



Schizofrenia a osteoporoza

Osteoporosis in patients with schizophrenia

ANNA WYSZOGRODZKA-KUCHARSKA, JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA

Z Kliniki Chorób Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE. *Cel.* Przedstawiono przegląd piśmiennictwa dotyczący występowania osteoporozy u pacjentów ze schizofrenią. *Poglądy.* Jednym z nich jest obniżenie gęstości mineralnej kości, które doprowadza do osteopenii i osteoporozy. Omówiono jej przypuszczalne przyczyny, czynniki ryzyka oraz jej związku z leczeniem przeciwpsychotycznym. Powszechnie wiadomo, że pacjenci ze schizofrenią mają często inne współtowarzyszące schorzenia somatyczne. *Wnioski.* Znajomość złożonych przyczyn osteoporozy u pacjentów ze schizofrenią umożliwi jej profilaktykę, wczesne rozpoznawanie i odpowiednie leczenie.

SUMMARY. *Aim.* This review article deals with the osteoporosis in patients with schizophrenia. *Review.* Decreased density of bones leads to the osteopenia and osteoporosis. We discuss the pathogenesis, risk factors and a potential influence of the antipsychotic therapy on osteoporosis. It is generally recognized that patient with schizophrenia suffer from other somatic illness. *Conclusions.* Better understanding of the osteoporosis pathogenesis in patients with schizophrenia may help with making diagnosis, introducing the appropriate treatment and developing individual prophylaxis.

Słowa kluczowe: osteoporoza / hiperprolaktynemia / leczenie przeciwpsychotyczne / schizofrenia

Key words: osteoporosis / hyperprolactinemia / antipsychotic therapy / schizophrenia

Osteoporoza jest systemową chorobą układu szkieletowego o wieloczynnikowej patogenie. Charakteryzuje się obniżeniem masy kostnej oraz zaburzeniem mikroarchitektury tkanki kostnej, co doprowadza do zmniejszonej wytrzymałości mechanicznej kości i wzrostu podatności na złamania [1]. Często przyczyną osteoporozy wtórnej jest farmakoterapia. Głukokortykoidy są prawdopodobnie najczęstszą przyczyną osteoporozy, po osteoporozie związanej ze starzeniem się i osteoporozą menopauzalnej.

Światowa Organizacja Zdrowia jak dotąd nie uwzględniła leczenia przeciwpsychotycznego wśród czynników ryzyka rozwoju osteoporozy. Na podstawie wyników dotychczas przeprowadzonych badań wydaje się jednak, że chorzy na schizofrenię, długotrwale leczeni niektórymi z tych leków mogą być rów-

nież poważnie narażeni na wystąpienie u nich osteoporozy.

Pierwsze badania dotyczące obniżenia gęstości masy kostnej u pacjentów chorych na schizofrenię, leczonych neuroleptykami, sięgają początku lat osiemdziesiątych. Początkowo określano zawartość mineralną kości (*body mineral content*, BMC). W grupie pacjentów ze schizofrenią leczonych haloperidolem stwierdzono obniżenie BMC o 14% w kościach przedramienia w porównaniu z grupą kontrolną (bez leków). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy poziomami wapnia i fosforu w obu grupach [2].

W badaniach przeprowadzanych na szczurach stwierdzono, że fenotiazyny (chlorpromazyna i trifluoroperazyna) powodują zaburzenia syntezy kolagenu i wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej *in vitro*. Efekt działania

jest zależny od dawki leku. Chlorpromazynę podawano w dawce 2 mg/kg ciężaru ciała, a trifluoroperazynę w dawce 4 mg/kg ciężaru ciała. Ponadto stwierdzono, że chlorpromazyna powodowała zahamowanie proliferacji osteoblastów *in vitro* i podwyższenie poziomu wapnia i fosforanów w surowicy krwi. Stwierdzono, że klasyczne neuroleptyki powodują inhibicję osteoblastów *in vitro* i zwiększają aktywność markerów resorpcji, co może doprowadzać do zwiększonej mobilizacji wapnia z kości i utraty masy kostnej [3].

W kolejnym badaniu, u 10 pacjentek ze schizofrenią leczonych klasycznymi neuroleptykami mierzono przy pomocy metody DEXA gęstość masy kostnej w kręgosłupie, szyjce kości udowej, trójkącie Warda oraz w okolicy krętarzowej. Oznaczono też poziom prolaktyny – PRL, folitropiny – FSH, lutropiny – LH, siarczanu dehydroepiandrosteronu – DHEAS oraz testosteronu – T. Stwierdzono u tych pacjentek hiperprolaktynemię, nadmiar nadnerczowego siarczanu dehydroepiandrosteronu oraz niewielkie obniżenie gęstości mineralnej kości, które skojarzono z ryzykiem wystąpienia osteoporozy [4].

