

Praca pogładowa*Review*

DOMINIK STRZELECKI

Zaburzenia hormonalne i metaboliczne związane ze stosowaniem litu*Endocrine and metabolic side-effects of lithium*Klinika Zaburzeń Afektywnych, Psychotycznych i Psychiatrii Młodzieżowej
Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi**STRESZCZENIE**

Podczas leczenia litem obserwuje się szereg istotnych zmian dotyczących gospodarki hormonalnej, mogących wtórnie wpływać na pogorszenie stanu psychicznego i somatycznego. Do najczęściej spotykanych należą zaburzenia funkcji tarczycy – szczególnie niedoczynność, rzadziej nadczynność gruczołu. Istotnym powikłaniem terapii litem bywa nadczynność gruczołów przytarczycznych. Obserwuje się również poważne zaburzenia metaboliczne – cukrzycę, moczówkę prostą oraz wzrost masy ciała, które częściowo związane są z zaburzeniami endokrynologicznymi. W artykule opisano najczęstsze dysfunkcje hormonalne i metaboliczne związane ze stosowaniem litu, częstość ich występowania, czynniki ryzyka oraz zasady prawidłowego monitorowania i leczenia.

SUMMARY

During lithium treatment appear several significant hormonal changes, which can cause worsening of mental and physical state. Most frequent disorders concern thyroid gland – often diagnosed hypothyreosis, sporadically hyperthyreosis. Other serious adverse effects of lithium treatment are hyperparathyreosis and metabolic disturbances: diabetes mellitus, diabetes insipidus and weight gain. Review article describes typical hormonal and metabolic dysfunctions, their prevalence, risk factors, possible mechanisms, monitoring and treatment.

Słowa kluczowe: lit, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, nadczynność przytarczyc, cukrzyca, moczówka prosta, wzrost masy ciała

Key words: lithium, hypothyroidism, hyperthyroidism, hyperparathyroidism, diabetes mellitus, diabetes insipidus, weight gain

Począwszy od końca lat 40. XX wieku, kiedy to zaczęto stosować lit (Li^+) w lecznictwie psychiatrycznym, lek ten jest szeroko i chętnie wykorzystywany w terapii zaburzeń psychicznych, przede wszystkim w chorobie afektywnej dwubiegunowej (CHAD) i zaburzeniach schizoafektywnych. Szczególne właściwości tego pierwiastka związane są z szerokim spektrum oddziaływań na procesy ustrojowe, w tym na procesy produkcji białka na poziomie jądrowym, szlaki tzw. drugiego przekaźnika, aktywność enzymów czy oddziaływanie na receptory. Część działań może być związana, jak się uważa, z jego podobieństwem do szeregu kluczowych dla funkcjonowania organizmu jonów – wapniowego,

magnezowego, sodowego i potasowego. Mimo wielu korzystnych efektów stosowania litu w terapii, m.in. psychiatrycznej, obserwuje się podczas leczenia szereg działań niepożądanych, co podkreślano od początku stosowania leku. Prócz spotykanych objawów neurologicznych, dermatologicznych, dyspeptycznych i alergicznych, ważne miejsce przypada zaburzeniom endokrynologicznym. Jony litu mają wyjątkowe powinowactwo do tkanek endokrynnych, wpływają na funkcję gruczołu tarczowego, gruczołów przytarczycznych, nerek oraz modulują czynność okolic mózgu związanych z gospodarką hormonalną (m.in. osi podwzgórze-przysadka-nadnecza) (42, 55).

ZABURZENIA FUNKCJI GRUCZOŁU TARCZOWEGO

Stan eutyreozy jest niezwykle istotny dla zachowania prawidłowego stanu psychicznego. Świadczy o tym częste występowanie zaburzeń psychicznych w przypadku wystąpienia hipo-, czy hipertyreozy. Hormony tarczycy mają istotny wpływ na przebieg i rokowanie w CHAD i innych zaburzeń afektywnych. Z obserwacji wynika, iż niski poziom wolnej tyroksyny (fT_4) odwrotnie koreluje z częstością i głębokością nawrotów oraz śmiertelnością w fazie depresyjnej CHAD (21).

a. Niedoczynność tarczycy

Niedoczynność gruczołu tarczowego jest najczęstszym endokrynologicznym powikłaniem leczenia litem. Z piśmiennictwa wynika, że zaburzenie to stwierdzano często, w niektórych badaniach nawet u ok. 40% procent badanych (38), choć w największym populacyjnie badaniu (4681 osób) odnotowano odsetek najniższy (3,4%) (39). Kobiety dominują w tej populacji – szacuje się, że hipotyreoza występuje u nich ok. pięciokrotnie częściej niż u mężczyzn. Wyniki badań laboratoryjnych są typowe: podwyższone stężenia TSH (ang. *Thyroid-Stimulating Hormone*, hormon tyreotropowy), obniżone stężenia wolnych hormonów tarczycy (T_3 – trijodotyroniny i T_4 – tyroksyny). U części pacjentów obserwuje się subkliniczną postać hipotyreozy (stężenia hormonów w zakresie niskich wartości prawidłowych przy podwyższonym poziomie TSH). Podejrzewa się w takich sytuacjach częstsze występowanie oporności na leczenie przeciwdepresyjne czy normotymiczne. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia niedoczynności tarczycy próbuje się określić czynniki potencjalnie predysponujące do jej wystąpienia podczas stosowania litu (tab.1). Obecność czynników ryzyka nie powinno automatycznie powodować rezygnacji ze stosowania litu, w tej sytuacji wymagana jest częstsza kontrola profilu hormonalnego. Niedoczynność tarczycy, również niedoczynność subkliniczną, należy natomiast traktować jako przeciwwskazanie do rozpoczęcia leczenia litem.

