



## Konsekwencje kliniczne zespołu metabolicznego\*

### Clinical consequences of the metabolic syndrome

ADAM WYSOKIŃSKI<sup>1</sup>, AGATA ORZECZOWSKA<sup>1</sup>, MONIKA TALAROWSKA<sup>1</sup>, WOJCIECH GRUSZCZYŃSKI<sup>2</sup>

1. Klinika Psychiatrii Dorosłych II Katedry Chorób Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
2. Klinika Zaburzeń Nerwicowych Związanych ze Stresem II Katedry Chorób Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

#### STRESZCZENIE

**Cel.** Autorzy przedstawiają przegląd piśmiennictwa i podsumowanie najważniejszych informacji na temat klinicznych konsekwencji zaburzeń wchodzących w skład zespołu metabolicznego – otyłości brzusznej, zaburzeń lipidowych, cukrzycy oraz nadciśnienia tętniczego.

**Poglądy.** Zespół metaboliczny to nie tylko wymagające dodatkowej farmakoterapii powikłania leczenia lekami przeciwpsychotycznymi, ale również zespół istotnych czynników ryzyka wielu groźnych dla zdrowia i życia powikłań. Występowanie tych powikłań jest związane nie tylko z obniżeniem jakości zdrowia i życia osób leczonych psychiatrycznie, ale również z koniecznością ponoszenia dodatkowych wydatków na ich leczenie.

**Wnioski.** Lepsza znajomość konsekwencji klinicznych zespołu metabolicznego umożliwi psychiatrom skuteczniejsze zapobieganie licznym groźnym powikłaniom tego zespołu. Będzie to miało bezpośrednie przełożenie na poprawę jakości życia pacjentów oraz lepsze stosowanie się przez nich do zaleceń leczenia.

#### SUMMARY

**Objectives.** The authors present an overview of the literature and summarize crucial findings concerning clinical consequences of disorders included in the metabolic syndrome, i.e. central obesity, lipid disorders, diabetes and hypertension.

**Views.** The metabolic syndrome is not only a side effect of antipsychotic treatment that requires additional therapy, but also a set of significant risk factors involving many health-detrimental and life-threatening complications. The presence of these complications is associated with health impairment and quality of life deterioration in persons receiving psychiatric pharmacotherapy. Moreover, the necessary treatment of these complications results in additional expenses.

**Conclusions.** Psychiatrists knowledgeable about consequences of the metabolic syndrome should be able to prevent more effectively its many dangerous complications. This should lead to an improvement of the patients' quality of life, their better compliance and adherence.

**Słowa kluczowe:** zespół metaboliczny / schizofrenia

**Key words:** metabolic syndrome / schizophrenia

Zespół metaboliczny (*metabolic syndrome*, MeS) jest multidyscyplinarnym problemem, który w ciągu ostatnich lat wzbudza wrastające zainteresowanie lekarzy psychiatrów. Jest to związane z udowodnionym związkiem pomiędzy stosowanymi w leczeniu chorób psychicznych (szczególnie schizofrenii) lekami, a rozwojem tego zespołu. Dotyczy to w szczególności atypowych leków przeciwpsychotycznych, wśród których olanzapina [1], klozapina [2] oraz kwetiapina [3] cechują się względnie najwyższym ryzykiem tego typu powikłań. W znacząco mniejszym stopniu problem ten dotyczy nowszych leków przeciwpsychotycznych – aripirazolu [4] oraz ziprazydonu [5].

W praktyce psychiatrycznej problematyka zespołu metabolicznego ma znaczenie między innymi ze względu na wpływ działań ubocznych leków przeciwpsychotycznych na stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarzy (*compliance*), które jest jednym z podstawowych czynników warunkujących efektywne leczenie w chorobach przewlekłych. Złożone, wielonarządowe powikłania zespołu metabolicznego mają również bezpośrednie konsekwencje na płaszczyźnie

zdrowia somatycznego, jak i stanu psychicznego. W publikacji pragniemy skupić się na tym aspekcie tego zagadnienia, przedstawiając analizę konsekwencji klinicznych zespołu metabolicznego.

Istnieją liczne klasyfikacje zespołu metabolicznego [6], jednak każda z nich oparta jest na założeniu, że zespół ten jest złożonym zaburzeniem endokrynologicznym, w przebiegu którego współwystępują:

1. otyłość brzuszna,
2. nieprawidłowa tolerancja glukozy lub cukrzyca,
3. nadciśnienie tętnicze,
4. dyslipidemia (zwłaszcza hipertriglicydemię oraz obniżone stężenie cholesterolu HDL).

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi *International Diabetes Federation* (kryteria IDF) zespół metaboliczny został zdefiniowany jako współwystępowanie [7]: (1) otyłości brzusznej (trzewnej), zdefiniowanej jako obwód talii  $\geq 80$  cm u Europejki i  $\geq 94$  cm u Europejczyków; oraz 2 z 4 następujących czynników: (2) zwiększone stężenie triglicydów  $>1,7$  mmol/l (150 mg/dl) lub leczenie triglicydemii; (3) zmniejszone stężenie HDL-C  $<1,0$  mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzny i  $<1,3$  mmol/l (50 mg/dl) u kobiet

\* Publikacja nie była sponsorowana.

lub leczenie tego zaburzenia lipidowego; (4) podwyższone ciśnienie tętnicze skurczowe  $\geq 130$  mm Hg lub rozkurczowe  $\geq 85$  mm Hg, bądź leczenie rozpoznane wcześniej nadciśnienia tętniczego; (5) zwiększone stężenie glukozy w osoczu na czczo  $\geq 5,6$  mmol/l (100 mg/dl) lub rozpoznana wcześniej cukrzyca typu 2.

