

Adrian Kostulski, Jolanta Rabe-Jabłońska

Wpływ leków przeciwpsychotycznych na powstawanie otyłości i zaburzeń metabolicznych u chorych na schizofrenię

Effect of antipsychotic drugs on weight gain and metabolic disorders in schizophrenic patients

Klinika Zaburzeń Afektywnych, Psychotycznych i Psychiatrii Młodzieżowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska

Adres do korespondencji: Adrian Kostulski, Klinika Zaburzeń Afektywnych, Psychotycznych i Psychiatrii Młodzieżowej

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: 042 675 73 71, e-mail: akos@csk.umed.lodz.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Z wielu badań wynika, że chorzy na schizofrenię stanowią populację obciążoną licznymi zaburzeniami somatycznymi i wyższą śmiertelnością niż populacja ogólna. Ciągłe nie wiadomo jednak, jaką rolę w powstaniu niektórych z tych zaburzeń (np. otyłości brzusznej, cukrzycy i jej konsekwencji, chorób układu krążenia, zespołu metabolicznego) odgrywają sam proces chorobowy, styl życia tych chorych, ich dieta, nawyki, a jakie znaczenie mają stosowane u nich leki przeciwpsychotyczne w postaci klasycznych neuroleptyków i leków przeciwpsychotycznych II generacji. Wyniki przeprowadzonych badań pokazują, że leki te wpływają w różny sposób na przyrosty masy ciała, wystąpienie zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz lipidowej czy nawet zespołu metabolicznego (poprzez uruchomienie rozmaitych mechanizmów biologicznych). W analizie mechanizmów przyrostu masy ciała związanych z leczeniem przeciwpsychotycznym zakłada się występowanie: wzrostu łaknienia, zaburzeń podstawowej przemiany materii, obniżenia aktywności fizycznej, zmian w zakresie stężeń neuroprzekaźników oraz neuropeptydów. Jednocześnie wykazano, że występujące u niektórych pacjentów obniżenie masy ciała w okresie przed włączeniem leczenia również może mieć wpływ na powstanie otyłości. Udział poszczególnych czynników lub ich kombinacji może być różny u poszczególnych pacjentów. Wyjaśnienie różnic pomiędzy lekami przeciwpsychotycznymi pod względem wpływu na przyrost masy ciała leczonych pacjentów wiąże się częściowo z różnym ich antyhistaminowym (poprzez wpływ na receptor H₁) czy cholinolitycznym działaniem, antagonistycznym działaniem na receptor serotoninowy 5HT_{2C} oraz na stężenia określonych regulatorów łaknienia (np. leptyny, greliny, oreksyny), a także na pojawienie się zaburzeń w zakresie osi podwzgórze – przysadka – gonady czy sekrecję prolaktyny.

Słowa kluczowe: schizofrenia, leki przeciwpsychotyczne, otyłość, przyrost masy ciała, zaburzenia metaboliczne

Summary

Many studies indicate that schizophrenic patients constitute a population encumbered with numerous somatic disorders and a higher mortality, as compared to the general population. We do not know yet, however, what role – in the occurrence of certain disorders (e.g. abdominal obesity, diabetes mellitus and its consequences, circulatory system diseases, metabolic syndrome) – is played by the pathological process itself, patients' lifestyle, diet and habits, and what is the contribution of antipsychotics in form of typical neuroleptics and new antipsychotics. The results of the studies indicate that these drugs differently affect the weight gains, occur-

rence of carbohydrate and lipid metabolism disorders or even metabolic syndrome by launching various biological mechanisms. The mechanisms of weight gain associated with antipsychotic treatment assume: increase of appetite, disorders in the basal metabolism, decrease in physical activity, changes in concentrations of neurotransmitters and neuropeptides. Furthermore, it was indicated that a weight loss prior to the treatment might also contribute to the occurrence of obesity. The share of individual factors and their combination may differ among patients. Accounting for differences between antipsychotics in view of their effects on the body weight of treated patients is partially connected with their different antihistaminic (through the impact on receptor H₁) or cholinolytic effects, antagonistic effects on serotonin receptor 5HT_{2C} and on concentrations of specific regulators of appetite (e.g. leptin, ghrelin, orexin) and also on the occurrence of disorders within the hypothalamus – pituitary gland – gonads axis or secretion of prolactin.

Key words: schizophrenia, antipsychotics, obesity, weight gain, metabolic disorders

WSTĘP

Otyłość jest zaburzeniem dotyczącym składu ciała, definiowanym jako względny lub bezwzględny nadmiar zapasów tłuszczu w organizmie. W ciągu ostatnich dziesięcioleci częstość występowania otyłości w populacji ogólnej znacznie wzrosła, zarówno w krajach uprzemysłowionych, jak i rozwijających się. Otyłość i nadwaga wiążą się z ryzykiem rozwoju wielu chorób, takich jak cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia i dyslipidemia, zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych i udar, choroby pęcherzyka żółciowego, choroba zwyrodnieniowa kości i stawów, nowotwory oraz inne choroby^(1,2). Dane epidemiologiczne od dawna wskazują na wyraźny wzrost chorobowości i śmiertelności w grupie osób z BMI wyższym niż 25. W 1991 roku oszacowano, że w USA z powodu otyłości (BMI > 30) oraz chorób związanych z otyłością umiera rocznie 280 000-325 000 osób^(3,4).

W grupie pacjentów z I epizodem schizofrenii stwierdzono przed rozpoczęciem farmakoterapii trzykrotnie częstsze występowanie otyłości oraz istotnie częstsze zaburzenia metabolizmu glukozy (podwyższone stężenia insuliny oraz glikemii na czczo, oporność na insulinę) w porównaniu z osobami zdrowymi w tym samym wieku i o podobnej budowie ciała⁽⁵⁾.

Thakore i wsp. odnotowali u chorych na schizofrenię zwiększoną zawartość tłuszczu w tkance trzewnej – w porównaniu z grupą kontrolną – już przed włączeniem leczenia przeciwpsychotycznego⁽⁶⁾. Wyniki badań potwierdzają, że w grupie pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wskaźnik BMI jest wyższy niż u osób zdrowych – zazwyczaj o ok. 30%⁽⁷⁻⁹⁾.

Choroba psychiczna powinna być traktowana jako istotny czynnik ryzyka rozwoju otyłości⁽¹⁰⁾ i innych zaburzeń metabolicznych. U osób przyjmujących leki przeciwpsychotyczne zarówno łaknienie, jak i poczucie sytości mogą być zaburzone, gdyż zależą od funkcji rozmaitych receptorów, do których leki te wykazują powinowactwo. Przyrosty masy ciała często opisywano jako objaw uboczny stosowania klasycznych neuroleptyków – KN (np. fenotiazyny). W latach 90. wzrosło zainteresowanie tym pro-

INTRODUCTION

Obesity is a disorder which refers to the body composition defined as relative or absolute excess of fat stored in the organism. In recent decades the incidence of obesity in the general population was considerably increased both in industrial and developing countries. Obesity and overweight are associated with the risk of development of many diseases, such as: diabetes mellitus type 2, arterial hypertension, hypercholesterolaemia and dyslipidaemia, atheromatous lesions in coronary arteries and stroke, gallbladder diseases, degenerative diseases of bones and joints, cancer and other diseases^(1,2). Epidemiological data has for a long time indicated a clear increase of morbidity and mortality in the group with BMI higher than 25. In 1991 it was estimated that in the USA the prevalence of deaths due to obesity (BMI > 30) and obesity-related diseases referred annually to 280 000-325 000 persons^(3,4).

Among patients with the 1st episode of schizophrenia, prior to the onset of pharmacotherapy, as compared to healthy subjects at the same age and with a similar body weight, the prevalence of obesity was by three times higher and glucose metabolism disorders were significantly more frequent (increased concentration of insulin and glycaemia on empty stomach, resistance to insulin)⁽⁵⁾. Thakore et al. noted in schizophrenic patients an increased content of fat in the visceral tissue, as compared to the control group – as early as before including an antipsychotic therapy⁽⁶⁾. The results of the studies confirm that in the group of patients with mental disorders the BMI is higher, as compared to healthy subjects – usually approx. 30%⁽⁷⁻⁹⁾.

The mental disease should be treated as a significant factor of development of obesity⁽¹⁰⁾ and other metabolic disorders. In those taking antipsychotics both appetite and satiety may be disturbed, because they depend on the functions of various receptors to which these drugs are similar. The body mass gains have often been described as a side effect of typical neuroleptics – TN (e.g. phenothiazine). In the 90s the interest in this problem was increased due to introduction of new antipsy-

blemem ze względu na wprowadzenie leków przeciwpsychotycznych II generacji – LPIIG, po których istotne przyrosty masy ciała obserwuje się często już w trakcie krótkotrwałej terapii (rys. 1).

W istocie trudno interpretować wyniki badań dotyczących wpływu leków psychotropowych – w tym przeciwpsychotycznych – na przyrost masy ciała. Wiele czynników utrudnia ocenę. W części badań masę ciała podaje się tylko jako wynik surowy, bez uwzględnienia wzrostu chorych, w innych przedstawia się odsetek zwiększenia masy ciała w porównaniu z wynikiem badania wstępnego. Jednak masa ciała zmierzona w badaniu wstępnym może być sama w sobie wartością mylącą, ponieważ sama choroba psychiczna często przyczynia się do jej obniżenia przed włączeniem leczenia. Inny problem stanowi ustalenie rzeczywistego początku przyrostu masy ciała. Wyniki badań krótkoterminowych (6-8 tygodni) nie uwzględniają ich odległego wpływu (> 18 miesięcy) na masę ciała⁽¹¹⁾. Innym czynnikiem utrudniającym analizę wpływu poszczególnych leków psychotropowych jest równoczesne stosowanie wielu leków. Ponadto u chorych na schizofrenię występują nierzadko inne zaburzenia psychiczne i/lub somatyczne, które mogą wykluczać tych pacjentów z udziału w badaniach klinicznych, co ogranicza dostępną w piśmiennictwie liczbę danych. Wywierające wpływ na masę ciała nadużywanie substancji psychoaktywnych stwierdza się u chorych ze schizofrenią częściej niż w populacji ogólnej. Także zwyczaje chorych (palenie papierosów i picie alkoholu) mogą wpływać na masę ciała. Poza tym u wielu pacjentów stosuje się leczenie skojarzone (np. lekiem normotymicznym i lekiem przeciwpsychotycznym). Ponieważ wiele leków psychotropowych powoduje przyrost masy ciała, trzeba pamiętać, że działania takie mogą się sumować⁽¹¹⁾.

Wzrost masy ciała spowodowany przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych – LP może być również przyczyną braku współpracy w procesie leczenia lub wręcz przerwania leczenia przez pacjenta⁽¹²⁾. Jednak nawet w przypadku zaprzestania przyjmowania danego leku uzyskany wcześniej wzrost masy ciała może być trudny do zniwelowania⁽¹¹⁾.

