

**Review article****Artykuł poglądowy**

© 2014 Instytut Psychiatrii i Neurologii. Wszelkie prawa zastrzeżone.

ADAM WYSOKIŃSKI<sup>1</sup>, TOMASZ SOBÓW<sup>2</sup>

**Why patients taking antipsychotics gain weight?***Dlaczego pacjenci przyjmujący leki przeciwpsychotyczne tyją?*

1. Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych
2. Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Zakład Psychologii Lekarskiej

**SABSTRACT**

Over the last few years psychiatrists have been increasingly concerned about obesity, dyslipidemia and raised glucose levels in patients taking antipsychotics. The problem of metabolic syndrome is significantly more frequent (up to 2–3 times) in this group of patients. In this paper, we have presented a summary of the mechanisms responsible for increased appetite and weight gain induced by antipsychotics. These two phenomena underlie further metabolic abnormalities. Due to high prevalence of metabolic disorders and their effect on increased cardiovascular risk, the systemic evaluation of basic risk factors (abdominal obesity, cholesterol, triglycerides and glucose, blood pressure) is necessary in all patients taking antipsychotics (the same applies to antidepressants and mood stabilizers).

**STRESZCZENIE**

W ostatnich latach coraz większą uwagę psychiatrów zwraca problem otyłości, zaburzeń lipidowych oraz podwyższonego stężenia glukozy u pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne. W porównaniu z populacją ogólną problem zespołu metabolicznego istotnie częściej (2–3 razy) występuje w tej grupie chorych. W pracy omówiono mechanizmy odpowiadające za wywołane lekami przeciwpsychotycznymi zwiększenie apetytu i tycie, co – jak się uważa – leży u podłoża dalszych powikłań metabolicznych. Ze względu na znaczne rozpowszechnienie zaburzeń metabolicznych oraz związane z nim większe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych konieczna jest systematyczna ocena podstawowych czynników ryzyka (otyłość brzuszna, poziom cholesterolu, trójglicerydów oraz glukozy, pomiar ciśnienia tętniczego) u wszystkich pacjentów otrzymujących leki przeciwpsychotyczne (a także przeciwdepresyjne i normotymiczne).

**Key words:** metabolic syndrome, schizophrenia, antipsychotics, weight gain, appetite

**Słowa kluczowe:** schizofrenia, leki przeciwpsychotyczne, zespół metaboliczny, tycie, apetyt

**INTRODUCTION**

In recent years, psychiatrists have been increasingly concerned by obesity, dyslipidemia, and elevated blood glucose in patients taking antipsychotics. These disorders are not seen as separate problems but as part of a larger and more complex structure, initially defined by Reaven as “Syndrome X” (Reaven, 1988), and now known as the metabolic syndrome.

The metabolic syndrome (MeS) is a set of comorbid disorders that increase the risk of heart disease, stroke and diabetes. In Europe, MeS is diagnosed with the use of the IDF (International Diabetes Federation) criteria (Alberti, et al. 2006), which are the coexistence of abdominal obesity (visceral, central), defined as waist circumference  $\geq 80$  cm in European women and  $\geq 94$  cm in European men (or BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, regardless of the waist) and two out of four of the following factors: 1) triglycerides

>1.7 mmol/l (150 mg/dl) or treatment of hypertriglyceridemia; 2) HDL cholesterol <1.0 mmol/l (40 mg/dl) in men and <1.3 mmol/l (50 mg/dl) in women or the treatment of lipid disorders; 3) systolic blood pressure  $\geq$ 130 mm Hg or diastolic blood pressure  $\geq$ 85 mm Hg or treatment of previously diagnosed hypertension; 4) fasting plasma glucose  $\geq$ 5.6 mmol/l (100 mg/dl) or previously diagnosed type 2 diabetes.

In Poland, in general population the metabolic syndrome occurs in 16.2% of men and 20.9% of women (Szurkowska et al., 2006). Its incidence increases with age, independently of the age group, MeS is more common in women. A large meta-analysis (n=25,692 patients) has shown that 32.5% of patients with schizophrenia has the metabolic syndrome (Mitchell et al., 2013). Among patients diagnosed with schizophrenia, similarly to the general population, the incidence of the metabolic syndrome is higher in women, and its most common component is central obesity, occurring in up to 75% of all patients (Wysokiński et al., 2012). The clinical significance of MeS results primarily from the fact that each single component of the disorder significantly increases the risk of death, mainly from cardiovascular causes. The work published by our team has demonstrated that the presence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia is associated with an increase in the value of most of the analysed risk indicators for cardiovascular complications (Wysokiński et al., 2012), and that the risk is not reduced after hospitalization in a psychiatric ward (Wysokiński et al., 2014). All this clearly indicate that patients who have developed schizophrenia are particularly prone to metabolic disorders and secondary cardiovascular complications. Mortality rate among these patients is high and their life expectancy is about 20 years shorter than in the general population (Laursen et al., 2014). In fact the risk of mortality in this group is 2 to 3 times higher (Brown et al., 2010), with the main cause of excessive mortality being cardiovascular complications, although – as shown by recent studies – there is common genetic grounds for cardiovascular diseases and schizophrenia (Andreasen et al., 2013), which means that the relationship between schizophrenia and cardiovascular events is complex and bi-directional.

#### **PATHOMECHANISM OF METABOLIC SYNDROME ASSOCIATED WITH THE TREATMENT WITH ANTIPSYCHOTICS**

The following is considered to be the sequence of events leading to the development of MeS during the

treatment with antipsychotic drugs: 1) drug-induced increase in appetite, leading to weight gain; 2) developing abdominal obesity (linked, among others, to genetic factors, and hypercorticism); 3) developing insulin resistance (through adipocytokines including adiponectin, leptin, tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and interleukin IL-6); 4) developing atherosclerosis leading to hypertension (it is believed that a number of inflammatory mediators are involved in this step, including TNF- $\alpha$ , which are expressed in adipocytes of visceral adipose tissue; an important role is also played by insulin resistance interfering with endothelial function and decreasing availability of nitric oxide, which reduces vasodilation). The end result is a set of disorders, each of which increases the risk of mortality from cardiovascular causes. Increased appetite during the treatment appears to be a key factor in the development of the metabolic syndrome in treatment with antipsychotic drugs.

A number of strongly integrated interactions are involved in the regulation of appetite between the digestive tract, adipose tissue and the central nervous system. In fact appetite regulating mechanisms fall into two groups 1) short-acting mechanisms, determining the feeling of hunger and fullness before and after a meal (satiety signals), and 2) long-acting mechanisms regulating the storage of energy in the adipose tissue (adiposity signals). The short-acting mechanisms are functionally connected with the digestive tract as they create the so-called gut-brain axis, whereas long-acting mechanisms originate in the adipose tissue (Schwartz et al., 2000).

The key role in the regulation of appetite is played by the nuclei of the hypothalamus, particularly the arcuate nucleus (ARC). The key role of the nucleus in the regulation of energy homeostasis is a result of its anatomical characteristics. Lying at the base of the hypothalamus, the arcuate nucleus is partially devoid of blood-brain barrier, so the circulating nutrients and regulatory factors of peripheral origin have direct access to the cells of the nucleus. There are synthesizing neurons within the nucleus, i.e. pro-opiomelanocortin (POMC), cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART), neuropeptide Y (NPY) and agouti-related protein (AgRP). They are the first-order regulator of the processes linked to appetite and satiety (Valassi et al., 2008). These supply the paraventricular nucleus (PVN), lateral hypothalamic area (LHA) and ventromedial nucleus (VMN), the structures which act as the second-order regulator and have a direct impact on the target systems regulating energy homeostasis. The LHA nucleus acts as a hunger centre, activating hor-

monal and behavioural mechanisms related to food intake and energy storage. The PVN and VMN nuclei, on the other hand, act as centres of satiety, suppressing appetite and activating catabolic processes.

The activity of the two groups of the arcuate neurons is opposite – appetite suppressing POMC/CART neurons activate the PVN nucleus and inhibit the LHA nucleus through the split  $\alpha$ -melanocortin ( $\alpha$ -MSH) molecule, thus stimulating the satiety centre and inhibiting the hunger centre. In both structures,  $\alpha$ -MSH acts through MC4R receptors. The appetite increasing neurons (NPY/AgRP), on the other hand, activate the LHA nucleus and inhibit the PVN nucleus, thereby stimulating the hunger centre. The PVN nucleus is inhibited by the agouti-related protein which has properties of  $\alpha$ -MSH antagonist. Neuropeptide Y activates the neurons of the LHA nucleus through the Y1R receptor.