Częstość występowania zespołu metabolicznego w Polsce wynosi 19,4% [8]. Dane te dotyczą populacji ogólnej osób dorosłych, zaś wyniki badań prowadzonych w populacji pacjentów leczonych psychiatrycznie są znacznie wyższe i wahają się od 28,4% do 37,3% [9, 10]. Prowadzone obecnie przez autorów publikacji badanie (wyniki nie zostały jeszcze opublikowane), którego celem jest ocena częstości występowania zespołu metabolicznego lub jego poszczególnych składowych u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, potwierdza tę obserwację.

## OTYŁOŚĆ BRZUSZNA

Otyłość to przewlekła choroba, będąca następstwem wzajemnego oddziaływania czynników genetycznych oraz środowiskowych. Najpowszechniej stosowanym miernikiem stopnia otyłości jest wskaźnik masy ciała (*body mass index*, BMI), obliczany wg wzoru:  $BMI = \text{masa ciała [kg]} / \text{wzrost}^2 \text{ [m]}$ . Wartość BMI od 20 do 25  $\text{kg/m}^2$  oznacza prawidłową masę ciała, za nadwagę przyjmuje się wartość BMI do 25 do 30  $\text{kg/m}^2$ , zaś otyłość rozpoznaje się, gdy wartość BMI przekracza 30  $\text{kg/m}^2$ .

Otyłość brzuszna jest podstawowym kryterium diagnostycznym zespołu metabolicznego. Wynika to głównie z faktu, iż pozostałe składowe tego zespołu mogą być w bardziej lub mniej bezpośredni sposób pochodnymi tego stanu [11]. Częstość występowania otyłości brzusznej u pacjentów ze schizofrenią jest wysoka, nawet jeśli nie przyjmują oni leków przeciwpsychotycznych [12]. Większa częstość występowania otyłości brzusznej wynika nie tylko z działań ubocznych leków przeciwpsychotycznych, ale jest również skutkiem nieprawidłowych nawyków żywieniowych u tych pacjentów i braku aktywności fizycznej [13].

Czynniki środowiskowe (np. leczenie lekami przeciwpsychotycznymi) wpływają na rozwój otyłości m.in. poprzez zmiany w wydzielaniu neuropeptydu Y (NPY). Neuropeptyd Y jest wytwarzany w jądrze łukowatym i oddziałuje na podwzgórze, stymulując uczucie łaknienia. NPY może ponadto zmniejszać aktywność układu współczulnego i przywspółczulnego oraz upośledzać funkcje rozrodcze. Potwierdzono, że u osób otrzymujących leki przeciwpsychotyczne występują zaburzenia wydzielania NPY, prawdopodobnie wskutek zwiększonego stężenia leptyny, które korelują z obserwowanym przyrostem masy ciała [14].

Otyłość powoduje zwiększenie śmiertelności z powodu zwiększenia ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienia, cukrzycy, niektórych rodzajów chorób nowotworowych, chorób układu oddechowego, kostnowastawowego i innych. Ponadto, prowadzi do zwiększenia wydzielania cholesterolu do żółci, co może sprzyjać wytrącaniu się kamieni żółciowych. Wg raportu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) choroby układu sercowo-naczyniowego oraz udar mózgu, a więc bezpośrednie konsekwencje kliniczne zespołu meta-

bolicznego, są dwoma głównymi przyczynami zgonów w krajach rozwiniętych, natomiast w krajach rozwijających się znajdują się one w pierwszej dziesiątce najczęstszych przyczyn zgonów [15].

Wpływ otyłości na układ sercowo-naczyniowy jest wielokierunkowy. Zwiększenie masy ciała powoduje większe obciążenie serca, zaś występujące w przebiegu otyłości zaburzenia rytmu stanowią prawdopodobnie podłoże zwiększonego ryzyka wystąpienia nagłego zgonu sercowego u osób otyłych.

Tkanka tłuszczowa jest największym narządem endokrynnym w organizmie. Jej rola polega nie tylko na magazynowaniu zapasów energetycznych. Wydzielane przez adipocyty substancje z grupy adipokin (np. leptyna, adiponektyna) oraz cytokiny (czynnik martwicy guza (*tumor necrosis factor*, TNF) a oraz interleukina-6) wpływają na wątrobę, zaburzając metabolizm insuliny, lipidów oraz glukozy. Zaburzenie metabolizmu glukozy prowadzi do insulinooporności, a to z kolei powoduje hiperinsulinemię. Zaburzenie metabolizmu lipidów powoduje wzrost stężenia triglicerydów i obniżenie stężenia frakcji HDL cholesterolu, co w połączeniu z nadciśnieniem wywiera działanie nasilające progresję zmian miażdżycowych [16].

