

Zaburzenia metaboliczne związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych u chorych na schizofrenię

Metabolic risk during antipsychotic treatment in patients with schizophrenia

Małgorzata Rzewuska

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii IPiN w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Rzewuska

Summary

Compared with the general population, persons with schizophrenia are characterized with an increased prevalence of obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease. Weight gain and increased adiposity is associated with decreases in insulin sensitivity, leading to an increased risk of hyperglycaemia and hyperlipidemia. Antipsychotic drugs can increase adiposity and the range of trials suggests that treatment with antipsychotic medications may be associated with an increased risk of acute (ketoacidosis), subacute (weight gain, glucose intolerance, insulin resistance, dyslipidemia), and chronic (diabetes, hypertension, coronary heart disease) metabolic complications.

Conclusions regarding the relative effects of various antipsychotic agents on different components of the metabolic syndrome were reviewed, as well as recommendations for monitoring these effects were noted. Selection and management of the antipsychotic agent reflects a balance between optimizing therapeutic effectiveness, modifying diet and exercise, and avoiding excessive weight gain, dyslipidemia, and insulin resistance.

Słowa klucze: schizofrenia, leki przeciwpsychotyczne, zespół metaboliczny

Key words: schizophrenia, antipsychotic agents, metabolic syndrome

Badania epidemiologiczne nacelowane na występowanie chorób naczyniowych wykazały, że szczególnym czynnikiem ryzyka są zaburzenia przemiany węglowodanów i lipidów, zwane zespołem metabolicznym [1, 2]. W powstawaniu tych zaburzeń istotną rolę odgrywa otyłość trzewna i wystąpienie oporności na insulinę. W wyniku niedostatecznej wrażliwości na insulinę dochodzi do hiperinsulinemii, obniżony obwodowy obrót glukozy (przejawiający się hiperglikemią poposiłkową) powoduje zwiększoną produkcję glukozy w wątrobie (na czczo występuje hiperglikemia). Znaczny deficyt działania insuliny prowadzi do zwiększenia odkładania się tłuszczów (otyłość), upośledzenie hamowania lipolizy wiąże się z uwalnianiem wolnych kwasów tłuszczowych do krwiobiegu (hipertrójglicydemia), zwiększenia ketogenezy (kwasica metaboliczna). Zaburzeniom metabolicznym towarzyszy nadciśnienie, dysfunkcja śródbłonna naczyń, hiperurikemia, mikroalbuminuria, stany zakrzepowe.

Do kryteriów rozpoznawania zespołu metabolicznego zalicza się [3]:

- otyłość trzewną: obwód pasa przekraczający 94 cm u mężczyzn i 80 cm u kobiet oraz 2 objawy z 4 wymienionych poniżej:
- hipertrójglicydemię: stężenie wyższe niż 1,70 mmol/L (150 mg/dL)
- hipercholesterolemię: zmniejszone stężenie HDL cholesterolu poniżej 1,04 mmol/L (40 mg/dL) u mężczyzn i 1,30 mmol/l (50 mg/dL) u kobiet
- wyższe niż 130/85 ciśnienie tętnicze
- hiperglikemię, przekraczającą na czczo 5,6 mmol/L (100 mg/dL).

Rozpoznawanie zespołu metabolicznego jest objawowe. Za warunek niezbędny do jego rozpoznania przyjęto zwiększenie się obwodu brzucha, ponieważ wykazano liniową zależność pomiędzy indeksem masy ciała, obwodem pasa a stężeniem glukozy [4]. Niezależnie od płci badanych odsetek chorych z zespołem metabolicznym jest kilkakrotnie większy u osób z nadwagą i jeszcze większy u osób otyłych [5], toteż do monitorowania stanu pacjentów przyjęto ocenę masy ciała względem wzrostu, tzw. indeks masy ciała (BMI). Oblicza się go, dzieląc wagę przez kwadrat wzrostu (tabela 1).

Tabela 1. Kategorie utworzone na podstawie wyniku BMI

	BMI
Niedowaga	do 18,5 kg/m ²
Norma	18,5–24,9 kg/m ²
Nadwaga	25–29,9 kg/m ²
Otyłość	30–39,9 kg/m ²
Chorobliwa otyłość	≥ 40 kg/m ²

W przeciętnej populacji odsetek osób z zespołem metabolicznym sięga kilkunastu procent u osób z prawidłową tolerancją glukozy, znacznie wzrasta (do ok. 50%) w przypadku upośledzenia jej tolerancji, i dotyczy ok. 80% chorych na cukrzycę [2]. Wykazano odwrotną zależność insulinooporności od stężenia cholesterolu HDL oraz dodatnią korelację z poziomem cholesterolu całkowitego i LDL, trójglicerydów, a także z nadciśnieniem [6].