Niekontrolowane badania częstości występowania otyłości u chorych na schizofrenię oraz inne chroniczne zaburzenia psychiczne leczonych LP wykazały, że problem ten dotyczy od 26 do 62% tej populacji^(10,13,14). Z badań wynika, że 58-73% przewlekle przyjmujących neuroleptyki cierpi na otyłość typu brzusznej, z którą wiąże się szczególnie duże ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych^(9,15).

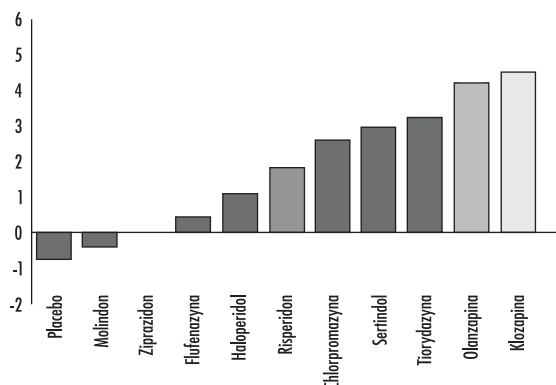
W analizie mechanizmów przyrostu masy ciała związanych z LP zakłada się występowanie: wzrostu łaknienia, zaburzeń podstawowej przemiany materii, obniżenia aktywności fizycznej, zmian w zakresie neuroprzekazników oraz neuropeptydów. Jednocześnie występujące u niektórych pacjentów obniżenie masy ciała w okresie przed włączeniem leczenia również może mieć wpływ na po-

chotics – NAP, due to which significant weight gains are often observed after a short therapy (fig. 1).

The results of studies related to the effects of psychotropics, including antipsychotics, on the weight gain can hardly be interpreted due to many factors inhibiting the evaluation. In some studies the body mass is given as a raw result, in other it is presented as a percentage of increasing its value as compared to the result of the preliminary study. However, the body mass itself measured in the preliminary study may be a misleading value in itself, because the mental disease often contributes to a decrease in the body mass before the treatment is included. Another problem is to establish the actual onset of the body mass increase. The results of short-term studies (6-8 weeks) may understate a distant impact of drugs (> 18 months) on the body weight⁽¹¹⁾. Another factor which inhibits analysis of the effects of individual psychotropic drugs is simultaneous use of many drugs. In addition, schizophrenic patients often develop other mental and/or somatic disorders which may exclude these patients from clinical studies, which confines the number of data available in literature. The abuse of psychoactive substances affecting the body mass occurs in schizophrenic patients more often than in the general population. Besides, the patients' habits (cigarette smoking and alcohol drinking) may also affect the body weight. Furthermore, in many patients the combined treatment is used (e.g. normotimic and antipsychotic drugs). As many psychotropic drugs affect the body mass gain, we should remember that such effects may be accumulated⁽¹¹⁾.

The body mass gain caused by antipsychotics – AP may also cause a lack of cooperation in the treatment process or discontinuation of the treatment by the patient⁽¹²⁾. However, even when a given drug is discontinued, the earlier body weight gain may be hardly removed⁽¹¹⁾.

Uncontrolled studies on the incidence of obesity in schizophrenic patients and other chronic mental disorders, treated with AP, indicated that this problem referred to



Rys. 1. Przyrost masy ciała po 10 tygodniach leczenia lekami przeciwpsychotycznymi⁽²⁵⁾

Fig. 1. Body mass gain after 10 weeks' treatment with antipsychotic drugs⁽²⁵⁾

wstanie otyłości. Udział poszczególnych czynników może być różny u poszczególnych pacjentów⁽¹⁶⁾.

Wyjaśnienie różnic pomiędzy LP pod względem wpływu na przyrost masy ciała wiąże się częściowo z antyhistaminowym (H_1) ich działaniem oraz wpływem cholinolitycznym, a także antagonistycznym działaniem na receptor serotoninowy $5HT_{2C}$ ⁽¹⁷⁾.

Średni przyrost masy ciała w ciągu pierwszych tygodni stosowania większości LP wynosi od 2 do 9 kg. Większość autorów nie obserwowała zależności między wielkością przyrostu masy ciała a dawką LP⁽¹⁷⁾.

Duży problem stanowią odpowiednie scharakteryzowanie profilu przyrostu masy ciała oraz identyfikacja ewentualnych czynników ryzyka w zależności od stosowanej substancji. Wyniki niektórych badań wskazują na istnienie związku pomiędzy przyrostem masy ciała a klinicznymi efektami leczenia, np. w przypadku stosowania klozapiny i olanzapiny⁽¹⁸⁾. Uważa się, że przyrost masy ciała może być również skorelowany z intensywnością leczenia farmakologicznego oraz behawioralnego. Z badań wynika, że pacjenci, których masa ciała w okresie od 4. do 12. tygodnia leczenia olanzapiną wzrosła o >5% względem wartości sprzed leczenia, byli poddani bardziej intensywnej terapii w porównaniu z pacjentami, którzy przytyli mniej lub w ogóle⁽¹⁹⁾.

KLASYCZNE NEUROLEPTYKI

Już w latach 50. ubiegłego stulecia podczas stosowania KN, np. chlorpromazyny, obserwowano przyrosty masy ciała. Potwierdzono także istnienie pozytywnego związku między skutecznością leku a przyrostem masy ciała. Z drugiej strony pogorszeniu w zakresie objawów towarzyszył ubytek masy ciała⁽²⁰⁾. Opierając się na wynikach późniejszych licznych badań, wyciągnięto wniosek, że wzrost masy ciała jest częstym objawem niepożądanym kuracji przeciwpsychotycznych.

Przyrost masy ciała wywołany przez większość KN jest mniejszy niż w przypadku LPIIG⁽²¹⁾.

W retrospektywnym badaniu chorych na schizofrenię, z których większość (85%) otrzymywała KN (haloperidol, tiorydazynę lub flufenazynę), wykazano, że przyrost masy ciała wystąpił średnio u 9% mężczyzn (grupa 158 osób) i 13% kobiet (grupa 153 objętych badaniem)⁽²²⁾.

W badaniu porównującym działanie klozapiny i haloperidolu stwierdzono, że podczas 10-tygodniowego leczenia masa ciała osób, u których stosowano klozapinę, zwiększyła się o 7%, a leczonych haloperidolem o 1% w porównaniu z wstępną masą ciała⁽²³⁾.

Theisen i wsp. obserwowali wzrost masy ciała w trakcie kuracji różnymi LP. Największe przyrosty dotyczyły LPIIG (klozapina – 64%, olanzapina – 56%), w przypadku KN masa ciała zwiększyła się o ok. 30%⁽²⁴⁾.

Na podstawie wyników badań dotyczących długoterminowej kuracji przeciwpsychotycznej KN (chlorpromazyną) stwierdzono, że po pewnym czasie (ok. 4-5 mie-

26-62% of this population^(10,13,14). These studies demonstrate that 58-73% of those chronically using neuroleptics suffer from abdominal obesity which entails a particularly high risk of metabolic disorders^(9,15).

The mechanisms of the body mass gain associated with AP assume the occurrence of: increased appetite, disorders in the basal metabolism, decreased physical activity, changes within neurotransmitters and neuropeptides. The simultaneous – in some patients – body mass loss before the treatment may also contribute to the occurrence of obesity. The contribution of particular factors may differ in respective patients⁽¹⁶⁾.

Accounting for differences between AP in view of the impact on the body weight gain is partially connected with their antihistamine effects (H_1) and cholinolytic effects, as well as antagonistic effects on serotonin receptor $5HT_{2C}$ ⁽¹⁷⁾.

The average body weight gain during the first weeks of the use of most APs reaches from 2 to 9 kg. Most authors did not observe any correlation between the body mass gain and AP dose⁽¹⁷⁾.

A serious problem is appropriate description of the body mass gain profile and identification of possible risk factors depending on the substance applied. The results of certain studies point to a correlation between the body mass gain and clinical effects of treatment, e.g. in case of the use of clozapine and olanzapine⁽¹⁸⁾. The body mass gain is also thought to be associated with the intensity of pharmacological and behavioural treatment. The studies indicate that the patients whose body mass gain surpassed 5% as compared to the value prior to the treatment, during 4 to 12 weeks of olanzapine treatment, were subjected to a more intense therapy, as compared to the patients who gained more weight or none at all⁽¹⁹⁾.

TYPICAL NEUROLEPTICS

As early as since the 50s of the last century, during the use of TN, e.g. chlorpromazine, body mass gains were observed. Furthermore, a positive correlation was confirmed between the drug's efficacy and body mass gain. On the other hand, deterioration of symptoms was accompanied by the body mass loss⁽²⁰⁾. Numerous subsequent studies lead to the conclusion that the body mass gain is a frequent adverse symptom of antipsychotic therapies.

The body mass gain induced by most TN is lower than in case of NAP⁽²¹⁾.

The results of the retrospective study related to schizophrenic patients, most (85%) of which obtained TN (haloperidol, thioridazine or fluphenazine) indicated that the body mass gain occurred on average in 9% of the group of 158 men and in 13% of the group of 153 women⁽²²⁾.

The results of the comparison of clozapine and haloperidol indicate that those treated with clozapine gained 7%

sięcy) przyrosty masy ciała maleją, aż wreszcie osiągną *plateau*⁽²⁵⁾.

LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE II GENERACJI

Mechanizmy molekularne odpowiedzialne za przyrost masy ciała po LPIIG pozostają niejasne⁽²⁶⁾. Wydaje się, że jest to proces wieloczynnikowy, obejmujący wpływ leków na przekąźnictwo: serotonergiczne, histaminergiczne i/lub adrenergiczne⁽²⁶⁾. Konkretnie wskazuje się tu na receptory: 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, H₁, α_1 i α_2 , a także muskarynowy M₃^(2,26).

Na przyrost masy ciała mogą mieć wpływ receptory H₁. W przeprowadzonej w 1999 roku retrospektywnej analizie zaobserwowano wykładniczy związek między powinowactwem do receptora H₁ i maksymalnym przyrostem masy ciała (rys. 2)⁽²⁷⁾. LP wykazujące duże powinowactwo do receptora H₁ (klozapina, kwetiapina, olanzapina) mogą także powodować sedację, w rezultacie może występować wtórny przyrost masy ciała. Jednakże samo powinowactwo do receptora H₁ nie jest jedynym powodem przyrostu masy ciała⁽¹⁷⁾.

Przyrost masy ciała jako efekt uboczny działania LPIIG może być także skutkiem blokowania receptora 5HT_{2C}, który reguluje apetyt, prowadzi do hiperfagii i wzrostu masy ciała. Klozapina, olanzapina i risperidon są silnymi antagonistami receptora serotoninowego, jednak ich powinowactwo do receptorów 5HT_{2C} jest różne⁽¹⁷⁾.

Stopień otyłości poneuroleptycznej jest też determinowany genetycznie. Wykazano związek polimorfizmu regionu promotorowego receptora 5HT_{2C} z powstawaniem otyłości na przykład po risperidonie. Zakłada się, że w powstawaniu otyłości odgrywa rolę również polimorfizm innych genów kandydujących^(28,29).