U osób otyłych stwierdza się zwiększone ryzyko wystąpienia raka *endometrium*, raka sutka, raka gruczołu krokowego oraz raka jelita grubego [17]. Rozwój raka sutka i *endometrium* jest prawdopodobnie związany z nasileniem produkcji estrogenów wskutek aromatyzacji androgenów w tkance tłuszczowej [18]. U otyłych mężczyzn stwierdza się zmniejszenie stężenia testosteronu, natomiast u kobiet z otyłością brzuszną stężenie androgenów (np. testosteronu) zwiększa się. Ponadto, częściej występują u nich nieregularne cykle miesiączkowe, cykle bezowulacyjne oraz wcześniejsza menopauza.

Otyłość wpływa również na układ oddechowy i kostnowastawowy. Nasiloną otyłość prowadzi do rozwoju obturacyjnych bezdechów we śnie wskutek nagromadzenia się tkanki tłuszczowej w okolicy gardła i tchawicy. Związane z hipoksją i hiperkapnią napady bezdechu we śnie mogą prowadzić do prawokomorowej niewydolności serca. Leczenie obturacyjnych bezdechów we śnie obejmuje, oprócz redukcji otyłości, zastosowanie kosztownych aparatów podtrzymujących dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP).

Wpływ otyłości na układ kostnowastawowy tylko częściowo wynika z nadmiernego obciążenia tych struktur, ponieważ u osób otyłych zmiany zapalne kości występują częściej niż u osób z prawidłową masą ciała również w stawach nieobciążanych. Częstsze jest również występowanie dny moczanowej [19]. Jest to związane z faktem, iż w przebiegu otyłości dochodzi do upośledzonego wydalania moczanów i rozwoju hiperurykemii. Nasilony metabolizm tłuszczów zwiększa ilość ciał ketonowych, które z kolei zaburzają transport kwasu moczowego w kanalikach nerkowych, prowadząc tym samym do rozwoju hiperurykemii, a w rezultacie – do rozwoju dny moczanowej.

Przedstawione powyżej następstwa otyłości wyraźnie wskazują na jej udział w ogólnej chorobowości i umieralności. Potwierdzają to wyniki badań, w których zamierzona redukcja masy ciała wiązała się ze znaczącą (ponad 25%) redukcją umieralności, w tym również śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego i chorób nowotworowych [20].

Liczne badania kliniczne potwierdziły, że zastosowanie metforminy (doustnego leku hipoglikemizującego) u pacjentów bez rozpoznanej cukrzycy, otrzymujących atypowe leki przeciwpsychotyczne, wpływa korzystnie na stwierdzane u tych pacjentów zaburzenia metabolizmu glukozy, rozwój insulinooporności, jak również zmniejsza przyrost masy ciała [21]. Co ważne, działanie to potwierdzono również u pacjentów otrzymujących olanzapinę [22, 23]. Leczenie metforminą w tej grupie pacjentów nie było związane z istotnym zwiększeniem częstości działań niepożądanych, a zdaniem badaczy lek ten stanowi bezpieczne uzupełnienie leczenia przeciwpsychotycznego u pacjentów chorych na schizofrenię.

## ZABURZENIA LIPIDOWE

W porównaniu z populacją ogólną, zaburzenia lipidowe występują u pacjentów otrzymujących leki przeciwpsychotyczne znacząco częściej niż u osób nie otrzymujących tych leków [24]. Występowanie zaburzeń lipidowych w tej grupie pacjentów, podobnie jak otyłości brzusznej, jest nie tylko niepożądanym skutkiem działania leków przeciwpsychotycznych. Również w tym przypadku istotne znaczenie ma nieprzebranie diety oraz nieuprawianie ćwiczeń fizycznych.

Zaburzenia lipidowe prowadzą przede wszystkim do rozwoju zmian miażdżycowych. W progresji zmian miażdżycowych obserwuje się współdziałanie wszystkich składowych zespołu metabolicznego. W przebiegu otyłości centralnej dochodzi do nasilenia wychwytu lipoprotein o wysokiej gęstości (*high density lipoproteins*, HDL) przez adipocyty. Następuje ponadto wzmoczony katabolizm apolipoproteiny A-I, która wchodzi w skład lipoprotein HDL [25], co prowadzi do obniżenia stężenia HDL. Nieprawidłowy stosunek lipoprotein o niskiej gęstości (*low density lipoproteins*, LDL) do HDL powoduje, że lipoproteiny HDL nie są w stanie zapobiegać oksydacji lipoprotein LDL. Utlenione cząsteczki LDL stają się ligandem dla alternatywnego szlaku receptorów makrofagów i komórek śródbłonna. W ścianach naczyń krwionośnych utlenione cząsteczki LDL powodują wydzielanie cytokin, czynników wzrostowych komórek śródbłonna, mięśni gładkich oraz makrofagów. Konsekwencją jest proliferacja komórek ścian naczyń i wzmoczone wydzielanie macierzy zewnątrzkomórkowej (np. kolagen), czego efektem jest rozwój blaszki miażdżycowej w ścianie naczynia.

