

LUCYNA OSTROWSKA

## 4. OTYŁOŚĆ – PRZYCZYNY, SPOSOBY POSTĘPOWANIA – PROBLEM KLINICZNY W PSYCHIATRII

### 4.1. OPIS ZJAWISKA, DEFINICJA

Otyłość jest zjawiskiem biologicznym, towarzyszącym życiu człowieka od najdawniejszych czasów. Świadczą o tym wykopaliska sprzed 30-50 tysięcy lat (zachowane kamienne figurki charakteryzuje wyraźna otyłość). Potocznie uważa się, że bieda i choroby powodują wychudzenie, stąd także zrodziło się przekonanie, że duża masa ciała i widoczny przerost tkanki tłuszczowej są przejawem dobrego stanu zdrowia. Przez wiele lat funkcję tkanki tłuszczowej ograniczano wyłącznie do gromadzenia zapasów energetycznych, regulowania temperatury ciała oraz mechanicznej ochrony przed urazami. Tkanka tłuszczowa trzewna jest nie tylko magazynem energii, ale aktywnym narządem endokrynnym, który wpływa na wiele procesów toczących się w organizmie (Fortuno i wsp., 2003). W jej skład wchodzi adipocyty, podścielisko łącznotkankowe, tkanka nerwowa, naczynia, tworząc łącznie integralny układ reagujący na bodźce nerwowe i hormonalne, i wydzielający wiele czynników o działaniu autokrynnym, parakrynnym i endokrynnym (Kershaw i wsp., 2004). Wśród tych czynników trzeba wymienić: leptynę, cytokiny (interleukina 6 i interleukina 1), adiponektynę, składniki dopełniacza, inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu (PAI-1), białka układu renina-angiotensyna i rezystynę. Odgrywają one istotną rolę w regulacji homeostazy poprzez wpływ na regulację łaknienia i równowagi energetycznej, modulację działania insuliny, metabolizmu glukozy i lipidów, angiogenezy i przebudowy naczyniowej oraz regulację ciśnienia tętniczego i homeostazy (Guerre-Millo, 2004). Tkanka tłuszczowa stanowi także główny obszar metabolizmu hormonów płciowych i glikokortykosteroidów (Kershaw i wsp., 2004).

Otyłość jest poważnym problemem medycznym. Jej częstość występowania rośnie, przyjmując w krajach rozwiniętych rozmiary epidemii. W Polsce (na podstawie badania Pol-MONICA – Warszawa, z 2001 roku) wskaźnik masy ciała BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> stwierdzono u 72% mężczyzn i 60% kobiet w wieku 20-74 lat. Nadwagę rozpoznano u 44% mężczyzn i 31% kobiet, natomiast otyłość odpowiednio u 28% mężczyzn i 29% kobiet. Otyłość brzuszna, ocenianą na podstawie wskaźnika talia-biodro, stwierdzono u 65% mężczyzn z podwyższonym wskaźnikiem BMI oraz u 46% kobiet. Natomiast w pierwszym ogólnopolskim badaniu obejmującym reprezentatywną próbę dorosłych Polaków (zakres wieku 18-94 lat), (badanie NATPOL PLUS – Nadciśnienie Tętnicze w Polsce Plus Zaburzenia Lipidowe i Cukrzyca) wykazano, że co drugi dorosły Polak posiada nadwagę lub jest otyły (Zdrojewski i wsp., 2002). Wskaźnik masy ciała BMI  $> 25$  kg/m<sup>2</sup> stwierdzono u 53% ogółu badanych (u 48% kobiet i 58% mężczyzn). Nadwaga istotnie częściej występowała u mężczyzn (39%) niż u kobiet (29%). Natomiast częstość występowania otyłości u obu płci była jednakowa i wynosiła 19%. Otyłość brzuszna stwierdzana na podstawie obwodu w talii (u kobiet  $> 88$  cm, u mężczyzn  $> 102$  cm) rozpoznano w Polsce u 37% kobiet i 20% mężczyzn.

Analizując dane literaturowe można stwierdzić, że częstość występowania otyłości trzewnej u pacjentów otrzymujących LPP stanowi 40-60% (Strassing i wsp., 2007). Przyrost masy ciała jest jednym z udokumentowanych działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych. Jednakże istnieją duże różnice w nasileniu tego efektu między poszczególnymi preparatami z omawianej grupy. Obserwowano częstą otyłość u kobiet leczonych fenotiazynami (Baptysta i wsp.,

