

Obesity and the pharmacotherapy of bipolar disorder

Otyłość a farmakoterapia choroby afektywnej dwubiegunowej

Anna M. Wasik¹, Aleksandra Gorostowicz¹, Dominika Dudek², Jarosław Woron³,
Marcin Siwek¹

ABSTRACT

Obesity, as an important risk factor for the development of diabetes, cancer or cardiovascular diseases, is one of the most important problems of modern medicine.

Studies show that obesity often coexists with psychiatric disorders, including the bipolar disorder (BD) – the prevalence of obesity can be 1.5 times higher in BD patients when compared with the general population. Additionally, the risk of mood disorders in obese patients is also increased. The probable aetiology of the bidirectional relation between BD and overweight and obesity is likely complex – genetic factors, abnormalities in the immune system or an increased frequency of eating disorders are all present. Obesity in BD patients may be associated with an impairment of the mental and physical well-being, poorer co-operation in the treatment and lower quality of life. Drugs used in BD therapy have different predilections for inducing significant weight gain. The highest metabolic risk is associated with olanzapine and clozapine (among antipsychotics), amitriptyline, mirtazapine and paroxetine in the antidepressant group, and among the mood stabilizers (excluding antipsychotics) lithium and valproate. Amongst the possible therapeutic measures in patients with overweight or obesity, nonpharmacological as well as pharmacological procedures are mentioned. The newly registered antipsychotics with a possibly favourable metabolic profile (lurasidon, Cariprazine, and brexpiprazole) as well as the combination of bupropion/naltrexone or bariatric surgery carry interesting prospects for the future.



Received 21.12.2019
Accepted 21.12.2019

AFFILIATION / AFILIACJA

- 1 Zakład Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii UJ CM, Kraków
- 2 Klinika Psychiatrii Dorosłych Katedry Psychiatrii UJ CM, Kraków
- 3 Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii UJ CM, Kraków, Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków Oddział Kliniczny Leczenia Bólu

KEYWORDS

- obesity
- bipolar disorder
- novel antipsychotics

SŁOWA KLUCZOWE

- otyłość
- ChAD
- nowe leki przeciwpsychotyczne

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Marcin Siwek
Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii UJ CM
ul. Kopernika 21a, 31-501, Kraków, Poland
email: drmarcinsiwek@gmail.com

STRESZCZENIE

Otyłość, będąc istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy, nowotworów czy chorób sercowo-naczyniowych,

jest jednym z najważniejszych problemów współczesnej medycyny. Z badań wynika, że otyłość nierzadko współistnieje z zaburzeniami psychicznymi, w tym z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) – częstość jej występowania u pacjentów z tą chorobą może być nawet ponad 1,5-krotnie wyższa niż w populacji ogólnej, a z kolei osoby otyłe mają podwyższone ryzyko otrzymania diagnozy zaburzeń nastroju. Prawdopodobna etiologia wzajemnych powiązań między ChAD a nadwagą i otyłością jest mieszana – uwzględnia się m.in. czynniki genetyczne, nieprawidłowości w zakresie układu immunologicznego czy zwiększoną częstość współwystępowania z ChAD zaburzeń odżywiania. Otyłość u pacjentów z ChAD może wiązać się z upośledzeniem dobrostanu psychicznego, fizycznego, gorszą współpracą w zakresie leczenia, obniżeniem jakości życia. Leki

stosowane w terapii ChAD mają różną predylekcję do wywoływania istotnego wzrostu masy ciała. Z największym ryzykiem metabolicznym wiążą się: olanzapina i klozapina wśród leków przeciwpsychotycznych (LPP), amitryptylina, mirtazapina i paroksetyna w grupie leków przeciwdepresyjnych, a wśród leków o działaniu normotymicznym (wykluczając LPP) lit i walproinian. W zakresie możliwych do podjęcia kroków terapeutycznych u pacjentów z nadwagą lub otyłością wymienia się zarówno postępowanie nefarmakologiczne, jak i farmakologiczne. Interesujące perspektywy na przyszłość niosą nowo zarejestrowane LPP, mogące mieć korzystny profil działania pod kątem metabolicznym (lurasidon, kariprazyna oraz brekspiprazol), a także stosowanie połączenia bupropionu/naltreksony czy zabiegów z zakresu chirurgii bariatrycznej.

Introduction

Obesity – a chronic disorder induced by excessive supply of energy — is one of the most serious health issues of the 21st century (according to the Polish Society of Dietetics 2015). WHO estimates show that in 2016 the problem of excessive body mass was observed in 1.9 billion citizens while obesity in 650 million (“Obesity and Overweight”). In Poland, in 2014, the prevalence of overweight was estimated to be 58.75% (62.8% in men and 54.7% in women), while obesity in 23.8% of men and 26.7% of women (WHO 2013).

Most of the available study reports reveal that comorbidity in obesity is much higher among the population of those who suffer from serious mental disorders, such as bipolar disorder (BD), unipolar depression or generalised anxiety disorder (GAD) (Guenzel, Schober 2017). If not treated, it can lead to serious health consequences, such as development of diabetes, cancers, cardiovascular disease (CVD), and hypertension (Avila *et al.* 2015). It is one of the factors of premature death in the population of psychiatric patients (Bushe *et al.* 2010).

Therapy in obesity includes a modification of eating and activity habits, pharmacotherapy, and bariatric surgery. If obesity is accompanied by mental disorders, the above methods present particular limitations which constitute a challenge for clinicians and researchers.

Epidemiology of obesity in BD

Prevalence of obesity in BD-diagnosed patients seems to be higher than in individuals not diagnosed with any disease/mental disorder (McElroy, Keck 2012). Furthermore, in the obesity-diagnosed population the BD prevalence is

higher than in non-obese persons (Zhao *et al.* 2016). The epidemiological analysis of 40479 adults in a general population points to an increased risk of BD type 1 or 2 diagnoses in obese females (BMI > 30) (OR: 95 % CI [1.7 – 2.41]) and an increased risk of diagnosing mood disorders of any type (Barry *et al.* 2008). The study of 76 patients diagnosed with BD but not pharmacologically treated showed that 40.8% fulfilled the criteria of overweight or obesity (to compare, in the group of obsessive-compulsive disorders it was 10.8%) (Maina *et al.* 2008). In the study carried out on more than 40 thousand adult Americans, it was observed that the prevalence of obesity among BD-diagnosed individuals was on average 1.65 higher than in the control group (95 % PU: 1.45-1.89) (Goldstein *et al.* 2011). Siwek *et al.* observed that obese persons may manifest a higher percentage of soft features of bipolarity as compared to controls with no obesity traits (25.6 vs. 8.6%, respectively) (Siwek *et al.* 2015).

Consequences of obesity in BD

The comorbidity of a serious mental disorder and obesity results in a series of consequences which impair the mental and physical well-being. In obese BD-diagnosed patients, the risk of CVD ranges between 45 and 55 % (De Hert *et al.* 2009). A Swedish study on BD-diagnosed population shows that the most frequent causes of death include the following: CVD, suicides and cancers, respectively (Osby *et al.* 2001). These data are disturbing, taking into consideration the fact that the lifespan in BD patients is significantly shorter as compared to general population. In the Swedish cohort study covering a population of over 6.5 million adults (6618 BD-diagnosed individuals), it was observed that women and men diagnosed with BD

live shorter by approximately 9 and 8.5 years, respectively (Crump *et al.* 2013). A cohort study carried out in Great Britain on the population who used the general health-care system between 2000 and 2014 revealed a higher, comparable for both sexes mortality in the population of BD-diagnosed persons (17 314; HR: 1.77; CI: 1.67–1.88) as compared to the control group adjusted in terms of age, sex, race and socio-economic status (Hayes *et al.* 2017).

Comorbidity of obesity in psychiatric patients population may be linked with a faster cognitive deterioration. It was observed that as compared to non-obese patients, obese BD patients manifest a lower volume of white matter and temporal lobes and a greater impairment of cognitive functions (Silveira *et al.* 2014).

Comorbidity of obesity and BD is connected with a poorer cooperation in the therapy, worsening of life quality, social withdrawal, and consequently, stigmatisation (Fagiolini *et al.* 2005). In BD patients, with each 1 kg/m² of a body weight gain, the chance for a therapeutic response drops by 7.5%, and possible remission – by 7.3% (Kemp *et al.* 2010).

Interrelations between BD and obesity

The relationship between mood disorders, overweight and obesity is of a bidirectional nature. They may partially be explained by genetic factors. Firstly, there are significant genetic correlations between BMI, obesity and mental disorders such as schizophrenia, BD, anorexia nervosa or Alzheimer disease (Bulik-Sullivan *et al.* 2015). Secondly, genetic factors responsible for the expression of proteins regulating metabolite levels in blood and urine (such as creatinine, creatinine clearance) are related to BMI and a phenotype of mental disorders (Hebebrand *et al.* 2018).

In the pathophysiology of BD and obesity, there are a few similar irregularities as far as the immune system functioning is concerned (immunological response). They cover, among others, pro-inflammatory activation related to an increased concentration of pro-inflammatory cytokines (i.e. IL-4, IL-6, TNF- α), an increase of adiponectin and leptin levels, and intensification of oxidative stress. Additionally, an increased level of leptin and other hormones secreted by adipose tissue in obesity may disturb the functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (extensively activated) disturbing mood regulation and, as a consequence, leading to fast and rapid mood fluctuations (Siwek *et al.* 2017, Rosenblat, McIntyre 2017).

In patients with BD and obesity, there are abnormalities in terms of executive functions (working memory), as well as the ability to learn new information (Trivedi 2006) (Prickett *et al.* 2015). Impulse control disturbances present in BD may lead to the binge eating disorder (BED) and obesity. The frequency of BD and eating disorders is estimated by some studies to range between 13 and 38%

(Kruger *et al.* 1996, Álvarez Ruiz, Gutiérrez-Rojas 2015). The systemic review on eating disorders in the BD population revealed that the most frequently diagnosed eating disorders in this group of patients are BED and bulimia (Álvarez Ruiz, Gutiérrez-Rojas 2015). A study on 81 BD patients reveals that 44% of them lost control over eating and in 22% of cases the episode of overeating takes place at least once a week, in 11% BED was diagnosed, more than 8% of the studied individuals fulfilled the criteria of bulimia and 7.4% — the criteria of anorexia nervosa (Wildes *et al.* 2008).