Powstawanie niedoczynności tarczycy na skutek leczenia litem wyjaśnia się wielokierunkowym oddziaływaniem tych jonów na gruczoł tarczowy i ich kumulacją w gruczole (stężenia 3-4-krotnie wyższe niż w surowicy) (6). Dotychczas poznane mechanizmy obejmują zmniejszanie wychwyty jonów jodu przez komórki pęcherzykowe tarczycy, upośledzenie procesów sprzęgania dijdotyroniny (DIT) do T_4

(i T_3) oraz uwalniania hormonów do krwi (60). Lit wpływa na tarczycę nie tylko poprzez zmniejszanie produkcji i uwalniania T_4 oraz T_3 , ale również powoduje zwiększenie syntezy DNA i zmiany aktywności białka G i cykazy adenylowej w jej komórkach (33, 61, 64). Zaobserwowano również hamujący wpływ litu na dejodynazę I i zmniejszenie konwersji T_4 do aktywnej T_3 , za którą odpowiada ten enzym. Rośnie natomiast aktywność dejodynazy II, obecnej m.in. w mózgowiu, co może korzystnie wpływać na nastrój poprzez nasilenie produkcji T_3 z T_4 (14). W związku m.in. z obniżonymi stężeniami hormonów dochodzi do zwiększonej produkcji TSH przez przysadkę i dodatkowej stymulacji rozrostu tkanki (59), za co również odpowiadać ma aktywacja kinazy tyrozynowej przez Li^+ (61). Doprowadza to u części pacjentów (5,6-60%) do powstawania wola, które może pojawić się w różnym okresie leczenia (tygodnie-lata), zwykle jest łagodne i rośnie wolno (43). W takiej sytuacji, oprócz monitorowania stężeń T_3 i T_4 , zaleca się cykliczne ultrasonograficzne badanie objętości gruczołu. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na zmienioną reaktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza podczas litoterapii. Lit powoduje wzrost stężeń TSH i prolaktyny w odpowiedzi na TRH (ang. *Thyrotropin-Releasing Hormone*, *Tyreoliberyna*) u ponad 50% pacjentów. Mechanizmu powstawania zmian dotychczas nie wytłumaczono. Zjawisko zwiększonego uwalniania TSH i prolaktyny w odpowiedzi na TRH występuje również u pacjentów z prawidłową funkcją tarczycy (bez cech niedoczynności) i bez anty-TPO (immunoglobulina przeciw tyreoperoksydazie) (42). W populacji chorych na CHAD wyjątkowo często obserwuje się obecność Ig anty-TPO – nawet do 28% badanych. Częstość tego zjawiska w grupie chorych z innymi zaburzeniami psychicznymi wynosi 18%, w populacji osób zdrowych nie przekracza zaś 3%. Uważa się, iż lit nie wywala procesu autoimmunologicznego, związanego z pojawianiem się wymienionych przeciwciał, lecz w przypadku ich występowania powoduje wzrost produkcji i aktywację limfocytów B i wzrost miana immunoglobulin (Ig) anty-TPO (40).

Monitorowanie funkcji tarczycy i leczenie ewentualnych zaburzeń hormonalnych, pojawiających się podczas leczenia litem powinno przede wszystkim dotyczyć wymienionych grup ryzyka, choć u każdego pacjenta leczonego w ten sposób należy oznaczyć stężenia TSH, fT_3 i fT_4 . Zaleca się również badanie obecności Ig anty-TPO i określenie ich miana. Monitorowanie wydolności gruczołu wykonuje się standardowo przed podjęciem leczenia, po 3, 6 i 12 miesiącu leczenia, a jeśli docho-

Tabela 1. Czynniki ryzyka wystąpienia hipotyreozy podczas terapii litem

Czynniki ryzyka	Piśmiennicwo
– płeć żeńska	[Abhadi-Abhari 2003, Henry, 2002]
– podwyższony wyjściowy poziom TSH	[Henry, 2002]
– wywiad rodzinny (krewni 1. stopnia)	[Henry, 2002]
– wzrost masy ciała	[Henry, 2002]
– obecność przeciwciał anti-TPO	[Bocchetta i wsp. 1992, 2001]
– początek leczenia kobiety 40–59 r. ż	[Johnston i Eagles, 1999]
– niski poziom jodu w diecie	[Deodhar i wsp. 1999]
– wysokie stężenia litu	[Gracious i wsp. 2004]
– przebieg rapid cycling	[Gyulai i wsp. 2003]