Osteoporozę stwierdzono w badaniu 10 pacjentów płci męskiej z diagnozą schizofrenii. Dodatkowym czynnikiem ryzyka rozwoju osteoporozy była występująca u tych pacjentów polidypsja i wzmożone wydalanie wapnia z moczem [5].

Opublikowano również w 1990 r. interesujący kazuistyczny opis 28-letniej pacjentki, leczonej przez 7 lat klasycznymi neuroleptykami. U pacjentki stwierdzono mlekotok, wtórny brak miesiączki, wzrost poziomu prolaktyny w surowicy. W badaniu DEXA odcinka lędźwiowego kręgosłupa i bliższego odcinka kości udowej wykryto znacznego stopnia ubytek masy kostnej, odpowiadający osteoporozie. Po włączeniu bromokryptyny ustąpiły kliniczne objawy hiperprolaktynemii, nastąpiło obniżenie wartości prolaktyny, siarczanu dehydroepiandrosteronu w surowicy i poprawie uległa gęstość kości. Nie odnotowano pogorszenia stanu psychicznego pacjentki [6].

W 1995 r. Abraham i wsp. opublikowali list do redakcji, w którym zwracali uwagę, że u pacjentów chorych na schizofrenię występuje szereg czynników ryzyka rozwoju osteoporozy – nikotynizm, polidypsja oraz długotrwałe przyjmowanie neuroleptyków. W liście tym przytoczono badania przeprowadzone w *Norristown State Hospital* wśród pacjentów geriatrycznych z zaburzeniami psychicznymi. Najczęstszą diagnozą była schizofrenia (67% pacjentów). Stwierdzono, że 35 spośród 141 (25%) pacjentów miało przynajmniej jedno przebyte złamanie osteoporotyczne [7]. Halbreich i wsp. w tym samym roku przedstawili wyniki badania stosunkowo dużej grupy pacjentów (w porównaniu z liczebnością poprzednich grup badanych) z rozpoznaniem schizofrenii, nawracającej depresji, zaburzeń schizoafektywnych i zaburzeń adaptacyjnych (68 pacjentów), leczonych neuroleptykami lub lekami przeciwdepresyjnymi. Wszyscy pacjenci mieli wykonaną ocenę gęstości masy kostnej przy pomocy absorpcjometrii dwufotonowej (*dual photon absorptiometry*, DPA) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, L2-L4 oraz w szyjce prawej kości udowej. Oznaczano również poziom prolaktyny, estradiolu, testosteronu w surowicy krwi. U pacjentów z dużą depresją wykonywano oznaczenie poziomu kortyzolu w surowicy i test supresji deksametazonem. U 8 z 35 badanych mężczyzn stwierdzono prawdopodobnie przebyte złamanie osteoporotyczne (kręgosłup, szyjka kości udowej). U pacjentów płci męskiej stwierdzono również obniżenie gęstości kości, które dodatnio korelowało z poziomem testosteronu. Obniżenie gęstości kości było mniej wyraźne u pacjentów płci żeńskiej [8].

Z kazuistycznego opisu dwóch przypadków pacjentów ze schizofrenią z 1996 r., długotrwałe przyjmujących klasyczne neuroleptyki wynika, że w obu przypadkach stwierdzono znaczną utratę masy kostnej w badaniach DEXA, dodatkowo u jednej pacjentki obserwowano przez 12 miesięcy podwyższone poziomy prolaktyny, mlekotok i nieregularne cykle menstruacyjne [9].

Następne opublikowane badanie dotyczyło oznaczania markerów obrotu kostnego

i DEXA u 69 pacjentek ze schizofrenią, w okresie premenopauzalnym i 68 kobiet z grupy kontrolnej. Oznaczano poziom pirydynoliny i dezoksyperydynoliny w moczu oraz poziom osteokalcyny, parathormonu, insulinozależnego czynnika wzrostu – IGF-1, estradiolu i testosteronu w surowicy. Wykonano badanie DEXA okolicy lędźwiowej kręgosłupa i bliższego odcinka kości udowej. Stwierdzono wzrost stężenia markerów kostnych, natomiast gęstość kości pozostawała w normie. Nie zamieszczono informacji jak długo i jakie leki przyjmowały badane [10].