PVN neurons, activated by  $\alpha$ -MSH, release thyrotropin-releasing hormone and corticotropin-releasing hormone, which cause decreased appetite and intensify catabolic reactions, whereas the LHA neurons, excited via NPY, release melanin-concentrating hormone and orexin A and B, which trigger increased appetite and stimulate anabolic reactions (Konturek et al., 2005). The VMN nucleus contains neurons sensitive to the level of glucose in the blood which, in response to a certain level of glycemia in the nucleus, send impulses to the PVN nucleus, in this way inhibiting any further absorption of glucose from food (Chee et al., 2010). Most of these neurons have receptors for NPY, inhibited by this neuropeptide. Modulation of neuronal activity in the arcuate nucleus occurs not only through the activation or inhibition of specific neurotransmitters, but also by synaptic plasticity which has been found, among others, for the NPY/AgRP and POMC neurons (Horvath et Diano, 2004).

Arcuate neuron activity is influenced by a number of hormonal factors derived from the gastrointestinal tract and fat tissue. The former create a short-acting system that regulates the start and finish of meal intake. The system includes hormones, which are appetite suppressants: pancreatic polypeptide, cholecystokinin, glucagon-like peptide, oxyntomodulin, peptide YY, and a substance increasing appetite, i.e. ghrelin (Druce et al., 2004). The long-acting system, regulating the volume of adipose tissue, comprises two hormonal substances: insulin and leptin, and cytokines: interleukin 1 and 6 (IL-1, IL-6), TNF- $\alpha$  and others (Boguszewski et al., 2010).

Next to the mechanisms mediated by hormonal factors, neuronal transmission also mediates the

processes regulating appetite and energy homeostasis. Signals from mechanoreceptors and chemoreceptors of the gastrointestinal tract arrive via the vagal nerve and sympathetic nervous system to the nucleus of the solitary tract (NTS) in the brainstem, where they undergo convergence and are then transmitted to the PVN nucleus. Information from the hunger and satiety centres causes the modulation of the NTS neuronal activity, thereby forming large feedback loops (Grill, 2010). Apart from the NTS, there are also many other structures in the brainstem involved in the regulation of appetite, such as area postrema (AP), and the dorsal motor nucleus of the vagus (DMNV).

Drugs can have a direct impact on the appetite-regulating systems, as well as indirectly – through other systems involved in maintaining energy homeostasis. The process is multifactorial and includes: 1) an increase in appetite, especially for sweets, known as carbohydrate craving (the term proposed by Paykel) (Paykel et al., 1973), as a result of the impact of drugs on the feedback loop systems in the brain which regulate appetite and food intake; 2) reduction of resting metabolism; 3) the impact on the neurotransmitter systems (e.g. histamine suppresses hunger, so drugs that block histamine receptors, for example, clozapine and olanzapine, strongly increase appetite); 4) the effect on the activity of the appetite increasing system of such drugs as orexin, ghrelin and inhibitors of appetite e.g. leptin; 5) the effect of drugs on glucose metabolism and 6) the impact of drugs on TNF- $\alpha$  (it was found that the drugs that cause weight gain activate the TNF- $\alpha$  system). In addition, increased appetite may be a result of the disappearance of psychopathological symptoms, for example of depression or delusions of poisoning. Changes in diet and physical activity in the course of the disease may also be a contributing factor. There is no doubt that the final effect of weight gain is a result of a number of basic phenomena adding up, whose individual share is still further modified by numerous genetic factors (Wysokiński and Kłoszewska, 2011).

As far as the phenomena directly related to the action of antipsychotic drugs are concerned we can distinguish the following mechanisms: 1) the impact on neurotransmission through a number of receptors for the neurotransmitters; 2) the impact on appetite-regulating neuropeptides; 3) the impact on the neuroendocrine systems (mainly prolactin, and insulin). We shall discuss some of the most important of these mechanisms in the sections that follow.

## THE IMPACT ON NEUROTRANSMISSION

### a) Histamine receptors

In 1999, Wirshing et al. published a study confirming the hypothesis that treatment-induced weight gain is proportionate to the affinity of the drug with respect to  $H_1$  receptor (Wirshing et al., 1999). Kroeze et al. have also confirmed that the strongest predictor of the ability of a drug to induce weight gain is its affinity to  $H_1$  receptor (Kroeze et al., 2003).  $H_1$  receptor is required for leptin action. It can also mediate the central activity of ghrelin. The blocking of  $H_1$  receptor activates AMP kinase (AMPK) in the ARC and the PVN. Similar actions are caused by ghrelin, while leptin inhibits the AMPK activity in neurons of these nuclei. The activation of AMPK has been observed in the fragments of brain tissue of mice receiving clozapine, olanzapine and quetiapine. On the other hand, ziprasidone, aripiprazole, haloperidol and risperidone did not have such effect (Kim et al., 2007). Quetiapine, clozapine and olanzapine display the highest affinity for  $H_1$  receptor, which corresponds to their appetite-inducing properties and causes body weight increase.

### b) Serotonin receptors

$5-HT_{1A}$  receptor is indirectly involved in the regulation of appetite, possibly by modulating the activity of dopaminergic and noradrenergic neurons.  $5-HT_{1A}$  receptor agonists (e.g. ipsapirone, fenfluramine – a drug used to treat obesity) inhibit food intake (Arkle and Ebenezer, 2000). Quetiapine is a partial  $5-HT_{1A}$  receptor agonist, and ziprasidone, and aripiprazole are its agonists which partly corresponds to the metabolic profile of these drugs. However, clozapine which strongly increases appetite, is also  $5-HT_{1A}$  agonist.

The blocking of  $5-HT_{1B}$  receptor leads to an increased activity of NPY neurons and secondary increase in appetite (Heisler et al., 2006). It is believed that antagonism of  $5-HT_{1B}$  receptor may play a role in appetite stimulating properties of chlorpromazine, clozapine, olanzapine, risperidone and quetiapine. Ziprasidone, on the other hand, which is a drug with a neutral metabolic profile, is an agonist of this receptor.

The  $5-HT_{2A}$  receptor agonists (e.g. hallucinogen TCB-2) reduce appetite and inhibit food intake (Fox et al., 2010). However, there are also reports of the same action of  $5-HT_{2A}$  antagonists (Nonogaki et al., 2006). It is therefore difficult to say with certainty how the affinity for  $5-HT_{2A}$  receptor contributes to orexigenic or anorexigenic properties of psycho-

tropic medication.  $5-HT_{2A}$  receptor antagonism is a common property of many typical (e.g. chlorpromazine) and most atypical antipsychotics (including aripiprazole, which has a minimal effect on appetite and weight).

Receptors of the  $5-HT_{2B}$  type, located on AgRP/NPY neurons of the ARC cause hyperpolarization of the cell membrane and inhibit the secretion of orexigenic neuropeptides. Activation of  $5-HT_{2B}$  receptor weakens the inhibitory effect on POMC neurons, which also contributes to appetite suppression.  $5-HT_{2B}$  receptor antagonists are olanzapine and clozapine, while ziprasidone has the agonistic effect on  $5-HT_{2B}$ .

Stimulation of  $5-HT_{2C}$  receptors located on POMC neurons of the ARC results in an increased secretion of POMC, which activates anorexigenic pathways (Qiu et al., 2007). Antagonistic properties at  $5-HT_{2C}$  receptor have been demonstrated by chlorpromazine, olanzapine, clozapine, quetiapine and risperidone. These antipsychotics, through their antagonistic activity at  $5-HT_{2C}$  receptor, may impair the sense of satiety and increased appetite. However, ziprasidone which has a neutral metabolic profile, is also an antagonist at  $5-HT_{2C}$  receptor. Aripiprazole, on the other hand, which has been postulated to have a stabilizing effect on dopamine and serotonin system, is a partial agonist of  $5-HT_{2C}$  receptor (Zhang et al., 2006), which may explain its favourable metabolic profile.

### c) Adrenergic receptors

Two subtypes of alpha receptors have an opposite impact at the PVN level: alpha-1 receptors inhibit appetite whereas alpha-2 receptors increase appetite. Activation of alpha-1 reduces appetite, which is the mechanism which underlies the anorexigenic properties of amphetamine and other substances used to treat obesity (e.g. synephrine, phenylpropanolamine, phentermine) (Cheng and Kuo, 2003). Most antipsychotics have antagonistic properties at alpha-1 receptor.

### d) Dopamine receptors

An interaction has been found between dopaminergic neurons of the mesolimbic system and orexin-producing neurons. This relationship mediates the dopamine-modulated feeding behaviour. Acting through  $D_1$  receptors dopamine causes the activation of orexin-releasing neurons A and B, whereas  $D_2$  receptors cause the inhibition of these neurons (Alberto et al., 2006). In this way, by blocking  $D_2$  receptors, all antipsychotics may somehow “natively” display orexigenic properties.