Tabela 2. Monitorowanie wybranych parametrów

Parametr	Częstość wykonywania badania
Masa ciała	Początek leczenia → co miesiąc, po 6 miesiącach rzadziej
Stężenie litu	Początek leczenia → 2x/tydzień → co 2-3 miesiące
TSH	Początek leczenia → 3 miesiąc → co 6-12 miesięcy
Przeciwciała anti-TPO	Początek leczenia
Stężenie wapnia	Początek leczenia → co 6 miesiące
PTH	Początek leczenia → jeśli poziom jest zwiększony
Kreatynina (sur.)	Początek leczenia → 6 miesiąc → co rok
Klirens kreatyniny	Początek leczenia → co rok
Mocznik, elektrolity (sur.)	Początek leczenia → co rok
Dobowa objętość moczu	Początek leczenia → co rok
Morfologia krwi	Początek leczenia → co rok
EKG	Początek leczenia → co rok
Test ciążowy	Początek leczenia

→ = następnie

dzi do zaburzeń hormonalnych – częściej, zgodnie z zaleceniami endokrynologa. W przypadku niedoczynności tarczycy leczeniem z wyboru jest suplementacja hormonów (np. L-tyroksyny) docelowo przywracająca eutyreozę. Rozbieżne zdania dotyczą natomiast leczenia hipotyreozy subklinicznej. Wysokie miana TSH (powyżej 10 mU/L) stanowią wskazanie do podawania hormonów tarczycy, przy mianach niższych (5-10 mU/L) rozpoczęcie leczenia należy rozważyć, biorąc pod uwagę np. oporność zaburzeń nastroju na leczenie (3, 36). Szczegółowe algorytmy postępowania w takich sytuacjach są obecnie opracowywane. Sugeruje się, że podaż hormonów powinna doprowadzić do uzyskania stężeń TSH 0,5-2,0 mU/L (45). Podawanie hormonów tarczycy samo w sobie może stać się źródłem wystąpienia poważnych objawów niepożądanych, np. migotania przedsionków, zaostrzenia choroby niedokrwiennej serca, choroby nadciśnieniowej, osteoporozy i innych dolegliwości typowo występu-

jących przy nadmiarze T_3 (i T_4): bólu głowy, kołata-
nia serca, uczucia duszności, tachykardii, napięcia,
nerwowości, bezsenności czy drzeń (w sytuacjach
skrajnych przedawkowanie może prowadzić do
niewydolności krążenia i śmierci). U chorych na
CHAD obserwowano wyindukowanie stanów ma-
niakalnych. W celu uniknięcia powyższych sytuacji
u pacjentów przyjmujących hormony tarczycy zale-
ca się regularną kontrolę poziomów TSH, a w razie
potrzeby również fT_3 i fT_4 (33).

b. Nadczynność tarczycy

Nadczynność tarczycy występuje rzadko podczas stosowania litu (choć ok. 3-krotnie częściej niż w populacji ogólnej), głównie z powodu wyraźnie tłumiącego działania Li^+ na produkcję T_3 i T_4 (48). Obserwuje się jednak nieliczne przypadki występowania hipertyreozы w przebiegu choroby Gravesa-
-Basedowa, toksycznego wola wieloguzkowego, czy zapalenia tarczycy, które pojawiają się u chorych

leczonych litem, szczególnie podczas wieloletnich terapii. Ze względu na charakterystykę działania jonów Li^+ na tarczycę, po jego odstawieniu może dochodzić do dysregulacji hormonalnej i ze względu na zmienioną reaktywność gruczołu na TSH może dochodzić do gwałtownego wzrostu produkcji T_3 i T_4 , a nawet przełomu tarczycowego (52, 15). Co interesujące, właściwości litu wykorzystywane są w leczeniu nadczynności tarczycy jodem radioaktywnym. Dochodzi bowiem do przedłużenia działania ^{131}I na tkankę wykazującą podwyższony metabolizm i produkcję hormonów, co może zwiększać jego skuteczność (2, 63). W pojedynczych doniesieniach sugeruje się wysoką skuteczność litu w trudnych do opanowywania przypadkach tyreotoksykozy (19, 34).

