

Adipokines and metabolic consequences of atypical antipsychotic drugs in children and adolescents

Adipocytokiny a powikłania metaboliczne po stosowaniu neuroleptyków atypowych u dzieci i młodzieży

Marta Tyszkiewicz-Nwafor¹, Małgorzata Golec², Lidia Matuszak-Wojciechowska¹, Agnieszka Jarzabek-Cudo³, Agnieszka Słopeń¹, Filip Rybakowski⁴



Received 20.11.2017
Accepted 2.02.2018

AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
- 2 Studenckie Koło Naukowe Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
- 3 Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
- 4 Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

KEYWORDS

- adipokines
- atypical antipsychotics
- metabolic consequences

SŁOWA KLUCZOWE

- adipocytokiny
- neuroleptyki atypowe
- powikłania metaboliczne

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Marta Tyszkiewicz-Nwafor
Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Poland
email: malamt@gmail.com

ABSTRACT

Objectives. Atypical antipsychotics (AA) are frequently used in the pediatric population which is more predisposed to developing a metabolic disorder. It is suggested that some of the hormones produced in adipose tissue may be involved in the pathogenesis of these problems. The aim of the study was to assess the prevalence of metabolic consequences in the pediatric population treated with AAs and their association with levels of selected adipokines.

Material and methods. 27 patients hospitalized in the child and adolescent psychiatric ward (patient group – PG) and 33 healthy individuals (control group – CG) were enrolled in the study. Before pharmacotherapy and prior to being discharged from the hospital anthropometric measurements were taken and laboratory tests carried out. The serum levels of selected adipokines were measured in PG.

Results. After 6.92 ± 3.62 weeks of treatment with AA there was a statistically significant increase of body weight and Body Mass Index (BMI) in PG ($p = 0.013$), whereas the level of leptin receptors decreased ($p = 0.039$). Statistical significant positive correlations were observed between the level of leptin before the treatment and BMI ($R = 0.634$; $p = 0.049$) and the level of triglycerides (TG) ($R = 0.722$; $p = 0.012$) during the treatment. There was also a positive correlation between the level of leptin receptors prior the treatment and high-density lipoprotein (HDL) ($R = 0.681$; $p = 0.043$) during the treatment.

Conclusions. The increased body weight and BMI in pediatric population may occur after a few weeks of treatment with AA. It may be associated with changes in the levels of some adipokines. Furthermore, high initial level of leptin may be connected with changes in BMI and TG while initial level of leptin receptors can be associated with HDL.

STRESZCZENIE

Cel pracy. Neuroleptyki atypowe (NA) są powszechnie stosowane w populacji pacjentów dziecięco-młodzieżowych, która jest bardziej predysponowana do wystąpienia zaburzeń metabolicznych. Sugeruje się, że niektóre spośród hormonów produkowanych w tkance tłuszczowej mogą brać udział w ich powstawaniu. W związku z tym celem badania była ocena występowania powikłań metabolicznych wśród pacjentów dziecięco-młodzieżowych po raz pierwszy leczonych NA oraz ich związku z zmianami poziomów wybranych adipocytokin.

Materiał i metody. Do badania włączono 60 osób – 27 chorych hospitalizowanych w oddziale psychiatrii dzieci i młodzieży (GB) oraz 33 zdrowe osoby (GK). Po włączeniu do badania chorym przed rozpoczęciem farmakoterapii (GB1) i tuż przed zakończeniem hospitalizacji

(GB2) wykonano podstawowe pomiary antropometryczne, badania laboratoryjne oraz oznaczono w surowicy poziom leptyny, receptorów dla leptyny, adiponektyny i rezystyny.

Wyniki. Już po $6,92 \pm 3,62$ tygodniach stosowania NA w GB istotnie statystycznie ($p = 0,013$) wzrosła masa ciała oraz BMI, a zmalał poziom receptorów dla leptyny ($p = 0,039$). Uzyskano istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy stężeniem leptyny badanym przed rozpoczęciem leczenia (GB1) a BMI ($R = 0,634$; $p = 0,049$) oraz poziomem trójglicerydów (TG) ($R = 0,722$; $p = 0,012$) mierzonymi w trakcie leczenia (GB2), jak również dodatnią korelację pomiędzy poziomem receptorów dla leptyny przed rozpoczęciem leczenia (GB1) a poziomem lipoprotein o dużej ciężkości (HDL) ($R = 0,681$; $p = 0,043$) mierzonym w trakcie leczenia (GB2).

Wnioski. Wzrost masy ciała i BMI w populacji dziecięco-młodzieżowej może nastąpić już po kilku tygodniach leczenia NA. Mogą towarzyszyć temu zmiany w poziomach niektórych spośród adipocytokin biorących udział w wielu ważnych życiowych procesach. Co więcej, wysoki wyjściowy poziom leptyny może mieć związek ze zmianami BMI i TG a receptorów leptyny z HDL mierzonymi w trakcie leczenia.

Objective

Antipsychotics used to be defined as major tranquilizers due to their sedating and anxiolytic effect while in fact their main function is to reduce psychotic symptoms and their primary use is linked to the disorders involving these symptoms. However, at the end of the 1990s atypical antipsychotics (AA) began to be used to enhance the efficacy of combating negative symptoms as well as for improvement of cognitive functions and for their less frequent adverse effects when compared to typical antipsychotics (TA). Since their introduction, a growing trend has been observed in the use of atypical antipsychotic. The American study of 2012 by Olfson *et al.* evaluated prescribing antipsychotics in 1993–1998 vs. 2005–2009 and observed the 7-fold increase among children, almost 5-fold among teenagers and 2-fold among adults (Olfson *et al.* 2012). Various European studies yielded similar results: in France among people under 25 years old an increase was observed from 2.7 in 2006 to 3.4 in 2014 (Verdoux *et al.* 2015) and among German patients under 19 from 1 in 2005 to 2.3 in 2013 (Bachmann *et al.* 2014). Also in the Netherlands a growing trend has been observed from 3.0 to 6.8 in 1997–2009 and the length of using the drug in the pediatric and adolescent population doubled (Kalverdijk *et al.* 2008).

Among children and adolescents atypical antipsychotic are mainly used to treat schizophrenia, mood

disorders, autism spectrum disorders, intellectual disability, tics in the Tourette syndrome or eating disorders (Masi *et al.* 2003, Masi *et al.* 2013, Pisano *et al.* 2014, Olfson *et al.* 2015) often in combination with other psychotropic drugs (Kreider *et al.* 2014). According to the Product Specifications of the drugs registered for use in Poland, only a few of AAs can be used in the pediatric population, i.e. risperidone from 5 years of age in the short-term treatment of persistent aggression in children with intellectual disability, ziprasidone from 10 years of age in mixed states of bipolar disorder, aripiprazole from 13 years of age in episodes of mania in BD, amisulpride and aripiprazole from 15 years of age in the treatment of schizophrenia, and clozapine from 16 years of age in the treatment of drug-resistant schizophrenia. American guidelines provided by the Food and Drug Administration are much broader and include younger age groups: aripiprazole, olanzapine, paliperidone, quetiapine and risperidone are registered for the treatment of schizophrenia in children aged 13 and older; aripiprazole, olanzapine, quetiapine and risperidone are allowed in the treatment of BD for children as young as 10. Aripiprazole can be also used for the treatment of arousal and irritability in the autism spectrum disorders from 6 years of age and risperidone from 5 years of age. Atypical antipsychotic are prescribed as registered but also for also otherwise (Carton *et al.* 2015). It is estimated that 90% of pediatric and adolescent patients may be treated with AAs outside

of their registered use, mostly for behavioural, hyperkinetic disorders, the spectrum of autism or intellectual disability (Baeza *et al.* 2014). According to Bachmann *et al.* risperidone, olanzapine and quetiapine are most commonly used in this way (Bachman *et al.* 2014).

Although atypical antipsychotic are considered to be safer than typical antipsychotic, the most frequent adverse effects in the treatment of pediatric and adolescent patients are of metabolic, cardiological and neurological nature (James 2010). Vitiello *et al.* compared the occurrence of adverse effects in the population of pediatric patients with adult population. Data collected in this study indicated a higher risk of occurrence and severity of adverse effects among younger patients, and the lower the age, the less safe the treatment (Vitiello *et al.* 2009). For example, it is well known that the pediatric and adolescent patients are much more prone to weight gain (Martínez-Ortega *et al.* 2013). Moreover, the mechanism of the occurrence of metabolic adverse effects in relation to the use of atypical antipsychotic is not fully known. It has been reported that AAs cause an increase in appetite, lower use of energy and slowed down metabolism or all these processes concurrently (Cuerda *et al.* 2014). Also research results indicate an existence of genetic predispositions to metabolic adverse effects (Shams and Müller 2014). Polymorphisms of the melanocortin receptor, serotonin, leptin, neuropeptide Y or cannabinoid genes are mostly thought to be involved. It is also known that AAs act on some of the histaminergic, serotonergic or adrenergic receptors and, as part of this mechanism, they can induce metabolic changes (Baptista 1999).