## IMPACT ON NEUROPEPTIDES AND HORMONES

Treatment with antipsychotics results in an increased amount of adipose tissue in spite of increased concentration of leptin. This may indicate the presence of central leptin resistance. Disorders of leptin neurotransmission result in cancelling negative feedback, which leads to negative appetite suppression and disturbed regulation of energy utilization. Moreover, increased concentration of leptin causes increased expression of the most potent orexigenic factor, neuropeptide Y, and may lead to insulin resistance, also linked with obesity.

Increased concentration of leptin was reported for risperidone (Murashita et al., 2007), olanzapine (Venkatasubramanian et al., 2010), clozapine and quetiapine (Atmaca et al., 2003) and sulpiride (Baptista et al., 1997), but not for haloperidol or other conventional antipsychotics (Sentissi et al., 2008). Perhaps this change is secondary to medication-induced weight gain. Antipsychotics also affect the serum concentrations of ghrelin. Ghrelin level has been noted to be increased in patients receiving risperidone (Murashita et al., 2007), olanzapine (Murashita et al., 2005), clozapine (Murashita et al., 2007b) and amisulpride (Esen-Danaci et al., 2008). Interestingly, in the course of treatment, the change in ghrelin concentration is a three-phase process (Zhang et al., 2013). Initially there is an increase in the secretion of ghrelin by stomach cells under the direct action of an antipsychotic. Then, as a result of feedback, an inhibition of secretion occurs which is secondary to weight gain or increased appetite. Finally, new balance is generated in the third phase. There is also clear compatibility between the impact of psychotropic medication on NPY levels and their appetite-stimulating potential. Both clozapine (Kirk et al., 2006) and olanzapine (Ferno et al., 2011) cause increased NPY expression in hypothalamus, yet no such change is observed in case of haloperidol.

Hyperprolactinemia, regardless of its causes, can result in obesity (dos Santos Silva et al., 2011). The mechanism is complex and not fully understood. It is likely that certain role is played by lowered estrogen synthesis and increased androgen synthesis, which are behind increased NPY levels. Hyperprolactinemia can occur during treatment with first generation antipsychotics and atypical antipsychotics, such as risperidone, paliperidone, sulpiride and amisulpride. Prolactin levels may be lowered during aripiprazole therapy. Insulin resistance occurs in the course of abdominal obesity and might also be a factor in its

development. However, it might also be an adaptive mechanism which protects an obese person from gaining more weight (Eckel, 1992). Insulin resistance develops in the course of treatment with atypical antipsychotics (olanzapine, clozapine, quetiapine, and – to a lesser extent – risperidone).

## OTHER MECHANISMS

There are also many other mechanisms which indirectly contribute to weight gain in patients treated with antipsychotics. These are the factors that cause weight gain even in case of medications of theoretically neutral metabolic profile (e.g. ziprasidone or aripiprazole), which also helps us explain why these medications can cause weight gain, even if their receptor profile indicates the opposite (e.g. agonistic action of clozapine at 5-HT<sub>1A</sub> receptor).

Many people with schizophrenia live an unhealthy life with low level of activity, diet rich in fat, alcohol drinking and smoking (McCreadie, 2003). Besides, patients with schizophrenia are rather physically inactive as they live sedentary life. A recommended minimum of physical activity, which is 150 minutes a week of moderate physical exercise (i.e. fast walk) is taken by approximately a quarter of all patients (Faulkner et al., 2006). Among the factors that have an impact on this situation are the lack of social support, positive and negative symptoms of the illness, side effects of medication (sedation or excessive sweating) as well as financial restrictions which are a serious barrier in using such services as swimming pools or gyms. One of the main reasons for such low level of physical activity is the lack of motivation and determination to take such action (Vancampfort et al., 2013). For many patients hospitalized in psychiatric wards, the problem lies in a total lack of stimulating initiatives. In many cases, especially when it comes to young patients, the physical exercise on offer (e.g. gymnastics) is unattractive and uninvolved.

Some research indicates that polytherapy with antipsychotics (especially atypical antipsychotics) (Ko et al., 2013) is particularly dangerous and poses greater risk of weight gain than other lifestyle factors, such as smoking and lack of physical activity (Misawa et al., 2011).

The diet of many patients with schizophrenia is inconsistent with health guidelines. Increased consumption of protein and fat, particularly saturated, is common among these patients, as is low intake of fibre and some vitamins (Sugawara et al., 2014). Dietary patterns are influenced by a number of

sociocultural and demographic factors, such as age, sex, education and also physical activity and smoking (Park et al., 2005). In case of people with schizophrenia, one should also consider financial limitations, lack of social support and lack of motivation. Changes of taste preferences towards sweet flavours are also commonly observed and are a contributing factor. An important element here are also cognitive deficits which can essentially limit patient's capacity to compose menus in compliance with the recommended health guidelines. Positive and negative symptoms, on the other hand, might interfere with patient's daily functioning to an extent which makes daily shopping and meal preparation impossible, which might result in increased consumption of ready-made, highly processed products and fast food.

## SUMMARY

Issues relating to metabolic syndrome are relevant to psychiatric practice because of the side ef-

fects of antipsychotics on patient compliance, which is one of the fundamental factors that determine whether the treatment is effective or not. What's more, complex, multi-organ complications of the metabolic syndrome have direct consequences both on patients' somatic and mental health.

Because of the frequent occurrence of metabolic syndrome and its impact on increasing the risk of cardiovascular diseases, it is necessary to regularly measure the basic risk factors, such as abdominal obesity, cholesterol, triglycerides, glucose and blood pressure in all patients taking antipsychotic medication (also antidepressants and mood stabilizing medication). In Poland there are two similar standards of monitoring metabolic syndrome in psychiatry. The first has been published by the work team for the evaluation of the risk of metabolic syndrome in patients with mental disorders (Jarema et al., 2011) (Table 1), and the second is authored by prof. Marek Jarema (Jarema, 2008) (Table 2). There is also a form available for the monitoring of the recommended parameters at <http://sites.google.com/site/adamwysokinski/MeS.pdf>.

**Table 1.** Recommendations regarding the monitoring of metabolic parameters according to the work team for the evaluation of the risk of metabolic syndrome in patients with mental disorders

|                         | Before treatment | After 4 weeks | After 8 weeks | After 12 weeks | Every 3 months | Once a year |
|-------------------------|------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|-------------|
| Interview               | X                |               |               |                |                |             |
| Body weight             | X                | X             | X             | X              | X              | X           |
| Abdominal circumference | X                |               |               |                | X              | X           |
| Blood pressure          | X                | X             | X             | X              | X              | X           |
| Fasting plasma glucose  | X                |               |               | X              |                | X           |
| Lipid profile           | X                |               |               | X              |                | X           |

**Table 2.** Recommendations regarding the monitoring of metabolic parameters developed by prof. Marek Jarema

|                           | Before treatment | After 4 weeks | After 8 weeks | After 12 weeks | Every 3 months | After 6 months | Once a year |
|---------------------------|------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|-------------|
| Interview                 | X                |               |               |                |                |                |             |
| Body weight*              | X                | X             |               | X              | X              |                | X           |
| Abdominal circumference** | X                |               |               |                | X              |                | X           |
| Blood pressure***         | X                | X             | X             | X              | X              |                | X           |
| Fasting plasma glucose    | X                |               |               | X              |                | X              | X           |
| Lipid profile             | X                |               |               | X              |                |                | X           |

\* In quetiapine or olanzapine treatment: before treatment, after 2 and 4 weeks and then every month.

\*\* In olanzapine treatment: before treatment, after 2 and 4 weeks and then every month.

\*\*\* In quetiapine treatment: before treatment and daily in the first week of treatment, then every two days during the second week and at every next visit.

## WSTĘP

W ostatnich latach coraz większą uwagę psychiatrów zwraca problem otyłości, zaburzeń lipidowych oraz podwyższonego stężenia glukozy u pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne. Zaburzenia te nie są postrzegane jako oderwane od siebie zjawiska, ale jako element większej i bardziej złożonej struktury, początkowo określonej przez Reavena jako „zespół X” (Reaven, 1988), a obecnie nazywanej mianem zespołu metabolicznego.

