



Zespół metaboliczny i jego składowe u osób z pierwszym epizodem schizofrenii, przed i po roku leczenia przeciwpsychotycznego

Metabolic syndrome and its components in patients with first-episode schizophrenia before and after a 1-year antipsychotic treatment

JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA¹, ANNA DIETRICH-MUSZALSKA¹, GRZEGORZ NAWARSKI²,
TOMASZ PAWEŁCZYK¹

Z: 1. Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
2. SPZOZ w Poddębicach

STRESZCZENIE

Cel. Stwierdzenie częstości występowania zespołu metabolicznego (ZM) i jego składowych u młodych pacjentów z rozpoznaniem pierwszego epizodu schizofrenii, przed i po 1 roku leczenia jednym i tym samym neuroleptykiem.

Metoda. Badano 30 pacjentów w wieku 16–21 lat z pierwszym epizodem schizofrenii, bez innych zaburzeń psychicznych i współistniejących zaburzeń somatycznych (ICD-10), nieleczonych nigdy przeciwpsychotycznie przed rozpoczęciem badania a potem leczonych przez rok jednym i tym samym neuroleptykiem, nie stosujących innych leków psychotropowych. Oznaczano: stężenie glukozy na czczo, stężenia cholesterolu całkowitego, jego frakcji (HDL-C, LDL-C) i trójglicerydów, obwód talii, masę ciała i ciśnienie tętnicze przed zastosowaniem farmakoterapii i po roku jej trwania. Wyniki porównano z wynikami badania podobnej diagnostycznie populacji polskiej (EUFEST) oraz populacji ogólnej Polski (NATPOL PLUS).

Wyniki. Przed leczeniem żaden z badanych nie miał ZM, a częstość jego składowych była niższa niż w EUFEST i w populacji ogólnej. Po roku leczenia pierwszego epizodu schizofrenii lekiem przeciwpsychotycznym ZM rozpoznano u 10% badanych. Zwiększyła się liczba osób z więcej niż dwoma składowymi ZM wśród leczonych LPIIG, co oznacza, że ryzyko rozwoju ZM u młodych pacjentów wzrosło. Ponad 2/3 pacjentów po roku leczenia miało wzrost masy ciała w tym >5% wagi wyjściowej – 1/2 badanych. U ok. 1/3 osób stwierdzono przekroczenie norm dla obwodu talii, zwykle z nieprawidłowym lipidogramem. Zjawisko to dotyczyło leczonych klasycznymi neuroleptykami i lekami przeciwpsychotycznymi II generacji. Najczęściej i najwyższe przyrosty masy ciała występowały u leczonych olanzapiną. Przed badaniem nie stwierdzono zaburzeń gospodarki węglowodanowej, a po jego zakończeniu tylko u jednej osoby.

Wnioski. Wyniki wskazują na konieczność oceny czynników ryzyka ZM przed rozpoczęciem farmakoterapii, ostrożny wybór neuroleptyku, edukację pacjenta i jego opiekunów na temat adekwatnej diety i fizycznej aktywności oraz monitorowania podczas farmakoterapii zmiany obwodu talii i parametrów laboratoryjnych.

SUMMARY

Objective. The aim of the study was to evaluate the prevalence of metabolic syndrome (MS) and its components in young patients diagnosed with first-episode schizophrenia, before and after a 1-year antipsychotic treatment with the same neuroleptic.

Methods. Participants in the study were 30 patients aged 16–21, with the first episode of schizophrenia and no other mental and somatic disorders (ICD-10), never treated with antipsychotics previously. They were examined before and after a 1-year treatment with a single neuroleptic; during the treatment they received no other psychotropic drugs. At baseline and on the treatment completion their fasting glucose level, total cholesterol, its fractions (HDL-C, LDL-C) and TG levels, waist circumference, body weight, and blood pressure were measured. The results were compared with these obtained in a diagnostically similar Polish population (EUFEST) and in the general population of Poland (NATPOL PLUS).