Analiza ryzyka chorób naczyniowych u osób z zespołem metabolicznym w badaniu 4483 osób w wieku pomiędzy 35 a 70 rokiem życia wykazała trzykrotnie częstsze występowanie chorób naczyniowych serca i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Współistnienie chorób naczyniowych i cukrzycy u osób z zespołem metabolicznym wykazano w kilkunastu dużych badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach [7].

U chorych na schizofrenię lub z zaburzeniami dwubiegunowymi jeszcze przed wprowadzeniem leków przeciwpsychotycznych opisano oporność na insulinę [7], uważaną za czynnik etiologiczny zespołu metabolicznego [6]. U chorych na schizofrenię występuje ona dwukrotnie częściej niż w populacji ogólnej, toteż niektórzy uważają schizofrenię za czynnik ryzyka cukrzycy i zespołu metabolicznego.

U chorych na schizofrenię przed podjęciem pierwszego leczenia neuroleptykami i u krewnych pierwszego stopnia tych pacjentów znacznie częściej (u kilkunastu procent osób) stwierdzono upośledzoną tolerancję glukozy [8].

Otyłość, nadwaga, przyrost masy ciała a leczenie neuroleptykami

Przyrost masy ciała jest najczęstszym sygnałem wskazującym na niewydolność metaboliczną. Otyłość trzewna ściśle wiąże się ze spadkiem wrażliwości na insulinę. Stosowanie wielu leków przeciwpsychotycznych usposabia do tycia i upośledza metabolizm glukozy, co przejawia się zaostreniem cukrzycy u chorych, u których istniała ona przed leczeniem, oraz może prowadzić do wystąpienia hiperglikemii, cukrzycy i kwasicy ketonowej [9].

Przyrost masy ciała występujący podczas stosowania różnych leków przeciwpsychotycznych jest wiązany z różnymi działaniami leków na receptory: H1-kwetiapiny, H1 i 5HT_{2C} olanzapiny i kłozapiny, 5HT_{2C} risperidonu i ziprazidonu. Może mieć także znaczenie wpływ na inne receptory neuroprzebieżności (5HT_{2A}, α 1, α 2, M3) i neuropeptydy. Istotne znaczenie w tym przypadku zaburzonemu poczuciu sytości, wzrostowi łaknienia, zaburzeniom podstawowej przemiany materii oraz małej aktywności fizycznej chorych.

U większości chorych na schizofrenię przewlekle leczonych za pomocą LPP występuje otyłość trzewna (u 58–73% chorych). Leki atypowe są pod tym względem mniej bezpieczne od klasycznych tzw. „silnych” neuroleptyków.

Częstość przyrostu masy ciała wśród leczonych określa się odsetkiem osób, u których masa ciała zwiększyła się w danym okresie o ponad 7%. Większość badań wskazuje, że jest on najczęstszy u leczonych kłozapiną i olanzapiną (u ponad 30% leczonych), wynosi ponad 25% u leczonych tiorydazyną lub chlorpromazyną, sięga 15–25% w przypadku risperidonu i kwetiapiny, natomiast najmniejszy jest u leczonych ziprazidone i aripiprazolem (7–10%), nie występuje u leczonych sertindolem [9]. Średni przyrost masy ciała w ciągu pierwszych kilku miesięcy stosowania LPP wynosi 2–9 kg i, jak wynika z badań, zależy od rodzaju stosowanego leku, ale wielkość dawki dobowej leków wydaje się nieistotna [10].

Masa ciała zwiększa się głównie w ciągu kilku pierwszych miesięcy leczenia neuroleptykami. Obserwowano częstą otyłość u kobiet leczonych fenotiazynami [11], natomiast LPP II powodują tycie również często u osób różnej płci [12].

Szczególnie często, a także bardzo znaczny, przybór masy ciała powoduje kłozapina i olanzapina (w ciągu roku ponad 10 kg) [7]. Rzadziej, i mniejszy przyrost masy ciała, głównie u osób z tendencją do tycia przed leczeniem, obserwowano przy leczeniu risperidonem i kwetiapiną (2–3 kg w ciągu roku) [7,13].

Nieznaczna zmiana masy ciała (ok. 1 kg w ciągu roku leczenia) towarzyszy leczeniu aripiprazolem i ziprazidone, przy czym leki te przyczyniają się do wzrostu wagi głównie u osób z niskim (do 23 kg/m²) indeksem masy ciała [7].