Zespół metaboliczny (MeS, *metabolic syndrome*) to zespół współwystępujących zaburzeń, które zwiększają ryzyko chorób serca, udaru oraz cukrzycy. W Europie do oceny MeS stosuje się kryteria IDF (International Diabetes Federation) (Alberti i wsp., 2006). Zgodnie z nimi MeS to: współwystępowanie otyłości brzusznej (trzewnej, centralnej), zdefiniowanej jako obwód talii  $\geq 80$  cm u Europejki i  $\geq 94$  cm u Europejczyków (lub wartość BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> niezależnie od obwodu talii), oraz dwóch z czterech następujących czynników: 1) stężenie trójglicerydów  $> 1,7$  mmol/l (150 mg/dl) lub leczenie triglicydemii; 2) stężenie cholesterolu frakcji HDL  $< 1,0$  mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i  $< 1,3$  mmol/l (50 mg/dl) u kobiet lub leczenie tego zaburzenia lipidowego; 3) ciśnienie tętnicze skurczowe  $\geq 130$  mm Hg lub rozkurczowe  $\geq 85$  mm Hg bądź leczenie rozpoznanego wcześniej nadciśnienia tętniczego; 4) stężenie glukozy w osoczu na czczo  $\geq 5,6$  mmol/l (100 mg/dl) lub rozpoznana wcześniej cukrzyca typu 2.

Zespół metaboliczny w populacji ogólnej Polski występuje u 16,2% mężczyzn i 20,9% kobiet (Szurkowska i wsp., 2006), a jego częstość rośnie z wiekiem (przy czym, niezależnie od grupy wiekowej, MeS częściej występuje u kobiet). Duża ( $n = 25692$  pacjentów) metaanaliza wykazała, że rozpowszechnienie zespołu metabolicznego u pacjentów chorych na schizofrenię wynosi 32,5% (Mitchell i wsp., 2013). Wśród pacjentów chorych na schizofrenię, podobnie jak w populacji ogólnej, częstość występowania zespołu metabolicznego jest większa u kobiet, zaś najczęściej stwierdzaną komponentą tego zespołu jest otyłość centralna, występująca nawet u 75% wszystkich chorych (Wysokiński i wsp., 2012). Znaczenie kliniczne MeS wynika przede wszystkim z faktu, że każda składowa tego zespołu w istotnym stopniu zwiększa ryzyko zgonu, głównie z przyczyn sercowo-naczyniowych. Prace opublikowane przez nasz zespół wykazały, że obecność zespołu metabolicznego u pacjentów chorych na schizofrenię wiązała się ze zwiększeniem wartości większości z analizowanych wskaźników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (Wysokiński

i wsp., 2012) oraz że ryzyko to nie malało po hospitalizacji w oddziale psychiatrycznym (Wysokiński i wsp., 2014). Wszystko to dobitnie wskazuje, że pacjenci chorujący na schizofrenię są grupą szczególnie narażoną na występowanie zaburzeń metabolicznych i wtórnych do nich powikłań sercowo-naczyniowych. Wysoki wskaźnik umieralności w tej grupie chorych powoduje, że ich średnia długość życia jest około 20 lat krótsza w porównaniu z populacją ogólną (Laurson i wsp., 2014), zaś ryzyko śmiertelności jest w tej grupie od 2 do 3 razy większe (Brown i wsp., 2010). Główną przyczyną nadumieralności są powikłania sercowo-naczyniowe, chociaż – jak wskazują najnowsze badania – istnieje wspólne podłoże genetyczne chorób sercowo-naczyniowych i schizofrenii (Andreassen i wsp., 2013), co oznacza, że zależność pomiędzy zachorowaniem na schizofrenię i wystąpieniem epizodu sercowo-naczyniowego ma złożony, dwukierunkowy charakter.

## PATOMECHANIZM ZESPOŁU METABOLICZNEGO W PRZEBIEGU LECZENIA LEKAMI PRZECIWPASYCHOTYCZNYMI

Uważa się, że sekwencja zdarzeń prowadząca do rozwoju MeS w trakcie leczenia przeciwpsychotycznego jest następująca: 1) indukowany lekami wzrost apetytu prowadzi do przyrostu masy ciała; 2) rozwija się otyłość brzuszna (przy współudziale m.in. czynników genetycznych oraz hiperkortyzolemii); 3) rozwija się insulinooporność (za pośrednictwem adipocytokin, m.in. adiponektyny, leptyny, czynnika martwicy guza alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*) oraz interleukiny IL-6); 4) rozwija się miażdżycowa naczynia prowadząca do nadciśnienia (uważa się, że w etapie tym pośredniczą liczne mediatory stanu zapalnego, m.in. TNF- $\alpha$ , których ekspresja zachodzi w adipocytach trzewnej tkanki tłuszczowej, istotną rolę odgrywa również insulinooporność, upośledzająca funkcję śródbłonna i zmniejszająca dostępność tlenu azotu, co powoduje ograniczenie wazodylatacji). Końcowym efektem jest zespół zaburzeń, z których każde zwiększa ryzyko umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zwiększenie łaknienia w trakcie leczenia wydaje się zatem kluczowym elementem w rozwoju zespołu metabolicznego w przebiegu leczenia lekami przeciwpsychotycznymi.

W regulacji łaknienia uczestniczy szereg silnie zintegrowanych interakcji pomiędzy przewodem pokarmowym, tkanką tłuszczową i ośrodkowym układem nerwowym. Mechanizmy regulujące łaknienie dzielą się na dwie grupy: 1) mechanizmy krótko

działające, determinujące uczucie głodu i sytości odpowiednio przed i po posiłku (ang. *satiety signals*) oraz 2) mechanizmy długo działające, regulujące magazynowanie energii w tkance tłuszczowej (ang. *adiposity signals*). Mechanizmy krótko działające są czynnościowo powiązane z przewodem pokarmowym i tworzą tzw. oś jelita-mózg (ang. *gut-brain axis*), zaś mechanizmy długo działające biorą swój początek w tkance tłuszczowej (Schwartz i wsp., 2000).

Kluczową rolę w regulacji łaknienia odgrywają jądra podwzgórza, w szczególności jądro łukowate (ARC, *arcuate nucleus*). Kluczowa rola tego jądra w regulacji homeostazy energetycznej wynika z jego właściwości anatomicznych. Leżąc na podstawie podwzgórza, jądro łukowate jest częściowo pozbawione bariery krew-mózg, dzięki czemu krążące we krwi substancje odżywcze i czynniki regulacyjne pochodzenia obwodowego mają bezpośredni dostęp do komórek tego jądra. W obrębie jądra łukowatego znajdują się neurony syntezujące: proopiomelanokortynę (POMC, *pro-opiomelanocortin*), transkrypt regulowany przez kokainę i amfetaminę (CART, *cocaine and amphetamine-regulated transcript*), neuropeptyd Y (NPY) oraz białko agouti (AgRP, *agouti-related protein*). Stanowią one regulator pierwszego rzędu procesów łaknienia i sytości (Valassi i wsp., 2008). Neurony te zaopatrują: jądro przykomorowe (PVN, *paraventricular nucleus*), obszar boczny podwzgórza (LHA, *lateral hypothalamic area*) oraz jądro brzuszno-przyśrodkowe (VMN, *ventromedial nucleus*). Struktury te pełnią funkcję regulatora drugiego rzędu i wywierają bezpośredni wpływ na docelowe systemy regulacji homeostazy energetycznej. Jądro LHA pełni funkcję ośrodka głodu, aktywując mechanizmy hormonalne i behawioralne związane z przyjmowaniem pokarmów i magazynowaniem energii. Z kolei jądra PVN i VMN pełnią funkcję ośrodków sytości, hamując łaknienie i aktywując procesy kataboliczne.

Działanie obu grup neuronów jądra łukowatego jest przeciwstawne – hamujące łaknienie neurony POMC/CART aktywują za pośrednictwem odszczepianej od cząsteczki POMC  $\alpha$ -melanokortyny ( $\alpha$ -MSH) jądro PVN i hamują jądro LHA, pobudzając w ten sposób ośrodek sytości i hamując ośrodek głodu. W obu tych strukturach  $\alpha$ -MSH działa poprzez receptory MC4R. Z kolei zwiększające łaknienie neurony NPY/AgRP aktywują jądro LHA i hamują jądro PVN, pobudzając w ten sposób ośrodek głodu. Jądro PVN ulega zahamowaniu przez białko agouti, mające właściwości antagonistyczne wobec  $\alpha$ -MSH. Neuropeptyd Y aktywuje neurony jądra LHA za pośrednictwem receptora Y1R.

