

DANUTA PUPEK-MUSALIK

### 3. ZABURZENIA PSYCHICZNE A CUKRZYCA

#### 3.1. WSTĘP

Choroby psychiczne w istotny sposób wpływają na długość życia pacjentów. Wykazano, że chore na schizofrenię żyją krócej o około 25% w odniesieniu do zdrowej populacji (Harris i wsp., 1998). Koniecznym stała się analiza najważniejszych przyczyn odpowiedzialnych za to niekorzystne zjawisko. Ponad wszelką wątpliwość stwierdzono, że do najważniejszych przyczyn zgonów należą, podobnie jak w populacji ogólnej, choroby układu sercowo-naczyniowego (Henekens i wsp., 2005; Filik i wsp., 2006). Ważną z klinicznego punktu widzenia stała się próba identyfikacji najistotniejszych czynników ryzyka wpływających na przedwczesny rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego wśród pacjentów z chorobami psychicznymi. Wzrastająca liczba dowodów wskazuje na częste występowanie cukrzycy w tej grupie chorych (Mukherjee i wsp., 1996). U chorych na schizofrenię, z zaburzeniami schizoafektywnymi lub chorobami afektywnymi dwubiegunowymi nieprawidłowości w zakresie gospodarki węglowodanowej obserwowane są 2-3-krotnie częściej niż w ogólnej populacji. Ta niekorzystna tendencja prowadzi do istotnego wzrostu częstości występowania stanów przedcukrzycowych (nieprawidłowej glikemii na czczo oraz upośledzonej tolerancji glukozy), a także rozwoju pełnoobjawowej cukrzycy z jej klinicznymi konsekwencjami. Obecność zaburzeń gospodarki węglowodanowej w istotny sposób zwiększa z kolei ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych.

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią główną przyczynę przedwczesnych zgonów chorych na cukrzycę typu 2 (Bartels i wsp., 2007). Przyczyną większości zgonów w tej grupie jest choroba nie-

dokrwienne serca. Chorzy na cukrzycę 2–6-krotnie częściej zapadają i umierają na nią niż ich rówieśnicy bez cukrzycy. Zawał serca u chorych na cukrzycę wiąże się z większą śmiertelnością zarówno w okresie przedszpitalnym i szpitalnym, jak i po wypisaniu ze szpitala (Haffner i wsp., 1998; Hu i wsp., 2002).

Zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych w tej grupie pacjentów mają charakter wielonaczyniowy, rozsiany, dotyczą również dystalnych odcinków naczyń wieńcowych, co wiąże się z występowaniem bardziej rozległych zawałów mięśnia sercowego oraz ogranicza w istotny sposób leczenie rewaskularyzacyjne. W badaniach prospektywnych wykazano, że zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę obserwuje się wiele lat przed wystawieniem hiperglikemii. W chwili rozwoju jawnej cukrzycy następuje dalsze zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego (Hu i wsp., 2002).

Podjezwając u chorego cukrzycę, należy wykonać następujące badania w osoczu krwi żyłnej:

1. Oznaczenie stężenia glukozy (glikemii) przygodnej w momencie występowania objawów hiperglikemii — jeśli wynosi  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l), wynik ten jest podstawą do rozpoznania cukrzycy; jeśli  $< 200$  mg/dl ( $< 11,1$  mmol/l), należy wykonać oznaczenie glikemii na czczo w osoczu/surowicy krwi żyłnej.

2. Przy braku występowania objawów lub przy współistnieniu objawów i glikemii przygodnej  $< 200$  mg/dl ( $< 11,1$  mmol/l) należy 2-krotnie, w kolejnych dniach, oznaczyć glikemię na czczo; jeśli glikemia 2-krotnie wyniesie  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) — rozpoznaje się cukrzycę.

3. Doustny test tolerancji glukozy — jeśli jednokrotny pomiar glikemii na czczo wyniesie 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l), a także wówczas, gdy ist-

nieje uzasadnione podejrzenie nietolerancji glukozy (u osób starszych bez nadwagi ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka cukrzycy); wartość powyżej 200 mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) upoważnia do rozpoznania cukrzycy.

Pomimo licznych dowodów, wskazujących na związek chorób psychicznych z cukrzycą, mechanizmy patogenetyczne nie zostały jednoznacznie określone.

Wśród analizowanych przyczyn zwraca się uwagę na:

- wspólne podłoże genetyczne,
- udział podobnych czynników środowiskowych, które biorą udział w rozwoju zjawiska insulinooporności (kluczowego zaburzenia leżącego u podłoża rozwoju cukrzycy typu 2), dysfunkcji komórek beta wysp trzustkowych, a także rozwoju licznych chorób psychicznych.