Results. At baseline none of the patients had MS, and the prevalence of MS components was lower than both in the EUFEST sample and in the general population. After the 1-year antipsychotic treatment 10% of the patients were diagnosed with MS. The number of patients diagnosed with more than two MS components among those treated with LPIIG increased, indicating a higher risk of developing MS by the young patients. Over 2/3 of the patients gained in body weight, while an >5% increase in the baseline weight was found in 1/3 of this group. In about 1/3 of the patients waist circumference was above the norm, and this was usually associated with a pathological lipid profile. This phenomenon was found both in patients treated with typical neuroleptics and in those receiving second-generation antipsychotics, but the most frequent and conspicuous body weight increments followed olanzapine treatment. While none of the patients displayed carbohydrate metabolism impairment before treatment, after treatment this condition was found in a single case only.

Conclusions. The data suggest that risk factors for MS should be assessed prior to pharmacotherapy, appropriate antipsychotic medication should be selected with due caution, patients and their caregivers should be educated about the need for adequate diet and physical activity, and the patients' waist circumference as well as laboratory parameters should be monitored during pharmacological treatment.

Słowa kluczowe: pierwszy epizod schizofrenii / zespół metaboliczny / leczenie przeciwpsychotyczne

Key words: first-episode schizophrenia / metabolic syndrome / antipsychotic treatment

Powszechnie wiadomo, że zespół metaboliczny (ZM) stanowi poważne zagrożenie dla życia człowieka. Przyczyny tego zespołu są złożone: genetyczne, związane z działaniem

niektórych czynników w okresie płodowym oraz stylem życia (żywienie, aktywność ruchowa), a także najprawdopodobniej z niektórymi przewlekłymi stosowanymi lekami.

Podstawowym objawem ZM jest otyłość brzuszna, a przede wszystkim trzewna, w większości przypadków będąca skutkiem nadmiernego przyjmowania pokarmów i zmniejszonej aktywności fizycznej. Aktywacja szlaków metabolicznych podczas przekarmiania prowadzi do rozwoju zjawiska insulinooporności i dysfunkcji komórek śród-błonka, cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego i w końcu chorób układu krążenia [1].

Zgodnie z najnowszymi kryteriami rozpoznawania ZM wg *International Diabetes Federation* z 2005 r. (IDF 2005), warunkiem niezbędnym do postawienia takiego rozpoznania jest stwierdzenie otyłości centralnej, tzn. obwodu talii (OT) u kobiet >80 cm a u mężczyzn >94 cm) oraz 2 spośród 4 następujących parametrów: stężenia trójglicerydów – TG >150 mg/dl, stężenia frakcji cholesterolu HDL (HDL-C) u kobiet <50 mg/dl a u mężczyzn <40 mg/dl, ciśnienia tętniczego skurczowego >130 mm Hg lub/i rozkurczowego >85 mm Hg, stężenia glukozy (GLUC) na czczo we krwi żyłnej >100 mg/dl [2]. Istnieją różne wcześniej zaproponowane kryteria rozpoznawania ZM i ich modyfikacje, np. rozszerzone i zróżnicowane kryteria otyłości trzewnej dla różnych grup etnicznych, czy też obniżenie wartości glikemii wg rekomendacji *American Diabetes Association* [3], stwierdzenie insulinooporności, dyslipidemii aterogennej, zaburzonej regulacji naczyniowej, stanu prozapalnego, prozakrzepowego, niekorzystnych czynników hormonalnych, stanowiących wartość dodatkową dla powstania chorób sercowo-naczyniowych i/lub cukrzycy [4, 5, 6], dlatego porównując wyniki różnych badań, należy zawsze zwrócić uwagę na stosowane w nich kryteria.

W badaniu NHANES III – *Third National Health and Nutrition Examination Survey*, w którym ZM rozpoznawano wg kryteriów NCEP/ATP III – *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel* z 2001 r. stwierdzono go wśród białej ludności amerykańskiej u 36% mężczyzn i 33% kobiet [7, 8]. W większości badań europejskich rozpoznano go u 20–25% populacji osób dorosłych. Rozpowszechnienie ZM wzrasta z wiekiem; między 20 a 29 r.ż. dotyczy 7% populacji ogólnej, a po 60 r.ż. ponad 40%.

W badaniu NATPOL PLUS (Nadciśnienie Tętnicze w Polsce Plus Zaburzenia Lipidowe i Cukrzyca) przeprowadzonym w 2002 r., w którym posługiwano się kryteriami NCEP ATP III, stwierdzono ZM u 20,3% dorosłej populacji polskiej, tzn. u 5,8 mln osób [9].