Aktywowane przez  $\alpha$ -MSH neurony jądra PVN uwalniają hormon uwalniający tyreotropinę i hormon uwalniający kortykotropinę, które powodują spadek łaknienia i nasilają reakcje kataboliczne. Z kolei wzbudzone za pośrednictwem NPY neurony jądra LHA uwalniają hormon koncentrujący melaninę oraz oreksynę A i B, które wyzwalają wzrost łaknienia i pobudzają reakcje anaboliczne (Konturek i wsp., 2005). Jądro VMN zawiera neurony wrażliwe na poziom glukozy we krwi, które w odpowiedzi na odpowiedni poziom glikemii wysyłają impulsację do jądra PVN, hamując tym samym dalsze przyjmowanie glukozy z pożywieniem (Chee i wsp., 2010). W większości są to neurony posiadające receptory dla NPY i hamowane przez ten neuropeptyd. Modulacja aktywności neuronów jądra łukowatego zachodzi nie tylko poprzez aktywację lub inhibicję określonymi neuromediatorami, ale również na drodze plastyczności synaptycznej, co zostało stwierdzone m.in. dla neuronów NPY/AgRP oraz POMC (Horvath i Diano, 2004).

Aktywność neuronów jądra łukowatego podlega wpływowi szeregu czynników hormonalnych pochodzących z przewodu pokarmowego i tkanki tłuszczowej. Te pierwsze tworzą system krótko działający, regulujący rozpoczęcie i zakończenie przyjmowania posiłku. System ten obejmuje hormony hamujące łaknienie: polipeptyd trzustkowy, cholecystokinę, peptyd podobny do glukagonu, oksyntomodulinę, peptyd YY oraz substancję zwiększającą łaknienie: grelinę (Druce i wsp., 2004). System długo działający, regulujący wielkość tkanki tłuszczowej obejmuje dwie substancje hormonalne: leptynę i insulinę oraz cytokiny: interleukinę 1 i 6 (IL-1, IL-6), TNF- $\alpha$  i inne (Boguszewski i wsp., 2010).

Obok mechanizmów zachodzących za pośrednictwem czynników hormonalnych, w procesach regulacji łaknienia i homeostazy energetycznej organizmu pośredniczy również przekaźnictwo neuronalne. Sygnały pochodzące z mechanoreceptorów i chemoreceptorów przewodu pokarmowego docierają za pośrednictwem nerwu błędnego oraz układu współczulnego do jądra pasma samotnego (NTS, *nucleus of solitary tract*) w pniu mózgu, gdzie ulegają konwergencji, a następnie trafiają do jądra PVN. Informacje pochodzące z ośrodków głodu i sytości powodują modulację aktywności neuronów NTS, tworząc w ten sposób duże pętle sprzężeń zwrotnych (Grill, 2010). Oprócz NTS, w pniu mózgu znajduje się szereg innych struktur biorących udział w regulacji łaknienia – pole najdalsze (AP, *area postrema*) oraz grzbietowe jądro ruchowe nerwu błędnego (DMNV, *dorsal motor nucleus of the vagus*).



Leki mogą bezpośrednio wpływać na układy regulujące łaknienie, a także pośrednio – poprzez inne układy uczestniczące w utrzymywaniu homeostazy energetycznej. Proces ten jest zjawiskiem wieloczynnikowym i obejmuje: 1) wzrost apetytu, w szczególności na słodczyce, tzw. *carbohydrate craving* (termin zaproponowany przez Paykel [Paykel i wsp., 1973]), wskutek wpływu leków na systemy pętli zwrotnych w mózgu regulujących apetyt i spożywanie pokarmów; 2) redukcja podstawowej przemiany materii; 3) wpływ na układy neuroprzekaźników (np. histamina hamuje uczucie głodu, dlatego leki blokujące receptory histaminowe, np. kłozapina i olanzapina, silnie zwiększają apetyt); 4) wpływ na aktywność układów zwiększających (np. oreksyna, grelina) oraz hamujących (np. leptyna) łaknienie; 5) wpływ leków na metabolizm glukozy oraz 6) oddziaływanie leków na TNF- $\alpha$  (stwierdzono, że leki powodujące przyrost masy ciała aktywują układ TNF- $\alpha$ ). Ponadto, zwiększenie łaknienia może być efektem ustąpienia objawów psychopatologicznych, np. depresji lub urojeń trucicia. Znaczenie mogą mieć również zmiany w diecie i aktywności fizycznej w przebiegu choroby. Nie ulega wątpliwości, że końcowy efekt w postaci przyrostu masy ciała jest wynikiem sumowania się szeregu zjawisk podstawowych, których indywidualny udział jest ponadto modyfikowany przez liczne czynniki genetyczne (Wysokiński i Kłoszewska, 2011).

W zakresie zjawisk bezpośrednio związanych z działaniem leków przeciwpsychotycznych wyróżnić można następujące mechanizmy: 1) wpływ na neuroprzekaźnictwo za pośrednictwem szeregu receptorów dla neuroprzekaźników; 2) wpływ na neuropeptydy regulujące łaknienie; 3) wpływ na układy neuroendokrynne (głównie prolaktyna i insulina). Poniżej omówione zostaną najważniejsze z tych mechanizmów.

## WPLYW NA NEUROPRZEKAŻNICTWO

### a) Receptory histaminowe

W 1999 roku Wirshing i wsp. opublikowali badanie potwierdzające hipotezę, iż polekowy przyrost masy ciała jest proporcjonalny do powinowactwa danego leku względem receptora  $H_1$  (Wirshing i wsp., 1999). Kroeze i wsp. potwierdzili, że najsilniejszym predyktorem zdolności leku do powodowania przyrostu masy ciała jest jego powinowactwo wobec receptora  $H_1$  (Kroeze i wsp., 2003). Receptor  $H_1$  jest niezbędny dla działania leptyny. Receptor  $H_1$  może też pośredniczyć w ośrodkowej aktywności greliny. Zablockowanie receptora  $H_1$  powoduje aktywację ki-

nazy AMP (AMPK) w jądrze łukowatym oraz przykomorowym podwzgórza. Podobne zjawisko wywołuje grelina, zaś leptyna hamuje aktywność AMPK w neuronach tych jąder. Antagoniści receptora  $H_1$  powodują aktywację tej kinazy, co prowadzi do zniesienia hamującego łaknienie działania leptyny. Aktywację AMPK obserwowano we fragmentach tkanki mózgowej myszy otrzymujących kłozapinę, olanzapinę i kwetiapinę. Z kolei ziprasidon, aripiprazol, haloperidol i risperidon nie powodowały tego zjawiska (Kim i wsp., 2007). Największym powinowactwem wobec receptora  $H_1$  cechują się kwetiapina, kłozapina oraz olanzapina. Odpowiada to sile, z jaką leki te zwiększają łaknienie i powodują przyrost masy ciała.

### b) Receptory serotoninowe

Receptor 5-HT<sub>1A</sub> bierze pośredni udział w regulacji łaknienia, prawdopodobnie poprzez modulowanie aktywności neuronów noradrenergicznych i dopaminergicznych. Agoniści 5-HT<sub>1A</sub> (np. ipsapiron, fenfluramina – lek stosowany w leczeniu otyłości) hamują przyjmowanie pokarmów (Arkle i Ebenezer, 2000). Kwetiapina jest częściowym agonistą receptora 5-HT<sub>1A</sub>, zaś ziprasidon i aripiprazol – jego agonistami. Częściowo odpowiada to zatem profilowi metabolicznemu tych leków. Jednakże agonistą 5-HT<sub>1A</sub> jest również kłozapina, lek bardzo silnie zwiększający łaknienie.

Zablokowanie receptora 5-HT<sub>1B</sub> prowadzi do wzrostu aktywności neuronów NPY i wtórnego wzrostu łaknienia (Heisler i wsp., 2006). Uważa się, że antagonizm wobec receptora 5-HT<sub>1B</sub> może odgrywać rolę w stymulujących apetyt właściwościach chlorpromazyny, kłozapiny, olanzapiny, risperidonu, kwetiapiny. Z kolei ziprasidon, lek o neutralnym profilu metabolicznym, ma działanie agonistyczne wobec tego receptora.

Agoniści receptora 5-HT<sub>2A</sub> (np. substancja halucynogenna TCB-2) zmniejszają łaknienie i hamują przyjmowanie pokarmów (Fox i wsp., 2010). Istnieją jednak doniesienia o takim samym działaniu antagonistów 5-HT<sub>2A</sub> (Nonogaki i wsp., 2006). Trudno zatem jednoznacznie określić, w jaki sposób powinowactwo wobec receptora 5-HT<sub>2A</sub> przyczynia się do oreksygenicznego lub anoreksygenicznego właściwości leków psychotropowych. Antagonizm wobec receptora 5-HT<sub>2A</sub> jest wspólną cechą części klasycznych (np. chlorpromazyny) oraz większości atypowych leków przeciwpsychotycznych (w tym aripiprazolu, leku w niewielkim stopniu zwiększającym łaknienie).