Przyczyną powstawania egzogennej otyłości u mężczyzn może być ponadto dysfunkcja podwzgórza i przysadki⁽³⁰⁾ lub nawet całej osi obejmującej podwzgórze, przysadkę, gonady⁽²⁶⁾. Fitzgerald i wsp. stwierdzili u osób leczonych LPIIG wzrost stężenia testosteronu i zależność między zmianą poziomów estrogenów, stężeniem NPY a wahaniami BMI⁽³¹⁾.

Znany jest fakt powodowania hiperprolaktynemii przez niektóre LPIIG. Indukuje ona powstawanie wtórnych zaburzeń metabolicznych i endokrynologicznych pod postacią hipogonadyzmu i hiperandrogenizmu, które mogą przyczyniać się do nadmiernego przyrostu masy ciała u kobiet leczonych na przykład sulpirydem⁽³²⁾. Hiperprolaktynemia indukuje powstawanie zaburzeń w równowadze hormonalnej i metabolicznej organizmu – znacznie wpływając na poziomy steroidów płciowych, indukuje przyrost masy ciała^(33,34).

Baptista i wsp. badali zmiany w poziomach hormonów płciowych, kortyzolu, dehydroepiandrosteronu, hormonów tarczycy i ich wpływ na zmiany masy ciała u 18 chorych otrzymujących LPIIG⁽³⁴⁾. Stwierdzili u leczonych

of weight, whereas those treated with haloperidol – 1%, as compared to the preliminary body mass, during the 10-week treatment⁽²³⁾.

In their study, Theisen et al. observed the body mass gain during the treatment with various APs. The greatest gains referred to NAP (clozapine – 64%, olanzapine – 56%), as compared to TN for which the body mass gains approximated 30%⁽²⁴⁾.

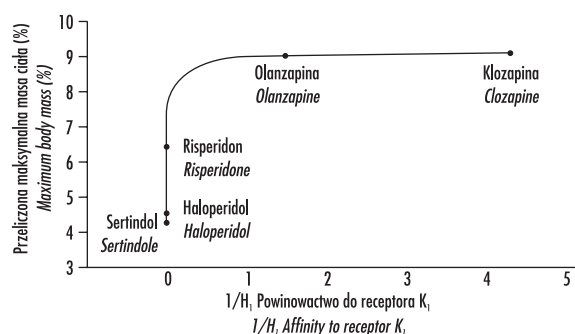
By virtue of the results of studies related to the long-term antipsychotic treatment with TN (chlorpromazine) it was found out that after some time (approx. 4-5 months) the body mass gains are gradually decreased until they finally reach the plateau⁽²⁵⁾.

NEW ANTIPSYCHOTICS

The molecular mechanisms responsible for the body mass gain due to NAP are not clear as yet⁽²⁶⁾. It seems that this is a multifactorial process which involves the effects of drugs on serotonergic, histaminergic and/or adrenergic transmission⁽²⁶⁾. Specifically, the following receptors are indicated here: 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, H₁, α_1 and α_2 , as well as muscarinic M₃^(2,26).

The body mass gain may be also affected by receptors H₁. In the retrospective analysis of 1999, an exponential correlation between affinity to receptor H₁ and maximum body mass gain was observed (fig. 2)⁽²⁷⁾. AP exhibiting a high affinity to receptor H₁ (clozapine, quetiapine, olanzapine) may also cause sedation: consequently, a secondary body mass gain may occur. However, the affinity to receptor H₁ is not the only cause of the body mass gain⁽¹⁷⁾. The body mass gain as a side effect of NAP may be also an effect of inhibiting receptor 5HT_{2C} which regulates appetite, leads to hyperphagia and body mass gain. Clozapine, olanzapine and risperidone are strong antagonists of serotonin receptor, however their affinity to receptors 5HT_{2C} differs⁽¹⁷⁾.

The postneuroleptic obesity is also determined genetically. A correlation was demonstrated between the 5HT_{2C} receptor promoter region polymorphism and the occur-



Rys. 2. Przyrost masy ciała jako funkcja powinowactwa do receptora H₁⁽²⁷⁾

Fig. 2. Body mass increase as a function of affinity to receptor H₁⁽²⁷⁾

kobiet obniżone poziomy estradiolu i progesteronu w surowicy (w porównaniu z grupą kontrolną), co świadczy o zwiększonej ich hiperandrogenizacji. U obojga płci zauważono występowanie hiperprolaktynemii.

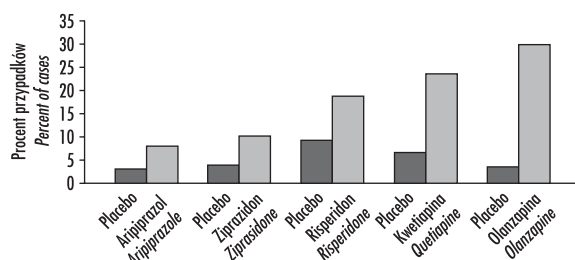
Podawane w ulotkach lekowych wyniki krótkoterminowych badań nad wzrostem masy ciała pokazują, że LPIIG (aripirazol, olanzapina, kwetiapina, risperidon i ziprazidon) powodowały różny – w porównaniu z placebo – poziom klinicznie istotnego wzrostu masy ciała (najmniej dwukrotny), definiowanego przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) jako wzrost $>7\%$ w stosunku do wartości wyjściowej (rys. 3)^(35,36).

Zgodnie z wynikami uzyskanymi przez Caseya przyrost masy ciała występuje u znacznej części chorych przyjmujących długotrwale olanzapinę lub klozapinę (odpowiednio 5 i 55%). W obu tych grupach stwierdzono także częste występowanie podwyższonej glikemii (25% u leczonych olanzapiną i 43% u leczonych klozapiną)⁽³⁷⁾.

Przyrost masy ciała w następstwie stosowania amisulprydu, risperidonu i ziprazidonu był dwukrotnie częściej obserwowany niż po placebo, podczas leczenia kwetiapiną czterokrotnie, zaś olanzapiną dziesięciokrotnie częściej^(35,36).

Terapia sulpirydem powoduje blokowanie receptorów D_2 w bocznym podwzgórzu, co stymuluje uczucie głodu. Jednak długotrwała terapia nie prowadzi do przyrostu masy ciała, co tłumaczy się zmniejszeniem insulinowrażliwości komórek⁽³⁸⁾. U mężczyzn profil endokrynologiczny odpowiadał takiemu, jaki występuje w otyłości pierwotnej. Przyrost masy ciała jest większy u kobiet i ma związek z wiekiem pacjenta – im młodszy pacjent, tym przyrosty są większe. Innym ważnym czynnikiem jest zaawansowanie choroby; pacjenci w remisji wykazują najmniej przyrost masy ciała w odpowiedzi na leczenie⁽³⁹⁾. Być może ma to związek z ich lepszą adaptacją społeczną i większą uwagą poświęcaną własnemu wyglądowi i kondycji fizycznej.

Według części autorów w przypadku odstawienia leków wysoka masa ciała jest trudna do zredukowania⁽⁴⁰⁾, z kolei O'Keefe twierdzi, że pacjenci, którzy przytyli podczas terapii przeciwpsychotycznej, mogą zahamować dalsze tycie, a nawet obniżyć swoją masę poprzez odpowied-



Rys. 3. Wzrost masy ciała raportowany w USA. Wyniki badań krótkoterminowych zawarte w ulotkach
Fig. 3. Body mass gain reported in the USA. Results of short-term studies contained in leaflets

rence of obesity e.g. after risperidone. It is assumed that in the occurrence of obesity, the polymorphism of other candidating genes is also important^(28,29).

Another cause of male exogenous obesity may be the dysfunction of hypothalamus and pituitary gland⁽³⁰⁾ or even the whole axis comprising the hypothalamus, pituitary gland, gonads⁽²⁶⁾. Fitzgerald et al. found in NAP-treated patients an increase of testosterone concentration and correlation between the changed level of estrogens, concentration of NPY and BMI variation⁽³¹⁾. Admittedly, some NAPs cause hyperprolactinaemia. It induces the occurrence of secondary metabolic and endocrinological disorders in form of hypogonadism and hyperandrogenism which may contribute to an excessive body weight gain in women treated e.g. with sulpiride⁽³²⁾. Hyperprolactinaemia induces disorders in the organism's hormonal and metabolic balance, considerably affecting the sexual steroids levels, and inducing the body mass gain^(33,34).

Baptista et al. examined changes in the levels of sexual hormones, cortisol, dehydroepiandrosterone, thyroid hormones and their impact on body mass changes in 18 NAP-treated patients⁽³⁴⁾. The treated women exhibited decreased levels of estradiol and progesterone in serum, as compared to the control group, which implies their increased hyperandrogenisation. Hyperprolactinaemia was found to occur in males and women alike.

The results of short-term studies on the body mass gain, contained in drug leaflets, show that all NAPs (aripirazole, olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone) caused, as compared to the placebo, a different level of clinically significant body mass gain (at least twofold), defined by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) as $>7\%$ increase in relation to the input value (fig. 3)^(35,36).

Pursuant to the study carried out by Casey, the body mass gain occurs in many patients chronically administered with olanzapine or clozapine (respectively 5 and 55%). In both groups an increased glycaemia was also frequently found (25% in olanzapine-treated patients and 43% in clozapine-treated patients)⁽³⁷⁾.

The body mass gain resulting from the use of amisulpride, risperidone and ziprasidone was twice more frequently observed as compared to the placebo, during the treatment with quetiapine – four times, whereas with olanzapine – ten times more frequent^(35,36).

The sulpiride therapy causes an inhibition of D_2 receptors in the lateral hypothalamus, thus stimulating the sense of hunger. However, a long therapy does not entail a body mass gain, which is accounted for by a decrease in cells insulin sensitivity⁽³⁸⁾. In males the endocrinological profile matched the one occurring in the primary obesity.

The body mass gain is more intense in women and is associated with the patient's age – the younger the patient, the higher the gains. Another important factor is the disease advancement; under remission the patients exhibit

nie modyfikacje stylu życia i diety⁽⁴¹⁾. Uważa się także, że indukowana terapią otyłość ma związek po prostu ze zwiększeniem ogólnej liczby dostarczanych organizmowi kalorii⁽⁴²⁾.

Niektórzy autorzy twierdzą, że wzrost w surowicy poziomów niektórych regulatorów masy ciała, np. leptyny czy TNF- α , jest jedynie konsekwencją przyrostu masy ciała, a nie jego przyczyną⁽⁴³⁾.

Specyficzne interakcje między LP a licznymi hormonami regulującymi łaknienie (oreksygenicznymi) i mogącymi wpływać na powstawanie otyłości nie zostały do końca wyjaśnione. Obserwuje się wzrost poziomu tych hormonów po niektórych LP.

W badaniach dotyczących wpływu LPIIG na masę ciała u psów zaobserwowano, że efektem stosowania tych leków jest gromadzenie tkanki tłuszczowej przede wszystkim w narządach jamy brzusznej.