Z wielu badań wynika, że chorzy na schizofrenię mają o 50% wyższe ryzyko śmierci z powodów somatycznych i o 20% krótszy czas przeżycia niż osoby z populacji ogólnej [10, 11, 12]. Śmiertelność z powodu zaburzeń sercowo-naczyniowych w tej grupie jest ok. trzykrotnie wyższa w porównaniu z populacją ogólną, a za poważne czynniki ryzyka uznaje się nadwagę lub otyłość, nadciśnienie tętnicze, nikotynizm, dyslipidemię, hiperglikemię czyli składowe ZM [10, 11, 12]. Z licznych badań wynika, że ponad 1/2 chorych na schizofrenię, leczonych lekami przeciwpsychotycznymi (LP), spełnia kryteria otyłości, a zaburzenia obwodowej regulacji GLUC i cukrzyca typu 2 stwierdzane są ok. 2 razy częściej niż w populacji ogólnej [10, 11, 12]. Według niektórych doniesień, tolerancja GLUC oraz wyrzut insuliny na czczo ulegają niekorzystnym, istotnym zmianom już podczas pierwszej kuracji LP.

Obecnie znamy już wiele dowodów, że zarówno niektóre klasyczne neuroleptyki (KN), jak i leki przeciwpsychotyczne II generacji (LPIIG) powodują niekorzystne zmiany stężeń lipidów, zaburzenia metabolizmu GLUC, rozwój oporności na insulinę, istotne przyrosty masy ciała, a czasem wszystkie z wymienionych objawów, a więc istotnie zwiększają ryzyko rozwoju ZM [13, 14, 15, 16].

Przegląd anglojęzycznego piśmiennictwa z ostatnich 10 lat, znajdującego się w bazie PubMed/MEDLINE na temat ZM u osób ze schizofrenią wykazuje, że w zależności od przyjętych kryteriów rozpoznawania ZM, zespół ten dotyczy od ponad 1/4 do ponad 1/3 badanych, leczonych LP zazwyczaj przez kilka lat. Ciągłe niewiele jest jednak danych na temat występowania składowych lub pełnego ZM u chorych na schizofrenię nigdy nieleczonych lekami przeciwpsychotycznymi. Z kilku przeprowadzonych do tej pory badań wynika, że prawdopodobnie ci chorzy mają metaboliczne zaburzenia jeszcze przed rozpoczęciem farmakoterapii. Ryan i wsp. oceniając pod tym kątem 26 pacjentów z I epizodem schizofrenii, którzy nigdy nie otrzymywali LP, wykazali, że w porównaniu z odpowiednio dobraną pod względem wieku i płci grupą kontrolną, istotnie statystycznie częściej występowały u nich podwyższone stężenia GLUC na czczo (15,4% vs 0%; $p < 0,02$) i wyższy poziom oporności na insulinę, oceniany w modelu homeostazy ($p < 0,01$). Grupy badane nie różniły się istotnie pod względem OT i stężenia TG [17]. Inni badacze ustalili, że pacjenci aktualnie nieleczeni, jak i pacjenci nigdy nie przyjmujący LP mieli więcej tłuszczu wewnątrzbrzusznego w porównaniu z odpowiednio dobraną grupą kontrolną – osób zdrowych [18]. De Hert i wsp. oceniali 145 pacjentów z I epizodem psychozy i wykryli zaburzenia metaboliczne, jednak nie spełniające kryteriów ZM u większości z nich [19]. De Hert uzyskał podobne wyniki i przyjął, że prawdopodobnie składowe ZM są somatycznymi objawami schizofrenii, natomiast narastanie częstości tych zaburzeń wraz z czasem trwania choroby zinterpretował jako dowód na związek tych składowych z czasem trwania leczenia LP [20, 21].

