEŻENIA METODOLOGICZNE

Większość badań nad metabolicznymi skutkami stosowania leków przeciwpsychotycznych nie uwzględnia oceny zmiany składu ciała. Analiza samego BMI i obwodu brzucha daje niepełny i często nieprawidłowy obraz stanu metabolicznego. Wynika to głównie z faktu, że wartość BMI nie informuje o procentowej ani bezwzględnej ilości tkanki tłuszczowej. Dużo lepszym markerem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych jest wskaźnik talia-biodra (*waist-hip ratio*, WHR)[45]. Jednak również zmiany wartości WHR nie odzwierciedlają zmian w proporcji ilości tkanki tłuszczowej do tkanki beztłuszczowej. Najlepszymi metodami oceny trzewnej tkanki tłuszczowej pozostają: kosztowne obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego i densytometria

metodą DXA (*dual-energy X-ray absorptiometry*). Analiza metodą DXA pozwala m.in. na ocenę wskaźnika „objętość tułowia : objętość nóg" – nowego predyktora zdarzeń sercowo-naczyniowych i umieralności[46].

Duże znaczenie ma sposób pomiaru obwodu brzucha. Jak wykazali Bosy-Westphal i wsp., dotyczy to szczególnie kobiet, u których największy jest obwód mierzony na poziomie górnej krawędzi talerzy biodrowych, a najmniejszy – ten mierzony na poziomie dolnej krawędzi łuków żebrowych[47]. Jednakże obwód mierzony na poziomie górnej krawędzi talerzy biodrowych okazał się w najmniejszym stopniu związany z wielkością ryzyka sercowo-metabolicznego. Ponadto obwód brzucha to głównie marker podskórnej tkanki tłuszczowej. Słabo odzwierciedla wielkość trzewnej tkanki tłuszczowej, odgrywającej znacznie większą rolę w rozwoju powikłań metabolicznych.

PODSUMOWANIE

U pacjentów otrzymujących leki przeciwpsychotyczne MeS występuje 2–3-krotnie częściej. Obecność tego zespołu wiąże się z 2–3-krotnie większym ryzykiem zgonu z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. Niemal wszystkie leki przeciwpsychotyczne powodują wzrost ryzyka rozwoju MeS, a najpoważniejsze ryzyko dotyczy leków najskuteczniej działających: klozapiny i olanzapiny. Zdecydowana większość pacjentów nie otrzymuje właściwego leczenia zaburzeń metabolicznych. W przypadku polekowego przyrostu masy ciała dostępne opcje terapeutyczne są mało efektywne i zbyt rzadko stosowane.

PIŚMIENNICTWO:
BIBLIOGRAPHY:

1. Reaven G.M.: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595–1607.
2. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J.: Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet. Med. 2006; 23: 469–480.
3. Szurkowska M., Szafraniec K., Gilis-Januszewska A. i wsp.: [Prevalence of the metabolic syndrome and its components in adult inhabitants of Krakow]. Przegl. Lek. 2006; 63: 733–737.
4. Mitchell A.J., Vancampfort D., De Herdt A. i wsp.: Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. Schizophr. Bull. 2013; 39: 295–305.
5. Teixeira P.J., Rocha F.L.: The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients in Brazil. Rev. Bras. Psiquiatr. 2007; 29: 330–336.
6. Wysokiński A., Kowman M., Kłoszewska I.: The prevalence of metabolic syndrome and Framingham cardiovascular risk scores in adult inpatients taking antipsychotics – a retrospective medical records review. Psychiatr. Danub. 2012; 24: 314–322.
7. Wysokiński A., Kaźmierski J., Kłoszewska I.: Comparison of metabolic parameters and Framingham cardiovascular risk scores before and after in-hospital treatment with antipsychotics. Arch. Psychiatr. Psychother. 2014, 16: 21–29.
8. Miranda P.J., DeFronzo R.A., Califf R.M., Guyton J.R.: Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. Am. Heart J. 2005; 149: 33–45.
9. Reddy S.M., Goudie C.T., Agius M.: The metabolic syndrome in untreated schizophrenia patients: prevalence and putative mechanisms. Psychiatr. Danub. 2013; 25 supl. 2: S94–S98.
10. Ko Y.K., Soh M.A., Kang S.H., Lee J.I.: The prevalence of metabolic syndrome in schizophrenic patients using antipsychotics. Clin. Psychopharmacol. Neurosci. 2013; 11: 80–88.
11. Wysokiński A.: Odmienności metaboliczne wieku podeszłego w kontekście leczenia przeciwpsychotycznego. Psychogeriatria Polska 2014; 11: 41–52.
12. Sicras-Mainar A., Blanca-Tamayo M., Rejas-Gutiérrez J., Navarro-Artieda R.: Metabolic syndrome in outpatients receiving antipsychotic therapy in routine clinical practice: a cross-sectional assessment of a primary health care database. Eur. Psychiatry 2008; 23: 100–108.
13. Bak M., Fransen A., Janssen J. i wsp.: Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. PLoS One 2014; 9: e94112.
14. Ketter T.A., Citrome L., Wang P.W. i wsp.: Treatments for bipolar disorder: can number needed to treat/harm help inform clinical decisions? Acta Psychiatr. Scand. 2011; 123: 175–189.
15. Smith M., Hopkins D., Peveler R.C. i wsp.: First- *v.* second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br. J. Psychiatry 2008; 192: 406–411.
16. Olfson M., Marcus S.C., Corey-Lisle P. i wsp.: Hyperlipidemia following treatment with antipsychotic medications. Am. J. Psychiatry 2006; 163: 1821–1825.
17. Leucht S., Cipriani A., Spineli L. i wsp.: Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2013; 382: 951–962.
18. Laursen T.M., Nordentoft M., Mortensen P.B.: Excess early mortality in schizophrenia. Annu. Rev. Clin. Psychol. 2014; 10: 425–448.
19. Brown S., Kim M., Mitchell C., Inskip H.: Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. Br. J. Psychiatry 2010; 196: 116–121.
20. Casey D.E.: Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. Am. J. Med. 2005; 118 supl. 2: 15S–22S.
21. Brown S., Inskip H., Barraclough B.: Causes of the excess mortality of schizophrenia. Br. J. Psychiatry 2000; 177: 212–217.
22. Andreassen O.A., Djurovic S., Thompson W.K. i wsp.: Improved detection of common variants associated with schizophrenia by leveraging pleiotropy with cardiovascular-disease risk factors. Am. J. Hum. Genet. 2013; 92: 197–209.
23. Usher K., Park T., Foster K.: The experience of weight gain as a result of taking second-generation antipsychotic medications: the mental health consumer perspective. J. Psychiatr. Ment. Health Nurs. 2013; 20: 801–806.
24. Wysokiński A., Dzienniak M., Kłoszewska I.: Effect of metabolic abnormalities on cognitive performance and clinical symptoms in schizophrenia. Arch. Psychiatr. Psychother. 2013; 15: 13–25.
25. Suttajit S., Pilakanta S.: Prevalence of metabolic syndrome and its association with depression in patients with schizophrenia. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2013; 9: 941–946.
26. Walker A.M., Lanza L.L., Arellano F., Rothman K.J.: Mortality in current and former users of clozapine. Epidemiology 1997; 8: 671–677.
27. Fontaine K.R., Heo M., Harrigan E.P. i wsp.: Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. Psychiatry Res. 2001; 101: 277–288.
28. Tiihonen J., Lönnqvist J., Wahlbeck K. i wsp.: 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet 2009; 374: 620–627.