Oprócz podwyższonej masy ciała powszechne jest podwyższenie poziomów glukozy na czczo, insuliny po 60 minutach od obciążenia glukozą, prolaktyny, TSH, endorfin. Poziomy innych parametrów ulegają obniżeniu: peptydu C, progesteronu, androstendionu, HDL⁽⁴³⁾.

Stosowanie LP może zwiększać ryzyko zachorowania na cukrzycę u chorych na schizofrenię. Nie wiadomo, czy wystąpienie cukrzycy zależy od bezpośredniego wpływu LPIIG na metabolizm glukozy, czy też jest zjawiskiem wtórnym do powstającej w trakcie leczenia otyłości⁽⁴⁴⁾. Z przeglądu piśmiennictwa z lat 1966-2001 dokonanego przez Cohena wynika, że opisano w tym okresie 73 przypadki cukrzycy, z czego 39 dotyczyło osób leczonych olanzapiną, 27 – klozapiną, 4 – risperidonem, 3 – kветiapiną⁽⁴⁵⁾. Z kolei Melkersson analizowała dostępne w bazie Medline piśmiennictwo z lat 1966-2003 i otrzymała nieco inne dane – znalazła 52 opisy przypadków cukrzycy po olanzapinie, 30 po klozapinie, 4 po kветiapinie, 2 po risperidone i 1 po ziprazidone. Nie było opisów przypadków cukrzycy w następstwie kuracji amisulprydem, aripiprazolem i zotepiną⁽⁴⁶⁾.

Stosując Fos – marker immunohistochemiczny aktywności neuronalnej – odkryto, że LP powodujące wzrost masy ciała aktywują neurony zawierające oreksyny. Te, które powodują wzrost masy ciała, nie zwiększają aktywności neuronów MSH w bocznym podwzgórze, chociaż MSH także powoduje wzrost łaknienia. Receptory, które są odpowiedzialne za przyrost masy ciała w następstwie terapii neuroleptykami, mogą być obecne nie tylko na neuronach zawierających oreksyny, ale także na włóknach aferentnych tych neuronów.

Najwięcej publikacji na temat wpływu LPIIG na powstawanie otyłości i różnych zaburzeń metabolicznych dotyczy olanzapiny.

OLANZAPINA

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań oszacowano, że u ok. 1/4 pacjentów otrzymujących olanzapinę

the lowest gain of their body mass in response to treatment⁽³⁹⁾. This may be associated with their better social adaptation and greater attention devoted to one's own appearance and physical fitness.

According to some authors, if the drugs are discontinued, the high body mass is hardly reducible⁽⁴⁰⁾. On the other hand, O'Keefe is of the opinion that the patients who gained weight during antipsychotic therapy are able to inhibit further weight gaining or are even able to reduce their mass by appropriate modifications of their lifestyle and diet⁽⁴¹⁾. Furthermore, it is thought that when induced by therapy, the obesity is simply associated with an increase in the total amount of calories supplied to the organism⁽⁴²⁾.

Some authors state that an increase in serum levels of certain regulators of the body mass, such as: leptin or TNF- α , is only a consequence of the body mass gain and not its cause⁽⁴³⁾.

Specific interactions between AP and numerous (orexigenic) hormones regulating appetite and able to contribute to the occurrence of obesity have not been explained as yet. An increase in the level of these hormones after some APs is observed.

In the studies on the effects of NAP on the dogs' body mass it was observed that these drugs caused accumulation of adipose tissue mostly in abdominal cavity organs. The body mass gain is usually accompanied by increased levels of glucose on empty stomach, insulin after 60 minutes as of glucose load, prolactin, TSH, endorphins. Instead, the levels of other parameters are decreased: peptide C, progesterone, androstenedione, HDL⁽⁴³⁾.

The use of AP may contribute to an increase in the risk of diabetes mellitus in schizophrenic patients. We do not know whether the occurrence of diabetes mellitus depends on the direct impact of NAP on glucose metabolism or if it is secondary to obesity occurring during the treatment⁽⁴⁴⁾.

The review of literature published during 1966-2001, carried out by Cohen, indicates that during that period 73 cases of diabetes mellitus were described, of which 39 referred to patients treated with olanzapine, 27 – clozapine, 4 – risperidone, 3 – quetiapine⁽⁴⁵⁾. On the other hand Melkersson analysed the literature available in Medline base during the years from 1966 to 2003 and obtained somewhat different data, i.e. 52 descriptions of diabetes mellitus cases after olanzapine, 30 after clozapine, 4 after quetiapine, 2 after risperidone, and 1 after ziprasidone. There were no descriptions of diabetes mellitus cases resulting from the treatment with amisulpride, aripiprazole and zotepine⁽⁴⁶⁾.

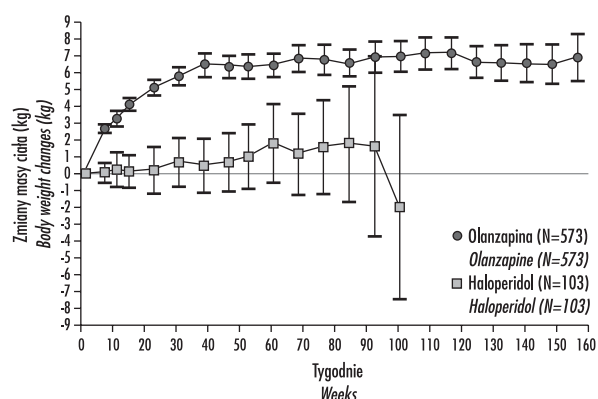
Using Fos – immunohistochemical marker of neuronal activity – it was revealed that AP causing the body mass gain, activate the orexin-containing neurons. Those which cause the body mass gain do not increase MSH neurons activity in the lateral hypothalamus, although MSH also causes an increase in appetite. The receptors which

zapinę masa ciała utrzymuje się na poziomie sprzed kuracji lub nawet się zmniejsza, natomiast u ok. 1/2 pacjentów następuje wzrost masy ciała o ponad 10 kg w okresie 39-tygodniowej i dłuższej kuracji^(19,47).

Kinon i wsp. dokonali retrospektywnej analizy grupy 573 pacjentów leczonych olanzapiną i 103 pacjentów leczonych haloperidolem przez okres 3 lat. Stwierdzono, że przyrosty masy ciała po olanzapinie osiągają stabilizację (*plateau* na wykresie) w 39. tygodniu kuracji (rys. 4)⁽⁴⁷⁾.

W nowszym badaniu Kinon i wsp. obserwowali 1191 pacjentów leczonych olanzapiną przez okres do 52 tygodni. Ocena zmian masy ciała po 6 tygodniach kuracji dała podstawy do stwierdzenia, że istotne przyrosty masy ciała ($\geq 7\%$) dotyczyły 15% badanych. Osoby te były młode, ich BMI na początku badania był niski, stwierdzono u nich lepszą odpowiedź kliniczną na leczenie, a także większy wzrost łaknienia w trakcie leczenia⁽⁴⁸⁾. Również inni autorzy są zdania, że terapia olanzapiną wiąże się z przyrostem masy ciała, zależnym zarówno od stosowanej dawki, jak i początkowej masy ciała. Największe przyrosty występują u pacjentów wcześniej nieleczonych, z niedowagą i pojawiają się już po 2-8 tygodniach terapii, a stabilizacja (*plateau*) osiągana jest po upływie ok. 1 roku^(26,49,50). Wzrost masy ciała w następstwie leczenia olanzapiną w powszechnie stosowanych dawkach przekracza 10 kg w okresie pierwszego roku⁽³⁵⁾.

W randomizowanym badaniu placebo z podwójnie ślełą próbą Dunayevich i wsp. badali wpływ dawek 5-20 mg olanzapiny na masę ciała chorych na schizofrenię. W badanej grupie nie znaleziono stałej, liniowej zależności między dawką a wielkością przyrostu masy ciała. Stwierdzono, że przyrost masy ciała w następstwie stosowania dawki 15 mg olanzapiny był istotnie większy niż u otrzymujących 5 i 10 mg. Nie odnotowano istotnych różnic w przyrostach masy ciała w przypadku stosowania dawki 20 mg. W trakcie badania nie stwierdzono także zależności między stężeniem olanzapiny w surowicy a wielkością przyrostu masy ciała. Rezygnacja z dalszego udziału w badaniu nie miała związku z wielkością przyrostu masy ciała (częściej rezygnowały osoby o najniższej masie ciała)⁽⁵¹⁾.



Rys. 4. Przyrost masy ciała po olanzapinie i haloperidolu⁽⁴⁷⁾
Fig. 4. Body mass gain due to olanzapine and haloperidol⁽⁴⁷⁾

account for the body mass gain due to neuroleptics therapy may be present not only on orexin-containing neurons but also on afferent fibres of these neurons.

Most publications on the effects of NAP on obesity and various metabolic disorders refer to olanzapine.

OLANZAPINE

It has been estimated according to the hitherto performed studies that about 1/4 of patients obtaining olanzapine maintain the body mass at the level from before the therapy or may even decrease it, whereas in approx. 1/2 of patients the body mass increases by over 10 kg – during the 39-week and longer treatment^(19,47).

Kinon et al. made a retrospective analysis of the group of 573 patients treated with olanzapine and 103 patients treated with haloperidol for 3 years. The body mass gains due to olanzapine appeared to become stabilised (*plateau* in the figure) in the 39th week of the therapy (fig. 4)⁽⁴⁷⁾.

In a recent study, Kinon et al. observed 1191 patients treated with olanzapine for the period up to 52 weeks. Evaluation of body mass changes after 6 weeks of the therapy gave rise to the statement that significant body mass gains ($\geq 7\%$) referred to 15% of the patients. These were young people with a low BMI at the beginning of the study, with a better clinical response to the treatment and a higher increase in appetite during the therapy⁽⁴⁸⁾.

Other authors share the view that the olanzapine therapy is associated with the body mass gain, depending both on the used dose and the initial body mass. The greatest gains occur in underweight patients who had not been treated earlier and occur as early as after approx. 2-8 weeks' therapy, whereas stabilization (*plateau*) is reached after approx. 1 year^(26,49,50). The body mass gain due to olanzapine-treatment in commonly used doses exceeds 10 kg during the first year⁽³⁵⁾.

Dunayevich et al. in a randomised, double-blind study of placebo examined in schizophrenic patients the effects of 5-20 mg olanzapine doses on the body mass. In the examined group no permanent, linear correlation was found between the dose and the body mass index. The body mass gain in result of the use of 15 mg of olanzapine was significantly higher than in those obtaining 5 and 10 mg. No significant differences were found in body mass gains in case of the 20 mg dose. During the treatment, no correlation was found between the concentration of olanzapine in serum and the body mass gain. Resignation of a further participation in the study was not related to the body mass index (resignation referred to people having the lowest body mass)⁽⁵¹⁾. Moreover, there are some casuistic studies in which olanzapine treatment reduced the body mass⁽⁵²⁾.

Olanzapine causes a significant increase in the concentration of triglycerides – TG in serum (on average by 60 mg/dl)^(53,54). There are some known cases of >600 mg/dl hypertriglyceridaemia associated with

Istnieją także kazuistyczne prace, których autorzy donoszą o obniżeniu masy ciała w następstwie kuracji olanzapiną⁽⁵²⁾.