Mniej poznany jest związek pomiędzy stanem hipertriglicydemii, a zjawiskami aterogenezy. Wiadomo, że główną frakcją trójglicerydową we krwi są lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości (*very low density lipoproteins*, VLDL). Niejasność ta wynika z faktu, że istnieje odwrócona zależność pomiędzy stężeniem VLDL, a obniżonym stężeniem HDL o działaniu antyaterogennym. Uważa się, że hipertriglicydemia może po prostu odzwierciedlać zaburzenia w obrębie układów pozostałych lipoprotein i w ten pośredni sposób być związana z etiopatogenezą zmian miażdżycowych.

Skutki rozwoju zmian miażdżycowych zależą od tego, w których naczyniach zmiany te są dominujące. Miażdżycy naczyń wieńcowych jest przyczyną duszniczy bolesnej oraz zawału mięśnia sercowego. Miażdżycy naczyń krążenia mózgowego przyczynia się do udarów mózgu oraz epizodów przemijającego niedokrwienia mózgu (*transient ischemic*

*attack*, TIA). Zmiany miażdżycowe zlokalizowane w naczyniach obwodowych mogą prowadzić do chromania przestankowego, martwicy lub zgorzeli tkanek oraz zmian w tętnicach nerkowych.

Wyniki opublikowanej niedawno meta-analizy badań obejmujących łącznie ponad 30 tysięcy osób potwierdzają, że nieprawidłowy poziom cholesterolu zwiększa ryzyko wystąpienia deficytów funkcji poznawczych oraz otępienia, zarówno typu alzheimerowskiego, jak i naczyniowego [26]. Analiza ta wskazuje ponadto, że związek ten występuje u osób, u których poziom cholesterolu jest nieprawidłowy w wieku średnim, ale nie w wieku podeszłym, co dodatkowo podkreśla znaczenie możliwie wczesnych działań diagnostycznych i prewencyjnych.

## CUKRZYCA

Częstość występowania cukrzycy w populacji ogólnej wynosi około 5% [27]. W przypadku pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi częstość występowania zaburzeń w zakresie gospodarki glukozą wynosi 12 do 35%, w zależności od stosowanego leku [28]. Powikłania cukrzycy dzieli się na ostre i przewlekłe. Do powikłań ostrych zalicza się: (1) kwasicę ketonową; oraz (2) śpiączkę hiperosmolarną. Późne powikłania cukrzycy to przede wszystkim zmiany o charakterze neuropatii oraz mikro- i makroangiopatii. Cukrzyca, hiperinsulinemia oraz nieprawidłowa tolerancja glukozy, podobnie jak otyłość, są ponadto potwierdzonymi czynnikami ryzyka rozwoju raka trzustki [29].

Rozwojowi zmian makroangiopatycznych sprzyjają występujące w przebiegu cukrzycy zaburzenia lipidowe. Powstają one wskutek przyspieszenia przez cukrzycę procesów oksydacyjnych, wskutek czego nasilone zostaje utlenianie lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), co z kolei prowadzi do nasilenia progresji zmian miażdżycowych. Sprzyja temu niskie stężenie lipoproteiny HDL, które mogą hamować proces utleniania LDL. Ponadto, w przebiegu cukrzycy dochodzi do nasilonej agregacji płytek krwi, zaburzeń fibrynolizy, zwiększenia syntezy tromboksanu A<sub>2</sub> oraz zmniejszonej syntezy tlenku azotu (silnego czynnika rozszerzającego naczynia krwionośne). Skutkiem tych zmian są mnogie, rozsiane uszkodzenia naczyń krwionośnych, prowadzące do rozwoju chromania przestankowego, zgorzeli oraz impotencji.

Zmiany w obrębie naczyń wieńcowych oraz mózgowych są bezpośrednią przyczyną zwiększonego ryzyka wystąpienia zawału serca oraz udaru mózgu w przebiegu cukrzycy. Okazuje się, że izolowane zaburzenia metabolizmu glukozy, przejawiające się w postaci nieprawidłowej tolerancji glukozy, insulinooporności lub cukrzycy, są obok otyłości brzusznej, silnymi predyktorami udaru mózgu [30]. Zwrócić należy uwagę na częstsze niż w populacji ogólnej występowanie bezobjawowych zawałów mięśnia sercowego u pacjentów z cukrzycą.

Zmiany o charakterze mikroangiopatii prowadzą do rozwoju retinopatii oraz nefropatii cukrzycowej. Powikłanie to rozwija się u około 85% chorych z cukrzycą i wymaga stałego nadzoru okulisty specjalizującego się w powikłaniach siatkówki oka. Występujące w przebiegu retinopatii uszkodzenia naczyń siatkówki prowadzą w skrajnej postaci do całkowitej ślepoty. Z kolei nefropatia cukrzycowa,

rozwijająca się u 15–60% pacjentów z cukrzycą, jest główną przyczyną zgonów wywołanych cukrzycą.