Badanie przeprowadzone przez Bilici'ego i wsp. w 2002 r. miało charakter porównawczy i obejmowało 75 chorych na schizofrenię i 20 zdrowych ochotników. 40 pacjentów przyjmowało klasyczne neuroleptyki, a 35 badanych było leczonych lekami przeciwpsychotycznymi II generacji. Czas leczenia wynosił ok. 14 miesięcy. U wszystkich osób przeprowadzono ocenę gęstości mineralnej kości metodą DEXA w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L1-L4). Stwierdzono, że ubytek masy kostnej dotyczył głównie pacjentów przyjmujących klasyczne neuroleptyki [11].

W 2003 r. Abraham i wsp. opublikowali wyniki badania, w którym grupę badaną stanowiło 16 pacjentów z diagnozą schizofrenii, siedmiu przyjmowało neuroleptyki klasyczne, trzech – risperidon i sześciu olanzapinę. Leczenie trwało co najmniej 6 miesięcy. U pacjentów wykonano oznaczenia stężenia prolaktyny, estradiolu i testosteronu w surowicy krwi. U wszystkich pacjentów oceniano gęstość mineralną kości przy pomocy metody DEXA, odcinka lędźwiowego kręgosłupa L1-L4, oraz bliższego odcinka kości udowej lewej. U pacjentów stwierdzono podwyższone stężenie prolaktyny, które korelowało z obniżeniem gęstości kości, szczególnie w bliższym odcinku kości udowej, gdzie dominuje kość korowa. Utrata masy kostnej w kręgosłupie (tu przeważa kość gąbczasta) była mniej zaznaczona [12].

Z piśmiennictwa wynika, że nadal rekrutowane są pacjentki do dużego naturalistycznego badania, w którym będzie oznaczane stężenie prolaktyny oraz oceniana gęstość

mineralna kości podczas długotrwałego leczenia neuroleptykami klasycznymi lub lekami przeciwpsychotycznymi II generacji. Badanie docelowo ma objąć 200 pacjentek z diagnozą schizofrenii; 50 leczonych olanzapiną, 50 leczonych risperidonem, 50 leczonych klozapiną lub kwetiapiną, oraz kolejne 50 przyjmujących różne neuroleptyki klasyczne [13].

W kolejnym badaniu, którego wyniki zostały opublikowane przez Abrahama i wsp. w 2003 r., obejmującym 14 pacjentek z rozpoznaniem schizofrenii, sześć otrzymywało risperidon, a osiem badanych – olanzapinę przez okres 12 miesięcy. U pacjentek oznaczono stężenie prolaktyny w surowicy, poziom markerów kostnych (osteokalcyna, frakcja kostna fosfatazy alkalicznej w surowicy, N-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I w moczu). Wykonano pomiar gęstości kości w okolicy lędźwiowej kręgosłupa (L1-L4) oraz bliższego odcinka kości udowej. Pomiar DEXA wykonywano trzykrotnie: na początku kuracji oraz po 6 i 12 miesiącach leczenia. Po otrzymaniu wyników grupę badaną podzielono na dwie podgrupy, w zależności od stężenia prolaktyny w surowicy. Stwierdzono, że nie było różnic w wartościach gęstości mineralnej kości pomiędzy grupą z normalnym, a grupą z podwyższonym stężeniem prolaktyny w surowicy. Podwyższone wartości stężenia prolaktyny poziom PRL korelowały natomiast ze wzmoczoną aktywnością markerów kostnych w zakresie kościotworzenia i resorpcji, co potwierdzałoby bezpośredni wpływ nadmiaru prolaktyny na metabolizm kostny [14].

Jedno z ostatnio opublikowanych badań to praca Beckera i wsp. z 2003 r., dotycząca 26 premenopauzalnych pacjentek z diagnozą schizofrenii; 14 z nich leczono olanzapiną, a 12 badanych risperidonem przez okres 24 miesięcy. Oznaczono stężenie prolaktyny, lutropiny, folitropiny, estradiolu, cholesterolu i trójglicerydów w surowicy. Określano również poziom dezoksyperydynoliny w moczu. Gęstość mineralną kości oceniano przy pomocy metody DEXA, odcinka lędźwiowego kręgosłupa i bliższego odcinka kości

udowej oraz metodą ilościowej ultrasonografii (*quantitative ultrasound*, QUS). Wartości prolaktyny były wyższe u pacjentek leczonych risperidonem, pozostałe wskaźniki nie różniły się w obydwu badanych grupach. Podobnie przedstawiały się pomiary densytometryczne gęstości kości – nie różniły się u pacjentek z obu grup. Prędkość fali ultradźwiękowej w obrębie tkanki kostnej była mniejsza w grupie pacjentek leczonych risperidonem, co według autorów może wskazywać na zwiększone ryzyko rozwoju osteoporozy w tej grupie [15].