ZABURZENIA FUNKCJI GRUCZOŁÓW PRZYTARCZYCZNYCH

Podczas leczenia litem spotyka się jeden rodzaj zaburzeń funkcji przytarczyc – nadczynność tego gruczołu. Z piśmiennictwa wynika, że hiperkalcemię stwierdzano u od 6,3% do 50% chorych przyjmujących lit, choć częściej wyniki mieściły się w pobliżu dolnej granicy tego przedziału (5, 51, 27). Ze względu jednak na dużą rozpiętość wyników proponuje się oznaczenie stężenia parathormonu (PTH) przed podjęciem leczenia i następnie co 6 miesięcy. W przypadku zaobserwowania zaburzeń hormonalnych należy zintensyfikować diagnostykę oraz podjąć leczenie. Obraz biochemiczny spotykany podczas litoterapii jest dość charakterystyczny i odbiega od zmian w nadczynności o innej etiologii, np. w gruczolaku, przeroście czy raku tego gruczołu (postać pierwotna), przewlekłej niewydolności nerek (postać wtórna). Stężenia wapnia w surowicy są zwykle nieznacznie podwyższone, zaś poziom PTH przeważnie znajduje się w zakresie wartości prawidłowych, czyli jest nieadekwatnie wysoki w stosunku do stężeń Ca^{2+} , co wskazuje na nadczynność. Obserwuje się ponadto zmniejszenie wydalania wapnia z moczem oraz prawidłowe stężenia fosforanów w surowicy, podczas gdy w pierwotnej nadczynności obecna jest hiperkalciuria i hipofosfatemia, wynikająca z bezpośredniego działania Li^+ na kanalik nerkowy poprzez hamowanie cykazy adenylowej i zmniejszenie stężenia cAMP (58).

Do czynników ryzyka opisywanego powikłania należy płeć żeńska, starszy wiek oraz obecność chorób gruczołu tarczycowego u krewnych pierwszego stopnia (38). Nie obserwowano korelacji częstości

hiperparatyreozy z czasem trwania leczenia litem oraz jego stężeniem podczas terapii (47). Podejrzewa się, że w obrębie przytarczyc jony litu działają antagonistycznie na receptory poziomu wapnia (CaR – calcium sensing receptor), powodując podwyższenie progu stężenia wapnia niezbędnego do wyhamowania produkcji PTH (54), jak również Li^+ bezpośrednio stymuluje komórki gruczołu do produkcji tego hormonu (7). Morfologicznie zmiany obserwowane w tkance gruczolowej mogą odpowiadać hiperplazji albo gruczolakowi. Nie wyjaśniono, czy lit powoduje wystąpienie zaburzeń, czy też jedynie ujawnia niemałą klinicznie skłonność do dysfunkcji przytarczyc.

Leczenie nadczynności przytarczyc zależne jest od obserwowanych stężeń wapnia, ewentualnego występowania klinicznych objawów zaburzenia (kamica nerkowa, osteoporoza, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, pogorszenie stanu psychicznego, odwodnienie) i możliwości zmiany litu na inny lek normotymiczny. Najprostszym sposobem uniknięcia progresji hiperparatyreozy jest zakończenie leczenia litem i zastosowanie innego leku tymoleptycznego. W takiej sytuacji powrót do prawidłowego funkcjonowania przytarczyc i normalizacja gospodarki wapniowo-fosforanowej trwa jednak zwykle kilka tygodni. W sytuacji, gdy lit stanowi jedyną opcję terapeutyczną i pojawiają się wymienione objawy hiperkalcemii lub stężenie wapnia przekracza 3 mmol/L, to mimo braku objawów klinicznych, zwykle decyduje się o podjęciu leczenia operacyjnego (46). Należy pamiętać o możliwym nawrocie nadczynności przytarczyc w przypadku pooperacyjnego stosowania litu.

CUKRZYCA

U chorych na CHAD cukrzyca występuje częściej niż w populacji ogólnej. Postuluje się możliwe powiązane dziedziczenie obu zaburzeń, dysfunkcją analogicznych struktur mózgowia w wymienionych jednostkach chorobowych, wpływ zwiększonego stężenia kortyzolu, obserwowany w zaburzeniach afektywnych, niekorzystny wpływ leków wykorzystywanych w terapii CHAD, czy nadwagę spotykaną częściej niż w populacji ogólnej. Piśmiennictwo w omawianym zakresie jest skąpe i niestety nie pozwala na jednoznaczne konstatacje, np. czy rezygnować z terapii litem. Sam lit wydaje się nie mieć bezpośredniego wpływu na wzrost średniego stężenia glukozy w surowicy (72), choć wyniki niektórych badań wskazują na wzrost lub obniżenie średnich

jej stężeń (29, 75). Wyniki badań stężeń insuliny oraz tolerancji glukozy u chorych na CHAD są również rozbieżne. Opisywano występowanie prawidłowych lub podwyższonych stężeń hormonu (32), jak również prawidłowego i zaburzonego profilu tolerancji glukozy (69, 65), szczególnie w godzinach następujących po przyjęciu dawki litu (68, 49). U chorych z wcześniejszym rozpoznaniem cukrzycy może dochodzić do zaostrzenia przebiegu po zastosowaniu litu, objawy mogą też wystąpić u osób, które jeszcze nie mają tego rozpoznania, jednak podejrzewa się u nich skłonność do cukrzycy typu II (30). Z drugiej strony opisywano również występowanie epizodów hipoglikemicznych (wiązanych ze wzrostem stężenia kortyzolu bez równoległej aktywacji glikogenolizy) oraz pojawienia się objawów cukrzycy po zakończeniu leczenia litem (53). Poszukiwania ewentualnych powiązań cukrzycy z leczeniem litem prawdopodobnie będą kontynuowane, wiadomo bowiem, że jony litu wywierają wpływ na szereg procesów związanych z metabolizmem glukozy, zmieniają np. aktywność enzymów glikolizy, glukoneogenezy (10) oraz komórkowego wychwytu glukozy, szczególnie dobrze poznano ich wpływ na kinazę – 3 – syntazy glikogenu (GSK-3) (24). Szczególnie istotne z klinicznego punktu widzenia (w sytuacji niedoboru, czy oporności na insulinę) może być wykorzystanie litu do aktywacji transportera glukozy przy niższych stężeniach insuliny.