W przebiegu neuropatii cukrzycowej dochodzi do zajęcia licznych nerwów obwodowych (postać najczęstsza, tzw. polineuropatia obwodowa), pojedynczego nerwu (mononeuropatia), układu autonomicznego (neuropatia autonomiczna). Neuropatia układu autonomicznego dotyczy głównie górnego odcinka przewodu pokarmowego i może przebiegać pod postacią zaburzeń motoryki, przejawiających się trudnościami przy przełykaniu, opóźnionym opróżnianiem żołądka, zaparciami lub biegunkami. Zaburzenia autonomiczne mogą również dotyczyć pęcherza moczowego (wymagająca cewnikowania niewydolność lub porażenie), układu krążenia i oddechowego (niedociśnienie ortostatyczne, nagłe zatrzymanie krążenia). Zmiany polineuropatyczne, oprócz ich udziału w rozwoju cukrzycowych owrzodzeń stóp, są związane z obecnością przewlekłych, często bardzo nasilonych doznań bólowych i parestetycznych, które wywierają bezpośredni wpływ na jakość życia i mogą być przyczyną wtórnych zaburzeń depresyjnych.

Cukrzyca jest drugim po chorobie niedokrwiennej serca obciążeniem dla budżetu przeznaczanego na opiekę zdrowotną, stanowiąc co najmniej 5–10% wydatków. W roku 2006 średni sumaryczny koszt leczenia cukrzycy typu 2 wynosił 2 477 509 200 zł [31]. Na sumę tę składają się koszty diagnostyki, leczenia insuliną oraz doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, koszty hospitalizacji i opieki ambulatoryjnej. Zwraca uwagę fakt, że wymienione powyżej koszty są wyłączone wydatkami bezpośrednimi, nie uwzględniającymi kosztów związanych z leczeniem powikłań cukrzycy, strat finansowych związanych z absencją chorobą oraz wynikających ze świadczeń rentowych.

Cukrzyca powoduje również istotne konsekwencje psychologiczne, które szczegółowo zostaną omówione w innej publikacji [52].

## NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

W dużym ( $n = 40\,989$ ) badaniu obejmującym populację osób dorosłych wykazano, że częstość występowania nadciśnienia tętniczego w Polsce wynosi w populacji ogólnej 33,5% u kobiet oraz 34,9% u mężczyzn [8]. W populacji osób chorych na schizofrenię otrzymujących leki przeciwpsychotyczne częstość występowania nadciśnienia tętniczego jest wyższa i wynosi od 45 do 60% [32].

W rozwoju pierwotnego nadciśnienia tętniczego uczestniczą czynniki genetyczne oraz środowiskowe. Poza rzadkimi postaciami nadciśnienia spowodowanymi mutacją pojedynczych genów (np. wielotorbielowate zwyrodnienie nerek, zespół Liddle'a, zespół MEN2 z guzem chromochłonny), większość przypadków nadciśnienia tętniczego ma charakter poligenowy, w którym liczne geny (m.in. gen receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego, receptora typu 1 dla angiotensyny, śródbłonkowej syntazy tlenu azotu) warunkują dziedzinczą predyspozycję, na którą nakłada się wpływ licznych czynników środowiskowych.

Spowodowana otyłością centralną hiperinsulinemia jest czynnikiem wyzwalającym rozwój nadciśnienia tętniczego. Mechanizmy leżące u podłoża tego zjawiska obejmują zaburzenia funkcji śródbłonka [33], wytwarzania angioten-

syny II [34] oraz aktywację układu współczulnego [35]. Zwiększone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych, hiperinsulinemia i insulinooporność powodują wzmożoną aktywację układu współczulnego i aktywują układ renina-angiotensyna-aldosteron. Powyższe zjawiska powodują skurcz naczyń tętniczych oraz zwiększają resorpcję zwrotną sodu i wody w kanalikach nerkowych, co ostatecznie prowadzi do rozwoju nadciśnienia [36].

Izolowane, jak i skojarzone z innymi składowymi MeS, nadciśnienie tętnicze jest czynnikiem ryzyka licznych powikłań. Do najważniejszych z nich należą: choroba wieńcowa, udar mózgu, niewydolność serca, powikłania sercowo-naczyniowe oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Nadciśnienie tętnicze jest ponadto przyczyną licznych powikłań narządowych. Powikłania nadciśnienia tętniczego są związane z bezpośrednim wpływem podwyższonego ciśnienia tętniczego na narządy, jak również wynikać z powstających w przebiegu nadciśnienia tętniczego zmian w naczyniach krwionośnych. Powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego obejmują: (1) nadciśnieniową chorobę serca; (2) choroby dużych naczyń tętniczych; oraz (3) choroby nerek.

W przebiegu nadciśnienia tętniczego dochodzi do licznych zmian w tętnicach. Kaplan [37] wymienia następujące zmiany: (1) martwica włóknikowata związana z nagłymi i znacznymi wzrostami ciśnienia tętniczego; (2) rozplemowe stwardnienie tętniczek; (3) szklawicę stwardnienie tętniczek; (4) tętniaki tętniczek przesywających mózgu w miejscu ich pierwszego podziału, których pęknięcie powoduje krwotoki śródmózgowe; (5) blaszki miażdżycowe, na podłożu których powstają skrzepliny, odpowiedzialne za niedokrwienie serca, nerek, mózgu; oraz (6) uszkodzenie błony środkowej aorty, co sprzyja powstawaniu tętniaków.