2001), natomiast stosowanie LPIIG może powodować wzrost masy ciała równie często u osób obu płci (Jones o wsp., 2001). W metaanalizie porównującej leki atypowe z haloperidolem stwierdzono, że największy przyrost masy ciała powodowały klozapina, olanzapina i sertindol, natomiast umiarkowany – kwetiapina i risperidon, amisulpryd jedynie niewielki, a aripiprazol i zyprazydon nie wykazywały takiego działania w ogóle (Leucht i wsp., 2009). Część autorów uważa, że zwiększenie masy ciała w przypadku większości LPIIG obserwuje się w pierwszych 4-12 tygodniach leczenia, po których szybkość przyrostu stopniowo maleje, aby ostatecznie osiągnąć plateau. Natomiast w przypadku klozapiny i olanzapiny obserwowano przedłużony wpływ na masę ciała – przyrost podczas terapii olanzapiną stabilizował się dopiero po ok. 4-5 miesiącach leczenia (Wetterling, 2001). Inni autorzy uważają, że do przyrostu masy ciała u osób leczonych fenotiazynami najczęściej dochodzi w ciągu pierwszych 3-4 miesięcy, a u leczonych preparatami depot flufenazyny i flupentiksolu w okresie 1,5 roku (Baptysta, 1999). Baptista i wsp. (2002) w swoich badaniach dowodzą, że średni przyrost masy ciała w ciągu pierwszych kilku miesięcy stosowania leków przeciwpsychotycznych wynosi 2-9 kg i zależy od rodzaju stosowanego leku, ale wielkość dawki dobowej leków wydaje się nieistotna. Natomiast obserwacje długoterminowego podawania LPIGI wykazały, że w wyniku stosowania olanzapiny i kwetiapiny następuje przybór masy ciała w ciągu roku o ponad 10 kg i nie zaobserwowano efektu stabilizacji masy ciała (Casey i wsp., 2004). Rzadziej i mniejszy przyrost masy ciała, głównie u osób z tendencją do tycia przed leczeniem, obserwowano przy leczeniu risperidonom i kwetiapiną (2-3 kg w ciągu roku) (Casey i wsp., 2004; Allison i wsp., 2001). Nieznaczna zmiana masy ciała (ok. 1 kg w ciągu roku leczenia) towarzyszyła leczeniu aripiprazolem i ziprazidonom.

Otyłość występuje u 50% pacjentów leczonych przewlekłe z powodu schizofrenii. Ale częstość występowania otyłości brzusznej u chorych na schizofrenię jest wysoka, nawet jeśli nie przyjmują oni leków przeciwpsychotycznych (Thakore i wsp., 2002). Tak więc wydaje się, że częstsze występowanie otyłości brzusznej u tych pacjentów wynika nie tylko z działań ubocznych LPP, ale jest również skutkiem nieprawidłowych nawyków żywieniowych i braku aktywności fizycznej (Roick i wsp., 2007).

#### 4.2. PRZYCZYNY OTYŁOŚCI

Etiopatogeneza otyłości jest wieloczynnikowa: biorą w niej udział czynniki genetyczne, metaboliczne

i środowiskowe, w tym żywieniowe. Nie ulega wątpliwości, że otyłość mimo dużego zróżnicowania przyczyn i złożonej patogenezy jest zawsze przejawem dodatniego bilansu energetycznego. Według Boucharda (1993) za powstawanie otyłości w 30% odpowiedzialne są czynniki genetyczne, w 60% czynniki środowiskowe, a w 10% czynniki określane jako kulturowe. Hamer i Copeland (1999) uważają, że czynniki genetyczne są najważniejszym (nawet do 70%) czynnikiem determinującym ciężar ciała. Podstawowym czynnikiem środowiskowym, który zmienił się w ostatnich latach, jest aktywność fizyczna. Na skutek postępu technologicznego możliwe stało się znaczące zmniejszenie wydatku energetycznego związanego z codzienną aktywnością fizyczną i pracą zawodową. Równocześnie zwiększył się dostęp do żywności i jej konsumpcja, wzrosła również wartość energetyczna łatwo dostępnych pokarmów. Przyrostowi masy ciała sprzyja też duże spożycie słodkich napojów; choć są to przeważnie produkty o niskiej wartości energetycznej, to spożywanie ich w dużej ilości przyczynia się jeszcze bardziej do nadmiaru spożywanych „kalorii”. Żywność stała się dziś przedmiotem agresywnej i wyrafinowanej reklamy. Niestety najczęściej reklamowane są dania typu *fast food* oraz żywność i napoje, których spożycie powinno być niewielkie (chipsy, słodczyce).

Również zaburzenia nastroju mogą być przyczyną zmian masy ciała. Zaobserwowano, że osoby, u których występuje tendencja do przyrostu masy ciała, podczas każdego kolejnego nawrotu depresji mogą zwiększać swoją wagę (Hoffmann i wsp., 2005). Nieobojętne są również leki, stosowane w terapii tych zaburzeń, sprzyjające przyrostowi masy ciała (Ahmer i wsp., 2008; Menza i wsp., 2004). Obserwuje się to szczególnie u osób z sezonowymi zaburzeniami afektywnymi, w zespole napięcia przedmiesiączkowego i u tych, którzy zaprzestali palenia tytoniu.

Jak już wspomniano, wpływ stosowanych leków przeciwpsychotycznych na występowanie otyłości, zależy od typu leku. Jednak do dzisiaj mechanizmy wpływu neuroleptyków na masę ciała i zawartość tkanki tłuszczowej nie zostały do końca wyjaśnione, przy czym sugeruje się udział różnych typów receptorów będących punktami docelowymi aktywności tych leków ( $H_1$  w odniesieniu do kwetiapiny,  $H_1$  i  $5HT_{2c}$  do olanzapiny i klozapiny,  $5HT_{2c}$  risperidonu i ziprazidonu). Może mieć także znaczenie wpływ neuroprzebieżnictwa na inne receptory ( $5HT_{2A}$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $M_3$ ) oraz neuropeptydy. Wskutek tego dochodzi do zaburzenia poczucia sytości, wzrost łaknienia, zaburzenia podstawowej przemiany materii oraz gorszej odpowiedzi na aktywność fizyczną tych cho-