MOCZÓWKA PROSTA

Na występowanie moczówki prostej podczas stosowania litu zwrócono uwagę na początku lat 70. ubiegłego wieku, również w Polsce (56). Do typowych objawów moczówki prostej zalicza się poli-dypsję, poliurię (ponad 3 litry moczu na dobę) oraz nykturię, charakterystyczne jest obniżenie ciężaru właściwego i molalności moczu (odpowiednio poniżej 1,005 i 200 mmol/kg) oraz hipermolalność osocza. Uważa się, że długotrwałe (ponad 15-letnie) leczenie litem powoduje wystąpienie moczówki prostej u co najmniej 10% pacjentów, co stanowi najczęstszą przyczyną polekowej nefrogennej postaci moczówki (4). Uszkodzenie nerek obserwowane w tej sytuacji często ma charakter nieodwracalny i wiąże się z trwałym upośledzeniem zdolności zagęszczania moczu. Częstość zjawiska wzrasta wraz z czasem trwania litoterapii i obserwuje się je nawet u połowy chorych długotrwałe leczonych litem (11). Z uwagi na ryzyko odwodnienia, szcze-

gólnie wysokie u osób w podeszłym wieku, może dochodzić do retencji litu w organizmie i potęgowania działania toksycznego na mięsz narządu. Przyjmowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), szczególnie często używanych przez pacjentów starszych, również doprowadza do zatrzymywania jonów litu (17). Inne czynniki ryzyka rozwoju moczówki to występowanie przewlekłej choroby somatycznej i wiek (62). Przewlekłe leczenie litem może również doprowadzić do rozwoju objawów nerkowej kwasicy kanalikowej spowodowanej ograniczeniem sekrecji jonów H^+ .

Mechanizmy mające odpowiadać za upośledzenie pracy nerek, szczególnie procesu zagęszczania moczu przez Li^+ związane są ze zmniejszeniem produkcji białek kompleksu akwaporynowego (74) oraz receptora hormonu antydiuretycznego (ADH), jak również z hamowaniem szlaku zależnego od cykazy adenylowej kanalików nerkowych (76) i zmniejszeniem produkcji podjednostek kanału sodowego części korowej i rdzeniowej zewnętrznej (50). Odpowiednie stężenie akwaporyny 2 (AQP-2) ma podstawowe znaczenie dla prawidłowego poziomu resorpcji zwrotnej wody i zagęszczania moczu, mutacje tego białka odpowiadają za część przypadków wrodzonej nefrogennej moczówki prostej. Pozostałe wymienione zmiany również doprowadzają do utraty pełnej zdolności odzyskiwania wody. W sytuacji niedostatecznego zmodyfikowania dawek litu, bądź zbyt późnego odstawienia, może dochodzić do trwałego i postępującego uszkodzenia pracy nerek, dlatego w takich sytuacjach należy rezygnować z litoterapii na rzecz innego leku tymoleptycznego. W leczeniu moczówki prostej spowodowanej litem korzysta się z NLPZ (skutecznie znoszą objawy, mimo opisanej właściwości kumulowania jonów Li^+ w nerkach), amyloridu (diuretyk oszczędzający potas), tiazydów, wazopresyny i karbamazepiny (poprawia wrażliwość cewek na ADH), która również z tego powodu może zostać lekiem z wyboru w razie konieczności zakończenia leczenia litem (20, 13).

WZROST MASY CIAŁA

W każdej z dużych grup leków (leki przeciwpresyjne, przeciwpsychotyczne, stabilizujące nastroj) można wskazać substancje wyraźnie wpływające na zwiększenie masy ciała w czasie leczenia. Objaw ten ma dla pacjentów pierwszorzędne znaczenie w ocenie leczenia i ma związek z nieprzestrzeganiem zaleceń lekarskich i efektywnością terapii (23). Z drugiej zaś strony wzrost masy ciała

może dodatkowo korelować ze stopniem osiągniętej poprawy podczas stosowania litu. W grupie leków stabilizujących nastrój, lit, podobnie jak karbamazepina i pochodne walproinianu, powoduje wzrost masy ciała. Podczas leczenia długoterminowego masa ciała rośnie o ponad 10 kg u 20-50% pacjentów (68, 70, 23) i zwiększa ryzyko pojawienia się chorób układu krążenia i cukrzycy typu 2. Czynniki ryzyka wystąpienia przyrostu masy ciała są: wysoka masa ciała na początku terapii litem (71), młody wiek (44) oraz duża liczba komórek tłuszczowych w biopsji (67). W jednym badaniu obserwowano istotny wzrost masy ciała w grupie pacjentów leczonych przeciwdepresyjnie (71), w kolejnym takiej zależności nie odnotowano (70).