Olanzapina powoduje istotny wzrost stężenia trójglicerydów – TG w surowicy (średnio o 60 mg/dl)^(53,54). Znanne są przypadki hipertriglicerydemii rzędu >600 mg/dl związane z terapią olanzapiną⁽⁵⁵⁾. Jak wynika z innych badań, oprócz hipertriglicerydemii może wystąpić także hipercholesterolemia⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. U dorosłych pacjentów poniżej 60. roku życia roczna kuracja olanzapiną powoduje istotnie większy wzrost poziomów: glukozy, TG i cholesterolu (oznaczanych na czczo) w porównaniu z kuracją risperidonem⁽⁵⁸⁾.

Stosując olanzapinę (a także inne neuroleptyki) u adolescentów, należy mieć na uwadze szczególne ryzyko wtórnej hipertriglicerydemii i hiperglikemii⁽⁵⁷⁾.

Meyer zauważył, że po olanzapinie ryzyko występowania podwyższonych poziomów glikemii na czczo i hiperlipidemii jest większe aniżeli po risperidone. Zmiany poziomów tych parametrów nie wykazują żadnej korelacji z przyrastaniem masy ciała⁽⁵⁸⁾.

W przeprowadzonych badaniach epidemiologicznych cukrzycę stwierdzono u 21-35% pacjentów leczonych olanzapiną⁽⁴⁵⁾. Najwcześniej cukrzyca ujawniała się już po 7 dniach stosowania olanzapiny, najpóźniej po 29 tygodniach leczenia. Z reguły po odstawieniu olanzapiny następuje normalizacja glikemii, jednak w niektórych przypadkach konieczne było dalsze stosowanie leków

olanzapine-therapy⁽⁵⁵⁾. As results from other studies, apart from hypertriglyceridaemia also hypercholesterolaemia may occur⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. In adult patients below the age of 60 the annual olanzapine-treatment causes a significantly higher increase in the levels of glucose, TG and cholesterol (determined on empty stomach), as compared to risperidone⁽⁵⁸⁾.

Using olanzapine (and other neuroleptics) in adolescents, a special risk of secondary hypertriglyceridaemia and hyperglycaemia should be noted⁽⁵⁷⁾.

According to Meyer, due to olanzapine the risk of the occurrence of enhanced levels of glycaemia on empty stomach and hyperlipidaemia is higher than after risperidone. Changes in the level of these parameters do not exhibit any correlation with the body mass gain⁽⁵⁸⁾.

The results of epidemiological studies point to the occurrence of diabetes mellitus in 21-35% of olanzapine-treated patients⁽⁴⁵⁾. At the earliest, diabetes mellitus was revealed after 7 days of the use of olanzapine, at the latest – after 29 weeks of the treatment. Usually after olanzapine is discontinued, glycaemia is normalized. In some cases, however, antidiabetics had to be continued⁽⁵⁹⁾. Olanzapine was found to increase insulin secretion and induce insulin resistance which may depend on inhibition of glucose transporters or impairment of the permeation of transporter 4 from microsomes to cellular membranes⁽⁶⁰⁾. During olanzapine therapy (as is the case with clozapine) the highest – of all NAP – increases in concentra-

Klozapina <i>Clozapine</i> Olanzapina <i>Olanzapine</i>	Wysokie <i>High</i>
Zotepina <i>Zotepine</i> Tiorydazyna <i>Thioridazine</i>	Umiarkowane/wysokie <i>Moderate/high</i>
Chlorpromazyna <i>Chlorpromazine</i> Kwetiapina <i>Quetiapine</i> Risperidon <i>Risperidone</i>	Umiarkowane <i>Moderate</i>
Amisulpryd <i>Amisulpride</i> Ziprazidon <i>Ziprasidone</i> Haloperidol <i>Haloperidol</i> Aripiprazol <i>Aripiprazole</i>	Niskie <i>Low</i>

Tabela 1. Ryzyko przyrostu masy ciała po lekach przeciwpsychotycznych
Table 1. The risk of the body mass gain due to antipsychotic drugs

przeciwcukrzycowych⁽⁵⁹⁾. Wykazano, że pod wpływem olanzapiny dochodzi do zwiększenia wydzielania insuliny i powstania zjawiska insulinooporności, która może zależeć od hamowania transporterów glukozy lub upośledzenia przenikania transportera 4 z mikrosomów do błon komórkowych⁽⁶⁰⁾.

Podczas terapii olanzapiną (podobnie jak klozapiną) obserwowano największe spośród występujących po LPIIG przyrosty stężeń leptyny – LEP w surowicy krwi (tabela 2)⁽⁴⁸⁾. Jak wynika z badania Melkersson i wsp., przyrosty te mogą dotyczyć nawet 57% pacjentów leczonych olanzapiną⁽⁵⁶⁾. Wzrost ten może być efektem działania leków na mechanizm sprzężenia zwrotnego LEP lub zależeć od zwiększonego łaknienia i/lub zaburzenia poczucia sytości⁽⁴⁸⁾. Po krótkim czasie hiperleptynemii obserwuje się zjawisko leptynooporności i przyrostu masy ciała⁽²⁶⁾. Podczas kuracji olanzapiną i klozapiną dochodzi do wzrostu stężenia LEP, którego nie stwierdza się u pacjentów otrzymujących haloperidol lub placebo⁽⁶¹⁾. W badaniach, w których porównywano różne LP pod względem ich wpływu na stężenia LEP, na pierwszym miejscu wymienia się zazwyczaj olanzapinę, która najczęściej i w największym stopniu powoduje hiperleptynemię⁽⁶²⁾.

Podawanie szczurom olanzapiny w dawce 1-8 mg/kg przyczynia się do wzrostu masy ciała (już w 2.-3. dniu terapii), któremu towarzyszy hiperfagia. Jednocześnie przewlekłe podawanie olanzapiny (12-29 dni) prowadzi do otyłości, hiperleptynemii i łagodnej insulinooporności⁽⁶³⁾. Należy jednak zaznaczyć, że prowadzono także

tions of leptin – LEP in blood serum were observed (table 2)⁽⁴⁸⁾. As results from the study carried out by Melkersson et al., these increases may refer to as many as 57% of olanzapine-treated patients⁽⁵⁶⁾. Such an increase may result from the drug's effects on the mechanism of LEP feedback or depend on increased appetite and/or disturbed sense of satiety⁽⁴⁸⁾. After a short hyperleptinaemia the phenomenon of leptin-resistance and increased body mass occurs⁽²⁶⁾. During olanzapine and clozapine treatment the LEP concentration is increased, which is not observed in patients treated with haloperidol or placebo⁽⁶¹⁾. In the studies comparing various APs, within their effects on LEP concentrations, the first to be mentioned is usually olanzapine which most frequently and to the highest extent induces hyperleptinaemia⁽⁶²⁾.

Administering olanzapine to rats, at a dose of 1-8 mg/kg, contributes to the body mass gain (as early as on the 2nd-3rd day of the therapy), which is concomitant with hyperphagia. Simultaneously, chronic administration of olanzapine (12-29 days) induces obesity, hyperleptinaemia and mild insulin resistance⁽⁶³⁾. Noteworthy, it should be emphasised that there are also studies in which no significant differences were found within LEP concentrations in result of AP therapy⁽⁶⁴⁾.

It has been proven that olanzapine after just one week of the therapy of schizophrenic patients induces a sudden increase of TNFR1 and TNFR2 expression as well as activation of TNF- α system⁽⁶⁵⁾.

Scarce so far studies on the effects of olanzapine on ghrelin concentrations in blood entail often ambiguous con-

Autor <i>Author</i>	Rok <i>Year</i>	Grupa <i>Group</i>	Czas <i>Time</i>	Poziomy LEP <i>LEP levels</i>
Broemel i wsp. <i>Broemel et al.</i>	1998		6 miesięcy <i>6 months</i>	Istotny wzrost <i>Significant increase</i>
Kraus i wsp. <i>Kraus et al.</i>	1999			
Herran i wsp. <i>Herran et al.</i>	2001	59	6 miesięcy <i>6 months</i>	Istotny wzrost, największy wśród LPIIG <i>Significant increase, the highest among NAP</i>
Eder i wsp. <i>Eder et al.</i>	2001	10	8 tygodni <i>8 weeks</i>	Wzrost 2-3 razy ponad normę <i>2-3-fold increase above standard</i>
McIntyre i wsp. <i>McIntyre et al.</i>	2003		6 miesięcy <i>6 months</i>	Istotny wzrost, już od 3. miesiąca <i>Significant increase, from 3rd month</i>
Atmaca i wsp. <i>Atmaca et al.</i>	2003	56	6 tygodni <i>6 weeks</i>	Największe przyrosty <i>The highest increases</i>
Fitzgerald i wsp. <i>Fitzgerald et al.</i>	2003	22	3 miesiące <i>3 months</i>	Najpierw wzrost masy ciała, później LEP <i>First increase b.w., then LEP</i>
Haupt i wsp. <i>Haupt et al.</i>	2005	72	Kuracja długoterminowa <i>Long-term therapy</i>	Wzrost zależny od zwiększonej zawartości tkanki tłuszczowej <i>Increase dependent on increased content of adipose tissue</i>

Tabela 2. Wpływ olanzapiny na stężenie leptyny – przegląd piśmiennictwa
Table 2. Effects of olanzapine on leptin concentrations – review of literature

badania, w których nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie stężeń LEP w następstwie kuracji LP⁽⁶⁴⁾. Udowodniono, że olanzapina już po tygodniowej kuracji chorych na schizofrenię powoduje nagły wzrost ekspresji TNFR1 i TNFR2 oraz aktywację układu TNF- α ⁽⁶⁵⁾. Z nielicznych jak dotąd badań dotyczących wpływu olanzapiny na stężenia greliny we krwi płyną niejednoznaczne wnioski^(66,67). Stężenia greliny w czwartym tygodniu kuracji olanzapiną ulegają obniżeniu, czemu towarzyszy wzrost stężenia LE, nie uległy natomiast zmianie stężenia adiponektyny i insuliny⁽⁶⁸⁾.

Birkas i wsp. stwierdzili, że olanzapina po roku kuracji przyczynia się do wzrostu produkcji greliny i przez to do powstawania otyłości, a także insulinooporności⁽⁶⁹⁾. Nie obserwuje się różnic w stężeniach greliny u pacjentów z cukrzycą i zdrowych⁽⁷⁰⁾.