Hiperglikemia i cukrzyca a stosowanie leków przeciwpsychotycznych

Chorzy na schizofrenię mają, w porównaniu z populacją ogólną, upośledzony metabolizm węglowodanów, do czego może przyczyniać się zła dieta i mała aktywność fizyczna.

Stwierdzana u chorych na schizofrenię nie leczonych oraz pojawiająca się po lekach przeciwpsychotycznych upośledzona tolerancja glukozy (IGT) prowadzi do cukrzycy typu 2. Cechuje ją hiperglikemia sięgająca po 2 godzinach po posiłku do 140–199 mg/dL. Przyczyną IGT może być zmniejszenie się wydzielania insuliny lub obniżenie wrażliwości na nią, zwiększenie się zasobów tkanki tłuszczowej, spadek funkcji komórek beta i złe odżywianie się.

Zależność pomiędzy przyrostem masy ciała a występowaniem cukrzycy u leczonych LPP nie jest jasna. Jedna piąta spośród osób z cukrzycą ma prawidłową lub niską masę ciała [14]. Ponadto cukrzyca może rozwijać się bardzo szybko, w ciągu kilku tygodni leczenia LPP, oraz często ustępuje po odstawieniu leku [15].

Podwyższone stężenie glukozy we krwi stwierdza się u 15% chorych na schizofrenię, leczonych po raz pierwszy [16]. Wskazuje to na zwiększone ryzyko wystąpienia w tej grupie chorych cukrzycy.

Cukrzycę typu II cechuje hiperglikemia wynikająca z nadprodukcji glukozy w wątrobie, z postępującego upośledzenia wydzielania insuliny w trzustce oraz ze zmniejszenia się degradacji glukozy w mięśniach w związku z pojawieniem się oporności na insulinę. Oporność tkanki tłuszczowej, mięśni i wątroby na działanie insuliny stanowi główny mechanizm patofizjologiczny rozwoju cukrzycy [17]. Insulinooporność może wystąpić we wczesnej fazie cukrzycy, często przed hiperglikemią, i stanowić marker rozwoju cukrzycy.

Cukrzycę można rozpoznać według trzech różnych kryteriów [18]:

- objawów takich, jak wielomocz, polidypsja, nocturia, nawracające infekcje, np. grzybicze, zamazanie ostrości wzroku, chudnięcie, hiperglikemia przekraczająca 200 mg/dl (11,1 mmol/L) bez względu na warunki pomiaru (posiłki),
- stężenia glukozy na czczo (po 8 godz. od ostatniego posiłku) powyżej 126 mg/dl (7,0 mmol/L),
- stężenia ponad 200 mg/dL (11,1 mmol/L) w doustnym teście tolerancji glukozy po 2 godz od obciążenia (75 g) glukozą.

Pomimo wielu badań, dotychczas nie udało się wyjaśnić patomechanizmu wpływu leków przeciwpsychotycznych na metabolizm glukozy. Prawdopodobnie powstanie tych zaburzeń zależy od kilku czynników. Pod wpływem olanzapiny i kłozapiny (ale nie po haloperidolu) wzrasta wydzielanie insuliny [19]. W teście obciążenia glukozą olanzapina i kłozapina powodują wyraźnie większy wzrost glikemii, w porównaniu z klasycznym neuroleptykami i risperidonem [20].

Wykazano, że zwiększonej przez kłozapinę glikemii towarzyszy równoległy wzrost stężenia insuliny i peptydu C [21]. Melkersson i wsp. [22] wykazali częstszy niż po klasycznych neuroleptykach i niezależny od masy ciała wzrost wydzielania insuliny po kłozapinie. Wyniki te sugerują powstanie oporności na insulinę prowadzącej do kompensacyjnego zwiększenia się jej wydzielania w związku ze spadkiem wrażliwości jej receptorów.

Wykazano, że oporność na insulinę pojawia się w ciągu kilkunastu pierwszych dni stosowania olanzapiny [19], toteż trudno byłoby za jej przyczynę uważać otyłość. Wobec braku bezpośredniego wpływu leku na funkcję komórek beta trzustki poszukiwano

przyczyn insulinooporności we wpływie leków przeciwpsychotycznych na tzw. adipocytokiny: czynnik α (TNF α), wolne kwasy tłuszczowe (FFA), leptynę, adiponektynę, rezystynę. Laimer i wsp. [19] wykazali, że u leczonych olanzapiną nie zmniejszyły się stężenie większości tych czynników (TNF α , FFA, rezystyny), ale istotnie wzrosła gęstość receptorów TNF α oraz o ok. 25% wzrosło stężenie adiponektyny.