Hummer i wsp. w badaniu, którego wyniki zostaną wkrótce opublikowane, ocenili BMD u 75 pacjentów w wieku 19–50 lat, chorych na schizofrenię. Pacjenci przyjmowali neuroleptyki klasyczne i leki przeciwpsychotyczne II generacji (flupentiksol, flufenazyne, haloperidol, amisulpiryd, sulpiryd, risperidon, klozapinę, olanzapinę, kwetiapinę, sertindol lub zotepinę) przez rok. Wykazano obniżenie gęstości mineralnej kości przeważające u mężczyzn oraz obniżenie poziomu hydroksycholekalcyferolu – 25(OH)D₃. Nie wykazano korelacji gęstości mineralnej kości z podwyższonym stężeniem prolaktyny, ani z czasem trwania choroby [16].

Przegląd piśmiennictwa na temat wpływu leków przeciwpsychotycznych na zmianę gęstości kostnej wskazuje, że opublikowane badania dotyczyły zwykle niewielkich grup pacjentów (szczególnie leczonych nowymi lekami), stosowano w nich różne kryteria kwalifikacji pacjentów do badania (pod względem rozpoznania, czasu leczenia określonymi lekami, stosowanych dawek leków itd.), różne metody oceny gęstości mineralnej kości, co uniemożliwia dokonanie dobrej metaanalizy. Podsumowując, można stwierdzić, że niektóre leki przeciwpsychotyczne powodują obniżenie gęstości masy kostnej i mogą doprowadzać do osteoporozy u leczonych pacjentów. Możliwe są tutaj następujące mechanizmy działania:

– wywołują hiperprolaktynemię, która prowadzi do niedoboru estrogenów lub może bezpośrednio hamować osteoblasty [17,

18] i zaburzać homeostazę wapnia w organizmie [19, 20],

- powodują brak homeostazy w gospodarce wapniowo-fosforanowej poprzez zaburzenia w przemianach witaminy D, a także z powodu zwiększania mobilizacji wapnia z kości,
- wpływają na wzmożenie aktywności markerów obrotu kostnego,
- powodują inhibicję aktywności osteoblastów (*in vitro*).

Wiadomo, że bardziej niekorzystny wpływ na BMD ma politerapia niż monoterapia [21].

PODSUMOWANIE

U osób chorych na schizofrenię występuje szereg czynników ryzyka rozwoju osteoporozy: przede wszystkim długotrwałe (zazwyczaj wieloletnie) leczenie przeciwpsychotyczne, ale także nikotynizm, małą aktywność fizyczna, nieodpowiednia podaż wapnia w diecie, niewystarczająca ekspozycję na światło słoneczne i czasem – polidipsja.

Wydaje się, że w związku z mechanizmami hormonalnymi kobiety cierpiące na schizofrenię są bardziej narażone na wystąpienie osteoporozy niż mężczyźni. Hiperprolaktynemia, spowodowana przez klasyczne neuroleptyki, a także niektóre nowe leki przeciwpsychotyczne, powoduje hipoestrogenizm, który jest dodatkowym czynnikiem prowadzącym do niekorzystnych zmian w gęstości mineralnej kości. Wyniki badań własnych, jeszcze nie opublikowanych, wydają się jednak wskazywać, że ryzyko pojawienia się osteoporozy jest podobne u pacjentów obu płci, chorujących na schizofrenię, leczonych neuroleptykami. Hiperprolaktynemia, która jest tylko jednym z czynników ryzyka rozwoju zaburzeń gęstości mineralnej kości, występuje podobnie często u obydwu płci, choć z powodu słabej manifestacji klinicznej, rzadko jest rozpoznawana u mężczyzn. Mechanizmy prowadzące do osteoporozy u mężczyzn nie są do końca wyjaśnione i wymagają dalszych badań.