Psychotropic drugs vs. obesity

Antipsychotic drugs

Antipsychotics are applied both in the therapy of acute states and in the maintenance treatment of BD and schizophrenia (Jarema 2015). They differ in terms of their effect on body mass, which results, among others, from a different profile of pharmacodynamic action (Roerig *et al.* 2011). Second generation antipsychotics (SGAs) connected with the highest metabolic risk include clozapine and olanzapine. Quetiapine, risperidone, paliperidone and iloperidone are linked with a moderate risk. However, the safest drugs which rarely induce body mass growth include aripiprazole, amisulpride, ziprasidone, asenapine, and lurasidone (Correll *et al.* 2015). Initial study related to two new SGAs, i.e. brexpiprazole and cariprazine show their relatively low potential to induce a significant body mass gain as compared to the remaining SGAs (Citrome 2015). Among the first generation antipsychotics, the highest effect on body mass can be observed for chlorpromazine and thioridazine, and the lowest for haloperidol (Correll *et al.* 2015) (Kahn *et al.* 2008). It seems that none of the antipsychotics can be believed to be neutral in metabolic terms — for each SGAs a weight gain was observed as compared to placebo (DE Hert *et al.* 2011), and for all antipsychotics, an ability to induce a considerable weight gain was observed in patients who did not use any drugs of this group before (Correll *et al.* 2015). A study review on body mass gain induced by olanzapine, risperidone or haloperidol in patients with their first psychotic episodes or treated chronically revealed that in younger individuals, less exposed to a previous contact with antipsychotics, body mass gain was even 4-times higher than in older patients treated chronically (both in the short- and long-term studies) (Alvarez-Jimenez *et al.* 2008). A comparison of patients from various age groups who use olanzapine (both for schizophrenia spectrum disorders, depression and borderline personality) showed that an average body mass gain in adolescents was higher than in adults (11.24 kg and 4.81 kg, respectively) (Kryzhanovskaya *et al.* 2012).

Antidepressants and mood stabilisers

Most antidepressants do not seem to have any significant effect on body mass; however, individual differences among various patients are possible. Nevertheless, the available study reviews and meta-analyses show that amitriptyline, paroxetine and mirtazapine induce body mass gain more often than other antidepressants, and fluoxetine and bupropion lead to a moderate drop (while for fluoxetine this effect was restricted to the first, acute phase of treatment) (Hasnain *et al.* 2012, Serretti, Mandelli 2010).

An analysis of two double-blind trials which compare the effect of lamotrigine, lithium and placebo on body mass in BD 1 patients did not reveal that in the first year of maintaining therapy lamotrigine separated from placebo (Sachs *et al.* 2006). In a prospective 12-week open-label trial on the group of 1175 BD 1 patients no effect of lamotrigine on body mass was observed both when the drug was applied in a monotherapy or as a combination with valproate, lithium, an antidepressant or and antipsychotic (Zarzar *et al.* 2007). As far as lithium is concerned, the study shows that this drug induces body mass gain as compared to placebo and lamotrigine (Sachs *et al.* 2006, McKnight *et al.* 2012), which is comparable to body mass gain induced by aripiprazole in the group of BD 1 patients (McIntyre *et al.* 2003). Valproates therapy in BD may also be linked with body mass gain, however, weight gain observed in the study (regarding mania treatment) was lower than in olanzapine therapy (Zajacka *et al.* 2002). Carbamazepine has a slight effect on body mass. It may induce weight gain; yet, the study results show that it is lower than in a lithium or valproates therapy (Chen, Lin 2012).

Mechanisms of weight gain induced by antipsychotics and mood stabilisers

An observation that administration of antipsychotics is accompanied by a slight to significant weight gain initiates a search for the causes and mechanisms underlying metabolic changes, overweight, or obesity, which are induced by these drugs. While analysing variability of weight gain depending on the length of antipsychotic therapy, Pai *et al.* (2012) put forward a hypothesis about a time-dependent weight gain in the course of antipsychotics administration. In the first phase which includes first months of treatment (on average 3 months for clozapine, olanzapine, risperidone and haloperidol), a rapid weight gain can be observed. It is followed by a more stable, continuous weight gain up to a year or more. The last stage is a *plateau* phase in which weight stabilises (Pai *et al.* 2012). According to the authors, each stage is characterised by different neurobiological mechanisms. In the first stage, there is an increased supply of food and meals are richer in calories, which does not translate into energy expenditure (in a mechanism dependent on

5-HT_{2c} and H₁ receptors). The second stage is characterised by decreased energy expenditure, probably resulting from a decreased sympathetic transmission (Sharpe *et al.* 2006). Maintenance of the *plateau* stage is connected with the effect of antipsychotics on serotonergic, histaminergic, orexygenic, and anorexygenic transmissions (Weston-Green *et al.* 2012).

The mechanism of weight gain induced by antipsychotics is complex and still remains not fully understood. At the receptor level, the described effect may be connected with antagonism for 5-HT_{2c}, D₂, H₁, M₁, M₃ receptors and agonism for 5-HT_{1A} and H₃ receptors (Dill *et al.* 2013, Kroeze *et al.* 2003). Serotonergic transmission is engaged in regulation of eating and energetic homeostasis of an organism (Garfield, Heisler 2009). A pre-clinical study revealed that a selective agonist for 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT receptors induces hyperphagia in non-starving laboratory animals (Hutson *et al.* 1988) (Ebenezer 1992, Samad *et al.* 2007), and this effect is reversible by the competitive antagonist 5-HT_{1A}-WAY-100635 (Ebenezer, Surujbally 2007). Previous studies suggest that hyperphagic activity of 5-HT_{1A} receptor agonists may on one hand result from the excitation of somatodendritic 5-HT_{1A} receptors, leading to a reduction in serotonin production and secretion (and, as a result, increased food intake), and on the other hand from the effect on the postsynaptic 5-HT_{1A} receptors in hypothalamus, the excitation of which affects secretion of hypothalamic neurotransmitters engaged in eating regulation (Ebenezer, Surujbally 2007).

Furthermore, the agonism for 5-HT_{2c} receptors is proved in pre-clinical studies on rodents to have an anti-obesity action (Halford, Harrold 2012). The activation of the hypothalamic 5-HT_{2c} receptors stimulates production of proopiomelanocortin (POMC) in the arcuate nucleus, which then stimulates the release of α -melanotropin (α -MSH). Secreted α -MSH affects the hypothalamic melanocortin 4 receptors, evoking a feeling of satiety (Higgins *et al.* 2017). Additionally, 5-HT_{2c} agonists may directly affect the hypothalamic satiety centre. It was observed that the anorectic effect of administration of fenfluramine — a sympathomimetic used until 1997 in obesity treatment — may take place in a 5-HT_{2c} receptors-dependent mechanism (Vickers *et al.* 2001). The observation that despite a lesion of a considerable part of hypothalamus fenfluramine still reveals anorectic action may suggest an extra-hypothalamic mechanism of action of 5-HT_{2c} agonists (Fletcher *et al.* 1993). Increased dopamine and noradrenaline secretion leads to the excitation of the reward system and reduces appetite (Tomiak *et al.* 2014).

Promising results of a general study on 5-HT_{2c} agonists led to the search of new potential therapeutics which can be applied in the therapy of obesity. One of them is lorcaserin, a selective agonist for 5-HT_{2c} receptors, approved by the FDA in 2012 to treat obesity (Coulter *et al.* 2018). Its effectiveness in reducing body mass seems

to be connected with a decrease of calorificity of meals; however, it does not affect energy expenditure or the respiratory index (Martin *et al.* 2011).

While enumerating the mechanisms responsible for weight gain caused by antipsychotic drugs, histaminolytic activity cannot be ignored. It was proved that mice whose H_1 receptors-coding gene was switched off develop a predisposition to gain weight while exposed to a high-fat diet (higher food intake and weight gain than in the control group). The above effect was not observed with a standard diet (Masaki *et al.* 2001). A 3-month administration of H_1 -receptors agonists to mice accelerated fatty degeneration of the liver induced by high-fat diet (this effect was not observed in a strain of mice with a switched-off apolipoprotein ApoE gene which is responsible for facilitating the transport of cholesterol and triglycerides from chylomicrons remnants, HDL and LDL to the liver and tissues) (Raveendran *et al.* 2014).

Two independent meta-analyses revealed that there is a strong correlation between a drug-induced weight gain and the affinity of selected antipsychotics to the H_1 receptors (Kroeze *et al.* 2003). The pro-obesity effect of the H_1 receptors antagonists is connected with an increased supply of caloric food, thermogenesis reduction in the brown adipose tissue and accumulation of adipose tissue by inhibition of lipolysis and increase of lipogenesis in the white adipose tissue (He *et al.* 2013).

Another non-exclusive hypothesis to explain weight gain in patients treated with antipsychotics was put forward by Tek *et al.* (2014). It presumes that patients treated with antipsychotics take more amounts of food rich in carbohydrates and fat in order to increase dopaminergic transmission which is reduced by the blockade of dopamine receptors (in the mechanism dependent on the release of endogenous cannabinoids). The above hypothesis was to be supported by an observation that in obese female patients administered with antipsychotics the concentration of circulating β -endorphins is higher than in an adjusted control group (Tek *et al.* 2014). Genetic factors (polymorphisms of serotonin and dopamine receptors) may partially explain the body mass gain induced by the administration of antipsychotics (Correll *et al.* 2011).

The group of mood stabilisers, whose negative effect on body mass has been documented, includes lithium and valproate (Hasnain, Vieweg 2013). The mechanism of weight gain in the course of lithium therapy is complex. Lithium-induced appetite and thirst increase may lead to an increased intake of high-calories drinks. Also, water retention in organism is observed together with an insulin-like action, i.e. causing an increase of glucose absorption (Vendsborg 1980). Additionally, it seems that lithium administration may lead to the development of hypothyroidism (Hayes *et al.* 2016), and an increase of leptin level which positively correlates with BMI growth (Ricken *et al.* 2016). On the other hand, valproates

can increase body mass in the mechanism dependent on the increase of thirst and appetite, and an effect on fatty acids metabolism (disturbance of fatty acids β -oxidation) (Elmslie *et al.* 2006).

Obesity treatment in BD patients

In all patients whose BMI is higher than 25 kg/m², it is recommended to initiate observation and therapeutic actions regarding overweight or obesity (Tomiak *et al.* 2014). Possible health benefits resulting from such actions should not be ignored — a body weight reduction by 1 kg (and maintaining this weight) decreases the risk of diabetes type 2 by 16% in prediabetic persons, losing 7 kg decreases the risk of hypertension by around 25%. What is more, body weight loss is accompanied by an improvement of life quality and sex life, and it reduces the risk of sleep apnoea, postmenopausal breast cancer, or albuminuria in persons with chronic renal failure (Clinical practice guidelines for the management of overweight and obesity in adults, adolescents and children in Australia 2013). In BD patients administered with psychotropic drugs (antipsychotics, in particular), it is recommended to take regular measures of BMI, waist circumference, arterial blood pressure, fasting glucose and lipids (Jarema 2015). As far as possible interventions aimed at body mass reduction are concerned, there are a few options — nonpharmacological treatment, changing or adding a new drug which induces metabolic complications less frequently, adding an agent to reduce body mass or treat accompanying disorders that may induce body mass gain (e.g. persistent depression symptoms or BED) (McElroy, Keck 2012).