Rozważano inne czynniki mogące mieć wpływ na rozwój insulinooporności (w o.u.n., w wątrobie i mięśniach).

Jedna z hipotez oparta na stwierdzonym polekowym upośledzeniu przenikania transportera 4 z mikrosomów do błon komórkowych [20] przypisuje znaczną rolę hamowaniu transportu glukozy.

Obrót glukozy hamuje klopazyna, chlorpromazyna, flufenazyna, risperidon [23]. W procesie tym nie uczestniczą receptory D2, gdyż nie powodują go inne leki będące ich antagonistami (haloperidol, sulpiryd).

Postulowano istnienie specyficznej sieci neuronalnej odpowiadającej za metabolizm energetyczny, a także mechanizm immunobiologiczny związany z czynnikiem TNF α , ale na jego poziom nie wpływa olanzapina ani haloperidol, a chlorpromazyna powoduje jego obniżenie [24].

Doniesienia o zmniejszeniu się stężenia peptydu C u chorych leczonych LPP i z cukrzycą sugerują mechanizm działania leków przy udziale receptorów serotonergicznym i α 2 adrenergicznym na komórki β trzustki oraz poprzez leptynę.

Leptyna jest hormonem wydzielanym w tkance tłuszczowej; działając na receptory w podwzgórzu utrzymuje homeostazę masy ciała poprzez kontrolę przyjmowania pożywienia. Niedobór leptyny lub jej receptorów skutkuje objadaniem się i otyłością. Zwiększone odkładanie się tłuszczu, mimo zwiększenia się leptyny krążącej we krwi, świadczy o zaburzonej kontroli gromadzenia tłuszczów u chorych leczonych neuroleptykami. Może to wynikać z blokowania przez leki receptorów 5HT2C, które pośredniczą we wpływie leptyny na podwzgórze.

Zhi-Jun Zhang [25] mierzył (za pomocą rezonansu magnetycznego) tkankę tłuszczową oraz stężenie glukozy, insuliny, leptyny i lipidów u 146 chorych na schizofrenię, leczonych – po raz pierwszy – przez 10 tygodni risperidonem lub chlorpromazyną. Badana grupa nie różniła się przed leczeniem wagą z grupą kontrolną. Stwierdził istotny przyrost tkanki tłuszczowej podskórnej i trzewnej po leczeniu LPP, trzykrotny wzrost wydzielania leptyny, zwiększoną lipidemię i pojawiającą się po 10 tyg. leczenia zwyżkę glikemii poposiłkowej. Wyniki tego badania zaprzeczyły, aby przyrost masy ciała korelował z kliniczną poprawą objawów psychozy. Korelację pomiędzy zwiększeniem się stężenia leptyny, trójglicerydów a BMI u leczonych olanzapiną i kwetiapiną potwierdzono w kilku innych badaniach.

Cukrzyca poneuroleptyczna – dane kliniczne

Cohen [15] dokonał przeglądu piśmiennictwa do 2001 roku dotyczącego nowych zachorowań na cukrzycę u osób leczonych LPP II. W latach 1966–2001 opisano 73 przypadki cukrzycy: 27 u leczonych klopazyną, 39 – olanzapiną, 4 – risperidonem i 3 – kwetiapiną. Odnotowano przypadek, gdy cukrzyca poklopazynowa, odwracalna po odstawieniu leku, pojawiła się po zastosowaniu risperidonu i ponownie ustąpiła

Tabela 2. Ryzyko przyrostu masy ciała podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych

Bardzo duże	klozapina olanzapina
Duże	kwetiapina chlorpromazyna tioridazyna
Małe	risperidon sertindol
Minimalne	amisulprid flufenazyna haloperidol ziprazidon

po wycofaniu leku. Natomiast u trzech chorych cukrzyca poklozapinowa ustąpiła po zmianie leku na risperidon.

W badanej grupie chorych z cukrzycą stosunkowo często występowała kwasica mleczanowa, która w cukrzycy typu 2 zdarza się rzadko: u 16 chorych leczonych klozapiną, u 17 leczonych olanzapiną, u jednego chorego leczonego risperidonom i u jednego leczonego kwetiapiną.

W porównaniu z chorymi na cukrzycę typu 2 w populacji ogólnej, chorzy na schizofrenię byli młodszy, przeważały osoby w wieku 30–50 lat (84% osób w wieku do 50 r.ż.).