W badaniu EUFEST obejmującym osoby z polskiej populacji, między 18 a 40 r.ż., z I epizodem schizofrenii, zaburzeń schizofrenopodobnych lub schizoafektywnych (wg DSM-IV), nigdy nie leczonych LP lub nie dłużej niż 2 tyg. w roku poprzednim i/lub 6 tyg. w ciągu życia ZM stwierdzono podobnie często jak w populacji ogólnej polskiej, w odpowiednim przedziale wiekowym (NATPOL PLUS) – u 1% badanych wg kryteriów IDF 2005 [9, 22]. Jednak większość badanych (69%) miała co najmniej 1 czynnik ryzyka rozwoju ZM: jeden ponad 1/3 badanych a dwa lub więcej również ponad 1/3 badanych. Ponad 50% osób miało nadciśnienie tętnicze, co przemawia za potrzebą monitorowania tego parametru podczas stosowania LP. Zaburzenia w zakresie profilu lipidowego dotyczyły prawie 1/2 badanych (przede wszystkim obniżone stężenie HDL-C).

CEL PRACY

Ocena zmiany częstości występowania ZM (wg IDF 2005) lub jego składowych u młodych pacjentów po roku leczenia jednym i tym samym LP z powodu pierwszego epizodu schizofrenii.

GRUPA BADANA

Do badania zakwalifikowano 30 pacjentów (16 kobiet i 14 mężczyzn) w wieku 16–23 lata (średnia = 19,2 lata, SD = 1,2), z I epizodem schizofrenii (wg ICD-10), bez współistniejących zaburzeń psychicznych i somatycznych, nieleczonych nigdy wcześniej LP, którzy przez rok pozostawali w stabilnym stanie psychicznym i otrzymywali tylko jeden, ten sam LPIIG: olanzapinę lub risperidon albo KN – perazyne). Badani nie przyjmowali żadnych innych leków. Olanzapiną leczono 6 osób (2 kobiety, 4 m) w dawce od 10–20 mg/die (średnio = 15 mg/die). Risperidon otrzymywało 12 osób (7 kobiet i 5 mężczyzn) w dawce od 3 do 6 mg/die (średnio = 4 mg/die). Perazyne w dawce od 300 do 600 mg/die leczono 12 badanych (7 k. i 5 m.), (śr. dawka = 400 mg/die). Wszyscy badani byli pacjentami Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi lub prywatnego gabinetu psychiatrycznego.

METODY

Oznaczono u badanych przed podaniem leczenia LP: całkowity cholesterol (C), Frakcje cholesterolu (HDL-C, LDL-C), trójglicerydy (TG), poziom glukozy (GLUC) w surowicy krwi na czczo. Dokonano również pomiaru masy ciała i OT oraz wyliczono BMI. Mierzono także ciśnienie tętnicze – RR. Wszystkie badania i pomiary i wyliczenia powtórzono po upływie roku farmakoterapii.

Uzyskano informacje na temat rodzinnego występowania otyłości, ZM a także o zmianie apetytu i ilości przyjmowanych pokarmów po zastosowaniu LP (wywiad od pacjenta i jego rodziny/opiekunów).

Uzyskano zgodę Komisji Etycznej UM w Łodzi na przeprowadzenie badania, a wszyscy badani podpisali zgodę na uczestnictwo w projekcie.

Opracowanie statystyczne wyników

Stosowano metody opisowe i wnioskowania statystycznego. Do oceny związków między niezależnymi zmiennymi jakościowymi użyto testu niezależności χ^2 a w przypadku dychotomicznych zmiennych zależnych – testu istotności zmian McNemara. Wyliczono dokładne prawdopodobieństwa dwustronne za pomocą modułu Exact Tests 7.0 (pakiet statystyczny SPSS dla Windows 12.1 PL). Dla wszystkich analiz za maksymalną dopuszczalną wartość błędu I rodzaju (tj. odrzucenia prawdziwej hipotezy zerowej) przyjęto wartość $\alpha = 0,05$.

WYNIKI

W badanej grupie nie wykryto rodzinnego obciążenia otyłością, ani ZM.

U większości badanych z przybytkiem masy ciała $>5\%$ stwierdzono wzrost łaknienia i ilości przyjmowanych pokarmów (zarówno w opinii pacjentów, jak i opiekunów), utrzymujący się przez cały rok leczenia, lecz największy przez pierwsze 3–4 miesiące – tabl. 1–4.