In recent years, researchers studied the probable significance of the influence of AAs on adipose tissue being the largest endocrine gland of the body, and also on the secretion and activity of adipokines produced by it (Ballon *et al.* 2014). These are the protein hormones secreted by adipose tissue, of which leptin was first discovered in 1994. Adipokines act autocrinally, paracrinally and endocrinally. So far, over six hundred different substances belonging to this group of compounds have been identified, which indicates a growing interest in these biomolecules, resulting from a significant influence of adipokines on the regulation of many physiological processes such as hunger and satiety, distribution and differentiation of adipose tissue, insulin sensitivity and insulin resistance, autoimmune, inflammatory and immune processes as well as blood pressure and homeostasis (Beumer *et al.* 2012, Hanssens *et al.* 2008, Jin *et al.* 2008, Perez-Iglesias *et al.* 2008, Potvin *et al.* 2015).

Some of the best-studied adipocytes include leptin, adiponectin and resistin. Their impaired production and secretion has been noted in obese people. It is postulated that they may be important in the development of metabolic diseases accompanying obesity, so the understanding of their share in these processes has further clinical, pharmacological and predictive implications.

Leptin has many different functions but, above all, it is responsible for central and peripheral regulation of appetite and for the maintenance of energy homeostasis in the system. In muscular cells, it stimulates lipolysis of intracellular triglycerides (TG), while in the liver and pancreatic islets it inhibits lipogenesis. Within the pancreas, acting through receptors located in the beta cells of the Langerhans islands, it reduces the production of insulin. Leptin also has an effect on the development of insulin resistance through increased gluconeogenesis and inhibition of glycogenolysis in the liver. Its serum level depends on the amount of adipose tissue and is directly proportional to it. The amount of leptin in blood serum in women is 2–3 times higher than in men, which is related to the differences in the distribution of fat depending on the sex, as well as sex hormones. Estrogens stimulate leptin synthesis while androgens inhibit it.

The concentration of leptin is dependent not only on the mass of adipose tissue but also on the amount of pro-inflammatory substances in the body (Kopff *et al.* 2006). According to the latest research, a soluble OB-Re leptin receptor, its activity and the expression of its gene is most influential in the regulation of leptin concentration (Mazur *et al.* 2010).

Adiponectin, in turn, increases insulin sensitivity in tissues, also by increasing the oxidation of TG and free fatty acids (FFA) and inhibiting hepatic gluconeogenesis, as well as affecting the insulin receptor. It also lowers the hepatic production of apolipoprotein B, the main low-density protein of lipoprotein of atherogenic activity, and increases the hepatic production of apolipoprotein A-1 – the protein part of lipoproteins, especially high-density lipoproteins (Pańkowska *et al.* 2005). There is an inverse relationship between the amount of adipose tissue, BMI, insulin and the LDL cholesterol fraction, and the circulating adiponectin levels. A positive correlation occurs between the HDL cholesterol fraction and the amount of adiponectin. It also has anti-inflammatory, anti-atherosclerotic properties and a beneficial effect on the lipid profile, also modulating insulin sensitivity.

The plasma concentration of resistin, proportional to BMI, obesity and the degree of insulin resistance, is higher in women than in men. It increases as a result of cytokines such as IL1, IL6 and TNF and decreases during fasting and after administration of the hypoglycemic drug – glitazone. The effect of resistin on the body is the increase in insulin resistance, hyperglycemic, proinflammatory, atherogenic activity, inhibition of adipocyte differentiation and maturation. It also has an antagonizing effect on insulin. In studies on animal models, attention focuses on the participation of resistin in the stimulation of gluconeogenesis, glycogenolysis, changes in the expression of the GLUT 4 transporter, which consequently leads to a reduction in the utilization of glucose in skeletal muscles and the development of insulin resistance (Stappan *et al.* 2002).

In connection with the above, the aim of the present study was to assess the occurrence of metabolic complications among children and adolescents treated with one of the AAs for the first time, and their potential relationship with the changes in the levels of selected adipokines. Leptin, adiponectin and resistin were selected for the study because, according to various other reports, they have a significant impact on changes in body weight and are implied in metabolic disorders and the dynamics of inflammatory processes.

Method

The study involved 60 people, including 27 patients (8 boys and 19 girls) hospitalized in the psychiatric ward for children and adolescents, and 33 healthy girls recruited from the high schools and gymnasiums in the Wielkopolska region as a control group.

The inclusion criteria were: age 12–19 years, diagnosis of mental disorder in accordance with ICD-10 and DSM-IV, the use of an AA for the first time in the patient's life, giving written, informed consent of the respondent and a legal guardian for participation in research, including consent for the treatment with one of the selected AAs, also outside of its registered use, absence of somatic disease as confirmed in the interview, pediatric examination and basic laboratory tests. Among the exclusion criteria was the diagnosis of anorexia nervosa and withdrawal of the written, informed consent for the participation in the study, also for the treatment with one of the selected AAs inclusive of its off-registered use.

After qualifying for the study, two basic anthropometric measurements were taken in the morning i.e. body mass and height to calculate BMI. These were taken twice before starting pharmacotherapy (PG1) and immediately before the end of hospitalization (PG2).

Moreover, basic laboratory tests were carried out in the hospital labs, including FBE, ESR, alanine and aspartic aminotransferase, creatinine, urea, total bilirubin and lipid metabolism parameters - total cholesterol, low density lipoprotein (LDL), lipoprotein high density (HDL), triglycerides (TG) and blood glucose. Also 15 ml of blood was collected from each patient, which was centrifuged and the serum was frozen at a temperature of -60°C until the appropriate number of tubes were collected to determine serum levels of leptin and leptin receptors adiponectin and resistin. DRP300 Human Adiponectin/Acrp 30 Quantikine ELISA Kit, DRSN00 Human Resistin Quantikine ELISA Kit, DLP00 Human Leptin Quantikine ELISA Kit and DOBR00 Human Leptin sR Quantikine ELISA Kit were used. Moreover, these procedures were repeated once in CG.

The results were calculated using IBM SPSS Statistic vs. 21. The Kolmogorov-Smirnov test was used to check the compliance of the distribution with the normal

distribution. For quantitative variables whose distribution was close to normal, the student's t-test was used for the related (PG1 vs. PG2) or unrelated (PG vs. CG) variables. The Mann-Whitney test was used for the remaining variables as was the Wilcoxon signed rank test. The correlations were analyzed using the Pearson's correlation test.

The study obtained the permission of the Bioethical Commission at the Karol Marcinkowski Medical University in Poznan. It was entirely financed by the National Science Center N N402 468 240.

Results

We took all measurements in the patient group (PG) twice, before the beginning of pharmacotherapy (PG1) and immediately before the end of hospitalization (PG2). The average time of treatment with an atypical antipsychotic was 6.92 ± 3.63 weeks. 42.3% of our patients were treated for psychotic disorders, 26.9% for mood disorders, 15.4% for autism spectrum disorders and 15.4% for adaptive, behavioral and emotional disorders. 30.8% of patients were treated with aripiprazole, 23.1% with risperidone, 15.4% quetiapine, 30.8% with olanzapine. The range of doses used was respectively 5–22.5 mg, 1–3 mg; 25–400 mg and 5–20 mg.

The mean age in PG was 16.5 ± 1.53 years, and in the control group (CG) 15.53 ± 1.54 years ($p = 0.018$). The patients' height was respectively PG -1.71 ± 0.10 m vs. CG -1.65 ± 0.05 m ($p = 0.035$). The body mass and BMI after the use of AA increased statistically significantly ($p = 0.013$) and were 65.97 ± 19.40 kg at PG1 and 69.50 ± 21.08 kg at PG2, and 22.86 ± 5.71 kg/m², respectively, at PG1 vs. 24.18 ± 6.80 kg/m² at PG2.

In PG there was a tendency towards an increase in the level of total cholesterol, LDL, TG, glucose and the decrease in HDL, but none of these differences was statistically significant ($p > 0.05$).