rych. Postulowane są także następujące mechanizmy działania LPP: stymulacja wydzielania leptyny, wpływ na receptor serotoninowy, blokujący wpływ na receptor histaminowy  $H_1$ , antagonistyczne działanie na receptory dopaminergiczne w podwzgórzu, blokowanie receptorów muskarynowych oraz hamowanie przez błonowego transportu glukozy, co skutkuje insulinoopornością (Ananth i wsp., 2004). Obecnie wiele danych dotyczy receptorów histaminowych  $H_1$ , chociaż mechanizm, w jakim blokada tych receptorów miałaby powodować przyrost masy ciała, pozostaje nieznany (Krocze i wsp., 2003). Pod tym względem lekiem wyróżniającym się spośród pozostałych atypowych neuroleptyków jest amisulpryd, gdyż wiąże się wybiórczo z receptorami dopaminowymi podtypu  $D_2/D_3$  (do których wykazuje duże powinowactwo), a nie wykazuje powinowactwa do receptorów serotoninowych,  $\alpha$ -adrenergicznych, histaminowych  $H_1$  czy cholinergicznych. Bezpośrednich dowodów na brak istotnego wpływu amisulprydu na masę ciała dostarczają badania randomizowane, w których podczas terapii amisulprydem ryzyko wzrostu masy ciała było zbliżone do ryzyka, które obserwuje się u pacjentów przyjmujących placebo (Loo i wsp. 1997; Boyer i wsp., 1995; Danion i wsp., 1999). Również pacjenci otrzymujący risperidon przez 2 miesiące doświadczali istotnie większego przyrostu masy ciała niż leczeni amisulprydem ( $p=0,026$ ) (Peuskens i wsp., 1999). W czasie 6-miesięcznej terapii przyrost masy ciała o co najmniej 7% zaobserwowano u istotnie mniejszego odsetka pacjentów przyjmujących amisulpryd niż w grupie przyjmujących risperidon (18% v. 34%;  $p<0,05$ ) (Sechter i wsp., 2002).

Inny mechanizm działania olanzapiny sprawia, że w analizie dwóch badań klinicznych, porównujących skuteczność kliniczną amisulprydu i olanzapiny stwierdzono znaczną różnicę co do klinicznie istotnego wzrostu masy ciała (definiowanego jako przyrost  $>7\%$ ). Znacznie częściej występował on u pacjentów otrzymujących olanzapinę niż u leczonych amisulprydem, zarówno po 2 miesiącach (25,5% v. 14,3%;  $p<0,001$ ), jak i po 6 miesiącach terapii (35,1% v. 20,6%;  $p<0,001$ ) (Martin i wsp., 2002; Mortimer i wsp., 2004). Również badanie McQuade i wsp. (2004) wykazało, że spośród atypowych leków neuroleptycznych, największy wpływ na przyrost masy ciała ma olanzapina. Wpływ olanzapiny na przyrost masy ciała częściowo wynika z jej profilu receptorowego. Olanzapina wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów muskarynowych  $M_1$ , histaminowych  $H_1$  i serotoninowych  $5-HT_{2C}$  (stwierdzono, że receptory serotoninowe  $5-HT_{2C}$  mogą pośred-

niczyć w regulacji apetytu) (Curzon i wsp., 1997). Niektóre prace wskazują na wzrost stężenia greliny podczas stosowania olanzapiny (Murashita i wsp., 2005). Hormon ten w warunkach fizjologicznych jest odpowiedzialny za wzrost apetytu, działając poprzez neuropeptyd Y. Wskazuje się też na znaczenie greliny dla sprawności funkcji poznawczych, co może wpływać na obserwowaną poprawę stanu psychicznego (Treuer i wsp., 2006). Stężenie neuropeptydu Y (najsilniejszego stymulatora ośrodka sytości) wzrasta wraz ze zwiększeniem się stężenia leptyny. W warunkach fizjologicznych skutkuje to spadkiem łaknienia. Jednak wśród pacjentów otrzymujących niektóre leki neuroleptyczne (np. chlorpromazynę, risperidon) obserwuje się wzrost ilości tkanki tłuszczowej mimo podwyższonego stężenia leptyny (może to wynikać z blokowania przez receptory  $5HT_{2C}$ , które pośredniczą we wpływie leptyny na podwzgórze). Sugeruje to istnienie ośrodkowej leptynooporności. Wraz z greliną, działanie pobudzające pobieranie pokarmu mają oreksyny: neuropeptydy biorące udział m.in. w regulacji homeostazy energetycznej. Aktywność neuronów produkujących oreksyny (obszar boczny podwzgórza) jest pobudzana przez głódzenie, hipoglikemię, ale i towarzyszy leczeniu niektórymi lekami neuroleptycznymi, np. kłozapiną, podczas gdy inne LPP nie mają takiego działania (haloperidol, ziprasidon) (Fidel i wsp., 2002). Ader i wsp. (2005) porównywali wpływ olanzapiny i risperidonu na masę ciała, otyłość, wrażliwość na insulinę i funkcje komórek  $\beta$  trzustki u psów. Wykazali wyraźne różnice działania obydwu leków. Olanzapina powodowała istotny przyrost masy ciała, istotny wzrost magazynowania tkanki tłuszczowej podskórnej i trzewnej, oporność na insulinę w wątrobie oraz upośledzenie kompensacyjnej aktywności komórek  $\beta$  trzustki. Wpływ risperidonu na otyłość nie różnił się od oddziaływania placebo.