OMÓWIENIE

Oceniano szczególną grupę pacjentów: młodych dorosłych, nieleczonych somatycznie, nieobciążonych rodzinnie schizofrenią, otyłością, w stabilnym stanie psychicznym po pierwszym epizodzie schizofrenii, leczonych jednym i tym samym LP przez rok, u których nie stosowano innych leków. W grupie tej przed podjęciem leczenia nie stwierdzono ZM, natomiast w podobnej wiekowo populacji polskiej osób z pierwszym epizodem schizofrenii (EUFEST) rozpoznano ZM u ok. 1% badanych, a w populacji ogólnej polskiej w podobnym przedziale wiekowym u ok. 7,5% [22]. Należy jednak przypomnieć, że uczestnicy wymienionych

Tablica 1. Liczebności oraz proporcje pacjentów przed rozpoczęciem i po roku leczenia lekiem przeciwpsychotycznym, spełniających poszczególne kryteria zespołu metabolicznego według kryteriów IDF 2005; N = 30.

Table 1. Number and percentage of patients fulfilling the diagnostic criteria for metabolic syndrome (IDF 2005) before and after 1-year antipsychotic treatment (N = 30)

Czynnik ryzyka Risk factor	Przed leczeniem Pre-treatment		Po leczeniu Post-treatment		Test McNemara McNemar test
	Liczba Number	Frakcja Fraction	Liczba Number	Frakcja Fraction	p*
Zespół metaboliczny Metabolic syndrome	0	–	3	0,1	0,25
Obwód talii nadmierny (OT) Excessive waist circumference (WC)	1	0,03	5	0,16	0,125
Podwyższone stężenie glukozy na czczo (GLUC) Elevated fasting glucose (GLUC)	0	–	1	0,03	0,75
Obniżone stężenie frakcji HDL cholesterolu (HDL-C) Low level of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol (HDL-C)	2	0,06	8	0,26	<u>0,039</u>
Podwyższone stężenia trójglicerydów (TG) Elevated levels of triglycerides (TG)	3	0,09	10	0,33	<u>0,035</u>
Podwyższone ciśnienie tętnicze (RR) Elevated blood pressure (RR)	10	0,33	9	0,3	1,0

* – dokładne prawdopodobieństwo testowe dla testu McNemara. Podkreślono różnice istotne.

Tablica 2. Konfiguracje czynników ryzyka zespołu metabolicznego przed rozpoczęciem leczenia i po roku leczenia.
 Table 2. Distribution of risk factors for metabolic syndrome before and after 1-year antipsychotic treatment.

Czynnik ryzyka zespołu metabolicznego (ZM) Metabolic syndrome (MS) risk factor	Liczba czynników ryzyka ZM Number of MS risk factors	Liczebność i frakcja przed leczeniem Number and fraction pre-treatment	Liczebność i frakcja po leczeniu Number and fraction post-treatment
Bez czynników ryzyka ZM No risk factors for MS		19 (0,63)	13 (0,43)
1 czynnik ryzyka ZM 1 risk factor for MS		7 (0,23)	4 (0,13)
Podwyższone stężenie glukozy na czczo (GLUC) Elevated fasting glucose (GLUC)	1	0	0
Podwyższone stężenia trójglicerydów (TG) Elevated levels of triglycerides (TG)	1	0	0
Obniżone stężenie frakcji HDL-cholesterolu (HDL-C) Low level of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol (HDL-C)	1	1 (0,03)	0
Podwyższone ciśnienie tętnicze (RR) Elevated blood pressure (RR)	1	6 (0,2)	4 (0,13)
2 czynniki ryzyka ZM 2 risk factors for MS		3 (0,1)	7 (0,23)
OT(WC)+TG	2	0	0
RR+TG	2	2 (0,07)	0
RR+OT(WC)	2	1 (0,03)	3 (0,1)
TG+HDL-C	2	0	2 (0,07)
RR+HDL-C	2	0	2 (0,07)
3 czynniki ryzyka ZM 3 risk factors for MS		1 (0,03)	5 (0,17)
HDL-C+TG +OT(WC)	3	0	2 (0,07)
RR+HDL-C+TG	3	1 (0,03)	3 (0,1)
4 czynniki ryzyka ZM 4 risk factors for MS		0	3 (0,03)
CLUC+RR+HDL-C+TG	4	0	1 (0,03)