During the treatment with an AA the level of leptin receptors decreased statistically significantly ($p = 0.039$) and at PG1 it was 19.39 ± 7.62 ng/ml and at PG2 it was 16.19 ± 4.40 ng/ml. In PG there was a tendency towards an increased level of leptin but it did not reach the level of statistical significance. Changes in adiponectin and resistin levels in PG were statistically insignificant.

A statistically significant positive correlation was observed between the leptin concentration tested before the treatment (PG1) and BMI ($R = 0.634$, $p = 0.049$) as well as the TG level ($R = 0.722$, $p = 0.012$) measured during treatment (PG2). A statistically significant positive correlation obtained between the level of leptin receptors before treatment (PG1) and HDL levels ($R = 0.681$, $p = 0.043$) studied after the treatment (PG2). No statistically significant correlations were found in PG for adiponectin or resistin.

Table 1 Body weight, Body Mass Index (BMI), total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL) and glucose in the control group (CG) and study group (PG) before pharmacotherapy with atypical neuroleptics (PG1) and 6.92 ± 3.63 weeks after drug use (PG2)

	CG	PG1	PG2
Body mass (kg)	53.82 ± 10.77	65.97 ± 19.40	69.50 ± 21.08
BMI (kg/m ²)	19.82 ± 3.69	22.86 ± 5.71	24.18 ± 6.80
Cholesterol (mg/dl)	165.23 ± 34.57	163.24 ± 12.91	171.02 ± 31.54
HDL (mg/dl)	62.46 ± 12.86	65.42 ± 16.13	61.74 ± 18.28
LDL (mg/dl)	-----	80.55 ± 15.80	82.48 ± 19.78
TG (mg/dl)	65.62 ± 22.98	84.39 ± 37.74	115.80 ± 72.36
Glucose (mg/dl)	77.38 ± 7.35	92.36 ± 16.01	94.93 ± 13.12

Table 2 Serum levels of adipokines in the control group (CG) and study group (PG) before pharmacotherapy with atypical antipsychotics (PG1) and 6.92 ± 3.63 weeks after the drug use (PG2)

	GK	PG1	PG2
Leptin (pg/ml)	13.82 ± 10.83	20.90 ± 24.02	31.55 ± 33.92
Leptin receptors (ng/ml)	24.10 ± 5.77	19.39 ± 7.62	16.19 ± 4.40
Adiponectin (ng/ml)	11652.10 ± 4584.30	12290.61 ± 5441.45	13927.95 ± 6764.68
Resistin (ng/ml)	12.58 ± 3.60	6.74 ± 6.02	5.27 ± 2.27

Table 3 Correlations between serum level adipokines before pharmacotherapy with atypical antipsychotic (PG1) and body weight, body mass index (BMI), total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL) and glucose

	Body mass	BMI	Cholesterol	LDL	HDL	TG	Glucose
Leptin							
<i>R</i>	0.476	0.634	0.420	0.060	0.095	0.722	0.345
<i>p</i>	0.139	0.049	0.300	0.888	0.882	0.012	0.249
Leptin receptors							
<i>R</i>	-0.392	0.405	0.440	0.197	0.681	0.205	-0.366
<i>p</i>	0.208	0.216	0.235	0.611	0.043	0.597	0.198
Adiponectin							
<i>R</i>	-0.066	0.170	0.521	0.404	0.594	0.179	-0.217
<i>p</i>	0.838	0.617	0.150	0.281	0.092	0.646	0.456
Resistin							
<i>R</i>	0.037	0.236	-0.201	0.230	0.607	0.650	0.194
<i>p</i>	0.910	0.486	0.603	0.551	0.083	0.056	0.507

Conclusions

A lot of safety data for the use of atypical antipsychotic originates in the studies involving adult patients, usually treated for schizophrenia with relatively high doses of medication taken over a long period of time. Research proves that the mortality among these patients is two to three times higher than among healthy people. What's more, life expectancy is even a dozen or so years shorter (Crump *et al.* 2013). In addition to a higher incidence of suicides, a greater number of deaths in this group are caused by cardiovascular disorders and diabetes, and metabolic disorders, including obesity, was proven to be closely related to the use of AAs (Mitchel *et al.* 2013). Due

to an increasingly frequent use of AAs in the treatment of children and adolescents, sometimes off the registered use, the effects of a shorter use in smaller doses in the treatment of various disorders also had to be studied. The research presented in this paper revealed a statistically significant increase in the body weight in children and adolescent population after several weeks of being treated with atypical antipsychotics. The presented study demonstrated a statistically significant increase in body weight in children and adolescents after several weeks of AA use. The meta-analysis conducted by De Hert *et al.* demonstrated that after 4 weeks of treatment with olanzapine weight gain can be as high as 4 kg (De Hert *et al.* 2011). These results show that the possibility of metabolic

complications after AA use even for a period of time as short as several weeks should not be ignored.

The SATIETY study, which involved approximately 200 teenage patients treated for the first time for various psychiatric disorders with one of the 4 AAs, assessed the patients' metabolic profile after 12 weeks of treatment and showed an increase in body weight, fat mass and waist circumference. It is known that these changes may be associated with the occurrence of some metabolic disorders in adulthood, regardless of the coexisting psychiatric disorders. Healthy children and adolescents with a high BMI percentile are exposed to a higher risk of being overweight or obese in the future and the risk increases with age (Guo *et al.* 2002).

Moreover, it was proven that among healthy children, an increase in BMI by up to one unit increases the risk of cardiovascular disease in adulthood (Baker *et al.* 2007). The SATIETA study also showed that some of the patients treated with AA suffered from disorders in glucose and lipid metabolism even in the first 12 weeks (Correll *et al.* 2009). Researchers working on the study presented in this paper also observed a tendency to increased level of total cholesterol, LDL, TG and glucose and to reduced HDL, but these differences were not observed to be statistically significant. The use of AAs in the pediatric and adolescent population leads not only to increased bodyweight but also to disorders of carbohydrate and lipid metabolism, causing predisposition to obesity, type 2 diabetes and cardiovascular diseases in adult life (Martin *et al.* 2004). What's more, Bobo *et al.* demonstrated that a higher risk of diabetes continues for up to one year after the discontinuation of treatment (Bobo *et al.* 2013).

The results of other studies indicate that metabolic disorder may persist over time, be irreversible and involve a reduced quality of life and life expectancy. As our study demonstrated a body weight increase in the young patients after only a few weeks of treatment with atypical antipsychotics and previous reports confirmed the disorder of lipid and carbohydrate metabolism, a very prudent prescribing of AAs for children and adolescents is recommended, especially in their off-registered use and when other treatments are available. It is very important to inform parents of the possibility of metabolic disorders and other adverse effects. Moreover, there is a need to introduce early primary and secondary prophylactic of weight gain through education on lifestyle choices. Patients treated with AAs should be given special care as they are in a high risk group for many health problems. What can be helpful in this situation is establishing cooperation between a pediatrician and dietician.

Many studies confirm the impact of AA on metabolism, among others through their direct impact on adipocytes. There is evidence that these agents reduce glucose uptake by adipose tissue cells (Lindenmayer *et al.* 2003, Savino *et al.* 2008), impair insulin action on the cells (Vestri *et al.* 2006) or interfere with the action

of hormones produced by them, also through a selective activation of AMPK (Ader *et al.* 2005). In a healthy body, proteins produced by adipocytes are involved in the metabolism of carbohydrates and fats by participating in their storage, release and transportation, as well as modulation in the secretion, sensitivity and resistance of insulin.

In the present study, after the treatment with AAs a statistically significant decrease in leptin receptor concentration was observed, which is co-responsible for regulating leptin activity and may precede the changes in its level. Also consistently with previous reports showing that hyperthermia may have been observed during treatment with AA a trend towards an increase of leptin was observed. Physiologically leptin is considered to be an anorexigenic hormone, which means that by acting on CNS it should reduce appetite and increase energy consumption. However, in obese people higher leptin concentration is accompanied by increased leptin resistance, which results, at least partly, from disorders in this hormone transportation into the hypothalamus, causing the neutralization of its effects (Kulińska-Szukalska and Chleban-Sokół 2012). There are only few studies on the adipokine level dysfunction in the pediatric and adolescent population after the use of AAs and these were usually carried out on small groups of patients. So far, leptin has been shown to increase after 6 weeks of clozapine treatment (Sporn *et al.* 2005) and after 6 months of risperidone use in patients with autism spectrum disorders (Martin *et al.* 2004). It also tended to increase after 12 weeks of treating psychotic patients with risperidone (Maayan and Vakhrusheva 2010). In fact the concentration of leptin increases not only in obesity, but also in type 2 diabetes, metabolic syndrome, atherosclerosis and chronic renal failure, and it is significant in the etiopathogenesis of each of these diseases. Moreover, it is postulated that hyperleptinemia may be an indicator in the development of metabolic disorders, and thus of cardiovascular diseases in children regardless of their body weight (Huang KC *et al.* 2004).