Częstość przyrostu masy ciała wśród leczonych określa się odsetkiem osób, u których masa ciała zwiększała się w danym okresie o ponad 7%. Większość badań wskazuje, że jest on najczęstszy u leczonych kłozapiną i olanzapiną (ponad 30%), wynosi ponad 25% u leczonych tiorydazyną lub chlorpromazyną, sięga 15-25% w przypadku risperidonu i kwetiapiny, natomiast najmniejszy jest u leczonych ziprazidone i aripiprazolem (7-10%), nie występuje u leczonych sertindolem (Liebermann, 2004). Inne badania wykazały przyrost masy ciała ponad 7% u 30% chorych leczonych olanzapiną, 16% przyjmujących kwetiapinę, 12% leczonych klasyczną perfenazyną, 14% na risperidonie i tylko u 7% przyjmujących ziprasidon (Liebermann i wsp., 2005).

#### 4.3. PROBLEMY KLINICZNE ZWIĄZANE Z OTYŁOŚCIĄ W PSYCHIATRII

Otyłość trzewna ściśle wiąże się ze spadkiem wrażliwości na insulinę, w wyniku czego dochodzi do hiperinsulinemii, a obniżony obwodowy obrót glukozy (przejawiający się hiperglikemią poposiłkową) powoduje zwiększoną produkcję glukozy w wątrobie (na czczo występuje hiperglikemia). Znaczny deficyt działania insuliny prowadzi do zwiększenia odkładania się tłuszczów (otyłość trzewna), upośledzenie hamowania lipolizy wiąże się z uwalnianiem wolnych kwasów tłuszczowych do krwiobiegu (hipertriglicerydemia), natomiast zwiększenie ketogenezy może prowadzić do kwasicy metabolicznej. Zaburzeniom metabolicznym towarzyszy nadciśnienie, dysfunkcja śródbłonna naczyń, hiperurikemia, mikroalbuminuria, stany zakrzepowe (Canoy i wsp., 2007). Tak więc przyrost masy ciała jest najczęstszym sygnałem wskazującym na niewydolność metaboliczną.

Otyłość wiąże się ze zwiększoną zapadalnością na cukrzycę typu 2, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, choroby układu oddechowego, kostno-stawowego, krążenia i wewnątrzwydzielniczego, na niektóre nowotwory, dnę moczaniową i kamice żółciową. Otyłość często także skutkuje zaburzeniami psychicznymi i emocjonalnymi. Jedną z najczęstszych chorób towarzyszących otyłości jest nadciśnienie tętnicze. Choroba ta rozwija się równolegle z otyłością, a czasem w następstwie innych, związanych z nią zmian patologicznych, takich jak zaburzenia gospodarki lipidowej czy cukrzyca. Wykazano, że do 60. roku życia częstość występowania podwyższonego ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego) zwiększa się wraz ze wzrostem wartości BMI (Brown i wsp., 2000). Badania wykazały, że nawet umiarkowany wzrost BMI zwiększa ryzyko choroby wieńcowej. Przykładowo, na każdy 1% powyżej prawidłowego BMI ryzyko to wzrasta o 3,3% u kobiet i 3,6% u mężczyzn; lub inaczej, każdy dodatkowy kilogram masy ciała u osoby dorosłej zwiększa ryzyko choroby wieńcowej o 5,7% u kobiet i 3,1% u mężczyzn (Anderson i wsp., 2001).

Otyłość (której często towarzyszy oporność na insulinę) zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2, a osoba z BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> ma 20-krotnie większe ryzyko rozwoju cukrzycy niż osoba z BMI mieszczącym się w granicach normy (Mokdad i wsp., 2003). Także każdy wzrost BMI o jedną jednostkę powoduje 25% wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy, której rozpoznanie wiąże się z kolei z istotnym skróceniem oczekiwanej długości życia (średnio o 8 lat w przypadku osób w wieku 55-64 lata i o 4 lata w przypadku osób

w wieku 65-74 lata) oraz licznymi powikłaniami (Regenold i wsp., 2002). Liczne badania kliniczne (w tym CATIE) potwierdzają, że terapia olanzapiną lub klozapiną u ludzi jest związana z większym ryzykiem insulinooporności, hiperglikemią i rozwojem zespołu metabolicznego, a nawet cukrzycy (Liebermann i wsp., 2005; Laimer i wsp., 2005). Już 2-tygodniowe leczenie olanzapiną powoduje 18% spadek insulinooporności i 25% wzrost sekrecji insuliny w odpowiedzi na bodziec hiperglikemiczny (Sowell i wsp., 2002). Ryzyko pojawienia się nowego przypadku cukrzycy szacuje się na 10-36% u leczonych klozapiną przez 5 lat i 6-35% u otrzymujących olanzapinę (Wilson i wsp., 2001).