OT (WC) – nadmierny obwód talii

Tablica 3. Częstość pacjentów leczonych olanzapiną, risperidonem oraz perazyną w zależności od liczby występujących u nich składowych ZM przed rozpoczęciem terapii (t_0) i po roku jego trwania (t_{12}). Zależności pomiędzy rodzajem leku a liczbą składowych ZM nieistotne zarówno w t_0 ($\chi^2 = 7,068$, $df = 6$, $p = 0,338^*$), jak i w t_{12} ($\chi^2 = 13,578$, $df = 8$, $p = 0,073^*$), * – prawdopodobieństwo testowe dokładne, dwustronne.

Table 3. Number of patients treated with Olanzapine, Risperidone or Perazine by the number of MS constituents diagnosed before (at t_0) and after 1-year treatment (at t_{12}). Relationships between the type of drug and number of MS constituents were statistically insignificant both at t_0 ($\chi^2 = 7,068$, $df = 6$, $p = 0,338^*$), and t_{12} ($\chi^2 = 13,578$, $df = 8$, $p = 0,073^*$), * – probability level by the two-tailed exact test.

Lek Drug	Składowe ZM MS constituents	Liczebność pacjentów w zależności od liczby składowych zespołu metabolicznego wg IDF w t_0 i (t_{12}) Number of patients by the number of MS constituents diagnosed according to IDF at t_0 and (t_{12})									
		0		1		2		3		4	
		N	frakcja fraction	N	frakcja fraction	N	frakcja fraction	N	frakcja fraction	N	frakcja fraction
Olanzapina Olanzapine	6 (6)	3 (0)	0,1 (0)	1 (1)	0,03 (0,03)	1 (1)	0,03 (0,03)	1 (3)	0,03 (0,1)	0 (1)	0 (0,03)
Risperidon Risperidone	12 (12)	8 (6)	0,27 (0,2)	4 (1)	0,13 (0,03)	0 (4)	0 (0,13)	0 (1)	0 (0,03)	0 (0)	0 (0)
Perazyna Perazine	12 (12)	8 (7)	0,27 (0,23)	2 (2)	0,07 (0,07)	2 (2)	0,07 (0,07)	0 (1)	0 (0,03)	0 (0)	0 (0)
Razem: Total:	30 (30)	19 (13)	0,63 (0,43)	7 (4)	0,23 (0,13)	3 (7)	0,1 (0,23)	1 (5)	0,03 (0,17)	0 (1)	0 (0,03)

dwóch badań – EUFEST i NATPOL, byli starsi niż w naszym badaniu [9, 22].

Bez składników ZM przed rozpoczęciem farmakoterapii w naszym badaniu była większość pacjentów – ponad 60%, a w badaniu EUFEST tylko ok. 1/3 badanych. U uczestników badania najczęściej stwierdzano podwyższone RR

(skurczowe i/lub rozkurczowe), co przy jednorazowym oznaczeniu było trudne do interpretacji, brakowało bowiem danych czy miało ono charakter stały oraz czy nie wiązało się ze złym stanem psychicznym (lękiem, niepokojem). Wykryto również u pojedynczych osób nieprawidłowości w lipidogramie (stężenie HDL-C, TG) lecz istotnie

Tablica 4. Zmiany masy ciała badanych po roku leczenia LP w zależności od zastosowanego LPP. Zaobserwowano występowanie istotnej zależności między rodzajem leku a wystąpieniem istotnego przyrostu masy ciała ($\chi^2 = 11,511$; $df = 6$; $p = 0,046^*$). * – dokładne dwustronne prawdopodobieństwo testowe dla testu χ^2 . Istotny przyrost masy ciała obserwowano u wszystkich pacjentów leczonych olanzapiną i 1/3 leczonych perazyną.

Table 4. Body weight changes after 1-year LP treatment in relation to LPP used. A significant relationship was found between the type of drug and significant increments in body weight ($\chi^2 = 11,511$; $df = 6$; $p = 0,046^*$). * – probability level by the two-tailed exact test χ^2 . A significant body weight increase was noted in all the patients treated with olanzapine and in 1/3 of those treated with perazine.