It should be emphasized that leptin plays an important role in the reproductive period. The increase in leptin concentration in the reproductive period in boys and girls affects the activation of the hypothalamic-pituitary-gonads axis by stimulating the release of gonadoliberin, which may be important in adolescence and puberty. Summing up, it can be concluded that AAs may affect the exchange of leptin receptor levels and perhaps also of leptin itself and thus influence the formation of metabolic disorders which has many diagnostic and therapeutic implications and therefore requires further research. Previous studies have also reported changes in the levels of other adipokines, including adiponectin, which has not been confirmed in the present study. Similarly, Baeza *et al.* observed an increase in bodyweight and BMI but no significant changes in adiponectin concentration

after a year of treatment with risperidone, olanzapine and quetiapine (Baeza *et al.* 2017). It is suggested that the change in the level of this adipokine may occur after a longer period of treatment as secondary to the changes in the level of leptin and therefore research should be continued in this area.

The presented study revealed correlations between leptin levels before treatment and BMI and LDL after a few weeks of AA use, as well as leptin and HDL receptors. Baeza *et al.* demonstrated that the basic higher level of leptin is associated with a greater increase in bodyweight, and the basic high level of adiponectin with a smaller increase in bodyweight (Baeza *et al.* 2017). It has also been reported that some of the leptin gene's and its receptors' polymorphisms are related to the occurrence of metabolic disorders after AA use (Lee and Bishop 2011). Therefore, it is suggested that selected adipokines may

be predictive in the occurrence of metabolic disorders during the use of NA; they may be helpful in determining which patients are particularly at risk, which may influence the choice of treatment or the decision to implement preventive measures earlier.

The authors of this study are aware of its numerous limitations, such as a small sample, differences in the distribution of gender or different age of people in the two groups. There is no doubt however that the issue of metabolic complications after the treatment with atypical antipsychotics requires further research. It is necessary to compare AAs and their doses as potential causes of metabolic disorders in various disorders. It has been shown that it is worth looking in detail at the mechanisms of the impact AAs have on the levels of selected adipokines and determine their final role in predicting the occurrence of metabolic complications. ■

Cel

Neuroleptyki były dawniej określane jako trankwilizatory duże ze względu na działanie uspokajające i przeciwlękowe, ale ich główną funkcją jest redukcja objawów psychotycznych. Stąd podstawowy zakres ich wykorzystania obejmuje choroby przebiegające z tymi symptomami. Pod koniec lat 90. XX wieku zaczęto stosować neuroleptyki atypowe (NA), z którymi wiązano nadzieję dotyczące lepszej skuteczności w porównaniu z neuroleptykami klasycznymi (NK) w zakresie zwalczania objawów negatywnych i poprawy funkcji poznawczych oraz bezpieczeństwa w zakresie rzadszego występowania działań niepożądanych. Od czasu ich wprowadzenia aż do teraz utrzymuje się wzrostowa tendencja do ich używania. W amerykańskim badaniu z 2012 roku Olfson i wsp. oceniali wskaźnik przepisywania leków przeciwpsychotycznych w latach 1993–1998 vs. 2005–2009 i zaobserwowali, że wzrósł on siedmiokrotnie wśród dzieci, prawie pięciokrotnie wśród młodzieży i dwukrotnie u osób dorosłych (Olfson i wsp. 2012). W badaniach europejskich przedstawiono podobne wnioski – we Francji wśród osób do 25. roku życia zaobserwowano wzrost z 2,7 w 2006 roku do 3,4 w 2014 roku (Verdoux i wsp. 2015), a wśród niemieckich pacjentów do 19. roku życia z 1 w 2005 roku do 2,3 w 2013 roku (Bachmann i wsp. 2014). W Holandii także zaobserwowano taką tendencję – z 3,0 do 6,8 w latach 1997–2009, a ponadto wykazano dwukrotne wydłużenie okresu ich stosowania w populacji dziecięco-młodzieżowej (Kalverdijk i wsp. 2008).

W populacji dziecięco-młodzieżowej NA stosuje się głównie w leczeniu schizofrenii, zaburzeń nastroju, zaburzeń ze spektrum autyzmu, niepełnosprawności intelektualnej, tikach, w tym zespole Tourette'a, czy

w zaburzeniach jedzenia (Masi i wsp. 2003, Masi i wsp. 2013, Pisano i wsp. 2014, Olfson i wsp. 2015) niejednokrotnie łącząc je z innymi lekami psychotropowymi (Kreider i wsp. 2014). Zgodnie z zakresem zarejestrowanych w Polsce wskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego tylko nieliczne z nich mogą być stosowane w populacji pediatrycznej. I tak, dopuszcza się stosowanie risperidonu od 5. roku życia w krótkotrwałym leczeniu uporczywej agresji u pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną, ziprazidonu od 10. roku życia w stanach mieszanych CHAD, arypiprazolu od 13. roku życia w epizodach manii w CHAD, amisulpirydu i arypiprazolu od 15. roku życia w leczeniu schizofrenii oraz klozapiny od 16. roku życia w leczeniu schizofrenii lekoopornej. Amerykańskie wskazania określone przez FDA (Food and Drug Administration) w porównaniu z polskimi są dużo szersze i obejmują młodsze grupy wiekowe: w schizofrenii od 13. roku życia zarejestrowany jest arypiprazol, olanzapina, paliperidon, kwetiapina i risperidon. W leczeniu CHAD od 10. roku życia w USA dopuszczone są aripiprazol, olanzapina, kwetiapina i risperidon. Ponadto w leczeniu pobudzenia i drażliwości w zaburzeniach ze spektrum autyzmu można stosować aripiprazol od 6. roku życia i risperidon od 5. roku życia. Jak wiadomo, NA są przepisywane zarówno ze wskazań zgodnych z rejestracją, jak i poza nimi (Carton i wsp. 2015). Szacuje się, że nawet 90% pacjentów dziecięco-młodzieżowych może być leczonych niezgodnie z rejestracją i dotyczy to głównie zaburzeń: zachowania, hiperkinetycznych, spektrum autyzmu czy niepełnosprawności intelektualnej (Baeza i wsp. 2014). Według Bachmanna i wsp. najczęściej off-label stosowane są: risperidon, olanzapina oraz kwetiapina (Bachman i wsp. 2014).

Uważa się, że NA są bezpieczniejsze od NK, a do najczęściej występujących powikłań przy ich stosowaniu w grupie pacjentów dziecięco-młodzieżowych należą: zaburzenia metaboliczne, kardiologiczne i neurologiczne (James 2010). Vitiello i wsp. porównali występowanie objawów ubocznych w populacji pacjentów dziecięco-młodzieżowych z populacją dorosłych. Zebrane przez nich dane wskazują na większe zarówno ryzyko ich wystąpienia, jak i nasilenie wśród młodszych chorych – a im niższy wiek, tym stosowanie jest mniej bezpieczne (Vitiello i wsp. 2009). Wiadomo, że populacja pacjentów dziecięco-młodzieżowych jest dużo bardziej predysponowana do wystąpienia między innymi przyrostu masy ciała (Martínez-Ortega i wsp. 2013). Co więcej, mechanizm powstawania metabolicznych efektów ubocznych w związku ze stosowaniem NA wciąż jest nie do końca poznany. Donosi się o ich wpływie na zwiększenie apetytu, zmniejszenie zużycia energii czy spowolnienie podstawowej przemiany materii lub wszystkie te procesy jednocześnie (Cuerda i wsp. 2014). Wyniki badań wskazują na genetyczną predyspozycję do wystąpienia powikłań metabolicznych (Shams i Müller 2014). Rozważane są głównie polimorfizmy genów receptora melanokortyny, serotoniny, leptyny, neuropeptydu Y czy kanabinoidów. Ponadto wiadomo, że NA działają na niektóre spośród receptorów układu histaminergicznego, serotonergicznego czy adrenergicznego i w tym mechanizmie mogą wywoływać zmiany metaboliczne (Baptista 1999).