Obecnie przeważa pogląd, że oddziaływanie atypowych neuroleptyków na gospodarkę węglowodanową i lipidową w znacznym odsetku wynika z wywołanego przez nie zwiększenia masy ciała, a bezpośrednio zwiększanie insulinooporności przez niektóre preparaty działa jedynie addycyjnie. W badaniach epidemiologicznych wykazano, że zwiększenie stopnia otyłości jest czynnikiem nasilającym nieprawidłowości w zakresie gospodarki lipidowej (insulinooporność na poziomie komórkowym wydaje się być czynnikiem inicjującym kaskadę zaburzeń w metabolizmie lipoprotein w przebiegu otyłości) (Jóźwiak i wsp., 2005). Następstwem klinicznym tego zjawiska jest tzw. atrogenna dyslipidemia (hipertriglicerydemia, niskie stężenie cholesterolu HDL, obecność małych gęstych LDL). W badaniu CATIE spośród badanych leków przeciwpsychotycznych (olanzapina, kwetiapina, risperidon, ziprazidon, perfenazyna) jedynie olanzapina powodowała istotny wzrost triglicerydów (średnio o 42,9±8,4 mg/dl) i cholesterolu całkowitego (średnio o 9,7±2,1 mg/dl) (Lieberman i wsp., 2005). Natomiast w randomizowanym badaniu 054 firmy Pfizer (2000) udokumentowano istotną zmianę stężenia triglicerydów po 3 tygodniach, a mianowicie: istotny wzrost, największy po leczeniu olanzapiną (+31%), mniejszy po leczeniu kwetiapiną (+18%) i tiorydazyną (+8%), oraz spadek po leczeniu ziprazidone (-28%) i haloperidolem (-18%). U chorych leczonych risperidone stwierdzono nieznaczny spadek stężenia triglicerydów (-6%). Podobne były zmiany wartości całkowitego cholesterolu (wzrost po olanzapinie i tiorydazynie, spadek po haloperidolu i ziprazidone). Wartość LDL wzrosła po tiorydazynie, obniżyła się natomiast po kwetiapinie i haloperidolu. Wzrost stężenia cholesterolu po olanzapinie, klozapinie, tiorydazynie oraz spadek po haloperidolu, kwetiapinie i ziprazidone obserwowano też w innych badaniach (Lindenmayer i wsp., 2003; Gianfrancesco i wsp., 2003; Sumiyoshi i wsp., 2004). Meyer (2002) oce-

niał stężenie lipidów po rocznej terapii risperidonem i olanzapiną i wykazał istotny wzrost triglicerydów (o 104,8 mg/dl) u leczonych olanzapiną i znacznie mniejszy (o 31,7 mg/dl) po risperidonie. Inne opublikowane wyniki innych badań wskazują na istotny wpływ olanzapiny i kłozapiny na metabolizm lipidów (wzrost stężenia całkowitego cholesterolu i LDL oraz triglicerydów), przy czym risperidon i kwetiapina wywierają znacznie mniejszy wpływ na metabolizm lipidów, natomiast aripiprazol, ziprazidon i sertindol nie wpływają na profil lipidów (Lund i wsp., 2001; Heiskanen i wsp., 2003). Należałoby podkreślić, że pomimo wykazania u osób ze schizofrenią dyslipidemii z podwyższonym stężeniem triglicerydów oraz obniżonym stężeniem cholesterolu frakcji HDL, jedynie 25% z tych osób jest leczonych statynami (Hanssens i wsp., 2007).

Otyłość wpływa na funkcje układu oddechowego. Może też być przyczyną zespołu nocnego bezdechu (definiowanego jako występowanie braku przepływu powietrza przez drogi oddechowe trwające dłużej niż 10 s. i powtarzające się częściej niż 5 razy na godzinę), który dotyczy głównie mężczyzn, ale też i otyłe kobiety. Zespół nocnego bezdechu sprzyja rozwojowi nadciśnienia płucnego, prawokomorowej niewydolności serca, jest też związany ze zwiększoną umieralnością z powodu chorób układu krążenia (Laaban i wsp., 1998). Dodatkowo u chorych leczonych LPP nie można pominąć faktu, jakim jest ogromna częstość przewlekłego nikotynizmu (90% osób ze schizofrenią pali ponad 40 papierosów dziennie). Konsekwencją tego są częstsze choroby układu oddechowego u tych chorych (41,9% v. 9,0% w zdrowej populacji) (Filik i wsp., 2006).

Otyłość trzewna jest uznanym, jednym z głównych kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego. W przeprowadzonym w 2002 r. badaniu NATPOL PLUS, zespół metaboliczny stwierdzono u 20% dorosłych Polaków; u 22% kobiet i 18% mężczyzn (Zdrojewski i wsp., 2004). Według opublikowanych w roku 2005 wyników badania WOBASZ, otyłość brzuszna dotyczyła 28% mężczyzn i 41% kobiet, natomiast zespół metaboliczny występował u 23% Polaków i 20% Polek, a jego częstość wzrastała z wiekiem, przy czym trend ten był wyraźniej zaznaczony u kobiet (Wyrykowski i wsp., 2005). Z badania CATIE wynika, że zespół metaboliczny występuje 2,5-krotnie częściej u kobiet oraz 1,5-krotnie częściej u mężczyzn, leczonych lekami przeciwpsychotycznymi w odniesieniu do zdrowej populacji (McEvoy i wsp., 2005).

To wszystko sprawia, że osoby chore na schizofrenię żyją krócej o około 25% lat w odniesieniu do zdrowej populacji. Według danych literaturowych ocena

oczekiwanej długości życia u kobiet ze schizofrenią (65 lat v. 80 lat u zdrowych) oraz u mężczyzn (57 lat v. 72 lata u zdrowych) wykazuje, że schorzenia somatyczne są tu bardzo ważnym problemem klinicznym (Harris i wsp., 1998)

#### 4.4. SPOSOBY POSTĘPOWANIA Z PACJENTEM OTYŁYM

Otyłość jest wskazaniem do leczenia, niezależnie od współistniejących czynników ryzyka lub chorób towarzyszących (Tsigos i wsp., 2008). Pożądanym celem leczenia jest stopniowa redukcja masy ciała. Za zadowalający efekt odchudzania uważa się ubytek wynoszący 5-10% wyjściowej masy ciała. Już po uzyskaniu takiego efektu można spodziewać się korzyści metabolicznych, wynikających z redukcji tkanki trzewnej (obniżenie stężenia glukozy i insuliny na czczo, poprawa parametrów lipidowych w surowicy, obniżenie ciśnienia u osób z nadciśnieniem tętniczym krwi).