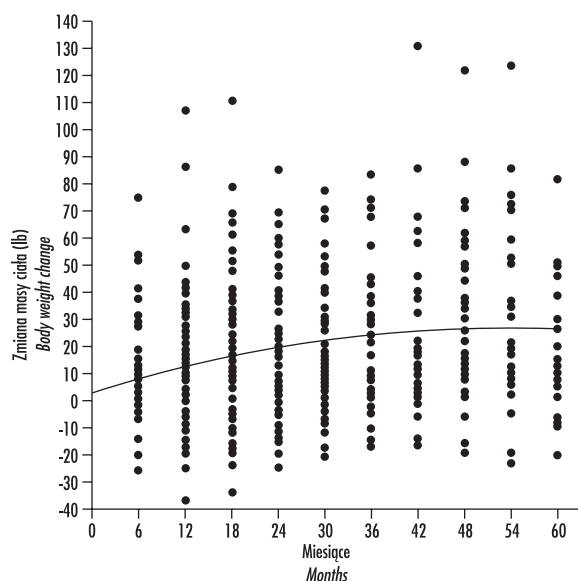
Olanzapina (podobnie jak klozapina) wykazuje duże powinowactwo do receptorów serotonergiczných: 5HT_{2C} i 5HT_{2A} oraz histaminowego H₁. Z powodu silnego ich blokowania następuje wzrost masy ciała^(26,48). Olanzapina (podobnie jak klozapina) aktywuje neurony uwalniające oreksyny w bocznym podwzgórze⁽⁷¹⁾.

KLOZAPINA

Stosowanie klozapiny, pierwszego LPIIG powoduje istotny przyrost masy ciała, co potwierdzono w licznych badaniach.

Henderson i wsp. wykazali brak stabilizacji masy ciała w grupie 82 pacjentów w czasie ok. 46 miesięcy leczenia (rys. 5)⁽⁷²⁾.

Hong i wsp. badali grupę 93 pacjentów leczonych klozapiną i oszacowali, że średni przyrost masy ciała wy-



Rys. 5. Zmiany masy ciała u pacjentów otrzymujących klozapinę⁽⁷²⁾

Fig. 5. Body weight changes in clozapine-treated patients⁽⁷²⁾

clusions^(66,67). Ghrelin concentrations in the fourth week of olanzapine treatment are decreased, which is accompanied by increased LE concentration, whereas the concentrations of adiponectin and insulin were not changed⁽⁶⁸⁾. Birkas et al. found out that olanzapine after a year of therapy contributed to an increase in ghrelin production and thus to obesity and insulin resistance⁽⁶⁹⁾. No differences are observed in ghrelin concentrations between diabetic patients and healthy subjects⁽⁷⁰⁾.

Olanzapine (similarly to clozapine) exhibits a high affinity to serotonergic receptors 5HT_{2C} and 5HT_{2A} and histaminic H₁. Due to their strong inhibition, the body mass increases^(26,48). Olanzapine (similarly to clozapine) activates orexin-releasing neurons in the lateral hypothalamus⁽⁷¹⁾.

CLOZAPINE

The first NAP, i.e. clozapine, is associated with the onset of a significant body mass gain, as has been confirmed in numerous studies.

Henderson et al. indicated the lack of body mass stabilisation in the group of 82 patients during approx. 46 months' treatment (fig. 5)⁽⁷²⁾.

Hong et al. examined a group of 93 patients treated with clozapine and estimated that the average body mass gain reached 2.4 kg. Higher body mass gains were observed in those with a lower BMI before the therapy⁽⁷³⁾.

Theisen found out that obesity referred to 64% of the patients treated with clozapine and this was the highest percentage among all NAP therapies, which is confirmed by most researchers⁽⁷⁴⁾. During the 6-10-week therapy with clozapine, body mass gains reach 8-9 kg. The body mass gain depends on the drug dose and is not stabilised during the 46-week study. This is accompanied by a considerable increase in TG concentration and insignificant increase in the blood serum concentration of total cholesterol. The effects of clozapine on the occurrence of hyperlipidaemia are reversible, they retreat after the drug is discontinued. The mentioned disorders reappear at the attempt of reincluding clozapine^(9,26,72). The annual therapy with clozapine has a significant impact on the occurrence of obesity and insulin resistance⁽⁶⁹⁾.

The efficacy of clozapine distribution in serum depends on the total concentration of TG in blood. This means that much more clozapine is contained and transmitted by large fractions of lipoproteins, such as VLDL. Clozapine is redistributed fast from poor lipoprotein fractions to VLDL⁽⁷⁵⁾.

Diabetes mellitus resulting from clozapine therapy is usually reversible after the drug is withdrawn. However, once glycaemia is normalised, readministration of clozapine (even at a lower dose) causes a recurrence of carbohydrate metabolism disorders, irrespective of the drug dose. A review of literature implies that diabetes mellitus occurs in 12-30% of clozapine-treated patients⁽⁵⁸⁾. It has

niósł 2,4 kg. Większe przyrosty masy ciała obserwowano u osób z niższym BMI przed leczeniem⁽⁷³⁾.

Theisen stwierdził, że otyłość dotyczy 64% pacjentów leczonych klozapiną i jest to najwyższy odsetek spośród kuracji wszystkimi LPIIG, co potwierdza większość badaczy⁽⁷⁴⁾. Podczas 6-10-tygodniowej kuracji klozapiną przyrost masy ciała wynosi ok. 8-9 kg. Zależy on od wielkości dawki leku i nie zaobserwowano jego stabilizacji w czasie 46-tygodniowego badania. Towarzyszą temu znaczny wzrost stężenia TG oraz nieistotne zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy krwi. Wpływ klozapiny na powstawanie hiperlipidemii jest odwracalny, mija po odstawieniu leku. Przy próbie ponownego włączenia klozapiny ww. zaburzenia nawracają^(9,26,72). Roczna terapia klozapiną istotnie wpływa na powstawanie otyłości i insulinooporności⁽⁶⁹⁾.

Efektywność dystrybucji klozapiny w surowicy zależy od całkowitego stężenia TG we krwi. Oznacza to, że znacznie więcej klozapiny zawierają i przenoszą duże frakcje lipoprotein, takie jak VLDL. Klozapina szybko redystrybuuje się z ubogich frakcji lipoproteinowych do VLDL⁽⁷⁵⁾. Cukrzyca powstająca w następstwie kuracji klozapiną jest zazwyczaj odwracalna po wycofaniu leku. Jednak po normalizacji glikemii ponowne podanie klozapiny (nawet w mniejszej dawce) powoduje ponowne wystąpienie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, niezależnie od dawki leku. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że cukrzyca występuje u 12-30% osób leczonych klozapiną⁽⁵⁸⁾. Wykazano, że zwiększonej glikemii towarzyszy wzrost stężenia insuliny i peptydu C oraz że rozwój cukrzycy koreluje ze zmianą stężenia TG i nie koreluje ze zmianą masy ciała⁽⁴⁴⁾.

Klozapina zwiększa stężenia TNF- α , IL-2 oraz LEP. Stężenie LEP rośnie już w następstwie krótkoterminowej terapii klozapiną i osiąga umiarkowany poziom (mniejszy od olanzapiny, a większy od risperidonu)⁽⁷⁶⁾. Lek indukuje neurony uwalniające oreksyny w znacznie większym stopniu aniżeli risperidon czy chlorpromazyna⁽⁷¹⁾. Stwierdzono także, że wywiera większy wpływ na neurony bocznego podwzgórza. Mechanizm ten nie zależy od dawki. W odróżnieniu od klozapiny amfetamina aktywuje neurony uwalniające oreksyny w innych częściach podwzgórza niż boczna, nie powodując w efekcie wzrostu masy ciała. Obserwacja ta sugeruje, że neurony OX bocznego podwzgórza odpowiedzialne są za przyrost masy ciała indukowany atypowymi neuroleptykami⁽⁷¹⁾. Reinstein i wsp. stwierdzili istotne obniżenie masy ciała (średnio 4,2 kg w czasie 10-miesięcznej kuracji) w następstwie dodania do leczenia kwetiapiny u 65-osobowej grupy pacjentów uprzednio leczonych jedynie klozapiną⁽⁷⁷⁾. Wyniki badania Framingham Heart Study wskazują, że leczenie klozapiną mogło zmniejszyć liczbę zachowań samobójczych w ciągu 10 lat u 492 spośród 100 000 chorych na schizofrenię, natomiast wywołany przez klozapinę przyrost masy ciała mógł przyczynić się do 416 zgonów. Sugeruje się, że w związku z ww. wynikami należy dążyć

been indicated that increased glycaemia is concomitant with an increased concentration of insulin and peptide C, and that the development of diabetes mellitus correlates with a change in TG concentration and does not show any correlation with the body mass change⁽⁴⁴⁾.

Clozapine increases the concentrations of TNF- α , IL-2 and LEP. The LEP concentration is increased due to the short-term clozapine therapy and reaches a moderate level (lower than olanzapine and higher than risperidone)⁽⁷⁶⁾. This drug induces orexin-releasing neurons to a much higher extent than risperidone or chlorpromazine⁽⁷¹⁾. Furthermore, it has been found out to exhibit a higher impact on the lateral hypothalamus neurons. This mechanism does not depend on the dose. Unlike clozapine, amphetamine activates orexin-releasing neurons in other than lateral parts of hypothalamus, hence it does not cause a body mass gain. This observation implies that OX neurons of the lateral hypothalamus account for the body mass gain induced by atypical neuroleptics⁽⁷¹⁾.

Reinstein et al. found out a significant decrease in the body mass (on average 4.2 kg during 10-month therapy) in result of adding quetiapine to the therapy in a group of 65 patients previously treated with clozapine only⁽⁷⁷⁾.

The results of the Framingham Heart Study indicate that clozapine therapy could have decreased the amount of suicidal behaviours during 10 years in 492 of 100 000 schizophrenic patients, whereas the clozapine-induced body mass gain could have contributed to 416 deaths. It is suggested that in connection with the above mentioned results some better benefits to risk ratio should be aimed⁽⁷⁸⁾.

RISPERIDONE

The risperidone therapy is associated with a moderate risk of the body mass gain which does not depend on the drug dose. The average increase amounts to approx. 2-3 kg and appears on average after 8-10 weeks' therapy^(26,35). However, Martin et al. observed in a group of 37 children and adolescents a continuous body mass gain (on average by 1.2 kg/month) during the 6-month study (fig. 6)⁽⁷⁹⁾.

In the study carried out by Buitelaar in adolescent patients treated with risperidone during the period from 2 to 12 months, a significant body mass gain occurred only in 2 (of a group of 26 patients) patients⁽⁸⁰⁾.

The described cases of diabetes mellitus after risperidone therapy referred to doses from 2 to 12 mg/day, and diabetes mellitus occurred between 15 and 36 month of treatment⁽⁵⁹⁾.

Compared to other NAP, risperidone induces the lowest changes in LE and TG levels⁽⁶²⁾. Risperidone to the least extent activates the lateral hypothalamus OX neurons, thereby the risk of the body mass gain during its use in the therapy is lower⁽⁷¹⁾.

do osiągnięcia u pacjentów lepszych wskaźników korzyści do ryzyka⁽⁷⁸⁾.

RISPERIDON

Kuracja risperidonem wiąże się z umiarkowanym ryzykiem wzrostu masy ciała, który nie jest zależny od dawki leku. Średni przyrost wynosi ok. 2-3 kg i pojawia się średnio po 8-10 tygodniach terapii^(26,35). Martin i wsp. obserwowali jednak w grupie 37 dzieci i młodocianych ciągle wzrost masy ciała (średnio 1,2 kg/miesiąc) w czasie 6-miesięcznego badania (rys. 6)⁽⁷⁹⁾.