Do klasycznych czynników ryzyka rozwoju cukrzycy, które często występują u pacjentów chorych na schizofrenię należą:

- wiek,
- nadmierna masa ciała,
- brak aktywności fizycznej,
- stosowanie wysokokalorycznej diety bogatej w cukry proste i tłuszcze zwierzęce,
- obciążony wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy (Suvisaari i wsp., 2008).

Coraz więcej dowodów wskazuje na istotne miejsce stosowanej terapii przeciwpsychotycznej w złożonej patogenezie rozwoju cukrzycy typu 2 w tej grupie pacjentów (Mir i wsp., 2001; Nowcomer i wsp., 2005; Schoen i wsp., 2007; Urok i wsp., 2008; Kessing i wsp., 2010). Początkowo sugerowano, że diabetogenne działanie leków przeciwpsychotycznych zależy od tak zwanego efektu klasy. Obecnie większość dostępnych danych potwierdza, iż największe ryzyko rozwoju cukrzycy wiąże się z terapią opartą na atypowych lekach przeciwpsychotycznych, tj. kłozapinę, olanzapinę i kwatiapinę. Wykazano, że wpływ diabetogeny leków jest tym większy, im dłużej stosowana jest terapia oraz wzrasta w przypadku terapii skojarzonej.

Przebieg kliniczny cukrzycy indukowanej atypowymi neuroleptykami charakteryzują dwa stany.

W pierwszym z nich, w krótkim czasie po rozpoczęciu terapii, obserwowany jest nagły wzrost stężeń glikemii z tendencją do kwasicy ketonowej. Towarzyszą jej charakterystyczne dla cukrzycy objawy, tj. redukcja masy ciała, poliuria oraz polidypsja. Ta postać cukrzycy wynika bezpośrednio z znacznego bezwzględnego niedoboru insuliny.

W drugim objawy są mniej nasilone, a hiperglikemia wykrywana jest najczęściej przypadkowo. Ta po-

stać cukrzycy dotyczy najczęściej osób z cechami zespołu metabolicznego i otyłością.

Wśród analizowanych mechanizmów, które tłumaczyć mogą istotny wzrost ryzyka rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej przy stosowaniu wyżej wymienionych leków znajdują się: indukcja insulinooporności, związana w głównej mierze z polekowym przyrostem masy ciała, a także hamowanie sekrecji insuliny. U chorych leczonych olanzapiną stwierdzono zarówno wyższe stężenia insuliny na czczo, jak i po posiłku, nawet po uwzględnieniu wpływu przyrostu masy ciała. W badaniach eksperymentalnych wykazano ponadto, że kłozapina i olanzapina upośledzają funkcję komórek beta poprzez blokowanie zlokalizowanych na ich powierzchni receptorów muskarynowych M2. Wykazano, że zastosowanie leków antypsychotycznych, a głównie olanzapiny, powoduje 5,8-krotny wzrost występowania cukrzycy typu 2 w odniesieniu do populacji zdrowej oraz 4,2-krotny w odniesieniu do innych leków antypsychotycznych (Meyer i wsp., 2005; Wang i wsp., 2005; Robinson i wsp., 2006).

### 3.2. ZALECENIA DOTYCZĄCE ROZPOZNAWANIA I PREWENCJI ZABURZEŃ GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ PODCZAS TERAPII LEKAMI PSYCHOTYCZNYMI

Zwiększona częstość występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz zrozumienie ich znaczenia w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych wśród pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi stanowiło podstawę ustalenia rekomendacji, zmierzających do ograniczenia skutków obserwowanego zjawiska.

Dokładne zalecenia dotyczące monitorowania leczenia przeciwpsychotycznego pod kątem identyfikacji ryzyka zaburzeń metabolicznych (w tym cukrzycy) znajdują się w tabeli 5.1.

Zgodnie z tymi zaleceniami, zarówno przed rozpoczęciem leczenia jak i w jego czasie należy monitorować m.in. poziom glukozy. Rekomendowana jest ocena wskaźnika masy ciała, obwodu pasa, ciśnienia tętniczego, a także stężenia w surowicy glukozy, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i HDL oraz trójglicerydów. Wytyczne Belgijskiego Psychiatrycznego Towarzystwa Naukowego w zakresie kontroli stężenia glukozy są bardziej restrykcyjne. Poza oceną glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo zakładają one ponadto wykonanie próby obciążenia glukozą z oceną stężenia glukozy w drugiej godzinie testu.