W ostatnich latach zaczęto badać prawdopodobne znaczenie wpływu NA na największy gruczoł endokryny organizmu, jakim jest tkanka tłuszczowa, i sekrecję oraz działanie produkowanych przez nią adipocytokin (Ballon i wsp. 2014). Są to białkowe hormony wydzielane przez tkankę tłuszczową, spośród których w 1994 roku jako pierwszą odkryto leptynę. Adipocytokiny działają zarówno autokrynnie, parakrynnie, jak i endokrynnie. Dotychczas zidentyfikowano ponad 600 różnych substancji należących do tej grupy związków, co wskazuje na wzrost zainteresowania tymi biomolekułami. Wynika on ze znaczącego wpływu adipocytokin na regulację wielu procesów fizjologicznych, takich jak: łaknienie i sytość, dystrybucja i różnicowanie się tkanki tłuszczowej, insulinowrażliwość i insulinoooporność, procesy autoimmunologiczne, zapalne i odpornościowe oraz ciśnienie krwi i homeostaza (Beumer i wsp. 2012, Hanssens i wsp. 2008, Jin i wsp. 2008, Perez-Iglesias i wsp. 2008, Potvin i wsp. 2015). Do jednych z najlepiej zbadanych adipocytokin należą leptyna, adiponektyna i rezystyna. Co ważniejsze u osób otyłych stwierdza się ich zaburzone wytwarzanie i sekrecję. Postuluje się, że mogą one mieć znaczenie dla rozwoju chorób metabolicznych towarzyszących otyłości, a zrozumienie ich udziału w tych procesach niesie ze sobą implikacje kliniczne i farmakologiczne oraz predykcyjne.

Leptyna pełni wiele różnych funkcji, ale przede wszystkim działając jest współodpowiedzialna za

ośrodkową i obwodową regulację apetytu oraz utrzymanie homeostazy energetycznej ustroju. W komórkach mięśniowych stymuluje lipolizę wewnątrzkomórkowych trójglicerydów (TG), natomiast w wątrobie i wyspach trzustkowych hamuje lipogenezę. W obrębie trzustki, działając poprzez receptory zlokalizowane w komórkach beta wysp Langerhansa, zmniejsza produkcję insuliny. Leptyna wykazuje również wpływ na rozwój insulinoooporności poprzez nasilenie glukoneogenezy i hamowanie glikogenolizy w wątrobie. Jej poziom w surowicy zależy od ilości tkanki tłuszczowej i jest w stosunku do niej wprost proporcjonalny. Ilość leptyny w surowicy krwi u kobiet jest 2–3 razy wyższa w porównaniu z mężczyznami, co jest związane z różnicami w rozkładzie tkanki tłuszczowej w zależności od płci, a także hormonami płciowymi. Estrogeny stymulują syntezę leptyny, natomiast androgeny hamują. Stężenie leptyny jest zależne nie tylko od masy tkanki tłuszczowej, ale także od ilości substancji prozapalnych w organizmie (Kopff i wsp. 2006). Według najnowszych badań największy wpływ na regulację stężenia leptyny ma rozpuszczalny receptor leptyny OB-Re, jego aktywność oraz ekspresja jego genu (Mazur i wsp. 2010).

Adiponektyna z kolei zwiększa insulinowrażliwość tkanek, między innymi przez zwiększenie utleniania TG i wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) oraz hamowanie glukoneogenezy wątrobowej, a także wpływa na receptor insulinowy. Obniża wątrobową produkcję apolipoproteiny B stanowiącej główne białko lipoprotein o niskiej gęstości mających działanie aterogenne oraz podwyższa wątrobową produkcję apolipoproteiny A-1 – białkowej części lipoprotein, zwłaszcza lipoprotein o dużej gęstości, antyaterogennych (Pańkowska i wsp. 2005). Istnieje odwrotna zależność pomiędzy ilością tkanki tłuszczowej, BMI, insuliną i frakcją LDL cholesterolu, a stężeniami krążącej adiponektyny. Dodatnia korelacja zachodzi między frakcją HDL cholesterolu a ilością adiponektyny. Posiada ona także właściwości przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe, korzystnie wpływa na profil lipidowy oraz moduluje insulinowrażliwość.

Stężenie rezystyny w osoczu jest proporcjonalne do BMI, otyłości i stopnia insulinoooporności, jest większe u kobiet niż u mężczyzn. Wzrasta w wyniku działania cytokin, takich jak IL1, IL6 oraz TNF, a spada w trakcie głodzenia i po podaniu leku hipoglikemizującego – gli-tazonu. Wpływ rezystyny na ustrój polega na nasileniu insulinoooporności, działaniu hiperglikemizującym, prozapalnym, aterogennym, hamowaniu różnicowania i dojrzewania adipocytów. Ma również działanie antagonizujące w stosunku do insuliny. W badaniach na modelach zwierzęcych zwraca uwagę udział rezystyny w stymulacji glukoneogenezy, glikogenolizy, zmiany ekspresji transportera GLUT 4, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia utylizacji glukozy w mięśniach szkieletowych oraz rozwoju insulinoooporności. (Stappan CM i wsp. 2002).

W związku z powyższym celem badania była ocena występowania powikłań metabolicznych wśród pacjentów dziecięco-młodzieżowych po raz pierwszy leczonych jednym z NA oraz ich potencjalnego związku ze zmianami poziomów wybranych adipocytokin. Do badania wytypowano leptynę, adiponektynę oraz rezystynę, ponieważ według dotychczasowych doniesień naukowych mają one znaczący wpływ na zmiany masy ciała, zaburzenia metaboliczne oraz dynamikę procesów zapalnych.

Metoda

W badaniu wzięło udział 60 osób, w tym 27 chorych (8 chłopców i 19 dziewcząt) hospitalizowanych w oddziale psychiatrii dzieci i młodzieży (GB) i 33 zdrowe dziewczęta zrekrutowane w liceach i gimnazjach na terenie Wielkopolski, stanowiące grupę kontrolną (GK). Kryteriami włączenia do badań były: wiek od 12 do 19 lat, rozpoznanie zaburzenia psychicznego zgodnie z ICD-10 i DSM-IV, zastosowanie NA po raz pierwszy w życiu, pisemna i świadoma zgoda badanego i jego opiekuna prawnego na udział w badaniu w tym zastosowanie jednego z wybranych NA także poza rejestracją, brak choroby somatycznej, którą wykluczano na podstawie wywiadu, badania pediatrycznego oraz wyników podstawowych badań laboratoryjnych. Kryteriami wyłączenia z badania były: rozpoznanie jądłowstrętu psychicznego oraz wycofanie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu, w tym zastosowanie leczenia jednym z wybranych NA także poza rejestracją. Po zakwalifikowaniu do badania u chorych w godzinach porannych dwukrotnie przed rozpoczęciem farmakoterapii (GB1) oraz tuż przed zakończeniem hospitalizacji (GB2) wykonano podstawowe pomiary antropometryczne – masy ciała i wzrostu, na podstawie których wyliczono BMI. Ponadto w szpitalnych laboratoriach wykonano podstawowe badania laboratoryjne na czczo: morfologię krwi, odczyn Biernackiego (OB), aminotransferazę alaninową i asparaginową, kreatyninę, mocznik, bilirubinę całkowitą, oraz oznaczono parametry gospodarki lipidowej – cholesterol całkowity, lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL), lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL), trójglicerydy (TG) oraz poziom glukozy we krwi. Pobrano także 15 ml krwi, którą odwirowano, a surowicę zamrożono w temperaturze -60 stopni Celsjusza do czasu zebrania odpowiedniej liczby próbek w celu oznaczenia w surowicy poziomu leptyny, receptorów leptyny, adiponektyny i rezystyny. Do wykonania oznaczeń wykorzystano DRP300 Human Adiponectin/Acrp 30 Quantikine ELISA Kit, DRSN00 Human Resistin Quantikine ELISA Kit, DLP00 Human Leptin Quantikine ELISA Kit i DOBR00 Human Leptin sR Quantikine ELISA Kit. Ponadto procedury te jednorazowo zostały powtórzone w GK.