Podaje się, że lit może bezpośrednio stymulować podwzgórze wzmagając apetyt. Leczeni mają tendencję do zmiany zwyczajów żywieniowych, polegającą na przyjmowaniu pokarmów wysokokalorycznych opartych na cukrach prostych (np. zaspokajanie związanego z moczówką pragnienia napojami wysokosłodzonymi). Pewne znaczenie ma również obserwowana retencja płynów (73) oraz możliwa indukcja hipotyreozy. Podstawowe znaczenie w zapobieganiu i leczeniu przyrostu masy ciała ma zwrócenie pacjentowi uwagi na możliwe wystąpienie tego objawu, szczególnie podczas fazy depresyjnej i na początku leczenia, co powinno pomóc skutecznie dostosować dietę i aktywność fizyczną oraz zapobiec przytyciu. Wśród możliwości interwencji farmakologicznej rozważa się dołączenie do litu topiramatu (16, 35, 37) lub lamotryginy (12, 57).

MONITOROWANIE TERAPII LITEM

Lit powszechnie uważany jest za lek o wyjątkowym potencjale psychofarmakologicznym, jednak ze względu na dość duże ryzyko wywołania objawów niepożądanych zaleca się uważne monitorowanie wybranych parametrów (tab. 2) (41).

Przestrzeganie pewnych zasad podczas leczenia litem, m.in. związanych z niepożądanymi objawami metabolicznymi i hormonalnymi, pozwala na skuteczną, często wieloletnią terapię CHAD prowadzącą do zmniejszenia częstości i głębokości nawrotów. W przypadku pojawienia się niepokojących objawów należy zintensyfikować diagnostykę, co pozwoli na kontynuowanie litoterapii, bądź, w sytuacjach bardziej skomplikowanych, zapobiegnie rozwojowi niekorzystnych konsekwencji stosowania litu.

PIŚMIENNICTWO

1. Ahmadi-Abhari SA, Ghaeli P, Fahimi F, Esfahanian F, Farsam H, Dehpour AR i wsp. Risk factors of thyroid abnormalities in bipolar patients receiving lithium: a case control study. *BMC Psychiatry* 2003; 3: 4.
2. Bal CS, Kumar A, Pandey RM. A randomized controlled trial to evaluate the adjuvant effect of lithium on radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 399-405.
3. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM i wsp. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *AACE Thyroid Guidelines, Endocr Pract.* 2002; 8: 457-69.
4. Bendz H, Aurell M. Drug-induced diabetes insipidus: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999; 21: 449-56.
5. Bendz H, Sjodin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy-a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Int Med* 1996; 240: 357-65.
6. Berens SC, Wolff J, Murphy DL. Lithium concentration by the thyroid. *Endocrinology* 1970; 87: 1085-7.
7. Birnbaum J, Klandorf H, Giuliano A, Van Herle A. Lithium stimulates the release of human parathyroid hormone in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:1187-91.
8. Bocchetta A, Mossa P, Velluzzi F, Mariotti S, Del Zompo M, Loviselli A. Ten-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 594-8.
9. Bocchetta A, Bernardi F, Burrai C, Pedditi M, Loviselli A, Velluzzi F i wsp. The course of thyroid abnormalities during lithium treatment: a two-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86:38-41.
10. Bosch F, Rodriguez-Gil JE, Hatzoglou M, Gomez-Foix AM, Hanson RW. Lithium inhibits hepatic gluconeogenesis and phosphoenolpyruvate carboxykinase gene expression. *J Biol Chemistry* 1992; 267: 2888-93.
11. Botton R, Gaviria M, Battle DC. Prevalence, pathogenesis and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 1987;10: 329-45.
12. Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, Sachs GS, White RL, Thompson TR. Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163: 1199-201.
13. Brooks SC, Lessin BE. Treatment of resistant lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus and schizoaffective psychosis with carbamazepine. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1077-8.
14. Campos-Barros A, Hoell T, Musa A, Sampaolo S, Stoltenburg G, Pinna G i wsp. Phenolic and tyrosyl ring iodothyronine deiodination and thyroid hormone concentrations in the human central nervous system. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2179-85.
15. Carmaciu CD, Anderson CS, Lawton CA. Thyrotoxicosis after complete or partial lithium withdrawal in two patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2003; 5: 381-4.
16. Chengappa KN, Gershon S, Levine J. The evolving role of topiramate among other mood stabilizers in the management of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3: 215-32.
17. DasGupta K, Jefferson JW. The use of lithium in the medically ill. *Gen Hosp Psychiatry* 1990; 12: 83-97.
18. Deodhar SD, Singh B, Pathak CM, Sharan P, Kulhara P. Thyroid functions in lithium-treated psychiatric patients: a cross-sectional study. *Biol Trace Elem Res* 1999; 67: 151-63.
19. Dickstein G, Shechner C, Adawi F, Kaplan J, Baron E, Ish-Shalom S. Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med* 1997; 102: 454-8.