W dużym ( $n = 958\,074$ ) badaniu klinicznym Lewington i wsp. wykazali związek pomiędzy wysokością ciśnienia tętniczego, a bezwzględnym ryzykiem zgonu. Autorzy ci stwierdzili, że wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego o 10 mmHg lub ciśnienia rozkurczowego o 5 mmHg wiązał się ze zwiększonym ryzykiem zgonu z powodu udaru mózgu o około 40% oraz zwiększonym ryzykiem zgonu z powodu choroby wieńcowej o około 30% [38].

Z drugiej strony, skuteczna kontrola ciśnienia tętniczego przy pomocy leków przeciwnadciśnieniowych w znaczącym stopniu redukuje ryzyko zgonu. Sytkowski i wsp. wykazali, że leczenie nadciśnienia tętniczego było związane ze zmniejszeniem ryzyka zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego o 60% w ciągu 10 lat u chorych otrzymujących leki hipotensyjne w porównaniu z nieleczo-nymi osobami z nadciśnieniem tętniczym [39].

Nadciśnieniowa choroba serca jest dynamicznym procesem, w przebiegu którego nadciśnienie tętnicze, a także otyłość, cukrzyca, palenie tytoniu oraz dyslipidemia powodują zwiększone obciążenie lewej komory serca, co prowadzi do jej przerostu u ponad 30% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Przerost mięśnia lewej komory serca powoduje zmniejszenie rezerwy przepływu wieńcowego (w związku z upośledzoną zdolnością tętnic wieńcowych do rozkurczu). Następstwem tych zmian jest dysfunkcja skurczowa i rozkurczowa lewej komory, której ostatecznym rezultatem jest zastoinowa niewydolność serca [40]. Choroba niedokrwien-na serca w przebiegu nadciśnienia tętniczego jest następstwem zaburzenia równowagi pomiędzy podażą tlenu

(która ulega obniżeniu wskutek zmniejszenia się przepływu wieńcowego, wynikającego z przebudowy mięśnia sercowego), a zapotrzebowaniem na tlen (zwiększonym wskutek przebudowy mięśnia sercowego).

Choroby dużych naczyń tętniczych to przede wszystkim (1) procesy patologiczne obejmujące aortę; (2) miażdżyca naczyń obwodowych; oraz (3) choroby tętnic ośrodkowego układu nerwowego. W obrębie aorty najczęściej dochodzi do rozwoju tętniaków (głównie w obrębie aorty brzusznej), których częstość wynosi od 3 do 11% i zależy od wysokości nadciśnienia oraz współwystępujących zmian patologicznych innych naczyń tętniczych [41]. Drugim powikłaniem nadciśnienia tętniczego ze strony aorty jest jej rozwarstwienie. Obecność nadciśnienia tętniczego stwierdza się u 80% chorych z rozwarstwieniem aorty, a u jego podłoża leży wysokie ciśnienie fali tętna, przyspieszony rozwój zmian miażdżycowych oraz zmiany zachodzące w obrębie ściany aorty [42].

Występujące w przebiegu nadciśnienia tętniczego zmiany w obrębie naczyń ośrodkowego układu nerwowego oraz tętnic szyjnych w znaczącym stopniu przyczyniają się do występowania udaru mózgu. Udowodniono, że ryzyko wystąpienia udaru mózgu wzrasta proporcjonalnie do wartości ciśnienia tętniczego [43]. Większość (80%) udarów mózgu występujących w przebiegu nadciśnienia tętniczego to udary niedokrwienne, spowodowane przez zakrzep lub materiał zatorowy. Zmiany występujące w przebiegu nadciśnienia tętniczego w tętnicach szyjnych są częściej wykrywane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i stanowią czynnik ryzyka wystąpienia udaru mózgu [44]. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, nawet jeśli nie stwierdza się u nich objawów choroby naczyń ośrodkowego układu nerwowego, mogą występować zaburzenia funkcji poznawczych [45]. Istnieją również doniesienia o związku pomiędzy obecnością nadciśnienia tętniczego, a rozwojem choroby Alzheimera.

Nadciśnienie tętnicze powoduje uszkodzenie nerek, w przebiegu którego obserwuje się białkomocz, zmniejszenie filtracji kłębuszkowej oraz postępującą niewydolność nerek. U podłoża tych zaburzeń leży najprawdopodobniej szkliwienie naczyń kłębuszków nerkowych, włóknienie miąższu nerek oraz zanik cewek nerkowych [46]. Udowodniono, że mikroalbuminuria (obecność albumin w dobowej zbiórce moczu w ilości od 30 do 299 mg) jest wczesnym markerem choroby nerek oraz układu sercowo-naczyniowego, a ponadto jest czułym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia tych zaburzeń. Zaleca się wykonywanie w odstępie 1 roku badań przesiewowych w kierunku mikroalbuminurii u wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2. Więcej informacji na temat zastosowania pomiaru mikroalbuminurii w monitorowaniu pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i chorobami nerek znajduje się w monografii autorstwa G. Barkisa [47].