Wyniki opracowano przy użyciu programu IBM SPSS Statistic vs. 21. W celu sprawdzenia zgodności rozkładu

z normalnym posłużono się testem Kołmogorowa-Smirnowa. Dla zmiennych ilościowych, których rozkład był zbliżony do normalnego, używano testu t-Studenta dla zmiennych powiązanych (GB1 vs. GB2) lub niepowiązanych (GB vs. GK), dla pozostałych testu Manna-Withneya i test znaków rangowanych Wilcoxon. Korelacje analizowano przy użyciu testu korelacji Pearsona.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Badanie było w całości finansowane ze środków Narodowego Centrum Nauki N N402 468 240.

Wyniki

Wszystkie pomiary były wykonywane w grupie badanej (GB) w dwóch punktach czasowych – przed rozpoczęciem farmakoterapii (GB1) i tuż przed zakończeniem hospitalizacji (GB2), a średni czas stosowania NA w jej trakcie wynosił $6,92 \pm 3,63$ tygodnia. 42,3% pacjentów było leczonych z powodu zaburzeń psychotycznych, 26,9% zaburzeń nastroju, 15,4% zaburzeń spektrum autyzmu i 15,4% zaburzeń adaptacyjnych, zachowania oraz emocji. 30,8% pacjentów było leczonych aripiprazolem, 23,1% – risperidonem, 15,4% – kwetipainą, 30,8% – olanzapiną. Zakres stosowanych dawek wynosił odpowiednio 5–22,5 mg; 1–3 mg; 25–400 mg i 5–20 mg.

Średni wiek w GB wynosił $16,5 \pm 1,53$ roku, a w grupie kontrolnej (GK) $15,53 \pm 1,54$ roku ($p = 0,018$). Wzrost wynosił odpowiednio GB – $1,71 \pm 0,10$ m vs. GK – $1,65 \pm 0,05$ m ($p = 0,035$). Masa ciała oraz BMI po stosowaniu NA wzrosły istotnie statystycznie ($p = 0,013$) i wynosiły w GB1 $65,97 \pm 19,40$ kg, a w GB2 $69,50 \pm 21,08$ kg i odpowiednio $22,86 \pm 5,71$ kg/m² w GB1 vs. $24,18 \pm 6,80$ kg/m² w GB2. W GB zaobserwowano także tendencję do wzrostu poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, TG, glukozy oraz do spadku HDL, ale żadna z tych różnic nie uzyskała poziomu istotności statystycznej ($p > 0,05$).

W trakcie leczenia NA istotnie statystycznie zmalał poziom receptorów leptyny ($p = 0,039$) i w GB1 wynosił $19,39 \pm 7,62$ ng/ml, a w GB2 – $16,19 \pm 4,40$ ng/ml. W GB zaobserwowano także tendencję do wzrostu poziomu leptyny, która nie uzyskała poziomu istotności statystycznej. Zmiany poziomów adiponektyny i rezystyny w GB były nieistotne statystycznie.

Uzyskano istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy stężeniem leptyny badanym przed rozpoczęciem leczenia (GB1) a BMI ($R = 0,634$; $p = 0,049$) i poziomem TG ($R = 0,722$; $p = 0,012$) mierzonymi w trakcie leczenia (GB2). Uzyskano istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy poziomem receptorów leptyny przed rozpoczęciem leczenia (GB1) a poziomem HDL ($R = 0,681$; $p = 0,043$) badanym w trakcie leczenia (GB2). Nie znaleziono w GB korelacji istotnych statystycznie dla adiponektyny oraz rezystyny.

Tabela 1 Masa ciała, wskaźnik masy ciała (BMI), cholesterol całkowity, lipoproteiny o niskiej (LDL) i wysokiej (HDL) gęstości oraz glukoza w grupie kontrolnej (GK), grupie badanej przed rozpoczęciem farmakoterapii neuroleptykiem atypowym (GB1) i po 6,92 ± 3,63 tygodniach jego stosowania (GB2)

	GK	GB1	GB2
Masa ciała (kg)	53,82 ± 10,77	65,97 ± 19,40	69,50 ± 21,08
BMI (kg/m ²)	19,82 ± 3,69	22,86 ± 5,71	24,18 ± 6,80
Cholesterol (mg/dl)	165,23 ± 34,57	163,24 ± 12,91	171,02 ± 31,54
HDL (mg/dl)	62,46 ± 12,86	65,42 ± 16,13	61,74 ± 18,28
LDL (mg/dl)	-----	80,55 ± 15,80	82,48 ± 19,78
TG (mg/dl)	65,62 ± 22,98	84,39 ± 37,74	115,80 ± 72,36
Glukoza (mg/dl)	77,38 ± 7,35	92,36 ± 16,01	94,93 ± 13,12

Tabela 2 Poziomy adipocytokin w surowicy krwi w grupie kontrolnej (GK), grupie badanej przed rozpoczęciem farmakoterapii neuroleptykiem atypowym (GB1) i po 6,92 ± 3,63 tygodniach ich stosowania (GB2)

	GK	GB1	GB2
Leptyna (pg/ml)	13,82 ± 10,83	20,90 ± 24,02	31,55 ± 33,92
Receptory dla leptyny (ng/ml)	24,10 ± 5,77	19,39 ± 7,62	16,19 ± 4,40
Adiponektyna (ng/ml)	11652,10 ± 4584,30	12290,61 ± 5441,45	13927,95 ± 6764,68
Rezystyna (ng/ml)	12,58 ± 3,60	6,74 ± 6,02	5,27 ± 2,27

Tabela 3 Korelacje pomiędzy poziomem adipocytokin przed rozpoczęciem farmakoterapii neuroleptykiem atypowym (GB1) a masą ciała, wskaźnikiem masy ciała (BMI), cholesterolem całkowitym, lipoproteinami o niskiej (LDL) i wysokiej (HDL) gęstości oraz glukozą badanymi po 6,92 ± 3,63 tygodniach leczenia (GB2)

	Masa ciała	BMI	Cholesterol	LDL	HDL	TG	Glukoza
Leptyna							
<i>R</i>	0,476	0,634	0,420	0,060	0,095	0,722	0,345
<i>p</i>	0,139	0,049	0,300	0,888	0,882	0,012	0,249
Receptory dla leptyny							
<i>R</i>	-0,392	0,405	0,440	0,197	0,681	0,205	-0,366
<i>p</i>	0,208	0,216	0,235	0,611	0,043	0,597	0,198
Adiponektyna							
<i>R</i>	-0,066	0,170	0,521	0,404	0,594	0,179	-0,217
<i>p</i>	0,838	0,617	0,150	0,281	0,092	0,646	0,456
Rezystyna							
<i>R</i>	0,037	0,236	-0,201	0,230	0,607	0,650	0,194
<i>p</i>	0,910	0,486	0,603	0,551	0,083	0,056	0,507

Wnioski

Wiele danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania NA pochodzi z badań pacjentów dorosłych leczonych najczęściej z powodu schizofrenii, u których stosuje się stosunkowo duże dawki leków przez długi czas. Dowodzi się w nich, że w tej grupie chorych umieralność jest 2–3 razy wyższa niż wśród osób zdrowych. Co więcej, przewidywana długość życia jest nawet o kilkanaście lat krótsza (Crump i wsp. 2013). Oprócz zwiększonej częstości samobójstw do większej liczby zgonów w tej grupie pacjentów przyczyniają się zaburzenia układu sercowo-naczyniowego i cukrzyca, a rozwój zaburzeń

metabolicznych w tym otyłości ma ścisły związek ze stosowaniem NA (Mitchel i wsp. 2013). Ze względu na wzrost częstości używania tych leków także w populacji dziecięco-młodzieżowej i to nie zawsze zgodnie z rejestracją zaczęto badać skutki ich krótszego stosowania w mniejszych dawkach w różnych zespołach chorobowych. W prezentowanym badaniu wykazano istotny statystycznie wzrost masy ciała w populacji dziecięco-młodzieżowej już po kilkutygodniowym stosowaniu NA. Z metaanalizy przeprowadzonej przez De Hert i wsp. wynika, że już po 4 tygodniach leczenia olanzapiną przyrost masy ciała może wynosić nawet 4 kg (De Hert i wsp. 2011). Wyniki te pokazują, że nie