Receptory typu 5-HT<sub>2B</sub>, zlokalizowane na neuronach AgRP/NPY jądra łukowatego, powodują hiperpolaryzację błony komórkowej i hamują uwalnianie neuropeptydów o działaniu oreksygenicznym.

Aktywacja receptora 5-HT<sub>2B</sub> osłabia hamujący wpływ na neurony POMC, co również przyczynia się do hamowania łaknienia. Antagonistami receptora 5-HT<sub>2B</sub> są olanzapina i klozapina, natomiast agonistyczne działanie wobec 5-HT<sub>2B</sub> wywiera ziprasidon.

Pobudzenie receptorów 5-HT<sub>2C</sub> znajdujących się na neuronach POMC jądra łukowatego powoduje zwiększenie uwalniania POMC, co aktywuje szlaki hamujące łaknienie (Qiu i wsp., 2007). Antagonistyczne właściwości wobec receptora 5-HT<sub>2C</sub> wykazano dla chlorpromazyny, olanzapiny, klozapiny, kwetiapiny, risperidonu. Wymienione leki przeciwpsychotyczne, poprzez antagonistyczne działanie wobec receptora 5-HT<sub>2C</sub>, mogą powodować zaburzenia poczucia sytości i wzrost łaknienia. Jednakże, antagonistą 5-HT<sub>2C</sub> jest również ziprasidon, lek mający również neutralny profil metaboliczny. Z kolei aripiprazol, lek o postulowanym stabilizującym wpływie na układ dopaminy i serotoniny, jest częściowym agonistą 5-HT<sub>2C</sub> (Zhang i wsp., 2006), co może tłumaczyć jego korzystny profil metaboliczny.

### c) Receptory adrenergiczne

Dwa podtypy receptorów alfa wywierają przeciwstawne działanie na poziomie jądra PVN: receptory alfa-1 hamują łaknienie, podczas gdy receptory alfa-2 wzmagają je. Aktywacja receptora alfa-1 zmniejsza apetyt i ten mechanizm leży u podłoża hamujących łaknienie właściwości amfetaminy oraz innych substancji stosowanych w leczeniu otyłości (m.in. synefryny, fenylopropanolaminy, fenterminy) (Cheng i Kuo, 2003). Właściwości antagonistyczne wobec receptora alfa-1 posiada większość leków przeciwpsychotycznych.

### d) Receptory dopaminowe

Stwierdzono istnienie interakcji pomiędzy dopaminergicznymi neuronami układu mezolimbicznego, a neuronami produkującymi oreksyny. Zależność ta pośredniczy w modulowaniu zachowań pokarmowych przez dopaminę. Działając poprzez receptory D<sub>1</sub> dopamina powoduje aktywację neuronów uwalnających oreksynę A i B, zaś receptory D<sub>2</sub> powodują hamowanie tych neuronów (Alberto i wsp., 2006). W ten sposób wszystkie leki przeciwpsychotyczne, blokując receptory D<sub>2</sub>, mogą niejako „natywnie” zwiększać łaknienie.

## WPLYW NA NEUROPEPTYDY I HORMONY

W przebiegu leczenia psychotropowego dochodzi do wzrostu ilości tkanki tłuszczowej mimo podwyż-

szonego stężenia leptyny. Może to wskazywać na zwiększenie ośrodkowej leptynooporności. Zaburzenie przekątnictwa leptynowego powoduje zniesienie ujemnego sprzężenia zwrotnego, co prowadzi do braku hamowania łaknienia i zaburzeń regulacji wydatkowania energii. Wzrost stężenia leptyny powoduje ponadto zwiększenie ekspresji najsilniejszego czynnika zwiększającego łaknienie – neuropeptydu Y oraz może prowadzić do insulinooporności, również związanej z otyłością.

Zwiększenie stężenia leptyny odnotowano dla risperidonu (Murashita i wsp., 2007a), olanzapiny (Venkatasubramanian i wsp., 2010), klozapiny i kwetiapiny (Atmaca i wsp., 2003) oraz sulpirydu (Baptista i wsp., 1997), ale nie dla haloperidolu i innych klasycznych leków przeciwpsychotycznych (Sentissi i wsp., 2008). Być może zmiana ta jest wtórna do polekowego przyrostu masy ciała. Leki przeciwpsychotyczne wpływają również na osoczowe stężenie greliny. Poziom greliny zwiększa się u pacjentów otrzymujących risperidon (Murashita i wsp., 2007a), olanzapinę (Murashita i wsp., 2005), klozapinę (Murashita i wsp., 2007b) oraz amisulpryd (Esen-Danaci i wsp., 2008). Co ciekawe, w przebiegu leczenia zmiana stężenia greliny ma charakter trójfazowy (Zhang i wsp., 2013). Początkowo dochodzi do zwiększenia wydzielania greliny przez komórki żołądka pod wpływem bezpośredniego działania leku przeciwpsychotycznego. Następnie skutek sprzężenia zwrotnego dochodzi do zahamowania sekrecji wtórnie do przyrostu masy ciała lub wzmoczonego łaknienia. W trzeciej fazie wytwarza się nowy stan równowagi. Istnieje również wyraźna zgodność pomiędzy wpływem leków psychotropowych na poziom NPY a ich potencjałem zwiększającym łaknienie. Zarówno klozapina (Kirk i wsp., 2006), jak i olanzapina (Ferno i wsp., 2011) powodują wzrost ekspresji NPY w obrębie podwzgórza. Zmiany takiej nie obserwowano dla haloperidolu.

Hiperprolaktynemia, niezależnie od przyczyny, może powodować otyłość (dos Santos Silva i wsp., 2011). Mechanizm tego zjawiska jest złożony i nie do końca poznany. Rolę odgrywa tu prawdopodobnie obniżenie syntezy estrogenów i zwiększenie syntezy androgenów, co powoduje wzrost poziomu NPY. Hiperprolaktynemia może wystąpić w trakcie terapii lekami przeciwpsychotycznymi, szczególnie klasycznymi, risperidonem, paliperidonem, sulpirydem i amisulprydem. Poziom prolaktyny może ulec obniżeniu w trakcie terapii aripiprazolem.

Insulinooporność występuje w przebiegu otyłości brzusznej, może także być czynnikiem sprzyjającym jej rozwojowi. Jednakże rozwój insulinooporności

może być również mechanizmem adaptacyjnym, chroniącym osobę otyłą przed dalszym przyrostem masy ciała (Eckel, 1992). Do rozwoju insulinooporności dochodzi głównie w przebiegu leczenia atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi (olanzapiną, kłozapiną, kwetiapiną, w mniejszym stopniu risperidonem).

## INNE MECHANIZMY

Obok mechanizmów bezpośrednio związanych z wpływem leków przeciwpsychotycznych na wzrost łaknienia, w zjawisku przyrostu masy ciała u pacjentów przyjmujących leki z tej grupy uczestniczą również szereg innych czynników. To właśnie one sprawiają, że do przyrostu masy ciała może dochodzić również w wypadku leków mających teoretycznie neutralny profil metaboliczny (np. ziprasidon lub aripiprazol). Tłumaczy to też, dlaczego leki mogą powodować przyrost masy ciała, pomimo iż z ich profilu receptorowego wynikać mogłoby działanie przeciwstawne (np. działanie agonistyczne kłozapiny wobec receptora 5-HT<sub>1A</sub>).

Wiele osób chorujących na schizofrenię prowadzi niezdrowy tryb życia (niski poziom aktywności ruchowej, wysokie spożycie tłuszczów, częste używanie alkoholu i palenie papierosów) (McCreadie, 2003). Poziom aktywności fizycznej osób chorujących na schizofrenię jest niski – większość z nich prowadzi siedzący tryb życia. Zalecane minimum aktywności ruchowej (150 minut w ciągu tygodnia umiarkowanie natężonej aktywności ruchowej, np. szybkiego spaceru) realizuje jedynie około jedna czwarta wszystkich chorych (Faulkner i wsp., 2006). Do czynników wpływających na to zjawisko zaliczyć można brak wsparcia społecznego, objawy pozytywne i negatywne choroby, działania uboczne leków (np. sedacja lub wzmożona potliwość), ale również ograniczenia finansowe, stanowiące poważną przeszkodę w korzystaniu z takich usług jak baseny lub siłownie. Jednym z podstawowych powodów niewielkiej aktywności fizycznej jest brak motywacji i determinacji do podejmowania takich działań (Vancampfort i wsp., 2013). W wypadku wielu pacjentów hospitalizowanych w oddziałach psychiatrycznych problemem jest całkowity brak oddziaływań aktywizujących. Często, szczególnie w wypadku pacjentów młodych, oferowane zajęcia ruchowe (np. gimnastyka) okazują się mało atrakcyjne i niezbyt angażujące.