W badaniu Buitelaara istotny przyrost masy ciała zaobserwowano jedynie u 2 młodocianych pacjentów w grupie 26 osób leczonych risperidonem w okresie od 2 do 12 miesięcy⁽⁸⁰⁾.

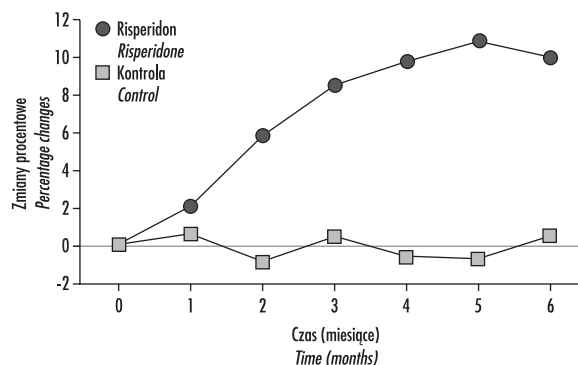
Opisane przypadki cukrzycy po kuracji risperidonem dotyczyły dawek od 2 do 12 mg/dobę, a ujawnienie się cukrzycy następowało między 15. i 36. miesiącem leczenia⁽⁵⁹⁾.

W porównaniu z innymi LPIIG po risperidonie występują najmniejsze zmiany poziomów LE i TG⁽⁶²⁾. Risperidon w najmniejszym stopniu aktywuje neurony OX bocznego podwzgórza i tym samym mniejsze jest ryzyko wzrostu masy ciała podczas jego stosowania w terapii⁽⁷¹⁾.

Togo i wsp. nie odnotowali zmiany stężeń greliny u pacjentów otrzymujących risperidon⁽⁶⁷⁾.

KWETIAPINA

Wyniki prób klinicznych pokazują, że krótkotrwała terapia kwetiapiną wiąże się z możliwością umiarkowanych przyrostów masy ciała, które nie zależą od dawki czy płci. U leczonych kwetiapiną przez okres 6-10 tygodni nastąpił przyrost masy ciała rzędu 7-8 kg⁽⁸¹⁾. Z większości badań wynika, że 4-krotnie częściej obserwuje się przyrost masy ciała u osób przyjmujących kwetiapinę w porównaniu z placebo^(35,36). W ciągu pierwszego roku leczenia średni wzrost masy ciała wynosił 2-3 kg⁽³⁵⁾. Jeżeli chodzi o długoterminową terapię, nie wpływa ona na masę ciała, a czasem nawet normalizuje wagę osób



Rys. 6. Przyrost masy ciała podczas kuracji risperidonem⁽⁷⁹⁾
Fig. 6. Body mass gain during risperidone therapy⁽⁷⁹⁾

Togo et al. did not note any change in ghrelin concentrations in risperidone-treated patients⁽⁶⁷⁾.

QUETIAPINE

The results of clinical tests indicate that a short-term quetiapine therapy is associated with possible moderate body mass gains which depend neither on the dose nor the gender. Those treated with quetiapine for 6-10 weeks exhibited a body mass gain of 7-8 kg⁽⁸¹⁾. Most studies indicate that the body mass gain in case of quetiapine was 4 times more prevalent than in case of the placebo^(35,36). During the first year of treatment, the mean body mass increment was 2-3 kg⁽³⁵⁾. In what concerns long-term therapy, it had no influence on body mass, and sometimes even results in normalisation of body weight in obese persons⁽²⁶⁾. In case of a long-term therapy, quetiapine effects on the body mass do not depend on the patients' initial (before APs are included) BMI. Only in case of severely obese patients the quetiapine therapy caused a statistically significant decrease in the body mass⁽¹³⁾. However, quetiapine often accounts for the occurrence of hyperlipidaemia, specifically hypertriglyceridaemia, but the mechanism of this phenomenon is not known as yet⁽⁵⁴⁾.

The use of quetiapine (dose 200-600 mg/day) is only minimally correlated with the risk of diabetes mellitus: 3 cases were described up to 2001⁽⁵⁸⁾.

Quetiapine affects LE levels in blood serum to a slight extent⁽⁶²⁾.

ARIPIPRAZOLE AND ZIPRASIDONE

Long-term studies demonstrate that aripiprazole, similarly to ziprasidone, causes a body mass gain on average by 1 kg during the first year of the therapy, although on average 2 times more cases of body mass gain are observed after aripiprazole than after placebo. Allison and Casey observed that a body mass change was strictly correlated with the BMI of patients before the therapy. In those with a low index, below 23 kg/m², the body mass increases, whereas in those with the index between 23 and 27 the body mass is not changed, while in those with BMI > 27 the body mass is decreased⁽⁸¹⁾.

The studies on a change in the treatment indicated that the switch to aripiprazole and ziprasidone could cause a body mass decrease, especially in patients with the BMI above 27 kg/m².

Furthermore, a significant decrease in appetite due to ziprasidone was observed, which is associated with the drug dose⁽²⁶⁾.

McQuade et al. compared the effects of aripiprazole with olanzapine within their impact on the body mass. Statistically significant differences in the body mass gain were observed after just one week of the use of both drugs. After a week the body mass gain referred to 14%

otyłych⁽²⁶⁾. W przypadku terapii długoterminowej wpływ kwetiapiny na masę ciała nie zależy od początkowego (przed włączeniem LP) BMI pacjentów. Jedynie u ciężko otyłych osób kuracja kwetiapiną powodowała statystycznie istotny spadek masy ciała⁽¹³⁾.

Kwetiapina jest jednak często odpowiedzialna za powstanie hiperlipidemii, a konkretnie hipertriglicydemii, lecz mechanizm tego zjawiska pozostaje niejasny⁽⁵⁴⁾.

Stosowanie kwetiapiny (w dawce 200-600 mg/dobę) w minimalnym stopniu związane jest z ryzykiem wystąpienia cukrzycy – opisano 3 przypadki do 2001 roku⁽⁵⁸⁾. W niewielkim stopniu kwetiapina wpływa na poziomy LE w surowicy krwi⁽⁶²⁾.

ARIPIPRAZOL I ZIPRAZIDON

Opierając się na wynikach badań długoterminowych, stwierdzono, że aripiprazol, podobnie jak ziprazidon, powoduje wzrost masy ciała średnio o 1 kg w ciągu pierwszego roku leczenia, przy czym obserwuje się średnio 2 razy więcej przypadków zwiększenia masy ciała po aripiprazolu niż po placebo. Allison i Casey zaobserwowali, że zmiana masy ciała jest ściśle związana z BMI pacjentów przed leczeniem. U osób z niskim indeksem, poniżej 23 kg/m² następuje przyrost masy ciała, u osób z indeksem między 23 a 27 masa ciała nie ulega zmianie, natomiast u osób z BMI > 27 obserwuje się obniżenie masy ciała⁽⁸¹⁾.

W badaniach, w których analizowano zmianę leczenia, wykazano, że przestawienie na aripiprazol i ziprazidon może spowodować spadek masy ciała, szczególnie u pacjentów z BMI powyżej 27 kg/m².

Opisywano również istotny spadek łaknienia po ziprazidonie, związany z wielkością dawki leku⁽²⁶⁾.

McQuade i wsp. dokonali porównania działania aripiprazolu i olanzapiny w zakresie wpływu na masę ciała. Statystycznie istotne różnice w przyroście masy ciała obserwowano już od pierwszego tygodnia stosowania obu leków. Po tygodniu przyrost masy ciała dotyczył 14% pacjentów leczonych aripiprazolem oraz 26% leczonych olanzapiną. W 26. tygodniu doszło do istotnego spadku masy ciała (o 1,37 kg) u leczonych aripiprazolem oraz do dalszego wzrostu masy ciała (o 4,23 kg) u leczonych olanzapiną⁽⁸²⁾.

PODSUMOWANIE

Wzrost masy ciała jest częstym działaniem niepożądanym leków przeciwpsychotycznych. Istotny klinicznie przyrost masy ciała zwiększa ryzyko wystąpienia wielu powikłań zdrowotnych oraz może spowodować brak współpracy chorego z lekarzem i konieczność ponownej hospitalizacji.

Pacjenci przed rozpoczęciem leczenia powinni być informowani o tym, że przyjmowanie danego leku wiąże się z ryzykiem przyrostu masy ciała oraz o sposobach

of patients treated with aripiprazole and 26% of patients treated with olanzapine. In the 26th week the body mass was reduced significantly (by 1.37 kg) in those treated with aripiprazole and the body mass increased further (by 4.23 kg) in those treated with olanzapine⁽⁸²⁾.

CONCLUSIONS

The body mass gain is a common adverse effect of antipsychotics. A clinically significant body mass gain increases the risk of many health complications and may cause a lack of the patient's cooperation with the doctor and the need for further hospitalisation.

Prior to the therapy, the patients should be informed that a given drug poses some risk of the body mass gain and about the ways to maintain an appropriate body mass by a proper diet or physical exercises.

The risk of obesity in a given patient should be evaluated individually and first of all she/he should undergo a regular monitoring of the body mass, BMI, abdomen circumference, cholesterol level, blood pressure – before AP use and during the treatment.

To select an appropriate AP, the doctor has to consider a possible risk of the body mass gain.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Stunkard A.J., Wadden T.A.: Psychological aspects of severe obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 1992; 55 (2 suppl.): 524S-532S.
2. Eckel R.H.: Obesity – Mechanisms and Clinical Management. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2003.
3. Greenspan F.S., Gardner D.G.: Endokrynologia ogólna i kliniczna. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004, rozdział 21.
4. Durazo-Arzu R.A., McGee D.L., Cooper R.S. i wsp.: Mortality and optimal body mass index in a sample of the US population. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 147: 739-749.
5. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity: Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65: 267-272.
6. Thakore J.H., Mann J.N., Vlahos I. i wsp.: Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002; 26: 137-141.
7. Ackerman S., Nolan L.J.: Body weight gain induced by psychotropic drugs: incidence, mechanisms, and management. *CNS Drugs* 1998; 9: 135-151.
8. Lawson W.B., Karson C.N.: Clinical correlates of body weight changes in schizophrenia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1994; 6: 187-188.
9. Allison D.B., Fontaine K.R., Heo M. i wsp.: The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 1999; 60: 215-220.
10. Homel P., Casey D., Allison D.B.: Changes in body mass index for individuals with and without schizophrenia, 1987-1996. *Schizophr. Res.* 2002; 55: 277-284.
11. Prakash S.M.: Przyrost masy ciała związany ze stosowaniem leków psychotropowych. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2000; 1: 377-389.

utrzymywania właściwej masy ciała za pomocą m.in. odpowiedniej diety czy ćwiczeń fizycznych.

Powinno się indywidualnie oceniać ryzyko wystąpienia otyłości u danego pacjenta i przede wszystkim dążyć do regularnego monitorowania jego masy ciała, BMI, obwodu brzucha, poziomu cholesterolu, ciśnienia krwi zarówno przed włączeniem LP, jak i w trakcie kuracji.