Lek Drug	N = 30	Bez istotnych przyrostów masy ciała ^A No significant body weight gains ^A		Przyrost masy ciała > 5% Body weight gain > 5%	
		Liczba Number	Frakcja* Fraction*	Liczba Number	Frakcja* Fraction*
Olanzapina Olanzapine	6	0	0	6	1,0
Risperidon Risperidone	12	6	0,5	6	0,5
Perazyna Perazine	12	8	0,67	4	0,33
Razem Total:	30	14	0,47	16	0,53

^A – za istotny przyrost masy ciała przyjęto wartość >5% wyjściowej; * – frakcja z wiersza

rzadziej niż w badaniu populacji EUFEST [22]. Przed rozpoczęciem badania nie wykryto nieprawidłowych stężeń GLUC, a w EUFEST u ok. 3% badanych. Więcej niż jeden czynnik ryzyka rozwoju ZM miała prawie 1/4 badanych, a w EUFEST prawie 70%. Można stwierdzić, że badana przez nas populacja była zdrowsza niż w EUFEST i najprawdopodobniej z mniejszym ryzykiem rozwoju ZM [22] – p. tabl. 1 i 2.

Po roku stosowania LP rozpoznano ZM u 3 pacjentów leczonych olanzapiną. Przybytek masy ciała dotyczył większości pacjentów (2/3), w tym powyżej 5% masy wyjściowej ponad 1/2 badanych, podobnie często kobiet jak i mężczyzn, leczonych różnymi LP, lecz najczęściej olanzapiną, a najrzadziej perazyną (tabl. 4). U wszystkich leczonych olanzapiną przyrost masy ciała był ponad 5%. Nadwagę (BMI, *body mass index* od 25–29,9 kg/m²) stwierdzono u 3 osób, a otyłość (BMI > 30 kg/m²) u 1 osoby przyjmującej olanzapinę. Średni przybytek masy ciała również był najwyższy po leczeniu olanzapiną, a najniższy po perazynie.

OT przekraczający normę zgodnie z kryteriami IDF stwierdzono u 5 pacjentów (u 1/6 badanych), co może świadczyć o rozwoju u nich otyłości wisceralnej, przy czym u wszystkich tych osób występowały istotne odchylenia w lipidogramie (tabl. 2).

Po roku farmakoterapii, tylko u jednej osoby wykryto zaburzenia gospodarki węglowodanowej z towarzyszącymi zaburzeniami lipidogramu, przybytkiem masy ciała >5%, lecz OT mieścił się nadal w normie, co potwierdza koncepcję odrębnych mechanizmów prowadzących do wzrostu masy ciała i zaburzeń gospodarki węglowodanowej po leczeniu LP [2, 23, 24]. Zmniejszyła się liczba osób bez składowych ZM (z 19 do 13) – tabl. 2. Bez składowych ZM pozostawała mniej niż 1/2 badanych, w tym: nikt spośród leczonych olanzapiną, 1/2 otrzymujących risperidon oraz ponad 1/2 – perazynę – patrz tabl. 3. Ponadto Zwiększyła się liczba osób z 2 i więcej składowymi ZM, co oznacza, że wzrosło ryzyko rozwoju ZM u młodych pacjentów. Wzrost dotyczył przede wszystkim obniżonego stężenia HDL-C (ponad czterokrotny) i podwyższonego TG (ponad trzykrotny), zmniejszyła się natomiast liczba pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, co może łączyć się z ich lepszym sta-

nem psychicznym (niższym poziomem niepokoju i lęku) ale także może wynikać z hipotensyjnego działania niektórych z podawanych leków. Najwyższe zagrożenie rozwoju ZM wydaje się łączyć z terapią olanzapiną.

Nowe standardy leczenia schizofrenii np. NICE [25] podają ścisłe zasady monitorowania stanu somatycznego tych chorych, leczonych LP, wskazując na konieczność oceny obecności składowych przed rozpoczęciem leczenia przeciwpsychotycznego i w trakcie farmakoterapii, co potwierdzają wyniki naszego badania. Wiadomo, że chorzy na schizofrenię w najlepszym przypadku wymagają wieloletniego leczenia, a najczęściej kontynuowania farmakoterapii do końca życia od I epizodu. Trudno przewidzieć, czy w wybranej badanej grupie z każdym kolejnym rokiem leczenia ryzyko to będzie większe i dlatego konieczne są dalsze badania obserwacyjne.