Non-pharmacological therapy

Obese or overweight patients are recommended to implement a diet with reduced supply of carbohydrates, fat and calories – 1550–1800 kcal a day for men and 1200–1500 kcal for women (Jensen *et al.* 2013). Furthermore, physical activity is recommended in the form of aerobic exercise for at least 150 mins a week. Patient should be counselled in terms of healthy lifestyle (e.g. proper diet, physical activity, harmfulness of smoking) and be motivated to implement healthy changes (Jensen *et al.* 2013). A study on effectiveness of behavioural interventions (exercise programme, counselling in eating habits and physical activity) in a group, among others, of BD patients using SGAs also indicates that such activities are effective. Fifty nine patients treated with antipsychotics, who participated in a therapeutic programme for 18 months, received a significant reduction of body mass by 3.5%, BMI by 4.4% and waist circumference by 4.6% as compared to control group in which an increase of these indicators was observed (Poulin *et al.* 2007).

Pharmacological methods of treatment of obesity in BD

A basic possible method is a choice of such drugs which are connected with the lowest risk of body mass growth (see: above) (McElroy, Keck 2012). A drug which seems to have beneficial effects on metabolic parameters as compared to other SGAs is aripiprazole. A double-blind randomised trial of 2015 revealed that a change of an antipsychotic from olanzapine to aripiprazole was connected with a significant improvement in the following scope: waist circumference, arterial blood pressure, triglyceride level, fasting glucose, HDL level, while this change of therapy had no negative effect on mental state of patients (Wani *et al.* 2015). The results of a systemic review on aripiprazole augmentation in clozapine therapy suggested that such an action led to a drop of body mass and LDL cholesterol level (Srisurapanont *et al.* 2015). In the study of Woo *et al.* (2016), the efficacy was estimated of changing the applied antipsychotics (e.g. quetiapine, risperidone, olanzapine) in a monotherapy or in combination with a mood stabiliser to aripiprazole in a dose of 5-30 mg/ day in a group of 71 BD patients. Such a change improved metabolic parameters, i.e. significantly decreased total cholesterol level and prolactin leading to a reduced risk of obesity, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and a reduction of residual symptoms of mood disturbances in patients with partial remission (defined as the presence of depressive or manic symptoms which do not fulfil the DSM criteria) (Woo *et al.* 2016).

In 2010, a meta-analysis was published of 32 double-blind, placebo-controlled trials regarding the efficacy of various substances in the therapy of antipsychotics-induced obesity in patients suffering from e.g. schizophrenia and BD. The analysis covered the following: amantadine, dextroamphetamine, d-fenfluramine, famotidine, fluoxetine, fluvoxamine, metformin, nizatidine, orlistat, phenylpropranolamine, reboxetine, rosiglitazone, sibutramine, topiramate and metformin + sibutramine (Maayan *et al.* 2010). Only five substances separated from placebo: metformin (-2.94 kg), fenfluramine (-2.60 kg), sibutramine (-2.56 kg), topiramate (-2.52 kg) and reboxetine (-1.90 kg). In a meta-analysis of 2012, which also included obesity induced by mood stabilisers, a statistically significant drop in body weight was observed once metformin was introduced into the therapy (by 2.93 kg) and topiramate (by 3.95 kg) (66). The results of application of H₂ receptor antagonists (nizatidine or famotidine), noradrenaline reuptake inhibitors (reboxetine and atomoxetine) or amantadine did not achieve statistical significance (Fiedorowicz *et al.* 2012). Another meta-analysis of 2014 of 40 studies related to antipsychotics-induced obesity in schizophrenia patients. Nineteen pharmacological interventions were taken into consideration,

which included the following substances: aripiprazole, atomoxetine, d-fenfluramine, dextroamphetamine, famotidine, fluoxetine, intranasal insulin, metformin, metformin + sibutramine, modafinil, nizatidine, orlistat, phenylpropranolamine, reboxetine, reboxetine + betahistine, rosiglitazone, sibutramine, topiramate and zonisamide (Mizuno *et al.* 2014). As compared to placebo, the effectiveness in body mass reduction was observed for metformin (-3.17 kg) topiramate (-5.20kg), sibutramine (-2.86 kg), aripiprazole (-2.13 kg) and reboxetine (-1.90 kg).

On the basis of available studies, including meta-analyses, it can be assumed that as of now, the most effective pharmacological intervention in reducing body mass in obese patients treated due to schizophrenia or BD is adding metformin (Fiedorowicz *et al.* 2012, Manu *et al.* 2015). All the above-mentioned meta-analyses also confirmed the usefulness of topiramate. It should be noted that orlistat, a drug which is now registered in Poland to treat obesity, did not separate from placebo in terms of body mass reduction in antipsychotics-induced obesity patients in the analyses of randomised trials.

Future prospects

New antipsychotics

In recent years, a few new antipsychotics were registered to be applied in the treatment of schizophrenia and clinical practice and conducted studies give hope for their possible application in BD treatment. They include the drugs which may have a beneficial action profile in metabolic terms — lurasidone, cariprazine and brexpiprazole.

Lurasidone (C₂₈H₃₆N₄O₂S•HCl) is a chemical derivative of benzoisotiazole which acts as an antagonist for D₂, 5-HT_{2A}, 5-HT₇ receptors and a partial agonist for 5-HT_{1A} receptors. It is characterised by a low affinity for the 5-HT_{2C} receptors, which may have a more beneficial effect on body weight and metabolic parameters (Ishibashi *et al.* 2010). It is applied in the therapy of schizophrenia in adolescents (13–18 years old) and adults, depressive episodes in the course of BD, in a monotherapy or adjuvant therapy with valproate or lithium (Loebel, Citrome 2015). In an open study which estimated the efficacy and safety profile of lurasidone in the adjuvant therapy of 61 ambulatory-treated BD patients, depressive symptoms reduction, maintained euthymia, and moderate effect of body mass were observed. An average body weight of patients taking lurasidone was reduced without achieving the level of statistical significance; 16.4% of patients lost at least 7% of body mass, in 12.1% an increase equalling at least 7% of body mass was observed (Miller *et al.* 2018). The systemic review and meta-analysis of efficacy and safety profile of lurasidone in the

BD monotherapy as compared to other SGAs (aripiprazole, ziprasidone, olanzapine, quetiapine XR and IR) revealed a higher efficacy of lurasidone than aripiprazole and ziprasidone in terms of symptoms reduction (no differences with olanzapine and quetiapine) and a significantly lower adverse effect on body mass than for olanzapine and quetiapine (MD for lurasidone and placebo MD: 0.34; CI: 0.33 to 1.0; MD for lurasidone and olanzapine MD: -2.54; CI: -34.42 to -1.67; MD for lurasidone and quetiapine MD: -0.83; CI: -1.59 to -0.08) (Ostacher *et al.* 2017).

Cariprazine acts as a partial agonist of D₃ and D₂ dopamine receptors and is registered in Europe and the USA (accepted for use by the FDA in 2015) in the therapy of schizophrenia, manic or mixed episodes in the course of BD (Garnock-Jones 2017). Efficacy and good tolerance of this drug were confirmed in the pre-registration, 6-week double-blind, placebo-controlled clinical trials of Phase II and III (Roberts *et al.* 2016). This study did not show that administration of cariprasine could significantly change metabolic parameters (including body mass) as compared to placebo. A study of a group of 402 patients in the manic episode who received cariprasine in various doses (3-12 mg/d) for 16 weeks also revealed a slight weight increase in the period of effects observation — on average by less than 1 kg, and less than 10% (9.3%) of patients experienced a significant body mass increase, i.e. by at least 7% of initial weight (Ketter *et al.* 2018).

Brexpiprazole is yet another drug in the group of partial agonists of D₂ receptors registered by the FDA in 2015 to treat schizophrenia and depression (as an adjuvant) (Das *et al.* 2016). The efficacy and safety of the drug was estimated in two 6-week double-blind placebo-controlled registration trials. In one of them, in which various doses of brexpiprazole were used: 0.25 mg, 2 and 4 mg, a body mass increase was observed as compared to placebo; however, it was not significant (Correll *et al.* 2015). In another similar trial, a moderate body weight increase was observed as compared to placebo — 1.23 kg, 1.89 kg and 1.52 kg, depending on the brexpiprazole dose - 1, 2 and 4 mg, respectively (Kane *et al.* 2015). In a long-term 52-week randomised placebo-controlled trial on the efficacy of brexpiprazole (in the doses of 1-4 mg/d) in the maintenance therapy of schizophrenia, an average weight loss by 0.3 kg was observed as compared to the average loss by 2.2 kg in the control group (Fleischhacker *et al.* 2017).

Bupropion/naltrexone

An interesting clue to follow is a study on the efficacy of combination of bupropion and naltrexone. In Poland, this combination is registered as an adjuvant therapy to reduce body mass in overweight adults if they present at least one accompanying disease (e.g. diabetes type 2,

dyslipidaemia) or in obese individuals who simultaneously are on a low-calories diet (Tomiak *et al.* 2014). The efficacy of bupropion/naltrexone combination in the treatment of obesity was estimated in 4 randomised double-blind clinical trials (56 weeks) in a group of overweight or obese patients with a comorbid hypertension, hyperlipidaemia, or diabetes type 2 (European Medicines Agency 2015). The anorectic effect of this drug results from the hyperadditive effect of bupropion and naltrexone on the arcuate nucleus of hypothalamus and the reward system. By stimulating the secretion of POMC and the CART neuropeptides in the arcuate nucleus, bupropion initiates the secretion of α -MSH. α -MSH, and as a result of the effect on melanocortin 4 receptors causes the feeling of satiety. Naltrexone, by its inhibitory effect on μ opioid receptors inhibits secretion of β -endorphins which by stimulating μ receptors block POMC release. The administration of this drug induces and prolongs the feeling of satiety (Tomiak *et al.* 2014).

There are no studies available on the efficacy of bupropion/naltrexone combination in the treatment of obesity in BD patients, and the registration document includes information on contraindications to use it in BD. However, promising results of efficacy of the drug in BED treatment in patients diagnosed with severe depression (Guerdjikova *et al.* 2017), the results of meta-analysis assessing bupropion safety profile along other antidepressants in BD therapy as well as data on no negative effect of bupropion and naltrexone on mental condition in DB, their application in other indications (addiction to nicotine or alcohol) (Azorin *et al.* 2016) (Brown *et al.* 2009) let us assume that it could be applied in treating obesity in BD. It was shown that combined use of these active substances in an extended-release form in obesity treatment (in non-psychiatric groups) brings a better effect of weight reduction than while used separately (Tek 2016).