Przegląd prac epidemiologicznych opublikowanych do 2002 r. wskazuje na występowanie cukrzycy u 12–36% leczonych klozapiną i u 21–35% leczonych olanzapiną [14, 15].

Analizy retrospektywne przypadków cukrzycy pojawiającej się podczas stosowania leków wskazują, że najczęściej rozwija się ona w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia [25]. U ok. ¼ tej grupy chorych cukrzycy nie towarzyszy otyłość ani zmiana masy ciała. U połowy chorych istniało rodzinne obciążenie cukrzycą. Wykazano czasowy związek rozwoju cukrzycy z leczeniem oraz częste ustępowanie zaburzeń po zaprzestaniu stosowania leków. Pojawienie się zaburzeń glikemicznych u chorych w młodym wieku, we wczesnym okresie leczenia, zależność częstości tych zaburzeń od okresu stosowania leku, ustępowanie po odstawieniu leku wskazują na ich polekowy charakter [26, 27].

Lund i wsp. [28] porównywali wystąpienie cukrzycy, nadciśnienia i hiperglikemii u 552 chorych leczonych klozapiną i u 2461 pacjentów podczas stosowania klasycznych neuroleptyków. Chociaż nie stwierdzili różnicy częstości zaburzeń, to w grupie chorych młodych (w 20–34 r.ż.) istotnie częściej zaburzenia stwierdzono wśród leczonych klozapiną.

Sernyak i wsp. [29] oceniali 38 632 chorych, u których stosowano leki przeciwpsychotyczne. Odsetek rozpoznanej cukrzycy w badanej grupie był wyższy niż w populacji ogólnej. W grupie przyjmującej leki atypowe (leczono nimi 58% chorych) było o 9% więcej przypadków cukrzycy u osób młodych, w wieku do 40 roku życia, niż u chorych przyjmujących klasyczne neuroleptyki. Zdaniem tych autorów może to świadczyć, że

leki atypowe (zwłaszcza kłozapina, olanzapina i kwetiapina) nie tyle przyczyniają się do powstania cukrzycy, ile przyspieszają jej rozwój.

Koro i wsp. [30] oceniali grupę 19 637 chorych na schizofrenię. Wykazali, że wskaźnik cukrzycy przypadający na każdy tysiąc leczonych przez 3 miesiące wyniósł dla olanzapiny 10, dla risperidonu 5,4, a dla klasycznych neuroleptyków 5,1. Wykazano, że w porównaniu z osobami nie leczonymi istnieje istotnie większe ryzyko (iloraz szans – odds ratio 5,8) rozwoju cukrzycy u osób leczonych olanzapiną. Także częściej (odds ratio 4,2) cukrzyca towarzyszyła leczeniu olanzapiną niż klasycznymi neuroleptykami.

Względne ryzyko wystąpienia cukrzycy obliczane w różnych badaniach wskazuje na jej częstsze występowanie u chorych leczonych, niż w grupie kontrolnej, oraz na najsilniejszy wpływ diabetogenny kłozapiny i słabych neuroleptyków [31].

Newcomer i wsp. [27] badali tolerancję glukozy u osób bez cukrzycy, ale chorych na schizofrenię i leczonych atypowymi neuroleptykami, oraz u osób zdrowych i nie przyjmujących leków. W porównaniu ze zdrowymi oraz z leczonymi innymi neuroleptykami (klasycznymi i risperidonem), u chorych leczonych olanzapiną lub kłozapiną stwierdzono wyższą glikemię na czczo oraz po obciążeniu glukozą. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy wartościami testów u leczonych risperidonem i klasycznymi neuroleptykami, ale glikemia po obciążeniu glukozą była u tych chorych większa niż u osób zdrowych i nie leczonych.

Hägg i wsp. [32] porównali wyniki doustnego obciążenia glukozą 63 osób leczonych kłozapiną i 67 osób, które otrzymywały klasyczne neuroleptyki w postaci depot. Nie stwierdzono istotności różnicy częstości hiperglikemii ani cukrzycy (zaburzenia te łącznie obserwowano u 22% (13 osób) leczonych kłozapiną i u 10% (6 osób) leczonych klasycznym neuroleptykiem (u 4 osób leczonych kłopiksolem, u 1 leczonej flufenazyną i u 1 leczonej flupentiksolem).

Newcomer i wsp. [27] badali oporność na insulinę u 72 chorych, przewlekłe leczonych (28 olanzapiną, 21 risperidonem i 22 klasycznymi neuroleptykami), i u 61 osób zdrowych. Wykazali korelację pomiędzy leczeniem, opornością na insulinę a indeksem masy ciała.