20. Finch CK, Kelley KW, Williams RB. Treatment of lithium-induced diabetes insipidus with amiloride. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 546-550.
21. Frye MA, Denicoff KD, Bryan AL, Smith-Jackson EE, Ali SO, Luckenbaugh D, Leverich GS, Post RM. Association between lower serum free T4 and greater mood instability and depression in lithium-maintained bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1909-14.
22. Gaberšček S, Kalisnik M, Pavlin K, Pezdirc M, Hojker S. Influence of lithium on cell function in two different cell systems. *Folia Biol (Praha)* 2003; 49: 110-4.
23. Garland EJ, Remick RA, Zis AP. Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 323-30.
24. Gould TD, Manji HK. Glycogen Synthase Kinase-3: a Putative Molecular Target for Lithium Mimetic Drugs. *Neuropharmacology* 2005; 30: 1223-7.
25. Gracious BL, Findling RL, Seman C, Youngstrom EA, Demeter CA, Calabrese JR. Elevated thyrotropin in bipolar youths prescribed both lithium and divalproex sodium. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 215-20.
26. Gyulai L, Bauer M, Bauer MS, Garcia-Espana F, Cnaan A, Whybrow PC. Thyroid hypofunction in patients with rapid-cycling bipolar disorder after lithium challenge. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 899-905.
27. Heath H, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperthyroidism. Incidence, morbidity and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980; 302: 189-93.
28. Henry C. Lithium side-effects and predictors of hypothyroidism in patients with bipolar disorder: sex differences. *J Psych Neurosci* 2002; 27: 104-7.
29. Hu M, Wu H, Chao C. Assisting effects of lithium on hypoglycemic treatment in patients with diabetes. *Biol Trace Elem Res* 1997; 60: 131-7.
30. Jefferson JW, Greist JH, Ackerman DL, Carroll JA. Lithium. *Encyclopedia for Clinical Practice*, 2nd edition. Washington. American Psychiatric Press 1987.
31. Johnston AM, Eagles JM. Lithium associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psych* 1999; 175: 336-9.
32. Jonderko G, Sobczyk P, Gabryel A, Marcisz C, Niedziela-Pokrzyk A. Endocrinological aspects of long-term lithium therapy. *Z Gesamte Inn Med* 1981; 36: 79-82.
33. Kallner G, Petterson U. Renal, thyroid and parathyroid function during lithium treatment: laboratory tests in 207 people treated for 1-30 years. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91: 48-51.
34. Kauschansky A, Genel M. Preoperative treatment of intractable hyperthyroidism with acute lithium administration. *Eur J Pediatr Surg* 1996; 6: 301-2.
35. Kirov G, Tredget J. Add-on topiramate reduces weight in overweight patients with affective disorders: a clinical case series. *BMC Psychiatry* 2005; 5: 19.
36. Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V, Hershman JM. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 249-255.
37. Kotwal R, Guerdjikova A, McElroy SL, Keck PE Jr. Lithium augmentation of topiramate for bipolar disorder with comorbid binge eating disorder and obesity. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21: 425-31.
38. Kusalic M, Engelsmann F. Effect of lithium maintenance therapy on thyroid and parathyroid function. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24: 227-33.
39. Lazarus JH, McGregor AM, Ludgate M, Darke C, Creagh FM, Kingswood CJ. Effect of lithium carbonate therapy on thyroid immune state in manic depressive patients: a prospective study. *J Affect Disord* 1986; 11: 155-160.
40. Lazarus JH, Ludgate M, McGregor A. Lithium therapy induces autoimmune thyroid disease. W: Walfish PG, Wall JR, Volpe R, eds. *Autoimmunity and the Thyroid*. London: Academic Press 1985; 319-20.
41. Livingstone C, Rampes H. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharm* 2006; 20: 347-55.
42. Lombardi G, Panza N, Biondi B, Di Lorenzo L, Lupoli G, Muscettola G i wsp. Effects of lithium treatment on hypothalamic-pituitary-thyroid axis: a longitudinal study. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 259-63.
43. Mannisto PT. Endocrine side-effects of lithium. W: Johnson FN, ed. *Handbook of Lithium Therapy*. Lancaster: MTP Press 1980; 310-22.
44. Mathew B, Rao JM, Sundari U. Lithium induced changes in body mass index. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 53: 355-9.
45. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4585-90.
46. McHenry CR, Rosen IB, Rotstein LE, Forbath N, Walfish PG. Lithiumogenic disorders of the thyroid and parathyroid glands as surgical disease. *Surgery* 1990; 108: 1001-5.
47. McIntosh WB, Horn EH, Mathieson LM, Sumner D. The prevalence, mechanism and clinical significance of lithium-induced hypercalcaemia. *Med Lab Sci* 1987; 44: 115-8.
48. Miller KK, Daniels GH. Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 501-8.
49. Müller-Oerlinghausen B, Passoth PM, Poser W, Pudel V. Impaired glucose tolerance in long-term lithium-treated patients. *Int Pharmacopsych* 1979; 14: 350-62.
50. Nielsen J, Kwon TH, Praetorius J, Kim YH, Frokiaer J, Knepper MA, Nielsen S. Segment-specific ENaC downregulation in kidney of rats with lithium-induced NDI. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F1198-209.
51. Nordenström J, Elvius M, Bågedahl-Strindlund M, Zhao B, Torring O. Biochemical hyperparathyroidism and bone mineral status in patients treated long-term with lithium. *Metabolism* 1994; 43: 1563-7.
52. Oakley PW, Dawson AH, Whyte IM. Lithium: thyroid effects and altered renal handling. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 333-7.
53. Okosieme OE, Campbell A, Patton K, Evans M. Transient diabetes associated with withdrawal of lithium therapy. *Diabetes Care* 2006; 29: 1181.
54. Riccardi D, Gamba G. The many roles of the calcium-sensing receptor in health and disease. *Arch Med Res* 1999; 30: 436-48.
55. Rybakowski J. Endokrynologiczne aspekty działania jonów litu na organizm ludzki. *Przegląd Lekarski* 1973; 30: 739-48.
56. Rybakowski J, Daszyńska M. Przypadek moczówki prostej w przebiegu terapii węglanem litu. *Pol Tyg Lek* 1972; 5: 1527.
57. Sachs G, Bowden C, Calabrese JR, Ketter T, Thompson T, White R i wsp. Effects of lamotrigine and lithium on body weight during maintenance treatment of bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2006; 8: 175-81.
58. Salata R, Klein I. Effects of lithium on the endocrine system: a review. *J Lab Clin Med* 1987; 110: 130-6.
59. Schiemann U, Hengst K. Thyroid echogenicity in manic-depressive patients receiving lithium therapy. *J Affect Disord* 2002; 70: 85-90.
60. Spaulding SW, Burrow GN, Bermudez F, Himmelhoch JM. The inhibitory effect of lithium on thyroid hormone release in both euthyroid and thyrotoxic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 905-911.
61. Takano T, Takada K, Tada H, Nishiyama S, Amino N. Genistein but not staurosporine can inhibit the mitogenic signal evoked by lithium in rat thyroid cells (FRTL-5). *J Endocrinol* 1994; 143: 221-6.