należy ignorować możliwości wystąpienia powikłań metabolicznych po stosowaniu NA nawet przez tak krótki czas jak kilka tygodni. W badaniu SATIETY, w którym wzięło udział około 200 nastoletnich pacjentów leczonych po raz pierwszy z powodu różnych zaburzeń psychicznych, jednym z czterech NA oceniano profil metaboliczny po 12 tygodniach leczenia i wykazano wzrost masy ciała, masy tkanki tłuszczowej oraz obwodu pasa. Wiadomo, że zmiany te mogą być związane z występowaniem niektórych zaburzeń metabolicznych w życiu dorosłym niezależnie od współistniejących psychicznych. Zdrowe dzieci i nastolatki z wysokim percentylem BMI mają wyższe ryzyko wystąpienia nadwagi i otyłości w przyszłości i rośnie ono wraz z wiekiem (Guo i wsp. 2002). Ponadto wykazano, że wśród zdrowych dzieci wzrost BMI nawet o jedną jednostkę zwiększa ryzyko wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej w życiu dorosłym (Baker i wsp. 2007). Z badania SATIETY wynika także, że niektóre spośród badanych NA powodowały już w pierwszych 12 tygodniach leczenia zaburzenia w metabolizmie glukozy oraz lipidów (Correll i wsp. 2009). W prezentowanym badaniu zaobserwowano także tendencję do wzrostu poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, TG i glukozy oraz do spadku HDL, ale różnice te nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Stosowanie NA w populacji dziecięco-młodzieżowej prowadzi nie tylko do wystąpienia nadwagi, ale także zaburzeń metabolizmu węglowodanów i lipidów, i predysponuje do otyłości, cukrzycy typu 2 oraz chorób sercowo-naczyniowych w życiu dorosłym (Martin i wsp. 2004). Co więcej, Bobo i wsp. dowiedli, że zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy utrzymuje się nawet rok po zaprzestaniu leczenia (Bobo i wsp. 2013). Wyniki innych badań wskazują, iż zaburzenia metaboliczne mogą utrzymywać się w czasie, być nieodwracalne i wiązać się ze zmniejszeniem jakości i długości życia. W związku z wykazaniem w badaniu wzrostem masy ciała już po kilku tygodniach leczenia NA, a także wcześniejszymi doniesieniami o zaburzeniach gospodarki lipidowej i węglowodanowej po raz kolejny podkreśla się konieczność rozważnego przepisywania NA dzieciom i młodzieży, szczególnie w sytuacji braku rejestracji i jednoczesnej dostępności innych metod leczenia. Niezwykle istotne jest informowanie rodziców o możliwości wystąpienia zaburzeń metabolicznych i innych objawów ubocznych. Ponadto istnieje potrzeba wprowadzenia wczesnej profilaktyki pierwotnej i wtórnej nadmiaru masy ciała przez edukację dotyczącą głównie zmiany stylu życia oraz objęcie leczonych pacjentów szczególną opieką jako grupę ryzyka wielu zaburzeń w stanie zdrowia. W tej sytuacji pomocne może być nawiązanie współpracy z lekarzem pediatrą czy dietetykiem.

Liczne doniesienia naukowe potwierdzają wpływ NA na metabolizm ustroju między innymi poprzez bezpośredni wpływ na adipocyty. Istnieją dowody na to, iż

środki te zmniejszają wychwytywanie glukozy przez komórki tkanki tłuszczowej (Lindenmayer i wsp. 2003, Savino i wsp. 2008), upośledzają działanie insuliny na nie (Vestri i wsp. 2006), czy zaburzają działanie produkowanych przez nie hormonów, między innymi poprzez selektywną aktywację AMPK (Ader i wsp. 2005). W zdrowym organizmie białka wytwarzane przez adipocyty biorą udział w metabolizmie węglowodanów i tłuszczów poprzez: udział w ich magazynowaniu, uwalnianiu i transporcie, a także modulacji w zakresie sekrecji, wrażliwości i oporności insuliny. W prezentowanym badaniu stwierdzono istotny statystycznie spadek stężenia receptora leptyny po stosowaniu NA, który jest współodpowiedzialny za regulację jej aktywności i może poprzedzać zmiany poziomu samej leptyny. Zaobserwowano także tendencję do wzrostu leptyny. Jest to zgodne z wcześniejszymi doniesieniami, w których wykazano, że w czasie leczenia NA może występować hiperleptynemia. Fizjologicznie leptyna jest uznawana za hormon anoreksygeniczny, co oznacza, że oddziałując na oś powinna powodować spadek apetytu i wzrost zużycia energii. Jakkolwiek u otyłych osób wraz ze wzrostem jej stężenia wzrasta także leptynooporność, która wynika przynajmniej w części z zaburzeń w transporcie tego hormonu do podwzgórza, co powoduje zniesienie efektów jej działania (Kulińska-Szukalska i Chleban-Sokół 2012). Niewiele jest badań dotyczących zaburzeń poziomu adipocytokin w populacji dziecięco-młodzieżowej po stosowaniu NA i zwykle przeprowadzane są na grupie kilkunastu pacjentów. Jak dotąd, wykazano wzrost stężenia leptyny po 6 tygodniach leczenia klozapiną (Sporn i wsp. 2005) oraz po 6 miesiącach stosowania risperidonu u pacjentów z zaburzeniami spektrum autyzmu (Martin i wsp. 2004) oraz tendencję do jej wzrostu po 12 tygodniach leczenia risperidonem u pacjentów psychotycznych (Maayan i Vakhrusheva 2010). Wiadomo, że stężenie leptyny jest zwiększone nie tylko w otyłości, ale także w cukrzycy typu 2, zespole metabolicznym, miażdżycy i przewlekłej niewydolności nerek, i jest ona istotna dla etiopatogenezy każdego z tych schorzeń. Ponadto postuluje się, że hiperleptynemia może być wskaźnikiem rozwoju zaburzeń metabolicznych, a tym samym chorób układu krążenia u dzieci niezależnie od masy ciała (Huang KC i wsp. 2004). Należy pamiętać, że leptyna odgrywa również istotną rolę w okresie reprodukcji. Wzrost stężenia leptyny w okresie reprodukcyjnym u chłopców i dziewcząt oddziałuje na aktywację osi podwzgórze-przysadka-gonady, stymulując uwalnianie gonadoliberyny, co może mieć istotne znaczenie w procesie dorastania i dojrzewania. Podsumowując, można stwierdzić, że NA mogą mieć wpływ na zamiany poziomów receptora leptyny a może także samej leptyny i w ten sposób wpływać na powstawanie zaburzeń metabolicznych, co niesie za sobą wiele implikacji diagnostycznych i terapeutycznych i wymaga dalszych badań.

We wcześniejszych badaniach donoszono także o zmianach w poziomach innych adipocytokin, między innymi adiponektyny, czego nie potwierdzono w prezentowanym badaniu. Podobnie Baeza i wsp. po roku stosowania leczenia risperidonem, olanzapiną i kwetipainą zaobserwowali wzrost masy ciała i BMI, ale bez istotnych zmian w stężeniu adiponektyny (Baeza i wsp. 2017). Sugeruje się, że zmiana poziomu tej adipocytokiny może występować po dłuższym okresie leczenia, wtórnie do zmian poziomu leptyny, w związku z czym należałoby kontynuować badania w tym zakresie.

W prezentowanym badaniu wykazano korelacje pomiędzy poziomem leptyny przed leczeniem a BMI i LDL po kilku tygodniach stosowania NA podobnie jak receptoraми leptyny a HDL. Baeza i wsp. wykazali, że podstawowy większy poziom leptyny jest związany z większym wzrostem masy ciała, a podstawowy wysoki poziom adiponektyny z mniejszym wzrostem masy ciała (Baeza i wsp. 2017). Donoszono również, że niektóre z polimorfizmów genów leptyny i jej receptora mają związek z występowaniem

zaburzeń metabolicznych po NA (Lee i Bishop 2011). W związku z tym sugeruje się, że wybrane adipocytokiny mogą być czynnikami predykcyjnymi wystąpienia zaburzeń metabolicznych podczas stosowania NA. Mogą one być pomocne w określaniu, którzy pacjenci są szczególnie narażeni na ich wystąpienie, co może mieć wpływ na wybór postępowania terapeutycznego, czy decyzję o wcześniejszym wdrożeniu działań profilaktycznych.

Autorzy badania są świadomi jego licznych ograniczeń, chociażby takich jak mała grupa badana, różnice w dystrybucji płci czy różny wiek badanych grup. Nie ulega wątpliwości, że zagadnienie powikłań metabolicznych po stosowaniu NA wymaga dalszych badań. Konieczne jest porównanie poszczególnych NA oraz ich dawek w zakresie możliwości wywoływania zaburzeń metabolicznych w różnych jednostkach chorobowych. Wykazano, że warto szczegółowo przyjrzeć się mechanizmom wpływu NA na poziomy wybranych adipocytokin i ustalić ich ostateczną rolę w prognozowaniu wystąpienia powikłań metabolicznych. ■

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

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.