WNIOSKI

- 1) Po roku leczenia LP młodych pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii wzrosła liczba osób z co najmniej 2 składowymi zespołu metabolicznego, a przede wszystkim zwiększyła się liczba chorych z 3 i 4 jego składowymi, co oznacza wzrost ryzyka rozwoju tego zespołu. Zespół metaboliczny rozpoznano u 10% badanych (tylko u 1/2 leczonych olanzapiną).
- 2) Ponad 2/3 młodych pacjentów po roku leczenia miała wzrost masy ciała, w tym 1/2 powyżej 5% wagi wyjściowej. Ok. 1/3 osób spełniała podstawowe kryterium rozpoznania zespołu metabolicznego – przekroczenie norm dla obwodu talii, świadczące z rozwoju otyłości trzewnej, zawsze z towarzyszącymi istotnymi odchyleniami w zakresie lipidogramu. Zjawisko to dotyczyło leczonych zarówno KN, jak i LPIIG, choć przyrosty masy ciała były najczęstsze i najwyższe po olanzapinie.
- 3) Konieczna jest kontrola występowania składowych zespołu metabolicznego (lipidogram, obwód talii, masa ciała, gospodarka węglowodanowa oraz RR) przed włączeniem LP i w trakcie farmakoterapii, odpowiedni wybór leku przeciwpsychotycznego w przypadku stwierdzenia

nawet pojedynczych składowych zespołu metabolicznego oraz edukacja pacjenta o konieczności zachowania diety i odpowiedniej aktywności w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju tego zespołu.

PIŚMIENNICTWO

- Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol.* 1992; 70: 3H-9H.
- International Diabetes Federation. Criteria of metabolic syndrome. 2005. www.idf
- American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 596–601.
- Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute. American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109 (3): 433–8.
- Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 2074–2079.
- Wilson PWF, Grundy SM. The metabolic syndrome – practical guide to origins and treatment, pt 1. *Circulation.* 2003; 108: 1422–1424.
- National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel). *JAMA.* 2001; 285: 2486–2497.
- Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 427–436.
- Wyrzykowski B, Zdrojewski T, Bandosz P. Zespół metaboliczny w Polsce. *Kardiologia Pol.* 2005; 61, suplement II: 30–35.
- Brown S. Excess mortality of schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 1997; 171: 502–508.
- Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2000; 177: 212–217.
- Casey DE, Hansen TE. Excessive morbidity and mortality in schizophrenia. W: Meyer JM, Nasrallah HA. red. *Medical Illness and Schizophrenia.* Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2003. s. 13–34.
- Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26: 137–141.
- Hedenmalm K, Hagg S, Stahl M, Mortimer O, Spigset O. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug Saf.* 2002; 25: 1107–1116.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001; 24: 683–689.
- Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry.* 2003; 160: 290–296.
- Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003; 160: 284–289.
- Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Vlahos I, Martin A, Reznik R. Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26: 137–141.
- De Hert MA, van Winkiel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res.* 2006; 83: 87–93.
- Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry.* 2006; 67: 575–583.
- De Hert MA, van Winkiel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome, and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2006; 2: 14.
- Rabe-Jabłońska J, Pawełczyk T. Zespół metaboliczny i jego składowe u uczestników badania EUFEST – osób z I epizodem schizofrenii, zaburzeń schizofrenopodobnych lub schizoafektywnych, nigdy nie leczonych przeciwpsychotycznie lub nie dłużej niż przez 2 tygodnie w poprzednim roku i/lub przez 6 tygodni w ciągu życia. *Psychiatr Pol.* (w druku).
- Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63: 856–865.
- Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A, Lehman A. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull.* 2000; 26: 903–912.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline. Schizophrenia: core intervention in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. London: Nice; 2003. www.nice.org.uk

Wpłynęło: 24.01.2008 Zrecenzowano: 28.05.2008 Przyjęto: 07.07.2008

Adres do korespondencji: Prof. Jolanta Rabe-Jabłońska, Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych UM, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel. 042 675 73 71, fax: 042 675 74 03, e-mail: jabl@csk.am.lodz.pl