62. Timmer R, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 666-7.
63. Temple R, Berman M, Robbins J, Wolff J. The use of lithium in the treatment of thyrotoxicosis. *J Clin Invest* 1972; 51: 2746-56.
64. Tsuchiya Y, Saji M, Isozaki O, Arai M, Tsushima T, Shizume K. Effect of lithium on deoxyribonucleic acid synthesis and iodide uptake in porcine thyroid cells in culture. *Endocrinology* 1990; 126: 460-5.
65. Van der Velde CD, Gordon MW. Manic-depressive illness, diabetes mellitus and lithium carbonate. *Arch Gen Psychiatry* 1969; 21: 478-85.
66. Vendsborg PB. Lithium treatment and glucose tolerance in manic-melancholic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1979; 59: 306-16.
67. Vendsborg PB, Bach-Mortensen N, Rafaelsen OJ. Fat cell number and weight gain in lithium treated patients. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 53: 355-9.
68. Vendsborg PB, Bech P, Rafaelsen OJ. Lithium treatment and weight gain. *Acta Psychiatr Scand*. 1976; 53: 139-47.
69. Vendsborg PB, Prytz S. Glucose tolerance and serum lipids in man after long-term lithium administration. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 53: 64-9.
70. Vestergaard P, Amdisen A, Schou M. Clinically significant side effects of lithium treatment. A survey of 237 patients in long-term treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 62: 193-200.
71. Vestergaard P, Poustrup I, Schou M. Prospective studies on a lithium cohort. 3. Tremor, weight gain, diarrhea, psychological complaints. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78: 434-41.
72. Vestergaard P, Schou M. Does long-term lithium treatment induce diabetes mellitus? *Neuropsychobiology* 1987; 17: 130-2.
73. Vieweg WV, Godleski LS, Hundley PL, Yank GR. Lithium, polyuria and abnormal diurnal weight gain in psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78: 510-4.
74. Walker RJ, Weggery S, Bedford JJ, McDonald FJ, Ellis G, Leader JP. Lithium-induced reduction in urinary concentrating ability and urinary aquaporin 2 (AQP2) excretion in healthy volunteers. *Kidney International* 2005; 67: 291-4.
75. Waziri R, Nelson J. Lithium in diabetes mellitus: a paradoxical response. *J Clin Psychiatry* 1978; 39: 623-5.
76. Yamaki M, Kusano E, Tetsuka T, Takeda S, Homma S, Murayama N, Asano Y. Cellular mechanism of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus in rats. *Am J Physiol* 1991; 261: F505-11.

Adres korespondencyjny:

Dominik Strzelecki

Klinika Zaburzeń Afektywnych

Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego

92-216 Łódź, ul. Czechosłowacka 8/10

tel. (042)6757371, fax. (042)6757403

strzeleckidomin@poczta.onet.pl