Niezwykle ważne jest jak najwcześniejsze wykrycie zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Ze względów

bezpieczeństwa zarówno personel medyczny, pacjenci, jak i ich rodziny powinni zwrócić szczególną uwagę na obecność objawów sugerujących ostry początek cukrzycy, do których należą: zwiększone oddawanie moczu, nadmierne pragnienie, utrata masy ciała, nudności, wymioty, odwodnienie, przyspieszone oddychanie, zaburzenia świadomości z możliwością wystąpienia śpiączki.

Dostępne rekomendacje jasno podkreślają, że u chorych obarczonych dużym ryzykiem zachorowania na cukrzycę typu 2 należy wybierać LPP o udowodnionym, stosunkowo najmniejszym ryzyku wywołania zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Wśród polecanych leków o najbardziej korzystnym profilu metabolicznym w tym zakresie wymieniane są: risperidon, amisulpiryd, aripiprazol oraz ziprasidon.

### **3.3. ZALECENIA DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W PRZYPADKU ROZPOZNANIA CUKRZYCY W TRAKCIE TERAPII PRZECIWPSYCHOTYCZNEJ**

W myśl przedstawionych wytycznych w przypadku rozpoznania cukrzycy u pacjentów leczonych klonazepiną należy dążyć do odstawienia leku, a jeśli to niemożliwe wdrożyć odpowiednią terapię hipoglikemizującą. U chorych leczonych olanzapiną rekomenduje się zastąpienie jej innym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, oczywiście z wyjątkiem klopazyny (Duiverman i wsp., 2007).

Rodzaj stosowanej terapii przeciwcukrzycowej powinien zależeć od mechanizmów patogenetycznych, leżących u podstaw obserwowanych zaburzeń.

U chorych z wykładnikami bezwzględnie niedoboru insuliny (hyperglikemia, kwasica metaboliczna, dyselektrolitemia) zaleca się wdrożenie insulinoterapii. Jednocześnie należy mieć świadomość, iż modyfikacja terapii przeciwpsychotycznej może prowadzić do poprawy wydzielania insuliny, co u części chorych pozwoli na wycofanie insuliny.

U chorych z klinicznymi cechami zespołu metabolicznego, w którym u podłoża zaburzeń gospodarki węglowodanowej leży zjawisko insulinooporności oraz hiperinsulinomii, lekiem z wyboru jest metformina. Insulinooporność można ocenić pośrednio, poprzez określenie stężenia insuliny oraz glikemii w surowicy krwi, posługując się wzorem HOMA.

---

**HOMA – IR = glukoza na czczo [mmol/l] x insulina na czczo [μU/ml] / 22,5**

---

Należy jednak podkreślić, iż najlepszą metodą oceny insulinooporności jest metoda euglikemicznej klamry metabolicznej. Ta technika określania insulinooporności jest niestety bardzo pracochłonna i nieprzydatna w szerszej praktyce klinicznej. Stąd określenie wskaźnika HOMA IR jest zdecydowanie prostsze i tańsze w warunkach ambulatoryjnych.

Zdaniem wielu autorytetów dobór optymalnych dawek metforminy u chorych na schizofrenię jest doskonałą metodą przeciwdziałającą zagrażającym im zaburzeniom metabolicznym (Milewicz i wsp., 2009; Nathan i wsp., 2006).

International Diabetes Federation (IFD), American Diabetes Association (ADA) oraz European Association for the Study of Diabetes (EASD) zalecają stosowanie metforminy jako leku pierwszego rzutu u wszystkich osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2, niezależnie od masy ciała. W 2007 r. i 2008 r. ADA w swoich corocznych zaleceniach dodała, że metformina jest jedynym lekiem zalecanym u osób w stanie przedcukrzycowym (z nieprawidłową tolerancją glukozy i nieprawidłową glikemią na czczo). Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (2010) na pierwszym etapie leczenia cukrzycy uwzględniają: modyfikację stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30-45 minut dziennie), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą lub wyjątkowo u osób bez nadwagi z zachowaną funkcją komórek beta – pochodne sulfonilomocznika. Silna pozycja metforminy w obowiązujących zaleceniach spowodowana jest nie tylko jej skutecznością w obniżaniu glikemii, ale również innymi korzystnymi działaniami, takimi jak redukcja powikłań cukrzycy oraz dobra tolerancja. Udowodniono jej działanie kardioprotekcyjne. Metformina hamuje progresję zmian miażdżycowych, zwiększa insulino-wrażliwość, poprawia funkcję śródbłonna, hamuje proces zapalny, zmniejsza nasilenie stresu oksydacyjnego, korzystnie wpływa na parametry gospodarki lipidowej, wykazuje działanie fibrynolityczne, obniża ilość tkanki tłuszczowej trzewnej.