Podwyższony poziom insuliny stwierdzono u leczonych haloperidolem [7], flufenazyną z chlorpromazyną [11], kłozapiną [21, 25], olanzapiną [14, 33] i risperidonem [14]. Podczas stosowania kłozapiny i olanzapiny wykazano znaczniejsze zwiększenie się insulinemii [7, 34] i większe obniżenie wrażliwości na insulinę [35].

Ader i wsp. [36] porównywali wpływ olanzapiny i risperidonu na masę ciała, otyłość, wrażliwość na insulinę i funkcje komórek β trzustki u psów. Wykazali wyraźne różnice działania obydwu leków. Olanzapina powodowała istotny przyrost masy ciała, istotny wzrost magazynowania tkanki tłuszczowej podskórnej i trzewnej, oporność na insulinę w wątrobie oraz upośledzenie kompensacyjnej aktywności komórek β trzustki. Wpływ risperidonu na otyłość nie różnił się od oddziaływania placebo; nie wykazano, aby lek ten wpływał na funkcje komórek β .

Beasley i wsp. [37] stosowali u osób zdrowych przez 2 tygodnie placebo, risperidon (4 mg) lub olanzapinę (10 mg). Nie stwierdzili podwyższenia się glikemii na czczo, ale olanzapina i risperidon istotnie zwiększały stężenie insuliny po obciążeniu

glukozą. Wskaźnik wrażliwości na insulinę istotnie zmniejszył się u przyjmujących olanzapinę ($p = 0,043$). Wynik badania wskazuje, że leki nie upośledzają wydzielania insuliny, ale olanzapina zmniejsza wrażliwość na nią.

Z podsumowania przytoczonych badań wynika, że leki przeciwpsychotyczne nie upośledzają sekrecji insuliny. Stosowanie klozapiny i olanzapiny powoduje zwiększone wydzielanie insuliny w testach czynnościowych [14, 37].

Wpływ leków przeciwpsychotycznych na metabolizm lipidów

Częstsze występowanie zaburzeń metabolicznych u chorych na schizofrenię sprawia, że psychoza ta jest wymieniana wśród czynników ryzyka zespołu metabolicznego [16]. Zaburzenia te występują u większości osób przewlekle przyjmujących neuroleptyki.

Istnieją znaczne różnice wpływu poszczególnych leków przeciwpsychotycznych na gospodarkę lipidową.

Przeprowadzono kilka badań w celu oceny wpływu leków atypowych na metabolizm glukozy i lipidów. Ich wyniki wykazały, że zaburzenia metaboliczne wiązały się z większym przyborem masy ciała. Otyłość trzewna wiąże się ze wzrostem lipoprotein o małej gęstości (LDL) i obniżeniem się cholesterolu HDL. Ponieważ lipoproteiny LDL zawierają ok. 60–70% cholesterolu, więc wzrost całkowitego cholesterolu można przyjąć za marker podwyższenia LDL. Pomiędzy podniesieniem się poziomu LDL a ryzykiem choroby wieńcowej istnieje liniowa zależność.

Lindenmayer i wsp. [38] oceniali glikemię i stężenie cholesterolu u 101 pacjentów, którym losowo zlecono klozapinę, olanzapinę, haloperidol lub risperidon. Okres leczenia trwał 14 tygodni. Autorzy nie uwzględniali masy ciała. Wykazali, że stosowanie klozapiny, olanzapiny i haloperidolu wiązało się ze zwiększeniem glikemii, a olanzapiny i klozapiny także ze wzrostem stężenia cholesterolu (o 20,1 mg/dL i 14,7 mg/dL). U 14 badanych stwierdzono cukrzycę (glikemia > 125 mg/dL).

L'Italien [39] przeprowadził analizę występowania zaburzeń metabolicznych u 602 pacjentów leczonych przez 26 tygodni. Losowo zaaplikował chorym placebo, olanzapinę lub aripiprazol. Wykazał istotne różnice częstości wystąpienia zespołu metabolicznego: u 20% leczonych olanzapiną, u 6% leczonych aripiprazolem i u 12% osób, które przyjmowały placebo.

Glick i wsp. [40] oceniali glikemię na czczo, profil lipidów oraz oporność na insulinę u 269 osób leczonych przez 6 tygodni olanzapiną lub zyprazydonem. U leczonych olanzapiną stwierdzono istotny przyrost masy ciała, indeksu masy ciała, zwiększenie się stężenia insuliny oraz oporność na nią, wzrost stężenia trójglicerydów, całkowitego cholesterolu i LDL (tabela 3).