Z naszych własnych badań wynika również, że objawy kliniczne hiperprolaktynemii są

obecne tylko u części osób ze stwierdzoną laboratoryjnie hiperprolaktynemią, dlatego też konieczne wydaje się monitorowanie wydzielania prolaktyny jako istotnego czynnika ryzyka osteoporozy u chorych na schizofrenię, leczonych neuroleptykami oraz odpowiedni dobór leków nie prowadzących u danego pacjenta do istotnych zaburzeń w tym zakresie. Konieczne są również działania związane ze zmniejszeniem działania innych czynników osteoporozy: modyfikacja diety, trybu życia, zapobieganie uzależnieniu od nikotyny.

PIŚMIENNICTWO

1. Pawlikowski M, red. Zaburzenia hormonalne. Warszawa: Wyd Lek PZWL; 2003.
2. Baastrup PC, Christiansen C, Transbil I. Calcium metabolism in schizophrenic patients on long-term neuroleptic therapy. *Neuropsychobiology* 1980; 6: 56–9.
3. Komoda T, Ikeda E, Nakatani Y, Sakagishi Y. Inhibitory effect of phenothiazine derivatives on bone in vivo and osteoblastic cells in vitro. *Biochem Pharmacol* 1985; 34: 3885–9.
4. Ataya K, Merecado A, Kartaginer J, Abbasi A, i wsp. Bone density and reproductive hormones in patients with neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1988; 50: 876–81.
5. Delva NJ, Crammer JL, Janylo SV, Lawson JS, i wsp. Osteopenia, pathological fractures and increased calcium excretion in schizophrenic patients with polydipsia. *Biol Psychiatry* 1989; 26: 781–93.
6. Kartaginer J, Ataya K, Mercado A. Osteoporosis associated with neuroleptic treatment. A case report. *J Reprod Med* 1990; 35: 198–202.
7. Abraham G, Friedman RH, Verghese C, de Leon J. Osteoporosis and schizophrenia: can we limit known risk factors? *Soc Biol Psychiatry* 1995; 38: 1171–2.
8. Halbreich U, Rojansky N, Palter S, Hreshchyn M, i wsp. Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients. *Psychosom Med* 1995; 57: 485–91.
9. Abraham G, Friedman RH, Werghese C. Osteoporosis demonstrated by dual X-ray absorptiometry in chronic schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 430–1.
10. Bergmann N, Pakrasi M, Parzer P, Resch F, i wsp. High bone turnover but normal BMD in women with schizophrenia. *Bone* 2001; 28: 248.
11. Bilici M, Cakirbay H, Guler M, Tosun M. Classical and atypical neuroleptics and bone mineral density in patients with schizophrenia. *Int J Neurosci* 2002; 112 (7): 817–28.
12. Abraham G, Halbreich U, Friedman RH, Josiassen RC. Bone mineral density and prolactin associations in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 59 (1): 17–8.
13. Zhang-Wong JH, Seeman MV. Antipsychotic drugs, menstrual regularity and osteoporosis risk. *Arch Womens Ment Health* 2002; 5: 93–8.
14. Abraham G, Paing WW, Kaminski J, Joseph A, i wsp. Effects of elevated serum prolactin on bone mineral density and bone metabolism in female patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160 (9): 1618–20.
15. Becker D, Liver O, Mester R, Rapoport M, i wsp. Risperidone, but not olanzapine decreases bone mineral density in female premenopausal schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (7): 761–6.
16. Hummer M, Malik P, Gasser RW, Hofer A, i wsp. Osteoporosis in patients suffering from schizophrenia. W druku.
17. Climent-Lacroix P, Ormady C, Lepescheux L, i wsp. Osteoblasts are a new target for prolactin: analysis of bone formation in prolactin receptor knockout mice. *Endocrinology* 1999; 140: 96–105.
18. Coss D, Yang L, Kuo CB, Xu X, i wsp. Effects of prolactin on osteoblast alkaline phosphatase on bone formation in the developing rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279 (6): 1216–25.
19. Abraham EJ, Villalobos C, Frawley SL. Effects of cellular interactions on calcium dynamics on prolactin-secreting cells. *Endocrinology* 1997; 139 (6): 2988–93.
20. Adler RA, Farrell ME, Dess WP, Krieg RJ, i wsp. Hypercalcuria in a new rat model of hyperprolactinemia. *Metabolism* 1991; 40 (3): 292–6.
21. Kelly EJ, Reiss JP, Drinkwater DT, Faiman C. Bone mineral density, sex hormones, and long-term use of neuroleptics agents in men. *Endocrinol Practice* 1997; 3: 209–13.