Lekarz powinien poruszać kwestie dotyczące nadmiernej masy ciała w rozmowie z każdą osobą, której ten problem dotyczy (np. stwierdzony przyrost masy ciała w trakcie kolejnej wizyty). Podstawową rolą jest świadomość znaczenia otyłości jako problemu zdrowotnego oraz wystarczająco silna motywacja do leczenia tej choroby. Skuteczność leczenia otyłości zależy od determinacji i postawy chorego wobec konieczności zmiany stylu życia. Wydaje się, że najbardziej skuteczne metody długoterminowego zmniejszenia masy ciała wymagają dobrze zaplanowanego połączenia działań medycznych z psychoterapią i poradnictwem dietetycznym (indywidualizacji diety i aktywności fizycznej). Podstawą większości stosowanych diet jest długoterminowe zmniejszenie spożycia tłuszczów z jednoczesnym zaleceniem zwiększenia spożycia warzyw, owoców, ziaren zbóż, najczęściej w połączeniu z regularnym wysiłkiem fizycznym. Wpływ aktywności fizycznej na redukcję masy ciała jest bezdyskusyjny, jedynie należałoby się zastanowić, jaką strategię zastosować, aby wyekwować zwiększenie aktywności ruchowej przez przynajmniej 30 min. dziennie (choć przez 5 dni w tygodniu lub 150 min./tygodniowo). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi, w redukcji masy ciała niezbędna jest modyfikacja zachowań behawioralnych związanych z żywieniem. W tym celu niezbędna jest m.in. samokontrola i monitorowanie spożytych posiłków w dzienniczku żywieniowym, kontrola procesu jedzenia, bodźców stymulujących pobieranie pokarmu, zastosowanie technik relaksacyjnych. Leczenie

otyłości, tak jak każdej choroby przewlekłej trwa całe życie, a gdy się zaprzestanie choroba powraca. Dlatego wymaga to zaangażowania zarówno pacjenta jak i lekarza. Należało by pamiętać, że zawsze zapobieganie chorobie jest łatwiejsze i tańsze, niż jej późniejsze leczenie. Kiedy zatem do gabinetu wejdzie osoba, która przytyła od ostatniej wizyty 5-10% masy wyjściowej (masa ciała przed włączeniem leku przeciwpsychotycznego) należy zastanowić się nad zmianą leku, a jeśli jest to niemożliwe – ocenić zagrożenia ze strony czynników ryzyka układu sercowo-naczyniowego (w tym cukrzycy typu 2, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego). Znalazło to potwierdzenie w zaleceniach z 2004 roku Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego wraz z Amerykańskim Towarzystwem Psychiatrycznym, które opublikowały wspólne stanowisko dotyczące monitorowania terapii SGA. W przypadku osób, u których doszło do przyrostu masy ciała większego niż 5% wartości wyjściowej, istotnego wzrostu poziomu glukozy na czczo lub zmian w profilu lipidowym, zdaniem ekspertów, należy rozważyć zmianę leku na inny, niewywołujący zaburzeń metabolicznych, i podjęcie działań zmierzających do minimalizacji zaistniałych nieprawidłowości.

Należy zachować szczególną czujność w leczeniu chorych z rodzinnym obciążeniem schorzeniami naczyniowymi i metabolicznymi, jeśli istnieją u nich czynniki usposabiające do rozwoju cukrzycy, takie jak otyłość, nieprawidłowy profil lipidowy, nadciśnienie, hiperglikemia – rozważyć pod tym kątem zastosowanie odpowiedniego leku przeciwpsychotycznego.

#### 4.5. PODSUMOWANIE

Redukcja masy ciała uwrażliwia tkanki na działanie insuliny (Pi-Sunyer, 2002), co jest szczególnie korzystne w zapobieganiu i leczeniu zespołu metabolicznego oraz cukrzycy. Obok innych korzyści, redukcja masy ciała poprawia także funkcjonowanie układu oddechowego (Carlson i wsp., 1994). Wydaje się, że z tych powodów warto zachęcić pacjenta do redukcji masy ciała, prowadzenia zdrowego stylu życia, wielu bowiem chorych odżywia się nieprawidłowo, pali papierosy, nie uprawia sportu.

Na każdej wizycie należy ocenić masę ciała pacjenta (zważyć go), określić wartość jego BMI, oraz zmierzyć obwód pasa (centymetrem krawieckim). Jeżeli pacjent zwiększa te parametry, należy przeprowadzić edukację chorego i jego bliskich na temat czynników

ryzyka, w tym działań niepożądanych leków, promować zdrowy tryb życia.

Za pierwszoplanowe działanie należy uważać zwiększenie aktywności fizycznej pacjenta – do 30 min. intensywnego spaceru codziennie. Powinno się zalecić dietę niskokaloryczną (indywidualnie dobraną, początkowo z deficytem 600 kcal/dobę), z obniżoną poniżej 30% zawartością tłuszczu (głównie z niską zawartością kwasów tłuszczowych nasyconych i kwasów trans) oraz łatwo przyswajalnych węglowodanów (o wysokim indeksie glikemicznym, zmiana na produkty o niskim IG), a zwiększonym udziale białka w diecie. Ponadto dieta powinna zawierać około 27-40 g błonnika, co ma istotny wpływ na motorykę przewodu pokarmowego (stosowane LPP wywołują skłonność do zaparc) (Gray i wsp., 1989).