Dokonanie wyboru właściwego LP wymaga od lekarza uwzględnienia potencjalnego ryzyka przyrostu masy ciała.

12. Perkins D.O.: Adherence to antipsychotic medications. *J. Clin. Psychiatry* 1999; 60 supl. 21: 25-30.
13. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity. WHO, Geneva 1998.
14. Devlin M.J., Yanovski S.Z., Wilson G.T.: Obesity: what mental health professionals need to know. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 854-866.
15. Stedman T., Welham J.: The distribution of adipose tissue in female in-patients receiving psychotropic drugs. *Br. J. Psychiatry* 1993; 162: 249-250.
16. Zimmermann U., Kraus T., Himmerich H. i wsp.: Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J. Psychiatr. Res.* 2003; 37: 193-220.
17. Wetterling T., Mussigbrodt H.E.: Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999; 19: 316-321.
18. Baptista T., Kin N.M., Beaulieu S., de Baptista E.A.: Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 205-219.
19. Czobor P., Volavka J., Sheitman B. i wsp.: Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002; 22: 244-251.
20. Jatón L., Kinon B.J., Rotelli M. i wsp.: Differential rate of weight gain present among patients treated with olanzapine. *Schizophr. Res.* 2003; 60: 357S.
21. Planansky K., Heilizer F.: Weight changes in relation to the characteristics of patients on chlorpromazine. *J. Clin. Exp. Psychopathol.* 1959; 20: 53-57.
22. Pijl H., Meinders A.E.: Bodyweight change as an adverse effect of drug treatment. Mechanisms and management. *Drug Saf.* 1996; 14: 329-342.
23. Martinez J.A., Velasco J.J., Urbistondo M.D.: Effects of pharmacological therapy on anthropometric and biochemical status of male and female institutionalized psychiatric patients. *J. Am. Coll. Nutr.* 1994; 13: 192-197.
24. Theisen F.M., Linden A., Geller F. i wsp.: Prevalence of obesity in adolescent and young adult patients with and without schizophrenia and in relationship to antipsychotic medication. *J. Psychiatr. Res.* 2001; 35: 339-345.
25. Allison D.B., Mentore J.L., Heo M. i wsp.: Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 1686-1696.
26. Kroeze W.K., Hufeisen S.J., Popadak B.A. i wsp.: H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 519-526.
27. Wirshing D.A., Wirshing W.C., Kysar L. i wsp.: Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J. Clin. Psychiatry* 1999; 60: 358-363.
28. Basile V.S., Masellis M., McIntyre R.S. i wsp.: Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62 supl. 23: 45-66.
29. Reynolds G.P., Zhang Z.J., Zhang X.B.: Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism. *Lancet* 2002; 359: 2086-2087.
30. Amatruda J.M., Hochstein M., Hsu T.H., Lockwood D.H.: Hypothalamic and pituitary dysfunction in obese males. *Int. J. Obes.* 1982; 6: 183-189.
31. Fitzgerald P.B., Scaffidi A., Morris M.J. i wsp.: The relationship of changes in leptin, neuropeptide Y and reproductive hormones to antipsychotic induced weight gain. *Hum. Psychopharmacol.* 2003; 18: 551-557.
32. Baptista T., Molina M.G., Martinez J.L. i wsp.: Effects of the antipsychotic drug sulpiride on reproductive hormones in healthy premenopausal women: relationship with body weight regulation. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 256-262.
33. American Diabetes Association: Antipsychotic Drugs Raise Obesity, Diabetes and Heart Disease Risks: Joint Panel Urges Increased Screening, Monitoring of Side Effects.
34. Baptista T., Reyes D., Hernandez L.: Antipsychotic drugs and reproductive hormones: relationship to body weight regulation. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1999; 62: 409-417.
35. Casey D.E., Haupt D.W., Newcomer J.W. i wsp.: Wzrost masy ciała i zaburzenia metaboliczne spowodowane neuroleptykami: wpływ na zwiększoną śmiertelność chorych na schizofrenię. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65 supl. 7: 4-18.
36. Haddad P.: Weight change with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *J. Psychopharmacol.* 2005; 19 (6 supl.): 16-27.
37. Casey D.E., Shepherd P.: Weight gain and glucose metabolism with atypical antipsychotics. Presented at the 152th American Psychiatric Association Meeting, Washington, DC 1999; Abstract 618.
38. Baptista T., Lacruz A., Paez X. i wsp.: The antipsychotic drug sulpiride does not affect bodyweight in male rats. Is insulin resistance involved? *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 447: 91-98.
39. Koga M.: Clinical factors related to gains in body mass index (BMI) among patients under long-term antipsychotic treatment. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2003; 105: 473-488.
40. Sachs G.S., Guille C.: Weight gain associated with use of psychotropic medications. *J. Clin. Psychiatry* 1999; 60 supl. 21: 16-19.
41. O'Keefe C.D., Noordsy D.L., Liss T.B., Weiss H.: Reversal of antipsychotic-associated weight gain. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64: 907-912.
42. Gothelf D., Falk B., Singer P. i wsp.: Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 1055-1057.
43. Baptista T., Beaulieu S.: Are leptin and cytokines involved in body weight gain during treatment with antipsychotic drugs? *Can. J. Psychiatry* 2002; 47: 742-749.
44. Henderson D.C., Cagliero E., Copeland P.M. i wsp.: Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotics agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* 2005; 62: 19-28.
45. Cohen D.: Atypical antipsychotics and new onset diabetes mellitus. An overview of the literature. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 1-11.
46. Melkersson K., Dahl M.L.: Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs* 2004; 64: 701-723.
47. Kinon B.J., Basson B.R., Gilmore J.A., Tollefson G.D.: Long-term olanzapine treatment: weight change and

- weight-related health factors in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62: 92-100.
48. Kinon B.J., Kaiser C.J., Ahmed S. i wsp.: Association between early and rapid weight gain and change in weight over one year of olanzapine therapy in patients with schizophrenia and related disorders. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005; 25: 255-258.
 49. McIntyre R.S., Mancini D.A., Basile V.S.: Mechanisms of antipsychotic-induced weight gain. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62 suppl. 23: 23-29.
 50. Green A.I., Patel J.K., Goisman R.M. i wsp.: Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action. *Gen. Hosp. Psychiatry* 2000; 22: 224-235.
 51. Dunayevich E., Sethuraman G., Wei H. i wsp.: Olanzapine dose and weight gain. 18th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, 2005, Amsterdam (supported by funding from Eli Lilly and Co.).
 52. Cohen J.A., Perel J.M.: Adolescent weight loss during treatment with olanzapine. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2004; 14: 617-620.
 53. Osser D.N., Najarian D.M., Dufresne R.L.: Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels. *J. Clin. Psychiatry* 1999; 60: 767-770.
 54. Wetterling T.: Hyperlipidemia – side-effect of “atypical” neuroleptics? *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 2003; 71: 535-540.
 55. Meyer J.M.: Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001; 21: 369-374.
 56. Melkersson K.I., Hulting A.L., Brismar K.E.: Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J. Clin. Psychiatry* 2000; 61: 742-749.
 57. Domon S.E., Webber J.C.: Hyperglycemia and hypertriglyceridemia secondary to olanzapine. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2001; 11: 285-288.
 58. Meyer J.M.: A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 425-433.
 59. Fertig M.K., Brooks V.G., Shelton P.S., English C.W.: Hyperglycemia associated with olanzapine. *J. Clin. Psychiatry* 1998; 59: 687-689.
 60. Newcomer J.W., Haupt D.W., Melson A.K. i wsp.: Fasting plasma lipids, glucose and insulin, and C-reactive protein are related to adiposity in schizophrenia patients and controls. *Abst. Soc. Neurosci.* 2002; 895: 16.
 61. Kraus T., Haack M., Schuld A. i wsp.: Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 312-314.
 62. Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E., Ustundag B.: Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64: 598-604.
 63. Albaugh V.L., Henry C.R., Bello N.T. i wsp.: Hormonal and metabolic effects of olanzapine and clozapine related to body weight in rodents. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 36-51.
 64. Melkersson K.I., Hulting A.L.: Insulin and leptin levels in patients with schizophrenia or related psychoses – a comparison between different antipsychotic agents. *Psychopharmacology (Berl.)* 2001; 154: 205-212.
 65. Schuld A., Kraus T., Haack M. i wsp.: Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors during treatment with olanzapine. *Schizophr. Res.* 2000; 43: 164-166.
 66. Murashita M., Kusumi I., Inoue T. i wsp.: Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 106-110.
 67. Togo T., Hasegawa K., Miura S. i wsp.: Serum ghrelin concentrations in patients receiving olanzapine or risperidone. *Psychopharmacology (Berl.)* 2004; 172: 230-232.
 68. Hosojima H., Togo T., Odawara T. i wsp.: Early effects of olanzapine on serum levels of ghrelin, adiponectin and leptin in patients with schizophrenia. *J. Psychopharmacol.* 2006; 20: 75-79.
 69. Birkas K.D., Palik E., Faludi G., Cseh K.: Possible connection between ghrelin, resistin and TNF- α levels and the metabolic syndrome caused by atypical antipsychotics. *Neuropsychopharmacol. Hung.* 2005; 7: 132-139.
 70. Palik E., Birkas K.D., Faludi G. i wsp.: Correlation of serum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005; 68 (supl. 1): S60-S64.
 71. Fadel J., Bubser M., Deutch A.Y.: Differential activation of orexin neurons by antipsychotic drugs associated with weight gain. *J. Neurosci.* 2002; 22: 6742-6746.
 72. Henderson D.C., Cagliero E., Gray C. i wsp.: Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 975-981.
 73. Hong C.J., Lin C.H., Yu Y.W. i wsp.: Genetic variants of the serotonin system and weight change during clozapine treatment. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 265-268.
 74. Baptista T.: Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr. Scand.* 1999; 100: 3-16.
 75. Procyshyn R.M., Kennedy N.B., Marriage S., Wasan K.M.: Plasma protein and lipoprotein disturbance of clozapine. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 949-951.
 76. Herran A., Garcia-Unzueta M.T., Amado J.A. i wsp.: Effects of long-term treatment with antipsychotics on serum leptin levels. *Br. J. Psychiatry* 2001; 179: 59-62.
 77. Reinstein M.J., Sirotovskaya L.A., Jones L.E. i wsp.: Effect of clozapine-quetiapine combination therapy on weight gain and glycaemic control. Preliminary findings. *Clin. Drug Invest.* 1999; 18: 99-104.
 78. 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.
 79. Martin A., Landau J., Leebens P. i wsp.: Risperidone-associated weight gain in children and adolescents: a retrospective chart review. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2000; 10: 259-268.
 80. Buitelaar J.K.: Open-label treatment with risperidone of 26 psychiatrically-hospitalized children and adolescents with mixed diagnoses and aggressive behavior. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2000; 10: 19-26.
 81. Allison D.B., Casey D.E.: Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62 suppl. 7: 22-31.
 82. McQuade R.D., Stock E., Marcus R. i wsp.: A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65 suppl. 18: 47-56.