## PODSUMOWANIE

Z przedstawionego przeglądu piśmiennictwa wynika, że kliniczne aspekty tzw. zespołu metabolicznego dotyczą najważniejszych z punktu widzenia epidemiologicznego chorób zwanych obecnie cywilizacyjnymi. Należą do nich:

nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość oraz zaburzenia lipidowe. Powodują one kolejne powikłania wielonarządowe, odpowiedzialne za wysoką śmiertelność.

Znajomość omawianych w publikacji klinicznych konsekwencji zespołu metabolicznego jest dla psychiatry bardzo istotna z dwóch powodów, a mianowicie: skutków psychopatologicznych zespołu metabolicznego oraz decyzji o leczeniu lekami przeciwpsychotycznymi, które stanowią czynnik ryzyka wystąpienia omawianego zespołu. Dlatego zagadnienia somatyczne i psychopatologiczne należy traktować holistycznie, uwzględniając najnowsze osiągnięcia takich kierunków jak psychoneuroimmunologia, psychoendokrynologia, czy tzw. medycyna psychosomatyczna.

Podkreślić należy istotne znaczenie czynników związanych ze stylem życia (odpowiednia dieta, aktywność fizyczna, redukcja masy ciała, unikanie palenia tytoniu i nadużywania alkoholu) w zakresie zapobiegania występowania zespołu metabolicznego, a także – po jego wystąpieniu – w zakresie minimalizowania ryzyka progresji zaburzeń oraz rozwoju groźnych powikłań tego zespołu. Leczenie zespołu metabolicznego obejmuje leczenie nefarmakologiczne (mające charakter zarówno profilaktyczny, jak i warunkujące skuteczność innych form terapii) oraz farmakologiczne. Ponieważ właściwie prowadzone leczenie nefarmakologiczne jest warunkiem powodzenia terapii, podkreślić należy znaczenie odpowiedniej edukacji pacjentów z zespołem metabolicznym. Leczenie farmakologiczne poszczególnych składowych MeS nie różni się od leczenia izolowanych jego objawów. Osoby zainteresowane szczegółowymi informacjami na ten temat odsyłamy do obowiązujących wytycznych: leczenie otyłości [48], leczenie nadciśnienia tętniczego [49], leczenie cukrzycy [50] oraz leczenie zaburzeń lipidowych [51].

## PIŚMIENNICTWO

1. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki DA, Buchanan RW. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ*. 2002; 325 (7358): 243–246.
2. Lamberti JS, Olson D, Crilly JF, Olivares T, Williams GC, Tu X, Tang W, Wiener K, Dvorin S, Dietz MB. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry*. 2006; 163 (7): 1273–1276.
3. de Leon J, Susce MT, Johnson M, Hardin M, Pointer L, Ruano G, Windemuth A, Diaz FJ. A clinical study of the association of antipsychotics with hyperlipidemia. *Schizophr Res*. 2007; 92 (1–3): 95–102.
4. McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, Archibald D, Carson WH. 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.
5. Montes JM, Rodriguez JL, Balbo E, Sopolana P, Martin E, Soto JA, Delgado JF, Diez T, Villardaga I. Improvement in antipsychotic-related metabolic disturbances in patients with schizophrenia switched to ziprasidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31 (2): 383–388.
6. Wysokiński A, Orzechowska A, Strombek M, Gruszczyński W. Zespół metaboliczny – przegląd piśmiennictwa. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej*. 2007; 7 (4): 170–175.