Bariatric surgery

More and more information suggests that persons suffering from mental diseases may achieve weight loss by undergoing bariatric surgeries comparable to the effect in general population of patients undergoing such procedures (Kouidrat *et al.* 2017). This type of intervention should be considered in adults whose BMI > 40 kg/m² or in persons with BMI \geq 35 kg/m² when there are comorbid health conditions connected with obesity (e.g. diabetes) (Karmali *et al.* 2010). In the study of 2013, in which 144 BD persons were observed after bariatric surgeries for the period of about 2 years, there were no signs suggesting that the surgical interventions had any negative effect on the course of mental disorder — the frequency of psychiatric hospitalisation after the surgery was the same as in the control group which included 1440 BD patients

who had not undergone bariatric surgery (Ahmed *et al.* 2013). On the other hand, in a different study including 18 persons (15 with BD and 3 with schizophrenia), it was observed that during a year following the surgery weight loss was compliant with the predictable result for general population of bariatric patients, however, in 10 individuals disease aggravation could be observed (the study did not include a control group) (Shelby *et al.* 2015). According to present standards, surgical treatment of obesity should not be undertaken in patients with a serious and unstable course of BD (De Luca *et al.* 2016).

Summary

Obesity, which can be observed in about 20% of patients diagnosed with bipolar disorder, due to a high risk of development of life-threatening complications (e.g. CVD, cancers, and metabolic disorders) constitutes a challenge for researchers and clinicians. The relationship between

obesity and BD is bidirectional and it covers similarities in terms of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction, a similar pathophysiology of the diseases, an inclination to impulsive behaviours and loss of control, executive functions disturbances, non-hygienic lifestyle which results from both intensified symptoms and bad habits, and eventually an adverse effect of a majority of psychotropic drugs on lipid profile. Available therapy includes nonpharmacological procedures, a replacement or addition of a different drug which induces metabolic complications less frequently, adding an agent to reduce body mass or treat comorbid conditions which may induce weight gain (e.g. persistent depression symptoms or BED). What brings hope is the presence of new antipsychotic drugs, lurasidone, cariprasine and brexpiprazole which cause no negative or a slight effect on body mass, as well as a combination of bupropion/naltrexone which due to their unique mechanism of action and promising results in treating obesity could be applied in weight reduction in BD. ■

Wstęp

Otyłość – schorzenie przewlekłe definiowane jako choroba spowodowana nadmierną podażą energii, jest jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych XXI wieku (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Dietetyki 2015). Zgodnie z danymi szacunkowymi WHO w roku 2016 problem nadmiernej masy ciała występował u 1,9 mld społeczeństwa, otyłość dotykała około 650 mln (*Obesity and overweight*). W Polsce w 2014 roku częstość występowania nadwagi szacowano na poziomie 58,75% (odpowiednio 62,8% wśród mężczyzn oraz 54,7% wśród kobiet), zaś otyłość u 23,8% mężczyzn i 26,7% kobiet (WHO, 2013).

Większość dostępnych badań wskazuje na to, że współchorobowość otyłości jest znacznie wyższa w populacji osób chorujących na poważne zaburzenia psychiczne, jak choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD), depresja jednobiegunowa czy zespół lęku uogólnionego (Guenzel, Schober 2017). Nieleczona prowadzi do poważnych konsekwencji zdrowotnych, rozwoju cukrzycy, nowotworów, chorób sercowo-naczyniowych (*cardiovascular disease*, CVD) i nadciśnienia (Avila i wsp. 2015), jest jednym z czynników przedwczesnej śmierci w populacji pacjentów psychiatrycznych (Bushe i wsp. 2010).

Leczenie otyłości obejmuje modyfikację stylu odżywiania i aktywności, farmakoterapię oraz chirurgię bariatryczną. W przypadku współistnienia otyłości z chorobami psychiatrycznymi metody te mają swoje

szczegółne ograniczenia, co stanowi wyzwanie dla klinicystów i badaczy.

Epidemiologia otyłości w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Częstość występowania otyłości u osób z rozpoznaniem ChAD wydaje się wyższa niż u osób bez zdiagnozowanej choroby/zaburzenia psychicznego (McElroy, Keck 2012). Ponadto w populacji pacjentów z rozpoznaną otyłością częstość występowania CHAD jest wyższa niż u osób nieotyłych (Zhao i wsp. 2016). Analiza epidemiologiczna 40 479 dorosłych z populacji ogólnej wskazuje na podwyższone ryzyko rozpoznania ChAD typu 1 i 2 u kobiet otyłych (BMI > 30) (OR: 95% CI [1,7–2,41]) oraz podwyższone ryzyko postawienia diagnozy zaburzenia nastroju każdego typu (Barry i wsp. 2008). W badaniach nad 76 pacjentami z rozpoznaniem ChAD, dotychczas nieleczonymi farmakologicznie 40,8% spełniało kryteria nadwagi bądź otyłości (dla porównania, w grupie pacjentów z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym było 10,8%) (Maina i wsp. 2008). W badaniu przeprowadzonym wśród ponad 40 tys. dorosłych obywateli Stanów Zjednoczonych zaobserwowano, że częstość występowania otyłości wśród osób z rozpoznaniem ChAD była średnio 1,65 razy większa niż u osób z grupy kontrolnej (95% PU: 1,45–1,89) (Goldstein i wsp. 2011). Siwek i wsp. wykazali, że osoby otyłe mogą przejawiać wyższy odsetek miękkich cech dwubiegunowości w porównaniu z grupą

kontrolną, bez cech otyłości (odpowiednio 25,6 vs. 8,6%) (Siwek i wsp. 2015).

Konsekwencje otyłości w ChAD

Współwystępowanie poważnego zaburzenia psychicznego i otyłości niesie za sobą wiele konsekwencji upośledzających dobrostan psychiczny i fizyczny. U pacjentów otyłych z rozpoznaniem ChAD ryzyko rozwoju CVD waha się między 45 a 55% (De Hert i wsp. 2009). W badaniu szwedzkim na populacji osób z rozpoznaniem ChAD najczęstszymi przyczynami zgonów były: CVD, w drugiej kolejności samobójstwa, w trzeciej nowotwory (Osby i wsp. 2001). To niepokojące dane, uwzględniając fakt, że długość życia u pacjentów z ChAD jest istotnie obniżona względem populacji ogólnej. W szwedzkim badaniu kohortowym obejmującym populację ponad 6,5 mln dorosłych (w 6618 osób z rozpoznaniem ChAD) zaobserwowano, iż kobiety i mężczyźni z rozpoznaniem ChAD żyją krócej średnio o 9 i 8,5 roku (Crump i wsp. 2013). W badaniu kohortowym przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii na populacji osób korzystających w latach 2000–2014 z podstawowej opieki zdrowotnej wykazano wyższą, porównywalną dla obu płci śmiertelność w populacji osób z rozpoznaniem ChAD (17 314; HR: 1,77; CI: 1,67–1,88) w porównaniu z grupą kontrolną dobraną pod względem wieku, płci, rasy, statusu socjoekonomicznego (Hayes i wsp. 2017).

Współwystępowanie otyłości w populacji pacjentów psychiatrycznych może się wiązać z szybszą deterioracją poznawczą. Zaobserwowano, że otyli pacjenci z ChAD w porównaniu z pacjentami nieotyłymi cechują się mniejszą objętością istoty białej i płatów skroniowych, oraz większym upośledzeniem funkcji poznawczych (Silveira i wsp. 2014).

Współwystępowanie otyłości i ChAD wiąże się ze słabszą współpracą w zakresie leczenia, obniżeniem jakości życia, wycofaniem społecznym, w konsekwencji stygmatyzacją (Fagiolini i wsp. 2005). U osób z CHAD przy każdym wzroście masy ciała o 1 kg/m² szansa na odpowiedź terapeutyczną spada o 7,5%, a szansa na remisję o 7,3% (Kemp i wsp. 2010).

Powiązania między CHAD a otyłością

Powiązania między zaburzeniami nastroju a nadwagą i otyłością są dwukierunkowe. Częściowo mogą być wyjaśniane przez czynniki genetyczne. Po pierwsze, zaobserwowano istotne korelacje genetyczne między BMI, otyłością a chorobami psychicznymi, takimi jak SZ, ChAD, jadłowstręt psychiczny czy choroba Alzheimera (Bulik-Sullivan i wsp. 2015). Po drugie, czynniki genetyczne odpowiedzialne za ekspresję białek regulujących poziomy metabolitów zawartych w krwi i moczu (jak

kreatynina, klirens kreatyniny) są powiązane z wartościami BMI oraz fenotypem chorób psychicznych (Hebebrand i wsp. 2018).

W patofizjologii ChAD i otyłości obserwuje się kilka zbliżonych nieprawidłowości w zakresie funkcjonowania systemu immunologicznego (odpowiedzi immunologicznej). Obejmują one m.in. aktywację prozapalną związaną z podwyższonym stężeniem cytokin prozapalnych (tj. IL-4, IL-6, TNF- α), wzrost poziomu adiponektyn i leptyny, nasilenie stresu oksydacyjnego. Dodatkowo podwyższone stężenie leptyny i innych hormonów wydzielanych przez tkankę tłuszczową w otyłości może zaburzać funkcjonowanie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (nadmiernie aktywowanej), zakłócając regulację nastroju, w konsekwencji prowadząc do szybkich i gwałtownych fluktuacji nastroju (Siwek i wsp. 2017, Rosenblat, McIntyre 2017).

U pacjentów z ChAD oraz z otyłością obserwuje się nieprawidłowości w zakresie funkcji wykonawczych (pamięci operacyjnej) oraz zdolności uczenia się nowych informacji (Trivedi 2006, Prickett i wsp. 2015). Zaburzenia kontroli impulsów objawiające się w epizodach ChAD mogą prowadzić do kompulsywnego objadania się (*binge eating disorder*, BED) i otyłości. Częstość współwystępowania ChAD i zaburzeń odżywiania szacowana jest według niektórych badań między 13 a 38% (Kruger i wsp. 1996, Álvarez Ruiz, Gutiérrez-Rojas 2015). W przeglądzie systematycznym poświęconym zaburzeniom odżywiania w populacji pacjentów z ChAD wykazano, że najczęściej diagnozowanymi zaburzeniami odżywiania w tej grupie pacjentów są BED oraz bulimia (Álvarez Ruiz, Gutiérrez-Rojas 2015). W badaniu na grupie 81 pacjentów z ChAD, u około 44% zaobserwowano utratę kontroli nad objadaniem się, u około 22% epizod objadania się przynajmniej raz w tygodniu, u około 11% diagnozowano BED, ponad 8% badanych spełniało kryteria bulimii, zaś u 7,4% kryteria jadłowstrętu psychicznego (Wildes i wsp. 2008).

Leki psychotropowe a otyłość

Leki przeciwpsychotyczne

Leki przeciwpsychotyczne (LPP) są stosowane zarówno w terapii stanów ostrych, jak i w leczeniu podtrzymującym SZ oraz ChAD (Jarema 2015). Różnią się między sobą pod względem wpływu na masę ciała, co wynika między innymi z odmienności w profilu działania farmakodynamicznego (Roerig i wsp. 2011). Atypowe leki przeciwpsychotyczne (*second generation antipsychotics*, SGAs) związane z największym ryzykiem metabolicznym to klozapina oraz olanzapina. Kwetiapina, risperidon, paliperidon oraz iloperidon niosą ryzyko umiarkowane. Najbezpieczniejszymi lekami, rzadko wywołującymi wzrost masy ciała, są natomiast arypiprazol, amisulpryd, ziprasidon, asenapina, lurasidon (Correll i wsp. 2015).