Klozapina i niektóre nowe LPP II powodują zmianę stężenia trójglicerydów. W randomizowanym badaniu 054 Pfizera [41] udokumentowano istotną zmianę stężenia trójglicerydów po 3 tygodniach, a mianowicie: istotny wzrost, największy po leczeniu olanzapiną (+31%), mniejszy po leczeniu kwetiapiną (+18%) i tiorydazyną (+8%), oraz spadek po leczeniu ziprazidonem (-28%) i haloperidolem (-18%).

Tabela 3. Miana stężenia trójglicerydów i cholesterolu na czczo (badanie 054 Pfizer) po 3 tyg. leczenia

Średnie stężenie	Haloperidol	Kwetiapina	Olanzapina	Risperidon	Tiorydazyna	Ziprazidon
Trójglicerydy wyjściowo	118	124	148	158	120	141
średnia zmiana	-18	25*	43*	-17	9	-37*
% zmiany	-18	18*	31*	-7	8	-28*
Cholesterol całkowity	↓		↑		↑	↓
LDL	↓	↓			↑	

* $p < 0,001$ ↓ ↑ – istotne zwiększenie się lub obniżenie

U chorych leczonych risperidonem stwierdzono nieznaczny spadek stężenia trójglicerydów (-6%). Podobne były zmiany wartości całkowitego cholesterolu (wzrost po olanzapinie i tiorydazynie, spadek po haloperidolu i ziprazidonie). Wartość LDL wzrosła po tiorydazynie, obniżyła się natomiast po kwetiapinie i haloperidolu.

W ciągu 14 tygodni leczenia [38] odnotowano istotne zwiększenie się stężenia cholesterolu u leczonych kłozapiną (14,7 mg/dL) i olanzapiną (20,1 mg/dL). W grupie leczonych kłozapiną wzrost stężenia cholesterolu równocześnie wiązał się z przyborem masy ciała [38].

Podobne wyniki dotyczyły zmian stężenia cholesterolu (wzrost po olanzapinie i tiorydazynie oraz spadek po haloperidolu, kwetiapinie i ziprazidonie) [42, 43, 44].

Casey i wsp. [45] w 4-tygodniowym badaniu prospektywnym oceniali stężenie całkowitego cholesterolu u osób leczonych olanzapiną i risperidonem. Stwierdzono wzrost stężenia u leczonych olanzapiną o 26 mg/dL i o 13 mg/dL u leczonych risperidonem. Wzrost stężenia cholesterolu był mniejszy u leczonych olanzapiną i kwasem walproinowym w porównaniu z grupą poddaną monoterapii olanzapiną.

Meyer [46] oceniał stężenie lipidów po roku stosowania risperidonu i olanzapiny. Wykazał istotny wzrost trójglicerydów (o 104,8 mg/dL) u leczonych olanzapiną i znacznie mniejszy (o 31,7 mg/dL) po risperidonie. Także stężenie cholesterolu u leczonych olanzapiną wzrosło znacznie bardziej (o 30,7 mg/dL) niż po risperidonie (wzrost stężenia o 7,2 mg/dL).

Wśród 18 309 osób, u których badano lipidogram, Koro i wsp. [30] stwierdzili blisko pięciokrotnie większe ryzyko hiperlipidemii u leczonych olanzapiną i trzykrotnie większe u osób przyjmujących klasyczne neuroleptyki w porównaniu z osobami nie leczonymi ($n = 7598$). Stosowanie risperidonu nie powodowało zwiększenia lipidemii.

Wyniki pięciu badań krótkoterminowych oraz dwóch półrocznych także wykazały u leczonych olanzapiną podwyższenie się wartości cholesterolu (u 48% ponad 200 mg/dL), LDL, cholesterolu (ponad 130 mg/dL u 35%) i trójglicerydów (u połowy ponad 150 mg/dL), oraz brak zmiany stężenia lipidów u leczonych aripiprazolem [47, 48]. Z badań retrospektywnych wynika, że w porównaniu z klasycznymi LPP kłozapina

powoduje większy wzrost trójglicerydów, w mniejszym zaś stopniu wpływa, szczególnie u osób z przyrostem masy ciała, na stężenie cholesterolu.

Baymiller i wsp. [49] wykazali w grupie 50 chorych leczonych przez rok klozapiną wzrost stężenia trójglicerydów (o 55 mg/dL), które u 38% przekraczało wartość 200 mg/dL. Najwyższe stężenie notowano po leczeniu przez 1,5–4 miesiące.

Danych o wpływie kwetiapiny na stężenie lipidów nie jest wiele. Producent podał wzrost, w leczeniu krótkoterminowym, stężenia trójglicerydów o 17%, a całkowitego cholesterolu o 11%.