Zastosowanie odpowiedniego leku przeciwpsychotycznego (jeśli to możliwe obojętnego metabolicznie) ma bardzo duże znaczenie, ponieważ kuracja nim jest wieloletnia, a niezależnie od tego wraz z wiekiem zwiększa się ryzyko chorób układu krążenia.

Chorym z dużym ryzykiem nie należy zalecać leków stymulujących zaburzenia metaboliczne. W toku leczenia winno się monitorować parametry somatyczne i laboratoryjne (ciśnienie, masa ciała, BMI, obwód pasa, lipidogram, glikemia). Znaczny wzrost masy ciała lub istotne pogorszenie się parametrów biochemicznych są przesłanką do zmiany stosowanego LPP (według standardów amerykańskich wystąpienie w toku leczenia przyrostu masy ciała o  $\geq 5\%$ , hiperglikemii, hiperlipidemii, cukrzycy są wskazaniem do zmiany leku. Nie dotyczy to jednak klozapiny stosowanej w schizofrenii lekoopornej. U tych chorych niezbędne jest jednak rygorystyczne monitorowanie leczenia, a często równoczesne stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych lub/i insuliny).

W przypadku rozpoznania nadciśnienia tętniczego powinno się włączyć inhibitory konwertazy angiotensyny, zastosować dietę z obniżoną zawartością soli kuchennej oraz zwiększyć aktywność fizyczną.

W razie stwierdzenia zaburzeń gospodarki lipidowej należy zastosować dietę o kontrolowanej zawartości tłuszczów nasyconych, zwiększyć aktywność fizyczną oraz zalecić statyny.

W świetle konsensusu Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (2008) oraz Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (2008) lekiem pierwszego rzutu w ramach prewencji i terapii zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz lipidowej jest metformina, której dawki powinny być dobrane stosownie do stanu klinicznego pacjenta.

## PIŚMIENNICTWO

- Fortuno A, Rodriguez A, Gomez-Ambrosi J. et al. Adipose tissue as an endocrine organ: role of leptin and adiponectin in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *J Physiol Biochem* 2003; 59 (1): 51-60.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 2548-2556.
- Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab* 2004; 30: 13-19.
- Program POL-MONICA BIS – Warszawa. Stan zdrowia ludności Warszawy w roku 2001. Część 1. Podstawowe wyniki badania przekrojowego. Biblioteka Kardiologiczna, Warszawa, 2002.
- Zdrojewski T, Babińska Z, Bandosz P i wsp. Związek nadwagi i otyłości z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego w badaniach reprezentatywnych grup dorosłych Polaków w 1997 i 2002 roku (NATPOL II, NATPOL III). *Med Metab* 2002; 4: 32-37.
- Strassing M., Mielwald J., Keshavan M. et al. Weight gain in newly diagnosed first-episode psychosis patients and health comparison: one-year analysis. *Schizophr Res* 2007; 93: 90-98.
- Baptista T., Lacruz A., Angeles F et al. Endocrine and metabolic profile in the obesity associated to typical antipsychotic drug-administration. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 223-231.
- Jones B., Rason BE, Walker DJ, et al. Weight change and atypical antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (supl. 2): 41-44.
- Leucht S., Corves C., Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 31-41.
- Wetterling T. Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review. *Drug Saf* 2001; 24: 59-73.
- Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100: 3-16.
- Baptista T., Kin N.M.K.N.Y., Beaulieu S., et al. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 205-219.
- Casey DE., Haupt DW., Newcomer JW., et al. Antipsychotic-induced weight gain metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (supl. 7): 4-18.
- Allison DB., Casey DE. Antipsychotic induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (supl. 7): 22-31.
- Thakore JH, Mann JN, Vlahos I et al. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 (1): 137-141.
- Roick C, Fritz-Wieacker A, Matschinger H et al. Health habits of patients with schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007; 42 (4): 268-276.
- Bouchard C, Despres J, Mauriege P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *End Rev* 1993; 14: 72-93.
- Hamer D, Copeland P. *Glód – waga ciała i nawyki żywieniowe*. W: Geny a charakter. Wydawnictwo CIS, Warszawa, 1999.
- Hoffmann VP, Ahl J, Meyers A, Schuh L et al. Wellness intervention for patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66 (12): 1576-1579.
- Ahmer S, Khan RA, Iqbal SP. Association between antipsychotics and weight gain among psychiatric outpatients in Pakistan: a retrospective cohort study. *Ann Gen Psychiatry* 2008; 7: 12-19.
- Menza M, Vreeland B, Minsky S et al. Managing atypical antipsychotic-associated weight gain: 12-month data on a multimodal weight control program. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (4): 471-477.
- Ananth J, Venkatesh R, Burgoyne K. et al. Atypical antipsychotic induced weight gain: pathophysiology and management. *Ann Clin Psychiatry* 2004; 16: 75-85.
- Kroeze W, Hufeisen S, Popadak B et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 519-526.
- Loo H, Poirier-Littre M, Theron M et al. : Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 18-22.
- Boyer P, Lecrubier Y, Puech A et al. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 68-72.
- Danion J, Rein W, Fleurot O et al. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. Amisulpride Study Group *Am J Psychiatry* 1999; 156: 610-616.
- Peuskens J, Bech P, Möller H et al. Amisulpride vs. risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. Amisulpride study group. *Psychiatry Res* 1999; 88: 107-117.
- Sechter D, Peuskens J, Fleurot O et al. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double-blind study. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 1071-1081.
- Martin S, Ljo H, Peuskens J et al. A double-blind, randomised comparative trial of amisulpride versus olanzapine in the treatment of schizophrenia; short-term results at two months. *Cur Med Res Opin* 2002; 18: 355-362.
- Mortimer A, Martin S, Loo H et al. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia. *Int. Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 63-69.
- McQuade R, Stock E, Marcus R et al. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomised, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (supl. 18): 47-56.
- Curzon G, Gibson E, Oluyomi A. Appetite suppression by commonly used drugs depends on 5-HT receptors but not on 5-HT availability. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 21-25.
- Murashita M, Kusumi I, Inoue T et al. Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 106-110.
- Treuer T, Karagianis J. Is Hunger a driver of the cognitive development? *Neuropsychopharmacol* 2006; 31: 2326-2327.
- Fadel J, Bubser M, Deutch AY. Differential activation of orexin neurons by antipsychotic drugs associated with weight gain. *J Neurosci* 2002; 22: 6742-6746.
- Ader M, Kim SP, Catalano KJ et al. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease a placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs. *Diabet* 2005; 54: 862-871.
- Lieberman JA. Metabolic changes associated with antipsychotic Use. *J Clin Psychiatry* 2004; 6 (supl. 2): 8-13.
- Lieberman J, Stroup S, McEvoy J et al. (for the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators): Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353 (12): 1209-1223.
- Canoy D, Boekholdt SM, Wareham N et al. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the european Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study. *Circulation* 2007; 116 (25): 2933-2943.
- Brown CD, Higgins M, Donato KA et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and lipidemia. *Obes Res* 2000; 8: 605-619.
- Anderson J, Konz E. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res* 2001; 9: 3265-3345.

42. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA* 2003; 289: 76-79.
43. Regenold W, Thapar R, Marano C et al. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord* 2002; 70: 19-26.
44. Laimer M, Ebenbichler CF, Kranebitter M et al. Olanzapine-induced hyperglycemia: role of humoral insulin resistance-inducing factors. *J Clin Psychiatry* 2005; 25: 183-184.
45. Sowell M, Mukhopadhyay N, Cavazzoni P et al. Hyperglycemic clamp assessment of insulin secretory responses in normal subjects treated with olanzapine, risperidone, or placebo. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2918-2923.
46. Henderson D, Cagliero E, Gray C et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain and lipid abnormalities: A five year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 975-987.
47. Wilson D, Hammond C, D Souza L et al. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 2001; 49: 290.
48. Józwiak J, Mastej M, Lukas W i wsp. Lipidogram 2003 – Ocena i porównanie parametrów pełnego lipidogramu i wskaźnika masy ciała BMI w zależności od płci i wieku w populacji pacjentów Polski południowej i zachodniej. Część II: częstość występowania zaburzeń lipidowych w zależności od płci i BMI. *Prob Med Rodz* 2005; 7: 33-39.
49. FDA Psychopharmacological Drugs Advisory Committee. Briefing Document for Zeldox Capsules (ziprasidone Hcl), July 19, 2000; Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3619b1a.pdf>.
50. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J et al. : Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 290-296.
51. Gianfrancesco F, White R, Wang Rh et al. Antipsychotic-induced type 2 diabetes: evidence from a large health plan database. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 328-335.
52. Sumiyoshi T, Roy A, Anil AE et al. A comparison of incidence of diabetes mellitus between atypical antipsychotic drugs. A survey of clozapine, risperidone, olanzapine, and quetiapine. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24, 3: 345-348.
53. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 425-433.
54. Lund BC, Perry PJ, Brooks JM et al. Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension: a claims-based approach. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 1172-1176.
55. Heiskanen T, Niskanen L, Lytikainen R et al. : Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 575-579.
56. Hanssens L, De Hert M, Kalnicka D et al. Pharmacological treatment of severe dyslipidemia in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 43-49.
57. Laaban JP, Cassuto D, Orvoen-Frija A. et al. Cardiorespiratory consequences of sleep apnoea syndrome in patients with massive obesity. *Eur Respir J* 1998; 11: 20-27.
58. Filik R, Sipos A, Kehoe PG et al. The cardiovascular and respiratory health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 298-305.
59. Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P i wsp. Rozpowszczenie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiol Pol* 2004; 61 (supl. 4): 1-26.
60. Wyrzykowski B, Zdrojewski T, Sygnowska E i wsp. Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol Pol* 2005; 63 (supl. 4): 1-4.
61. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005; 80: 19-32.
62. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 11-53.
63. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A. Management of Obesity in Adults: European Clinical Practice Guidelines. *Obesity Facts* 2008; 1: 106-116.
64. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists et al.: Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 596-601.
65. Pi-Sunyer FX. The role of Weight Loss in Improving Metabolic Outcomes. *Clinical Update Medscape* 2002; 3: 1-15.
66. Carlson JT, Hedner JA, Ejjnell H, Peterson LE. High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 72-77.
67. Gray GE, Gray LK. Nutritional aspects of psychiatric disorders. *J Am Diet Assoc* 1989; 89: 1492-1498.
68. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2008. *Diabet Prakt* 2008; 9 (supl. A).
69. Milewicz A, Sieradzki J, Skalba P et al. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego dotyczące miejsca metforminy w praktyce lekarskiej w świetle uzgodnień europejskich i amerykańskich towarzystw naukowych. *Endokrynol Pol* 2008; 59 (2): 174-179.