7. Sieradzki J. Cukrzyca i zespół metaboliczny. W: Szczeklik A. red. *Choroby wewnętrzne*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2005. s. 1214–1215.
8. Szurkowska M, Szafraniec K, Gilis-Januszewska A, Pach D, Krzentowska A, Szybinski Z, Huszno B. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in adult inhabitants of Krakow. *Przegląd Lekarski*. 2006; 63 (9): 733–737.
9. De Hert MA, van Winkel 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 (1): 87–93.
10. 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 (4): 575–583.
11. Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B, Walden CE, Brunzell JD, Knopp RH, Kahn SE. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. *Diabetes*. 2003; 52 (1): 172–179.
12. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznick R. Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26 (1): 137–141.
13. Roick C, Fritz-Wieacker A, Matschinger H, Heider D, Schindler J, Riedel-Heller S, Angermeyer MC. Health habits of patients with schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2007; 42 (4): 268–276.
14. Fitzgerald PB, Scaffidi A, Morris MJ, de Castella AR, Kulkarni J. The relationship of changes in leptin, neuropeptide Y and reproductive hormones to antipsychotic induced weight gain. *Hum Psychopharmacol*. 2003; 18 (7): 551–557.
15. World Health Organization. *The World Health Report 2004 – Changing History*. Geneva: World Health Organization; 2004.
16. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation*. 2003; 108 (13): 1546–1551.
17. Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: Pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem*. 2008; 114 (1): 71–83.
18. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, Stanczyk FZ, Stephenson HE, Jr., Falk RT, Miller R, Schatzkin A, Allen DS, Fentiman IS, Wang DY, Dowsett M, Thomas HV, Hankinson SE, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Koenig K, Shore RE, Zeleniuch-Jacquotte A, Berrino F, Muti P, Micheli A, Krogh V, Sieri S, Pala V, Venturelli E, Secreto G, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Kabuto M, Akiba S, Stevens RG, Neriishi K, Land CE, Cauley JA, Kuller LH, Cummings SR, Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Bush TL, Comstock GW, Gordon GB, Miller SR. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95 (16): 1218–1226.
19. Puig JG, Martinez MA. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2008; 20 (2): 187–191.
20. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40–64 years. *Am J Epidemiol*. 1995; 141 (12): 1128–1141.
21. Klein DJ, Cottingham EM, Sorter M, Barton BA, Morrison JA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2006; 163 (12): 2072–2079.
22. Wu RR, Zhao JP, Guo XF, He YQ, Fang MS, Guo WB, Chen JD, Li LH. Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naïve first-episode schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2008; 165 (3): 352–358.
23. Baptista T, Rangel N, Fernandez V, Carrizo E, El Fakih Y, Uzcategui E, Galeazzi T, Gutierrez MA, Servigna M, Davila A, Uzcategui M, Serrano A, Connell L, Beaulieu S, de Baptista EA. Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: a multicentric, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. 2007; 93 (1–3): 99–108.
24. Olfson M, Marcus SC, Corey-Lisle P, Tuomari AV, Hines P, L’Italien GJ. Hyperlipidemia following treatment with antipsychotic medications. *Am J Psychiatry*. 2006; 163 (10): 1821–1825.
25. Rashid S, Genest J. Effect of obesity on high-density lipoprotein metabolism. *Obesity (Silver Spring)*. 2007; 15 (12): 2875–2888.
26. Anstey KJ, Lipnicki DM, Low LF. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008; 16 (5): 343–354.
27. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Diabetes Care*. 1998; 21 (4): 518–524.
28. Haupt DW, Newcomer JW. Hyperglycemia and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 (suppl. 27): 25–26.
29. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S, Limburg P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Insulin, Glucose, Insulin Resistance, and Pancreatic Cancer in Male Smokers. *JAMA*. 2005; 294 (22): 2872–2878.
30. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepisto P, Laakso M, Kuusisto J. The metabolic syndrome predicts incident stroke: a 14-year follow-up study in elderly people in Finland. *Stroke*. 2008; 39 (4): 1078–1083.
31. Kawalec P, Mariusz K, Pilec A. Koszty leczenia cukrzycy typu 1 i 2 w Polsce. *Diabetologia Praktyczna*. 2006; 7 (5): 287–294.
32. Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res*. 2007; 90 (1–3): 162–173.
33. Arcaro G, Fava C, Dagradi R, Faccini G, Gaino S, Degan M, Lechi C, Lechi A, Minuz P. Acute hyperhomocysteinemia induces a reduction in arterial distensibility and compliance. *J Hypertens*. 2004; 22 (4): 775–781.
34. Tuck ML, Bounoua F, Eslami P, Nyby MD, Eggena P, Corry DB. Insulin stimulates endogenous angiotensin II production via a mitogen-activated protein kinase pathway in vascular smooth muscle cells. *J Hypertens*. 2004; 22 (9): 1779–1785.
35. Haffner S, Taegtmeier H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation*. 2003; 108 (13): 1541–1545.
36. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*. 2005; 45 (1): 9–14.
37. Kaplan NM. *Nadciśnienie tętnicze*. Lublin: Wydawnictwo CZE-LEJ; 2006.
38. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collin R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360 (9349): 1903–1913.
39. Sytkowski PA, D’Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. *Circulation*. 1996; 93 (4): 697–703.
40. Vasan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med*. 1996; 156 (16): 1789–1796.
41. Simon G, Nordgren D, Connelly S, Shultz PJ. Screening for abdominal aortic aneurysms in a hypertensive patient population. *Arch Intern Med*. 1996; 156 (18): 2081–2084.

42. Lindsay J. Aortic dissection. *Heart Dis Stroke*. 1992; 1 (2): 69–76.
43. Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an invited review. *Stroke*. 2002; 33 (3): 862–875.
44. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, Rosamond WD, Evans G. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke. *Am J Epidemiol*. 2000; 151 (5): 478–487.
45. Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF, Zonderman AB. Non-linear relations of blood pressure to cognitive function: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2005; 45 (3): 374–379.
46. Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens*. 2004; 22 (9): 1635–1639.
47. Barkis GL. Microalbuminuria. Marker of Kidney and Cardiovascular Disease. London: Current Medicine Group; 2007.
48. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68 (4): 899–917.
49. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42 (6): 1206–1252.
50. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2007; 13 (suppl. 1): 1–68.
51. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): 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 III) final report. *Circulation*. 2002; 106 (25): 3143–421.
52. Talarowska M, Florkowski A, Orzechowska A, Zboralski K, Wysokiński A. Konsekwencje psychologiczne zespołu metabolicznego. *Psychiatria w Praktyce Klinicznej*. 2008; 2 (2): 67–73.

*Wpłynęło: 30.06.2008. Zrecenzowano: 12.12.2008. Przyjęto: 05.01.2009.*

*Adres: Lek. Adam Wysokiński, Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Oddział XIB, Szpital im. J. Babińskiego ul. Aleksandrowska 159, 91-229 Łódź, tel. (042) 652-12-89, fax (042) 640-50-52, e-mail: adam.wysokinski@gmail.com*