29. Chadda R.K., Ramshankar P., Deb K.S., Sood M.: Metabolic syndrome in schizophrenia: Differences between antipsychotic-naive and treated patients. J. Pharmacol. Pharmacother. 2013; 4: 176–186.
30. Wysokiński A., Kłoszewska I.: The role of genetic polymorphisms in antipsychotic-induced metabolic disorders. Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2012; 6: 120–141.
31. Misawa F., Shimizu K., Fujii Y. i wsp.: Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects?: a cross-sectional study. BMC Psychiatry 2011; 11: 118.
32. Vandenberghe F., Gholam Rezaee M., Choong E. i wsp.: EPA-1389 – Predictive values of appetite and early weight increase for long-term weight variation during psychotropic treatment. Eur. Psychiatry 2014; 29 supl. 1: 1.
33. Kinon B.J., Chen L., Ascher-Svanum H. i wsp.: Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2010; 35: 581–590.
34. Cortés B., Bécker J., Mories Álvarez M.T. i wsp.: Contribution of baseline body mass index and leptin serum level to the prediction of early weight gain with atypical antipsychotics in schizophrenia. Psychiatry Clin. Neurosci. 2014; 68: 127–132.
35. Saddichha S., Ameen S., Akhtar S.: Predictors of antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis: conclusions from a randomized, double-blind, controlled prospective study of olanzapine, risperidone, and haloperidol. J. Clin. Psychopharmacol. 2008; 28: 27–31.
36. Tirupati S., Chua L.E.: Obesity and metabolic syndrome in a psychiatric rehabilitation service. Aust. N. Z. J. Psychiatry 2007; 41: 606–610.
37. Klein D.J., Cottingham E.M., Sorter M. i wsp.: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. Am. J. Psychiatry 2006; 163: 2072–2079.
38. Lian J., Huang X.F., Pai N., Deng C.: Betahistine ameliorates olanzapine-induced weight gain through modulation of histaminergic, NPY and AMPK pathways. Psychoneuroendocrinology 2014; 48: 77–86.
39. Tek C., Ratliff J., Reutenauer E. i wsp.: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of naltrexone to counteract antipsychotic-associated weight gain: proof of concept. J. Clin. Psychopharmacol. 2014; 34: 608–612.
40. Narula P.K., Rehan H.S., Unni K.E., Gupta N.: Topiramate for prevention of olanzapine associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. Schizophr. Res. 2010; 118: 218–223.
41. Poyurovsky M., Isaacs I., Fuchs C. i wsp.: Attenuation of olanzapine-induced weight gain with reboxetine in patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. Am. J. Psychiatry 2003; 160: 297–302.
42. Cavazzoni P., Tanaka Y., Roychowdhury S.M. i wsp.: Nizatidine for prevention of weight gain with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial. Eur. Neuropsychopharmacol. 2003; 13: 81–85.
43. Maayan L., Vakhrusheva J., Correll C.U.: Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: a systematic review and meta-analysis. Neuropsychopharmacology 2010; 35: 1520–1530.
44. Wu R.R., Zhao J.P., Jin H. i wsp.: Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 299: 185–193.
45. Ashwell M., Gunn P., Gibson S.: Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. Obes. Rev. 2012; 13: 275–286.
46. Wilson J.P., Kanaya A.M., Fan B., Shepherd J.A.: Ratio of trunk to leg volume as a new body shape metric for diabetes and mortality. PLoS One 2013; 8: e68716.
47. Bosy-Westphal A., Booke C.A., Blöcker T. i wsp.: Measurement site for waist circumference affects its accuracy as an index of visceral and abdominal subcutaneous fat in a Caucasian population. J. Nutr. 2010; 140: 954–961.