Wstępne badania dotyczące dwóch nowych SGAs, to jest brekspiprazolu oraz kariprazyny wskazują na ich względnie niski potencjał do wywoływania istotnego wzrostu masy ciała w porównaniu z pozostałymi lekami atypowymi (Citrome 2015). Wśród LPP pierwszej generacji największy wpływ na masę ciała mają chlorpromazyna oraz tiordazyna, a najmniejszy haloperidol (Correll i wsp. 2015) (Kahn i wsp. 2008). Wydaje się, że żaden lek przeciwpsychotyczny nie może być uważany za neutralny pod kątem metabolicznym – w przypadku każdego z SGAs obserwowano wzrost wagi w porównaniu z placebo (de Hert i wsp. 2011), a dla wszystkich LPP opisywano zdolność do indukowania znaczącego przyrostu masy u pacjentów niezażywających wcześniej leków z tej grupy (Correll i wsp. 2015). Z przeglądu badań na temat wzrostu masy ciała wywołanego przez olanzapinę, risperidon lub haloperidol u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy bądź leczonych przewlekle wynikało, że u osób młodszych, w mniejszym stopniu narażonych na wcześniejszy kontakt z LPP, przyrost masy ciała był nawet 4-krotnie większy niż u pacjentów starszych, leczonych chronicznie (zarówno w badaniach krótko-, jak i długoterminowych) (Alvarez-Jimenez i wsp. 2008). Porównanie pacjentów z różnych grup wiekowych zażywających olanzapinę (zarówno z powodu zaburzeń z kręgu schizofrenii, jak i depresji oraz osobowości *borderline*) wykazało, że średni przyrost masy ciała u adolescentów był większy niż u dorosłych (odpowiednio 11,24 kg i 4,81 kg) (Kryzhanovskaya i wsp. 2012).

Leki przeciwdepresyjne i normotymiczne

Większość leków przeciwdepresyjnych (LPD) wydaje się nie mieć istotnego wpływu na masę ciała, choć możliwe są indywidualne różnice między poszczególnymi pacjentami. Z dostępnych przeglądów i metaanalizy wynika jednak, że amitryptylina, paroksetyna i mirtazapina częściej niż pozostałe LPD wywoływały wzrost masy ciała, a fluoksetyna i bupropion umiarkowany spadek (przy czym dla fluoksetyny działanie to ograniczało się do pierwszej, ostrej fazy leczenia) (Hasnain i wsp. 2012, Serretti, Mandelli 2010).

Analiza dwóch podwójnie zaślepionych badań porównujących wpływ lamotryginy, litu i placebo na masę ciała u pacjentów z ChAD typu I nie wykazała, aby w ciągu pierwszego roku terapii podtrzymującej lamotrygina separowała się od placebo (Sachs i wsp. 2006). W prospektywnym 12-tygodniowym badaniu *open-label* na grupie 1175 pacjentów z ChAD typu I nie zaobserwowano wpływu lamotryginy na masę ciała, zarówno gdy lek stosowano w monoterapii, jak i dodatkowo do terapii walproinianem, litem, LPD lub LPP (Zarzar i wsp. 2007). W przypadku litu badania wskazują, że lek ten powodował wzrost masy ciała w porównaniu z placebo i lamotryginą (Sachs i wsp. 2006, McKnight i wsp. 2012), a porównywalny do wzrostu masy ciała wywołanego przez

aripiprazol w grupie pacjentów z ChAD typu I (McIntyre i wsp. 2003). Ze wzrostem masy ciała może się również wiązać terapia ChAD przy użyciu walproinianów, jednak obserwowany w badaniach (dotyczących leczenia manii) przyrost wagi był mniejszy niż podczas terapii olanzapiną (Zajacka i wsp. 2002). Karbamazepina nieznacznie wpływa na masę ciała – może powodować wzrost wagi, ale z badań wynika, iż był on mniejszy niż w przypadku litu czy walproinianów (Chen, Lin 2012).

Mechanizmy wzrostu wagi indukowanego podawaniem LPP i LN

Obserwacja, że stosowaniu LPP towarzyszy od niewielkiego po znaczny przyrost masy ciała, skłania do poszukiwania przyczyn i mechanizmów leżących u podłoża indukowanych przez nie zmian metabolicznych, nadwagi czy otyłości. Pai i wsp. (2012), analizując zmienność przyrostu wagi w zależności od długości leczenia LPP, postawili hipotezę o zależnym od czasu wzroście wagi w przebiegu stosowania LPP. W pierwszej fazie obejmującej pierwsze miesiące leczenia (średnio 3 miesiące dla klozapiny, olanzapiny, risperidonu i haloperidolu) dochodzi do gwałtownego przyrostu wagi. Następnie obserwuje się bardziej stabilny, ciągły wzrost wagi do roku lub więcej. Ostatnie stadium to faza *plateau*, w którym dochodzi do stabilizacji wagi (Pai i wsp. 2012). Według autorów każde z trzech stadium przebiega wg odmiennych mechanizmów neurobiologicznych. W pierwszym stadium ma dochodzić do wzrostu podaży pożywienia i wzrostu kaloryczności posiłków, bez wpływu na zużycie energii (w mechanizmie zależnym od receptorów 5-HT_{2c} i H₁). W stadium drugim obserwowane jest obniżone zużycie energii, prawdopodobnie na drodze zmniejszenia przekąźnictwa współczulnego (Sharpe i wsp. 2006). Z utrzymaniem fazy *plateau* wiąże się z kolei wpływ LPP na przekąźnictwo serotonergiczne, histaminowe, oroksygeniczne oraz anoreksygeniczne (Weston-Green i wsp. 2012).

Mechanizm przyrostu wagi indukowanego podaniem LPP jest kompleksowy i nadal nie w pełni poznany. Na poziomie receptorowym opisywany efekt może być związany z antagonizmem wobec receptorów 5-HT_{2c}, D₂, H₁, M₁, M₃ oraz agonizmem wobec receptorów 5-HT_{1A} i H₃ (Dill i wsp. 2013, Kroeze i wsp. 2003). Przekąźnictwo serotonergiczne jest zaangażowane w regulację odżywiania i homeostazy energetycznej organizmu (Garfield, Heisler 2009). W badaniach przedklinicznych wykazano, że selektywny agonista receptorów 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT indukuje hiperfagię u niegłodzonych zwierząt laboratoryjnych (Hutson i wsp. 1988, Ebenezer 1992, Samad i wsp. 2007), a efekt ten jest odwracany przez kompetywnego antagonistę 5-HT_{1A}-WAY-100635 (Ebenezer, Surujbally 2007). Dotychczasowe badania sugerują, że hiperfagiczna aktywność agonistów receptorów 5-HT_{1A} może wynikać z jednej strony z pobudzenia somatodendrytycznych

somatoreceptorów 5-HT_{1A}, prowadząc do zmniejszenia produkcji i wydzielania serotoniny (a w efekcie zwiększenia przyjmowania pokarmu), z drugiej strony z wpływu na postsynaptyczne receptory 5-HT_{1A} w podwzgórzu, których pobudzenie oddziałuje na wydzielanie podwzgórzowych neurotransmiterów zaangażowanych w regulację odżywiania (Ebenezer, Surujbally 2007).

Z kolei agonizm wobec receptorów 5-HT_{2C} w badaniach przedklinicznych na gryzoniach ma udowodnione działanie przeciwotyłociowe (Halford, Harrold 2012). Aktywacja podwzgórzowych receptorów 5-HT_{2C} stymuluje produkcję proopiomelanokortyny (POMC) w jądrze łukowatym, która z kolei pobudza uwalnianie α -melanotropiny (α -MSH). Wydzielona α -MSH oddziałuje na podwzgórzowe receptory melanokortyny 4, wywołując uczucie sytości (Higgins i wsp. 2017). Dodatkowo, agonści 5-HT_{2C} mogą bezpośrednio oddziaływać na podwzgórzowy ośrodek sytości. Wykazano, że anorektyczny efekt podawania fenfluraminy – sympatykomimetyka stosowanego do 1997 roku w leczeniu otyłości – może przebiegać w mechanizmie zależnym od receptorów 5-HT_{2C} (Vickers i wsp. 2001). Obserwacja, że mimo lezji znacznej części podwzgórza fenfluramina nadal ujawnia działanie anorektyczne, może wskazywać na pozapodwzgórzowy mechanizm działania agonistów 5-HT_{2C} (Fletcher i wsp. 1993). Zwiększone uwalnianie dopaminy i noradrenaliny prowadzi do pobudzenia układu nagrody i zmniejsza uczucie apetytu (Tomiak i wsp. 2014).

Obiecujące wyniki badań podstawowych nad agonistami 5-HT_{2C} skłoniły do poszukiwania nowych potencjalnych terapeutyków mogących znaleźć zastosowanie w leczeniu otyłości. Jednym z nich jest lorkaseryna, selektywny agonista receptorów 5-HT_{2C}, zatwierdzona przez FDA do leczenia otyłości w 2012 (Coulter i wsp. 2018). Jej skuteczność w redukcji masy ciała wydaje się związana ze zmniejszeniem kaloryczności spożywanych posiłków, nie wpływa natomiast na wydatkowanie energii czy współczynnik oddechowy (Martin i wsp. 2011).

Wskazując mechanizmy odpowiedzialne za przyrost wagi spowodowany zażywaniem LPP, nie można pominąć aktywności histaminolitycznej. Wykazano, że myszy z wyłączonym genem kodującym receptory H₁ rozwijają predyspozycję do przybierania na wadze przy ekspozycji na dietę wysokotłuszczową (większe spożycie pokarmu i wzrost wagi niż w grupie kontrolnej), powyższego efektu nie obserwowano przy podawaniu standardowego pokarmu (Masaki i wsp. 2001). Podawanie myszom przez 3 miesiące antagonistów receptorów H₁ przyspieszało indukowane dietą wysokotłuszczową, stłuszczenie wątroby (efektu nie obserwowano u szczeniaka myszy z wyłączonym genem apolipoproteiny ApoE, odpowiedzialnej za ułatwianie transportu cholesterolu i triglicerydów z remnantów chylomikronów, HDL i LDL do wątroby i tkanek) (Raveendran i wsp. 2014).

W dwóch niezależnych metaanalizach zaobserwowano silną korelację między polekowym wzrostem wagi

a powinowactwem wybranych LPP wobec receptorów H₁ (Kroeze i wsp. 2003). Efekt prootyłociowy antagonistów receptorów H₁ wiąże się z zwiększeniem podaży kalorycznego pożywienia, obniżeniem termogenezy w brunatnej tkance tłuszczowej oraz akumulacją tkanki tłuszczowej przez zahamowanie lipolizy oraz wzrost lipogenezy w białej tkance tłuszczowej (He i wsp. 2013).