### **3.4. ZALECENIA DOTYCZĄCE LECZENIA PRZECIWPSYCHOTYCZNEGO U CHORYCH Z WCZEŚNIEJ ROZPOZNANĄ CUKRZYCĄ**

Często obserwowanym zjawiskiem u chorych na cukrzycę, u których rozpoznano chorobę psychiczną jest pogorszenie stopnia wyrównania cukrzycy. Prowadzi do tego zarówno pogorszenie współpracy pacjenta z lekarzem diabetologiem, zaniedbywanie

samokontroli, dodatkowy stres oraz niekorzystny profil metaboliczny leków przeciwpsychotycznych. Stąd niezwykle istotne w tym zakresie jest wybór leku o jak najbardziej neutralnym wpływie na zaburzenia gospodarki węglowodanowej. U znacznej części pacjentów konieczna staje się intensyfikacja terapii hipoglikemicznej. Należy dążyć do uzyskania poposiłkowych wartości stężenia glukozy poniżej 180 mg/dL (10 mmol/L). Należy w szczególności sposób zwrócić uwagę na bezpieczeństwo terapii, a zwłaszcza ryzyko hipoglikemii, ponieważ pacjenci zazwyczaj nie reagują odpowiednio na niekorzystne objawy charakterystyczne dla obniżania się stężeń glikemii w surowicy krwi.

Jeżeli leczenie przeciwpsychotyczne nie pogarsza w istotny sposób kontroli glikemii u pacjentów leczonych doustnymi lekami hipoglikemizującymi, terapię tą należy kontynuować. Stwierdzenie otyłości brzusznej stanowi podstawę rozważenia jako leku z wyboru metforminy zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z innymi lekami doustnymi, a także insuliną. W każdym przypadku, przed włączeniem metforminy, należy przeanalizować wszystkie potencjalne przeciwwskazania do jej wdrożenia.

U chorych leczonych insuliną zwykle obserwowany jest wzrost dobowego zapotrzebowania na nią, co wymaga modyfikacji dotychczasowej terapii w oparciu o indywidualnie dostosowany schemat.

## PIŚMIENNICTWO

- Harris E, Barraclough B. Excess mortality of mental disorders. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 11-53.
- Hennekens C, Hennekens A, Hollar D, Casey D. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 150: 1115-1121.
- Filik R, Sipos A, Kehoe P i wsp. The cardiovascular and respiratory health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 298-305.
- Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio P. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psych* 1996; 37: 68-73.
- Bartels D, Davidson M, Gong W. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: reducing the risk. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: 2-15.
- Haffner S, Lehto S, Ronnema T i wsp. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
- Hu F, Stampfer M, Haffner S i wsp. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diab Care* 2002; 25: 1129-1134.
- Suvisaari J, Perälä J, Saarni S i wsp. Type 2 diabetes among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258: 129-36.
- Mir S., Taylor D. Atypical antipsychotics and hyperglycaemia. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 63-73.
- Nowcomer J. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; 19: 1-93.
- Schoen A., De Hert M. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabet Metab* 2007; 33: 169-175.
- Urok A., Goebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry* 2008; 7: 58-62.
- Kessing L, Thomsen A, Mogensen U, Andersen P. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry* 2010; 197: 266-271.
- Meyer J, Pandina G, Bossie C, Turkoz I, Greenspan A. Effect of switching from olanzapine to risperidone on the prevalence of the metabolic syndrome in overweight or obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: analysis of a multicenter, rater-blinded, open-label study. *Clin Ther* 2005; 27: 1930-1941.
- Wang X, Savage R, Borisov A i wsp. Efficacy of risperidone versus olanzapine in patients with schizophrenia previously on chronic conventional therapy: a switch study. *J Psychiatr Res* 2006; 40: 669-676.
- Robinson D, Woerner M, Napolitano B i wsp. Randomized comparison of olanzapine versus risperidone for treatment of first-episode schizophrenia: 4-month outcomes. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 2096-2102.
- American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 596-601.
- Duiverman M, Cohen D, van Oven W, Nieboer P. A patient treated with olanzapine developing diabetes de novo: proposal for hyperglycaemic screening. *J Med* 2007; 65: 346-348.
- Milewicz A, Jędrzejuk D. Czynniki ryzyka chorób układu krążenia u chorych na schizofrenię – rola metforminy. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany materii* 2009; 5: 233-235.
- Nathan D, Buse J, Davidson M i wsp. Professional Practice Committee, American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement for the American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 171-1721.
- Nathan D, Buse J, Davidson M i wsp. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1711-1721.
- Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2010. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna* 2010; 10, suplement A.