Część badań wskazuje, że politerapia lekami przeciwpsychotycznymi (zwłaszcza atypowymi) (Ko i wsp., 2013) jest szczególnie niebezpieczna i jak wskazują wyniki badań – stanowi większe ryzyko

przyrostu masy ciała niż czynniki związane ze stylem życia (palenie, aktywność fizyczna) (Misawa i wsp., 2011).

Dieta wielu pacjentów chorujących na schizofrenię nie jest zgodna z obowiązującymi zaleceniami dietetycznymi. Powszechnie jest zwiększone spożycie białek i tłuszczów, szczególnie nasyconych, oraz ograniczone spożycie błonnika i szeregu witamin (Sugawara i wsp., 2014). Na wzorce dietetyczne wpływa szereg czynników socjokulturowych i demograficznych. Zaliczyć można do nich wiek, płeć, wykształcenie, a także aktywność ruchową lub palenie papierosów (Park i wsp., 2005). W wypadku osób chorujących na schizofrenię uwzględnić należałoby również ograniczenia ekonomiczne, brak wsparcia społecznego oraz brak motywacji. Powszechnie obserwuje się również zmianę preferencji smakowych w kierunku smaku słodkiego. Ważnym elementem są również deficyty poznawcze, które w istotnym stopniu mogą ograniczać zdolność do komponowania jadłospisu zgodnie ze złożonymi wymogami dietetycznymi. Z kolei objawy pozytywne i negatywne mogą zakłócać codzienne funkcjonowanie w stopniu uniemożliwiającym regularne robienie zakupów i samodzielne przygotowywanie posiłków, co może skutkować zwiększonym spożyciem gotowych, wysoko przetworzonych produktów oraz fast foodów.

## PODSUMOWANIE

W praktyce psychiatrycznej problematyka zespołu metabolicznego ma znaczenie między innymi ze względu na wpływ działań ubocznych leków przeciwpsychotycznych na stosowanie się pacjentów do zaleceń (ang. *compliance*), będące jednym z podstawowych czynników warunkujących efektywne leczenie. Złożone, wielonarządowe powikłania zespołu metabolicznego mają również bezpośrednie konsekwencje zarówno na płaszczyźnie zdrowia somatycznego, jak i stanu psychicznego.

Ze względu na znaczne rozpowszechnienie zaburzeń metabolicznych oraz ich wpływ na zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych konieczna jest systematyczna ocena podstawowych czynników ryzyka (otyłość brzuszna, poziom cholesterolu, trójglicerydów i glukozy, pomiar ciśnienia tętniczego) u wszystkich pacjentów otrzymujących leki przeciwpsychotyczne (a także przeciwdepresyjne i normotymiczne). W Polsce obowiązują dwa, zbliżone do siebie, standardy monitorowania zaburzeń metabolicznych w psychiatrii. Pierwszy z nich został opublikowany przez Zespół Roboczy ds. oceny ryzyka

**Tabela 1.** Zalecenia dotyczące monitorowania parametrów metabolicznych według Zespołu Roboczego ds. oceny ryzyka zaburzeń metabolicznych u chorych z zaburzeniami psychicznymi

|                    | Przed<br>leczeniem | Po 4<br>tygodniach | Po 8<br>tygodniach | Po 12<br>tygodniach | Co 3 miesiące | Co roku  |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------|----------|
| Wywiad             | <b>X</b>           |                    |                    |                     |               |          |
| Masa ciała         | <b>X</b>           | <b>X</b>           | <b>X</b>           | <b>X</b>            | <b>X</b>      | <b>X</b> |
| Obwód brzucha      | <b>X</b>           |                    |                    |                     | <b>X</b>      | <b>X</b> |
| Ciśnienie tętnicze | <b>X</b>           | <b>X</b>           | <b>X</b>           | <b>X</b>            | <b>X</b>      | <b>X</b> |
| Glikemia na czczo  | <b>X</b>           |                    |                    | <b>X</b>            |               | <b>X</b> |
| Profil lipidowy    | <b>X</b>           |                    |                    | <b>X</b>            |               | <b>X</b> |

**Tabela 2.** Zalecenia dotyczące monitorowania parametrów metabolicznych opracowane przez prof. Marka Jareme

|                       | Przed<br>leczeniem | Po 4<br>tygodniach | Po 8<br>tygodniach | Po 12<br>tygodniach | Co 3<br>miesiące | Po 6<br>miesiącach | Co roku  |
|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|--------------------|----------|
| Wywiad                | <b>X</b>           |                    |                    |                     |                  |                    |          |
| Masa ciała*           | <b>X</b>           | <b>X</b>           |                    | <b>X</b>            | <b>X</b>         |                    | <b>X</b> |
| Obwód brzucha**       | <b>X</b>           |                    |                    |                     | <b>X</b>         |                    | <b>X</b> |
| Ciśnienie tętnicze*** | <b>X</b>           | <b>X</b>           | <b>X</b>           | <b>X</b>            | <b>X</b>         |                    | <b>X</b> |
| Glikemia na czczo     | <b>X</b>           |                    |                    | <b>X</b>            |                  | <b>X</b>           | <b>X</b> |
| Profil lipidowy       | <b>X</b>           |                    |                    | <b>X</b>            |                  |                    | <b>X</b> |

\* W wypadku leczenia kwetiapiną lub olanzapiną: przed rozpoczęciem leczenia, po 2 i 4 tygodniach leczenia i następnie co miesiąc.

\*\* W wypadku leczenia olanzapiną: przed rozpoczęciem leczenia, po 2 i 4 tygodniach leczenia i następnie co miesiąc.

\*\*\* W wypadku leczenia kwetiapiną: przed rozpoczęciem leczenia i codziennie przez pierwszy tydzień leczenia, następnie co 2 dni przez drugi tydzień leczenia i przy każdej następnej wizycie.

zaburzeń metabolicznych u chorych z zaburzeniami psychicznymi (Jarema i wsp., 2011) (tabela 1), drugi jest autorstwa prof. Marka Jaremy (Jarema, 2008) (tabela 2). Dostępny jest gotowy formularz do monitorowania zalecanych parametrów (<http://sites.google.com/site/adamwysokinski/MeS.pdf>).

Publication supported within the framework of Healthy Ageing Research Centre (REGPOT-2012-2013-1, 7FP).

## REFERENCES/PIŚMIENNICTWO

1. Alberti, K.G., Zimmet, P & Shaw, J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006, 23, 469–480.
2. Alberto, C.O., Trask, R.B., Quinlan, M.E. & Hirasawa, M. Bidirectional dopaminergic modulation of excitatory synaptic transmission in orexin neurons. *J Neurosci* 2006, 26, 10043–10050.
3. Andreassen, O.A., Djurovic, S., Thompson, W.K., Schork, A.J., Kendler, K.S., O'Donovan, M.C. i wsp. Improved detection of common variants associated with schizophrenia by leveraging pleiotropy with cardiovascular-disease risk factors. *Am J Hum Genet* 2013, 92, 197–209.
4. Arkle, M. & Ebenezer, I.S. Ipsapirone suppresses food intake in food-deprived rats by an action at 5-HT(1A) receptors. *Eur J Pharmacol* 2000, 408, 273–276.
5. Atmaca, M., Kuloglu, M., Tezcan, E. & Ustundag, B. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003, 64, 598–604.
6. Baptista, T., Alastre, T., Contreras, Q., Martinez, J.L., Araujo de Baptista, E., Paez, X. i wsp. Effects of the antipsychotic drug sulpiride on reproductive hormones in healthy men: relationship with body weight regulation. *Pharmacopsychiatry* 1997, 30, 250–255.
7. Boguszewski, C.L., Paz-Filho, G. & Velloso, L.A. Neuroendocrine body weight regulation: integration between fat tissue, gastrointestinal tract, and the brain. *Endokrynol Pol* 2010, 61, 194–206.
8. Brown, S., Kim, M., Mitchell, C. & Inskip, H. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2010, 196, 116–121.
9. Chee, M.J., Myers, M.G.J., Price, C.J. & Colmers, W.F. Neuropeptide Y suppresses anorexigenic output from the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *J Neurosci* 2010, 30, 3380–3390.
10. Cheng, J.T. & Kuo, D.Y. Both alpha1-adrenergic and D(1)-dopaminergic neurotransmissions are involved in phenylpropanolamine-mediated feeding suppression in mice. *Neurosci Lett* 2003, 347, 136–138.
11. dos Santos Silva, C.M., Barbosa, F.R., Lima, G.A., Warszawski, L., Fontes, R., Domingues, R.C. i wsp. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity* 2011, 19, 800–805.