Inną, niewykluczającą się hipotezę tłumaczącą wzrost wagi u pacjentów leczonych LPP zaproponowali Tek i wsp. (2014). Zakłada ona, iż pacjenci leczeni LPP przyjmują większe ilości pożywienia bogatego w węglowodany i tłuszcze, w celu zwiększenia ograniczonego przez blokadę receptorów dopaminowych przekąźnictwa dopaminergicznego (w mechanizmie zależnym od uwalniania endogennych kannabinoidów). Powyższą hipotezę miała wspierać obserwacja, że u otyłych pacjentek przyjmujących LPP stężenie krążących w krwiobiegu β -endorfin jest wyższe niż w dopasowanej grupie kontrolnej (Tek i wsp. 2014). Czynniki genetyczne (polimorfizmy receptorów serotoninowych i dopaminowych) mogą częściowo wyjaśniać indukowany podawaniem leków przeciwpsychotycznych wzrost masy ciała (Correll i wsp. 2011).

W grupie leków normotymicznych o udokumentowanym negatywnym wpływie na masę ciała znajdują się lit i walproinian (Hasnain, Vieweg 2013). Mechanizm występowania przyrostu wagi w przebiegu terapii litem jest złożony. Indukowany przez lit wzrost apetytu i pragnienia może prowadzić do zwiększonego spożycia napojów wysokokalorycznych. Obserwowane jest także zatrzymanie wody w organizmie oraz działanie insulinopodobne, to znaczy powodujące wzrost absorpcji glukozy (Vendsborg 1980). Dodatkowo wydaje się, że stosowanie litu może prowadzić do rozwoju niedoczynności tarczycy (Hayes i wsp. 2016) oraz wzrostu poziomu leptyny, co koreluje pozytywnie ze wzrostem BMI (Ricken i wsp. 2016). Z kolei stosowanie walpropinianów możesz się wiązać ze wzrostem masy ciała w mechanizmie zależnym od zwiększania pragnienia i apetytu, wpływu na metabolizm kwasów tłuszczowych (zaburzenie β -oksydacji kwasów tłuszczowych) (Elmslie i wsp. 2006).

Leczenie otyłości u pacjentów z ChAD

U wszystkich pacjentów z BMI większym niż 25 kg/m² wskazane jest podjęcie obserwacji i działań terapeutycznych w związku z nadwagą lub otyłością (Tomiak i wsp. 2014). Warto pamiętać o możliwych korzyściach zdrowotnych płynących z takiego postępowania – redukcja masy ciała o 1 kg (i utrzymanie wagi) zmniejsza ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 o 16% u osób ze stanem przedcukrzycowym, utrata 7 kg zmniejsza ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego o około 25%. Co więcej, spadek masy ciała wiąże się z poprawą jakości życia, funkcjonowania seksualnego, zmniejsza ryzyko rozwoju bezdechu sennego, raka piersi (po menopauzie), albuminurię u osób z przewlekłą

niewydolnością nerek (*Clinical practice guidelines for the management of overweight and obesity in adults, adolescents and children in Australia 2013*). U pacjentów z ChAD zażywających leki psychotropowe (w szczególności przeciwpsychotyczne) rekomenduje się regularny pomiar BMI, obwodu pasa, ciśnienia tętniczego krwi, glikemii na czczo, lipidogramu (Jarema 2015). W zakresie możliwych do podjęcia interwencji nakierowanych na redukcję masy ciała istnieje kilka opcji – postępowanie nefarmakologiczne, zamiana lub dodanie innego leku rzadziej wywołującego powikłania metaboliczne, dodanie środka pozwalającego na zmniejszenie masy ciała oraz leczenie schorzeń towarzyszących, które mogą przyczynić się do wzrostu wagi (np. przetrwałych objawów depresyjnych lub BED (McElroy, Keck 2012).

Postępowanie nefarmakologiczne

U pacjentów z nadwagą lub otyłością zaleca się dietę z ograniczoną podażą węglowodanów, tłuszczów i kalorii – 1500–1800 kcal dziennie dla mężczyzn i 1200–1500 kcal dla kobiet (Jensen i wsp. 2013). Dodatkowo rekomendowana jest aktywność fizyczna w postaci wysiłku aerobowego w ilości min. 150 minut tygodniowo. Pacjent powinien otrzymać poradnictwo na temat zdrowego stylu życia (np. na temat właściwej diety, aktywności fizycznej, szkodliwości palenia) oraz być motywowany do dokonywania zmian (Jensen i wsp. 2013). Badanie na temat skuteczności interwencji behawioralnych (programu wysiłkowego, poradnictwa w zakresie żywienia oraz aktywności fizycznej) w grupie między innymi pacjentów z ChAD zażywających SGA także wskazuje na skuteczność takich działań. 59 pacjentów leczonych LPP, którzy przez 18 miesięcy korzystali z programu terapeutycznego osiągnęli istotną redukcję masy ciała o 3,5%, BMI o 4,4% oraz obwodu w pasie o 4,6% w porównaniu z grupą kontrolną, w której zaobserwowano wzrost powyższych wskaźników (Poulin i wsp. 2007).

Metody farmakologiczne leczenia otyłości w ChAD

Podstawowym możliwym postępowaniem jest wybieranie tych leków, które wiążą się z najmniejszym ryzykiem wzrostu masy ciała (zob. wyżej) (McElroy, Keck 2012). Lekiem o korzystnym, w porównaniu z innymi SGA, wpływie na parametry metaboliczne, jest aripiprazol. W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu z 2015 roku wykazano, iż zamiana LPP z olanzapiny na aripiprazol wiązała się ze znaczącą poprawą w zakresie: obwodu talii, ciśnienia tętniczego krwi, poziomu triglicerydów, poziomu glukozy na czczo, stężenia cholesterolu HDL, przy czym zmiana leczenia nie wpływała negatywnie na stan psychiczny pacjentów (Wani i wsp. 2015). Wyniki przeglądu systematycznego na temat augmentacji aripiprazolem terapii klozapiną wskazywały, że takie postępowanie powodowało spadek masy ciała oraz

stężenia cholesterolu LDL (Srisurapanont i wsp. 2015). W badaniu Woo i wsp. (2016) oceniano skuteczność zamiany stosowanego LPP (m.in. kwetiapiny, risperidonu, olanzapiny) w monoterapii lub w połączeniu z lekiem normotymicznym na aripiprazol w dawce 5–30 mg/dobę w grupie 71 pacjentów z ChAD. Dokonana zmiana powodowała poprawę parametrów metabolicznych, to jest istotne obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego, prolaktyny, prowadząc do zmniejszenia ryzyka otyłości, hipercholesterolemii, hipertriglicydemii oraz redukcję rezydualnych objawów zaburzeń nastroju u pacjentów z niepełną remisją (definiowaną jako obecność objawów depresyjnych lub maniakalnych niespełniających kryteriów DSM) (Woo i wsp. 2016).

W 2010 roku opublikowano metaanalizę 32 podwójnie zaślepionych, kontrolowanych *placebo* badań dotyczących skuteczności różnych substancji w leczeniu otyłości wywołanej LPP u pacjentów między innymi ze SZ i ChAD – w analizie uwzględniono: amantadynę, dextroamfetaminę, d-fenfluraminę, famotydyne, fluoksetynę, fluoksaminę, metforminę, nizatydynę, orlistat, fenylopropanolaminę, reboksetynę, rozyglitazon, sibutraminę, topiramę i metforminę + sibutraminę (Maayan i wsp. 2010). Od *placebo* separowało się tylko pięć substancji: metformina (–2,94 kg), fenfluramina (–2,60 kg), sibutramina (–2,56 kg), topiramę (–2,52 kg) i reboksetyna (–1,90 kg). W metaanalizie z 2012 roku, w której uwzględniono także otyłość wywołaną lekami normotymicznymi, zaobserwowano istotny statystycznie spadek masy ciała po dołączeniu do leczenia metforminy (o 2,93 kg) i topiramatu (o 3,95 kg) [66]. Wyniki stosowania antagonistów receptora H₂ (nizatydyny lub famotydyny), inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny (reboksetyny oraz atomoksetyny) czy amantadyny nie osiągały istotności statystycznej (Fiedorowicz i wsp. 2012). W kolejnej metaanalizie z 2014 roku 40 badań dotyczących leczenia wywołanej LPP otyłości u pacjentów ze SZ wzięto pod uwagę 19 interwencji farmakologicznych obejmujących następujące substancje: aripiprazol, atomoksetynę, d-fenfluraminę, dextroamfetaminę, famotydyne, fluoksetynę, wewnątrznosową insulinę, metforminę, metforminę + sibutraminę, modafinil, nizatydynę, orlistat, fenylopropanolaminę, reboksetynę, reboksetynę + betahistynę, rozyglitazon, sibutraminę, topiramę i zonisamid (Mizuno i wsp. 2014). Zaobserwowano skuteczność w zmniejszaniu masy ciała, w porównaniu z *placebo*, metforminy (–3,17 kg), topiramatu (–5,20 kg), sibutraminy (–2,86 kg), aripiprazolu (–2,13 kg) oraz reboksetyny (–1,90 kg).

Na podstawie dostępnych badań, w tym metaanaliz, można założyć, że na ten moment interwencją farmakologiczną o najlepiej udokumentowanej skuteczności w redukowaniu masy ciała u otyłych pacjentów leczonych z powodu SZ lub ChAD jest dołączenie metforminy (Fiedorowicz i wsp. 2012, Manu i wsp. 2015). We wszystkich wymienionych powyżej metaanalizach potwierdzono także użyteczność topiramatu. Warto zwrócić uwagę na

fakt, iż orlistat, lek aktualnie w Polsce zarejestrowany do leczenia otyłości, w analizach badań randomizowanych nie separował się od *placebo* w aspekcie redukcji masy ciała u pacjentów z otyłością wywołaną LPP.

Perspektywy na przyszłość

Nowe LPP

W ostatnich kilku latach zarejestrowano kilka nowych LPP do stosowania w leczeniu SZ, a praktyka kliniczna oraz prowadzone badania dają nadzieję na możliwość ich zastosowania w leczeniu ChAD, wśród nich znalazły się leki mogące mieć korzystny profil działania pod kątem metabolicznym – lurasidon, karpiprazyna oraz brekspiprazol.