Authors' contributions / Wkład autorów: AS – input into the concept and design of the study, critical review / wkład w koncepcję i projekt pracy, krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej; AJ-C, LM-W, MG – data collection and interpretation, preparation of results for analysis, preparation of literature / zebranie danych i ich interpretacja, przygotowanie wyników badań do analizy, zebranie piśmiennictwa; FR – input into the concept and design of the study, critical review, preparation of literature, approval of the final version of the paper / wkład w koncepcję i projekt pracy, krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, zebranie piśmiennictwa, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; MT-N – a principal input into the concept and design of the study, statistical analysis and preparation of results for analysis, critical review, preparation of literature / zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, analiza statystyczna i przygotowanie wyników badań do analizy, krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, zebranie piśmiennictwa.

References / Piśmiennictwo

1. Ader M, Kim SP, Catalano KJ, Ionut V, Hucking K, Richey JM *et al.* Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease: a placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs. *Diabetes* 2005; 54: 862–871.
2. Bachmann CJ, Lempp T, Glaeske G, Hoffmann F. Antipsychotic prescription in children and adolescents: an analysis of data from a German statutory health insurance company from 2005 to 2012. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 25–34.
3. Baeza I, de la Serna E, Calvo-Escalona R, Morer A, Merchán-Naranjo J, Tapia C *et al.* Antipsychotic use in children and adolescents: a 1-year follow-up study. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 613–619.
4. Baeza I, Vigo L, de la Serna E, Calvo-Escalona R, Merchán-Naranjo J, Rodríguez-Latorre P *et al.* The effects of antipsychotics on weight gain, weight-related hormones and homocysteine in children and adolescents: a 1-year follow-up study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017; 26: 35–46.
5. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2329–2337.
6. Ballon JS, Pajvani U, Freyberg Z, Leibel RL, Lieberman JA. Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25: 593–600.
7. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand.* 1999; 100: 3–16.
8. Beumer W, Drexhage RC, De Wit H, Versnel MA, Drexhage HA, Cohen D. Increased level of serum cytokines, chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 1901–1911.
9. Bobo WV, Cooper WO, Stein CM, Olfson M, Graham D, Daugherty J *et al.* Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 1067–1075.

10. Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M, Geoffroy PA, Favre J, Simon N *et al.* Off-Label Prescribing of Antipsychotics in Adults, Children and Elderly Individuals: A Systematic Review of Recent Prescription Trends. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 3280–3297.
11. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA*. 2009; 302:1765–1773.
12. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 324–333.
13. Cuerda C, Velasco C, Merchán-Naranjo J, García-Peris P, Arango C. The effects of second-generation antipsychotics on food intake, resting energy expenditure and physical activity. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 146–152.
14. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Correll CUEur Psychiatry* 2011; 26: 144–158.
15. Domina ME, Swartz MS. Who are new users of antipsychotic medications? *Psychiatr. Serv* 2008; 59: 507–514.
16. Guo SS, Wu W, Chumlea WC, Roche AF. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 653–658.
17. Hanssens L, van Winkel R, Wampers M, Van Eyck D, Scheen A, Reginster JY *et al.* A cross-sectional evaluation of adiponectin plasma levels in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2008; 106: 308–314.
18. Huang KC, Lin RC, Kormas N *et al.* Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in non-diabetic adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(4): 470–475.
19. James AC. Prescribing antipsychotics for children and adolescents. *Advances in Psychiatric Treatment* 2010; 16: 63–75.
20. Jin H, Meyer JM, Mudaliar S, Jeste DV. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin. *Schizophr Res* 2008; 100: 70–85.
21. Kalverdijk LJ, Tobi H, van den Berg PB, Buiskool J, Wagenaar L, Minderaa RB *et al.* Use of antipsychotic drugs among Dutch youths between 1997 and 2005. *Psychiatr Serv*. 2008; 59: 554–560.
22. Kopff B, Jegier A. Wysiłek fizyczny a wybrane adipokiny: adiponektyna, leptyna i rezystyna. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2006; p. 73–84.
23. Kreider AR, Matone M, Bellonci C, dosReis S, Feudtner C, Huang YS *et al.* Growth in the concurrent use of antipsychotics with other psychotropic medications in Medicaid-enrolled children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 53: 960–970.
24. Kulińska-Szukalska K, Danuta Chlebna-Sokół D. Hiperleptynemia u dzieci z nadmiarem masy ciała. *Endokrynol Ped* 2012; 3: 41–48.
25. Lee AK, Bishop JR. Pharmacogenetics of leptin in antipsychotic-associated weight gain and obesity-related complications. *Pharmacogenomics* 2011; 12: 999–1016.
26. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Sheitman B, McEvoy JP, McEvoy JP *et al.* Changes in glucose and cholesterol levels in patient with schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 290–296.
27. Maayan LA, Vakhrusheva J. Risperidone associated weight, leptin, and anthropometric changes in children and adolescents with psychotic disorders in early treatment. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25: 133–138.
28. Martin A, Scahill L, Anderson GM, Aman M, Arnold LE, McCracken J *et al.* Weight and leptin changes among risperidone-treated youths with autism: 6-month prospective data. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1125–1127.
29. Martínez-Ortega JM, Funes-Godoy S, Díaz-Atienza F, Gutiérrez-Rojas L, Pérez-Costillas L, Gurpegui M. Weight gain and increase of body mass index among children and adolescents treated with antipsychotics: a critical review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013; 22: 457–479.
30. Masi G, Cosenza A, Mucci M, Brovedani P. A 3-year naturalistic study of 53 preschool children with pervasive developmental disorders treated with Risperidone. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1039–1047.
31. Masi G, Pisano S, Pfanner C, Milone A, Manfredi A. Quetiapine monotherapy in adolescents with bipolar disorder comorbid with conduct disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013; 23: 568–571.
32. Mazur A, Matusik P. Mechanizmy regulujące równowagę energetyczną organizmu. *Endokrynol Ped*, 2010; 1(30): 79–86.
33. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders – a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013; 39: 306–318.
34. Olfson M, Blanco C, Liu SM, Wang S, Correll CU. National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 1247–1256.
35. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Treatment of Young People With Antipsychotic Medications in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 867–874.
36. Pańkowska E, Szalecki M. Adiponektyna – hormon tkanki tłuszczowej i jej związek z zespołem metabolicznym i chorobami układu krążenia. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 2005; 187–190.
37. Perez-Iglesias R, Vazquez-Barquero JL, Amado JA, Berja A, Garcia-Unzueta MT, Pelayo-Terán JM *et al.* Effect of antipsychotics on peptides involved in energy balance in drug-naïve psychotic patients after 1 year of treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 289–295.
38. Pisano S, Catone G, Pascotto A, Gritti A. Second generation antipsychotics in adolescent anorexia nervosa: a new hypothesis of eligibility criteria. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014; 24: 293–295.
39. Potvin S, Zhornitsky S, Stip E. Antipsychotic-Induced Changes in Blood Levels of Leptin in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Can J Psychiatry* 2015; 60: 26–34.
40. Savino F, Petrucci E, Nanni G. Adiponectin: an intriguing hormone for paediatricians. *Acta Paediatr* 2008; 97: 701–705.
41. Shams TA, Müller DJ. Antipsychotic induced weight gain: genetics, epigenetics, and biomarkers reviewed. *Curr Psychiatry Rep* 2014; 16: 473.
42. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Meta* 2002; p. 18–23.
43. Sporn AL, Bobb AJ, Gogtay N, Stevens H, Greenstein DK, Clasen LS *et al.* Hormonal correlates of clozapine-induced weight gain in psychotic children: an exploratory study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005; 44: 925–933.

44. Verdoux H, Pambrun E, Cortaredona S, Tournier M, Vergier P. Antipsychotic prescribing in youths: a French community-based study from 2006 to 2013. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015; 24: 1181–1191.
45. Vestri HS, Maianu L, Moellering DR, Garvey WT. Atypical antipsychotic drugs directly impair insulin action in adipocytes: effects on glucose transport, lipogenesis, and antilipolysis. *Neuropsychopharmacology* 2006; 32: 765–772.
46. Vitiello B, Correll C, van Zwieten-Boot B, Zuddas A, Parellada M, Arango C. Antipsychotics in children and adolescents: Increasing use, evidence for efficiency and safety concerns. *European Neuropsychopharmacology* 2009; 19: 629–635.