12. Druce, M.R., Small, C.J. & Bloom, S.R. Minireview: Gut peptides regulating satiety. *Endocrinology* 2004, 145, 2660–2665.
13. Eckel, R.H. Insulin resistance: an adaptation for weight maintenance. *Lancet* 1992, 340, 1452–1453.
14. Esen-Danaci, A., Sarandol, A., Taneli, F., Yurtsever, F. & Ozlen, N. Effects of second generation antipsychotics on leptin and ghrelin. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008, 32, 1434–1438.
15. Faulkner, G., Cohn, T. & Remington, G. Validation of a physical activity assessment tool for individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2006, 82, 225–231.
16. Ferno, J., Varela, L., Skrede, S., Vazquez, M.J., Nogueiras, R., Dieguez, C. i wsp. Olanzapine-induced hyperphagia and weight gain associate with orexigenic hypothalamic neuropeptide signaling without concomitant AMPK phosphorylation. *PLoS One* 2011, 6, e20571.
17. Fox, M.A., French, H.T., LaPorte, J.L., Blackler, A.R. & Murphy, D.L. The serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor agonist TCB-2: a behavioral and neurophysiological analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2010, 212, 13–23.
18. Grill, H.J. Leptin and the systems neuroscience of meal size control. *Front Neuroendocrinol* 2010, 31, 61–78.
19. Heisler, L.K., Jobst, E.E., Sutton, G.M., Zhou, L., Borok, E., Thornton-Jones, Z. i wsp. Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake. *Neuron* 2006, 51, 239–249.
20. Horvath, T.L. & Diano, S. The floating blueprint of hypothalamic feeding circuits. *Nat Rev Neurosci* 2004, 5, 662–667.
21. Jarema, M. Zalecenia w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji. *Psychiatr Pol* 2008, 6, 969–977.
22. Jarema, M., Rabe-Jabłońska, J., Pupek-Musaliak, D., Ostrowska, L., Woźakowska-Kapłon, B. & Heitzman, J. Algoritm postępowania. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2011, 27, 44–45.
23. Kim, S.F., Huang, A.S., Snowman, A.M., Teuscher, C. & Snyder, S.H. Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, 104, 3456–3459.
24. Kirk, S.L., Cahir, M. & Reynolds, G.P. Clozapine, but not haloperidol, increases neuropeptide Y neuronal expression in the rat hypothalamus. *J Psychopharmacol* 2006, 20, 577–579.
25. Ko, Y.K., Soh, M.A., Kang, S.H. & Lee, J.I. The prevalence of metabolic syndrome in schizophrenic patients using antipsychotics. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2013, 11, 80–88.
26. Konturek, P.C., Konturek, J.W., Czesnikiewicz-Guzik, M., Brzozowski, T., Sito, E. & Konturek, S.J. Neuro-hormonal control of food intake: basic mechanisms and clinical implications. *J Physiol Pharmacol* 2005, 56 Suppl 6, 5–25.
27. Kroeze, W.K., Hufeisen, S.J., Popadak, B.A., Renock, S.M., Steinberg, S., Ernberger, P. i wsp. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003, 28, 519–526.
28. Laursen, T.M., Nordentoft, M. & Mortensen, P.B. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 2014, 10, 425–448.
29. McCreadie, R.G. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia: descriptive study. *Br J Psychiatry* 2003, 183, 534–539.
30. Misawa, F., Shimizu, K., Fujii, Y., Miyata, R., Koshiishi, F., Kobayashi, M. i wsp. Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects?: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2011, 11, 118.
31. Mitchell, A.J., Vancampfort, D., De Herdt, A., Yu, W. & De Hert, M. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull* 2013, 39, 295–305.
32. Murashita, M., Inoue, T., Kusumi, I., Nakagawa, S., Itoh, K., Tanaka, T. i wsp. Glucose and lipid metabolism of long-term risperidone monotherapy in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007a, 61, 54–58.
33. Murashita, M., Kusumi, I., Hosoda, H., Kangawa, K. & Koyama, T. Acute administration of clozapine concurrently increases blood glucose and circulating plasma ghrelin levels in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2007b, 32, 777–784.
34. Murashita, M., Kusumi, I., Inoue, T., Takahashi, Y., Hosoda, H., Kangawa, K. i wsp. Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2005, 30, 106–110.
35. Nonogaki, K., Nozue, K. & Oka, Y. Increased hypothalamic 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene expression and effects of pharmacologic 5-HT<sub>2A</sub> receptor inactivation in obese Ay mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2006, 351, 1078–1082.
36. Park, S.Y., Murphy, S.P., Wilkens, L.R., Yamamoto, J.F., Sharma, S., Hankin, J.H. i wsp. Dietary patterns using the Food Guide Pyramid groups are associated with sociodemographic and lifestyle factors: the multiethnic cohort study. *J Nutr* 2005, 135, 843–849.
37. Paykel, E.S., Mueller, P.S. & De la Vergne, P.M. Amitriptyline, weight gain and carbohydrate craving: a side effect. *Br J Psychiatry* 1973, 123, 501–507.
38. Qiu, J., Xue, C., Bosch, M.A., Murphy, J.G., Fan, W., Ronnekleiv, O.K. i wsp. Serotonin 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptor signaling in hypothalamic proopiomelanocortin neurons: role in energy homeostasis in females. *Mol Pharmacol* 2007, 72, 885–896.
39. Reaven, G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37, 1595–1607.
40. Schwartz, M.W., Woods, S.C., Porte, D.J., Seeley, R.J. & Baskin, D.G. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000, 404, 661–671.
41. Sentissi, O., Epelbaum, J., Olie, J.P. & Poirier, M.F. Leptin and ghrelin levels in patients with schizophrenia during different antipsychotics treatment: a review. *Schizophr Bull* 2008, 34, 1189–1199.
42. Sugawara, N., Yasui-Furukori, N., Sato, Y., Saito, M., Furukori, H., Nakagami, T. i wsp. Dietary patterns are associated with obesity in Japanese patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2014, 14, 184.
43. Szurkowska, M., Szafranec, K., Gilis-Januszczyńska, A., Pach, D., Krzentowska, A., Szybinski, Z. i wsp. [Prevalence of the metabolic syndrome and its components in adult inhabitants of Krakow]. *Przegl Lek* 2006, 63, 733–737.
44. Valassi, E., Scacchi, M. & Cavagnini, F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008, 18, 158–168.
45. Vancampfort, D., De Hert, M., Vansteenkiste, M., De Herdt, A., Scheewe, T.W., Soundy, A. i wsp. The importance of self-determined motivation towards physical activity in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2013, 210, 812–818.
46. Venkatasubramanian, G., Chittiprol, S., Neelakantachar, N., Shetty, T.K. & Gangadhar, B.N. A longitudinal study on the impact of antipsychotic treatment on serum leptin in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2010, 33, 288–292.
47. Wirshing, D.A., Wirshing, W.C., Kysar, L., Berisford, M.A., Goldstein, D., Pashdag, J. i wsp. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999, 60, 358–363.
48. Wysokiński, A., Kaźmierski, J. & Kłoszewska, I. Comparison of metabolic parameters and Framingham cardiovascular risk scores before and after in-hospital treatment with antipsychotics. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy* 2014.

49. Wysokiński, A. & Kłoszewska, I. Udział polimorfizmów genetycznych w zaburzeniach metabolicznych indukowanych lekami przeciwpsychotycznymi. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2011, 6, 120–141.
50. Wysokiński, A., Kowman, M., Kłoszewska, I. The prevalence of metabolic syndrome and Framingham cardiovascular risk scores in adult inpatients taking antipsychotics – a retrospective medical records review. *Psychiatr Danub* 2012, 24, 314–322.
51. Zhang, J.Y., Kowal, D.M., Nawoschik, S.P., Lou, Z. & Dunlop, J. Distinct functional profiles of aripiprazole and olanzapine at RNA edited human 5-HT<sub>2C</sub> receptor isoforms. *Biochem Pharmacol* 2006, 71, 521–529.
52. Zhang, Q., Deng, C. & Huang, X.F. The role of ghrelin signalling in second-generation antipsychotic-induced weight gain.

---

*Correspondence address / Adres do korespondencji:*

*Adam Wysokiński*

*Uniwersytet Medyczny w Łodzi*

*Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych*

*ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, Polska*

*e-mail: adam.wysokinski@umed.lodz.pl*

*phone: +48 609 676 178*

---