Luzydon (C₂₈H₃₆N₄O₂S • HCl), chemicznie pochodna benzoizotiazolu, jest antagonistą receptorów D₂, 5-HT_{2A}, 5-HT₇, oraz częściowym agonistą receptorów 5-HT_{1A}. Cechuje go niskie powinowactwo wobec receptorów 5-HT_{2C}, co może przyczyniać się do korzystniejszego wpływu na masę ciała i parametry metaboliczne (Ishibashi i wsp. 2010). Stosowany jest w leczeniu SZ u dorosłych i adolescentów (13–18 lat), epizodów depresyjnych w przebiegu ChAD w monoterapii lub leczeniu adjuwantowym z kwasem walproinowym lub litem (Loebel, Citrome 2015). W badaniu otwartym oceniającym skuteczność oraz profil bezpieczeństwa lurasydony w terapii adjuwantowej 61 pacjentów z ChAD leczonych ambulatoryjnie, zaobserwowano zmniejszenie objawów depresyjnych i utrzymywanie eutymii oraz umiarkowany wpływ na masę ciała. Średnia masa ciała pacjentów przyjmujących lurasydony zmniejszyła się, bez osiągnięcia poziomu istotności statystycznej, 16,4% pacjentów straciło przynajmniej 7% masy ciała, u 12,1% zaobserwowano przyrost równy co najmniej 7% masy ciała (Miller i wsp. 2018). W przeglądzie systematycznym i metaanalizie skuteczności i profilu bezpieczeństwa lurasydony w monoterapii ChAD w porównaniu z innymi SGAs (arypiprazolem, ziprasidonem, olanzapiną, kwetiapiną XR i IR) wykazano większą skuteczność lurasydony niż arypiprazolu i ziprasidonu w zakresie redukcji objawów (brak różnic z olanzapiną i kwetiapiną) oraz istotnie mniejszy niekorzystny wpływ na masę ciała niż w przypadku olanzapiny czy kwetiapiny (MD dla lurasydony i *placebo* MD: 0,34; CI: 0,33 do 1,0; MD dla lurasydony i olanzapiny MD: -2,54; CI: od -34,42 do -1,67; MD dla lurasydony i kwetiapiny MD: -0,83; CI: -1,59 do -0,08) (Ostacher i wsp. 2017).

Karpiprazyna jest częściowym agonistą receptorów dopaminowych D₃ oraz D₂ zarejestrowanym w Europie i USA (dopuszczony do użytku przez FDA w 2015 r.) w leczeniu SZ oraz epizodów maniackalnych lub mieszanych w przebiegu ChAD (Garnock-Jones 2017). Skuteczność i dobra tolerancja tego leku zostały potwierdzone w przedrejestracyjnych 6-tygodniowych, podwójnie zaślepionych

i kontrolowanych *placebo* badaniach klinicznych drugiej i trzeciej fazy (Roberts i wsp. 2016). W badaniach tych nie zaobserwowano, aby stosowanie karpiprazyny było związane z istotnymi zmianami parametrów metabolicznych (w tym masy ciała) w porównaniu z *placebo*. Badanie w grupie 402 pacjentów będących w epizodzie maniackalnym, otrzymujących przez maksymalnie 16 tygodni karpiprazynę w zmiennych dawkach (3–12 mg/d) również wykazało niewielki wzrost wagi w okresie obserwacji efektów – średnio o mniej niż 1 kg, a mniej niż 10% (9,3%) pacjentów doświadczyło istotnego wzrostu masy ciała, to jest o min. 7% wagi wyjściowej (Ketter i wsp. 2018).

Brekspiprazol to kolejny lek z grupy częściowych agonistów receptora D₂ zarejestrowany przez FDA w 2015 roku w leczeniu SZ oraz depresji (jako adjuwant) (Das i wsp. 2016). Skuteczność i bezpieczeństwo leku wykazano w dwóch 6-tygodniowych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych *placebo* badaniach rejestracyjnych. W jednym z nich, w którym stosowano różne dawki brekspiprazolu: 0,25 mg, 2 i 4 mg) zanotowano wzrost masy ciała w porównaniu z *placebo*, ale był on niewielki (nie większy niż o 1 kg) i nie wpływał statystycznie znacząco na wskaźniki metaboliczne (Correll i wsp. 2015). W drugim podobnym badaniu zaobserwowano umiarkowany wzrost masy ciała w porównaniu z *placebo* – odpowiednio 1,23 kg, 1,89 kg i 1,52 kg w zależności od dawki brekspiprazolu – odpowiednio 1, 2 i 4 mg (Kane i wsp. 2015). W długoterminowym 52-tygodniowym badaniu randomizowanym kontrolowanym *placebo* na temat skuteczności brekspiprazolu (w dawkach 1–4 mg/d) w leczeniu podtrzymującym SZ zaobserwowano średni spadek masy ciała o 0,3 kg, w porównaniu ze średnim spadkiem o 2,2 kg w grupie kontrolnej (Fleischhacker i wsp. 2017).

Bupropion/naltrekson

Ciekawym tropem może być badanie skuteczności połączenia bupropionu i naltreksenu. W Polsce kombinacja ta jest zarejestrowana do leczenia wspomagającego w celu obniżenia masy ciała u dorosłych osób z nadwagą, jeśli występuje u nich co najmniej jedna choroba towarzysząca (np. cukrzyca typu 2, dyslipidemia) lub u osób z otyłością, przy jednoczesnym przyjmowaniu diety o obniżonej podaży kalorycznej (Tomiak i wsp. 2014). Skuteczność połączenia bupropionu/naltreksenu w leczeniu otyłości została oszacowana w czterech randomizowanych podwójnie ślepych badaniach klinicznych (56 tygodni) w grupie pacjentów z nadwagą lub otyłością ze współistniejącym nadciśnieniem, hiperlipidemią lub cukrzycą typu 2 (European Medicines Agency 2015). Efekt anorektyczny leku wynika z hiperaddytywnego wpływu bupropionu i naltreksenu na jądro łukowate podwzgórza oraz układ nagrody. Bupropion, stymulując wydzielanie POMC oraz neuropeptydów CART w jądrze łukowatym, prowadzi do wydzielania α -MSH. α -MSH, w wyniku oddziaływania z receptorami melanokortyny 4 powoduje

odczucie sytości. Naltrekson poprzez inhibicyjny wpływ na receptory opioidowe μ hamuje wydzielanie β -endotrofin, które pobudzając receptory μ , blokują uwalnianie POMC. Stosowanie opisanego leku indukuje i wydłuża uczucie sytości (Tomiałkowiak i wsp. 2014).

Chociaż brak badań nad skutecznością połączenia bupropionu/naltreksonu w leczeniu otyłości u pacjentów z ChAD, a w dokumencie rejestracyjnym leku zawarta jest informacja o przeciwwskazaniu do stosowania w ChAD, obiecujące wyniki skuteczności leku w leczeniu BED u pacjentów z rozpoznaniem ciężkiej depresji (Guerdjikova i wsp. 2017), wyniki metaanalizy oceniającej profil bezpieczeństwa bupropionu obok innych LPD w leczeniu ChAD oraz dane na temat braku negatywnego wpływu bupropionu i naltreksonu na stan psychiczny w ChAD, stosowanych w innych wskazaniach (uzależnienie od nikotyny lub alkoholu) (Azorin i wsp. 2016) (Brown i wsp. 2009), pozwalają przypuszczać, że mogłoby znaleźć zastosowanie w leczeniu otyłości w ChAD. Wykazano, że łącznie stosowanie obu substancji czynnych w postaci o modyfikowanym uwalnianiu w leczeniu otyłości (w grupach niepsychiatrycznych) przynosi większy efekt redukcji wagi niż przy rozłącznym stosowaniu (Tek 2016).

Chirurgia bariatryczna

Coraz więcej informacji wskazuje na to, że osoby z chorobami psychicznymi mogą osiągnąć spadek wagi po operacjach bariatrycznych porównywalny do ogólnej populacji pacjentów poddawanych takim zabiegom (Kouidrat i wsp. 2017). Tego typu leczenie powinno być rozważane u dorosłych z BMI > 40 kg/m² lub u osób z BMI \geq 35 kg/m², gdy współistnieją choroby związane z otyłością (np. cukrzyca) (Karmali i wsp. 2010). W badaniu z 2013 roku, w którym po operacji bariatrycznej obserwowano 144 osoby z ChAD przez okres około 2 lat, nie stwierdzono, aby badana interwencja chirurgiczna wpływała negatywnie na przebieg choroby psychicznej – częstość hospitalizacji psychiatrycznej po operacji była taka sama jak w grupie kontrolnej obejmującej 1440 otyłe osoby z ChAD, które nie przeżyły zabiegu

bariatrycznego (Ahmed i wsp. 2013). Z kolei w innym badaniu obejmującym 18 osób (15 z ChAD i 3 ze SZ) w ciągu roku od operacji spadek masy ciała był zgodny z przewidywanym dla generalnej populacji pacjentów bariatrycznych, lecz u 10 osób zaobserwowano zaostrezenie choroby (w badaniu nie uwzględniono jednak grupy kontrolnej) (Shelby i wsp. 2015). Według aktualnych standardów operacyjne leczenie otyłości nie powinno być przeprowadzane u pacjentów z ciężkim, niestabilnym przebiegiem ChAD (De Luca i wsp. 2016).

Podsumowanie

Otyłość, występująca u około 20% pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej ze względu na wysokie ryzyko rozwoju zagrażających zdrowiu powikłań (m.in. CVD, nowotwory, zaburzenia metaboliczne) stanowi wyzwanie dla badaczy i klinicystów. Powiązania między otyłością a ChAD są dwukierunkowe, obejmują podobieństwa w zakresie dysfunkcji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, podobną patofizjologię wspomnianych chorób, skłonność do zachowań impulsywnych i utraty kontroli, zaburzenia funkcji wykonawczych, niehigieniczny tryb życia, częściowo wynikający z nasilonych objawów, częściowo z nawyków, wreszcie niekorzystny wpływ znacznej części leków psychotropowych na profil lipidowy. Dostępne leczenie obejmuje postępowanie nefarmakologiczne, zamianę lub dodanie innego leku rzadziej wywołującego powikłania metaboliczne, dodanie środka pozwalającego na zmniejszenie masy ciała oraz leczenie schorzeń towarzyszących, które mogą przyczynić się do wzrostu wagi (np. przetrwałych objawów depresyjnych lub BED). Nadziej budzą nowe LPP, lurazydon, kariprazyna oraz breksipiprazol posiadające od niewielkiego do braku negatywnego wpływu na wagę ciała, a także połączenie bupropionu/naltreksonu, które ze względu na unikalny mechanizm działania i obiecujące wyniki w leczeniu otyłości, mogłoby znaleźć zastosowanie w redukcji wagi w ChAD. ■

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

Authors' contribution / Wkład autorów: AW – 45%, AG – 35%, MS – 10%, DD – 5%, JW – 5%.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

1. Ahmed AT, Warton EM, Schaefer CA, Shen L, McIntyre RS. The effect of bariatric surgery on psychiatric course among patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders* 2013; 15(7): 753–763.
2. Azorin J-M, Simon N, Adida M, Belzeaux R. Pharmacological treatment of schizophrenia with comorbid substance use

- disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2016; 17(2): 231–253. Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.2016.1114101>.
3. Brown ES, Carmody TJ, Schmitz JM, Caetano R, Adinoff B, Swann A *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of naltrexone in outpatients with bipolar disorder and alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2009; 33(11): 1863–1869.
 4. Clinical practice guidelines for the management of overweight and obesity in adults, adolescents and children in Australia. 2013.
 5. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015; 14(2): 119–136.
 6. Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends in Molecular Medicine* 2011; 17(2): 97–107.
 7. Coulter AA, Rebello CJ, Greenway FL. Centrally acting agents for obesity: Past, Present, and Future. *Drugs* 2018; (0123456789). Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s40265-018-0946-y>.
 8. Das S, Barnwal P, Blessed Winston A, Mondal S, Saha I. Brexpiprazole: so far so good. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 2016; 6(1): 39–54. Available at: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2045125315614739>.
 9. De Luca M, Angrisani L, Himpens J, Busetto L, Scopinaro N, Weiner R *et al.* Indications for surgery for obesity and weight-related diseases: position statements from the international federation for the surgery of obesity and metabolic disorders (IFSO). *Obesity surgery* 2016; 26(8): 1659–1696.
 10. Ebenezer IS, Surujbally A. The effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin (8-OH-DPAT) on food intake in non-deprived C57BL6 mice. *European Journal of Pharmacology* 2007; 559(2–3): 184–188.
 11. Ebenezer IS. Effects of the 5HT1A agonist, 8-OH-DPAT, on operant food intake in non-deprived rats. *Neuroreport* 1992; 3(1): 62–64.
 12. Elmslie JL, Porter RJ, Joyce PR, Hunt PJ, Man JI. Carnitine does not improve weight loss outcomes in valproate-treated bipolar patients consuming an energy-restricted, low-fat diet. *Bipolar Disorders* 2006; 8(5 1): 503–507.
 13. European Medicines Agency, Mysimba, INN-naltrexone/bupropion, Procedure (EMA/805547/2015) 2015; 135.
 14. Fiedorowicz JG, Miller DD, Bishop JR, Calarge CA, Elingrod VL, Haynes WG. Systematic review and meta-analysis of pharmacological interventions for weight gain from antipsychotics and mood stabilizers. *Current Psychiatry Reviews* 2012; 8(1): 25–36.
 15. Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang J, Forbes A, Pfister S, McQuade RD *et al.* Efficacy and safety of brexpiprazole (OPC-34712) as maintenance treatment in adults with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The international journal of neuropsychopharmacology* 2017; 20(1): 11–21.
 16. Fletcher PJ, Currie PJ, Chambers JW, Coscina DV. Radio-frequency lesions of the PVN fail to modify the effects of serotonergic drugs on food intake. *Brain Research* 1993; 630(1–2): 1–9.
 17. Garnock-Jones KP. Cariprazine: A Review in Schizophrenia. *CNS Drugs* 2017; 31(6): 513–525.
 18. Garfield AS & Heisler LK. Pharmacological targeting of the serotonergic system for the treatment of obesity. *Journal of Physiology* 2009; 587(1): 49–60.
 19. Goldstein BI, Liu SM, Zivkovic N, Schaffer A, Chien LC, Blanco C. The burden of obesity among adults with bipolar disorder in the United States. *Bipolar Disord*. 2011; 13(4): 387–395.
 20. Guerdjikova AI, Walsh B, Shan K, Halseth AE, Dunayevich E, McElroy SL. Concurrent improvement in both binge eating and depressive symptoms with naltrexone/bupropion therapy in overweight or obese subjects with major depressive disorder in an open-label, uncontrolled study. *Advances in Therapy* 2017; 34(10): 2307–2315.
 21. Halford JC, Harrold JA. 5-HT_{2C} receptor agonists and the control of appetite. *Handbook of Experimental Pharmacology* 2012; (209): 349–356.
 22. Hasnain M, Vieweg WVR. Weight considerations in psychotropic drug prescribing and switching. *Postgraduate Medicine* 2013; 125(5): 117–129.
 23. Hayes JF, Marston L, Walters K, Geddes JR, King M, Osborn DP. Adverse renal, endocrine, hepatic, and metabolic events during maintenance mood stabilizer treatment for bipolar disorder: A population-based cohort study. *PLoS Medicine* 2016; 13(8): 1–17.
 24. He M, Deng C, Huang X-F. The role of hypothalamic H1 receptor antagonism in antipsychotic-induced weight gain. *CNS Drugs* 2013; 27(6): 423–434.
 25. Higgins GA, Zeeb FD, Fletcher PJ. Role of impulsivity and reward in the anti-obesity actions of 5-HT_{2C} receptor agonists. *Journal of Psychopharmacology* 2017; 31(11): 1403–1418.
 26. Hutson PH, Dourish CT, Curzon G. Evidence that the hyperphagic response to 8-OH-DPAT is mediated by 5-HT_{1A} receptors. *European Journal of Pharmacology* 1988; 150(3): 361–366.
 27. Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, Ishiyama T, Ogasa M, Tagashira R, Matsumoto K *et al.* Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic receptor activity. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2010; 334(1): 171–181.
 28. Jarema M. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. *Via Medica, Gdańsk* 2015.
 29. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA *et al.* AHA / ACC / TOS Guideline for the management of overweight and obesity in adults A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. 2013.
 30. Kane JM, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD *et al.* A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2015; 164(1–3): 127–135.
 31. Karmali S, Johnson Stoklossa C, Sharma A, Stadnyk J, Christiansen S, Cottreau D *et al.* Bariatric surgery: a primer. *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien* 2010; 56(9): 873–879.
 32. Ketter TA, Sachs GS, Durgam S, Lu K, Starace A, Laszlovszky I *et al.* The safety and tolerability of cariprazine in patients with manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder: A 16-week open-label study. *Journal of Affective Disorders* 2018; 225: 350–356.
 33. Kouidrat Y, Amad A, Stubbs B, Moore S, Gaughran F. Surgical management of obesity among people with schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review of outcomes and recommendations for future research. *Obesity Surgery* 2017; 27(7): 1889–1895.
 34. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P *et al.* H₁-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic

- drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(3): 519–526. Available at: <http://www.nature.com/npp/journal/v28/n3/pdf/1300027a.pdf>.
35. Loebel A, Citrome L. Lurasidone: a novel antipsychotic agent for the treatment of schizophrenia and bipolar depression. *BJPsych Bulletin* 2015; 39(5): 237–241. Available at: <http://pb.rcpsych.org/cgi/doi/10.1192/pb.bp.114.048793>.
 36. Maayan L, Vakhrusheva J, Correll CU. Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(7): 1520–1530. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2010.21>.
 37. Manu P, Dima L, Shulman M, Vancampfort D, De Hert M, Correll CU. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2015; 132(2): 97–108.
 38. Martin CK, Redman LM, Zhang J, Sanchez M, Anderson CM, Smith SR *et al.* Lorcaserin, a 5-HT_{2C} receptor agonist, reduces body weight by decreasing energy intake without influencing energy expenditure. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96(3): 837–845.
 39. Masaki T, Yoshimatsu H, Chiba S, Watanabe T, Sakata T. Targeted disruption of histamine H₁-receptor attenuates regulatory effects of leptin on feeding, adiposity, and UCP family in mice. *Diabetes* 2001; 50(2): 385–391.
 40. McElroy SL, Keck PE. Obesity in bipolar disorder: An overview. *Current Psychiatry Reports* 2012; 14(6): 650–658.
 41. Miller S, Do D, Gershon A, Wang PW, Hooshmand F, Chang LS *et al.* Longer-term effectiveness and tolerability of adjunctive open lurasidone in patients with bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2018; 38(3), 207–211. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29620693>.
 42. Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, Yoshida K, Mimura M, Fleischhacker WW *et al.* Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* 2014; 40(6): 1385–1403.
 43. Ostacher M, Ng-Mak D, Patel P, Ntais D, Schlueter M, Loebel A. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2018; 19(8), 586–601. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15622975.2017.1285050>.
 44. Poulin M-J, Chaput JP, Simard V, Vincent P, Bernier J, Gauthier Y *et al.* Management of antipsychotic-induced weight gain: prospective naturalistic study of the effectiveness of a supervised exercise programme. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2007; 41(12), 980–989.
 45. Raveendran VV, Kassel KM, Smith DD, Luyendyk JP, Williams KJ, Cherian R *et al.* H₁-antihistamines exacerbate high-fat diet-induced hepatic steatosis in wild-type but not in apolipoprotein E knockout mice. *AJP: Gastrointestinal and Liver Physiology* 2014; 307(2), G219–G228. Available at: <http://ajpgi.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajpgi.00027.2014>.
 46. Ricken R, Bopp S, Schlattmann P, Himmerich H, Bschor T, Richter C *et al.* Leptin serum concentrations are associated with weight gain during lithium augmentation. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 71, 31–35. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.04.013>.
 47. Roberts RJ, Findlay LJ, El-Mallakh PL, El-Mallakh RS. Update on schizophrenia and bipolar disorder: Focus on cariprazine. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2016; 12: 1837–1842.
 48. Samad N, Batool F, Haleem DJ. Neurochemical and behavioral effects of 8-OH-DPAT following exposure to restraint stress in rats. *Pharmacological Reports* 2007; 59(2): 173–180.
 49. Shelby SR, Labott S, Stout RA. Bariatric surgery: a viable treatment option for patients with severe mental illness. *Surgery for obesity and related diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 2015; 11(6): 1342–1348.
 50. Srisurapanont M, Suttajit S, Maneeton N, Maneeton B. Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Journal of Psychiatric Research* 2015; 62: 38–47. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.01.004>.
 51. Tek C, Palmese LB, Krystal AD, Srihari VH, DeGeorge PC, Reutenauer EL *et al.* The impact of eszopiclone on sleep and cognition in patients with schizophrenia and insomnia: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research* 2014; 160(1–3): 180–185. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.002>.
 52. Tek C. Naltrexone HCl/bupropion HCl for chronic weight management in obese adults: Patient selection and perspectives. *Patient Preference and Adherence*; 2016; 10: 751–759.
 53. Tomiak E, Koziarska-Rościszewska M, Mizgała E, Józwiak J. *Zasady postępowania w nadwadze i otyłości w praktyce lekarza rodzinnego*. 2014; 1–82.
 54. Vendsborg PB. Weight gain and body composition in lithium treated rats. *Acta Pharmacol et Toxicol* 1980; 373–381.
 55. Vickers SP, Dourish CT, Kennett GA. Evidence that hypophagia induced by d-fenfluramine and d-norfenfluramine in the rat is mediated by 5-HT_{2C} receptors. *Neuropharmacology* 2001; 41(2): 200–209.
 56. Wani R, Dar MA, Chandel RK, Rather YH, Haq I, Hussain A *et al.* Effects of switching from olanzapine to aripiprazole on the metabolic profiles of patients with schizophrenia and metabolic syndrome: a double-blind, randomized, open-label study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015; 685. Available at: <http://www.dovepress.com/effects-of-switching-from-olanzapine-to-aripiprazole-on-the-metabolic-peer-reviewed-article-NDT>.
 57. Woo YS, Bahk WM, Park YM, Chung S, Yoon BH, Won S *et al.* Effects of switching to aripiprazole from current atypical antipsychotics on subsyndromal symptoms and tolerability in patients with bipolar disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 2016; 31(5): 275–286.