Meltzer [50] oceniał w rocznym badaniu prospektywnym wpływ na lipidy risperidonu (n = 60) i olanzapiny (n = 69) w monoterapii oraz w leczeniu kombinowanym z normotymikami (kwasem walproinowym – VPA i litem). Po półrocznym leczeniu odnotował istotnie większą masę ciała i wzrost BMI u leczonych olanzapiną oraz dużą i istotną różnicę, w porównaniu z leczonymi risperidonem, odsetka osób, u których przyrost wagi przekroczył 7%. Istotna różnica dotyczyła także zwiększenia się glikemii u leczonych przez ponad 6 miesięcy olanzapiną. Od pierwszego miesiąca leczenia olanzapiną zwiększało się stężenie cholesterolu LDL i cholesterolu całkowitego oraz zwiększał się odsetek osób, u których stężenie HDL uległo redukcji. Istotne różnice pomiędzy stężeniem cholesterolu w obu grupach obserwowano od pierwszej oceny – po miesiącu leczenia. Tylko olanzapina zwiększała poziom trójglicerydów, rósł on także od początku leczenia. Także indeks lipidów obliczany ze stosunku trójglicerydów do HDL cholesterolu znacznie przekraczał wartości prawidłowe u leczonych olanzapiną oraz nie uległ istotnej zmianie u leczonych risperidonem. Analizy nie wykazały zależności u leczonych olanzapiną pomiędzy hiperglikemią lub nieprawidłowymi wartościami lipidów a dawką leku, ani BMI. Dołączenie do olanzapiny leku normotymicznego pogarszało wskaźniki lipidowe, najmniejszy wpływ notowano przy dołączeniu kwasu walproinowego.

Podsumowanie wyników omówionych badań wskazuje, że spośród LPP II klozapina i olanzapina wpływają niekorzystnie na metabolizm lipidów. W przypadku tych obu leków nie wykazano zależności pomiędzy rozwojem zaburzeń gospodarki lipidowej a rozpoznaniem, wiekiem, płcią leczonych, dawką leku, wyjściową nadwagą lub otyłością (zwiększonym BMI).

U leczonych innymi LPP II zaburzenia gospodarki lipidowej po leczeniu częściej obserwowano u osób z istniejącą przed leczeniem nadwagą lub hiperglikemią (amisulprid, risperidon, kwetiapina).

Pozostałe badane pod tym kątem leki (aripiprazol, ziprazidon) prawdopodobnie nie zaburzają metabolizmu lipidów i glukozy.

Podczas stosowania fenotiazyn obserwowano wzrost stężenia trójglicerydów i słabiej wyrażone podwyższenie się stężenia LDL cholesterolu i niski poziom HDL cholesterolu.

Słaby wpływ na lipidy wywierały butyrofenony [11]. Stosunek trójglicerydów do cholesterolu HDL przekraczający wartość 3,5 uważany jest za wskaźnik insulinooporności (IRI). Ocena wskaźnika u 364 pacjentów wykazała [51], że był on wyższy u chorych z czynnikami ryzyka zespołu metabolicznego, a także u tych, którzy zażywali więcej niż jeden lek przeciwpsychotyczny.

Dotychczas opublikowane wyniki badań wskazują na istotny wpływ olanzapiny i klozapiny na metabolizm lipidów (wzrost stężenia całkowitego cholesterolu i LDL oraz trójglicerydów). Inne LPP II: risperidon i kwetiapina wywierają znacznie mniejszy wpływ na metabolizm lipidów, natomiast aripiprazol, ziprazidon i sertindol nie wpływają na profil lipidów [28, 47, 52].

W randomizowanym prospektywnym badaniu CATIE oceniano [53] częstość występowania zespołu metabolicznego u chorych na schizofrenię. Zbadano 689 pacjentów. W zależności od użytych kryteriów, zespół metaboliczny stwierdzono u 40,9–42,7% badanych, częściej (u ponad połowy) u kobiet. Wykazano, że w porównaniu z odpowiednio dobraną grupą zdrowych ryzyko zespołu metabolicznego u chorych na schizofrenię kobiet wyniosło 251%, a u mężczyzn 138%. Po uwzględnieniu różnic indeksu masy ciała ryzyko to było większe u mężczyzn o 85%, a u kobiet o 137%.

W badaniu CATIE [54] wykazano, że wśród pięciu stosowanych leków (olanzapina, kwetiapina, risperidon, ziprazidon, perfenazyna) olanzapina powodowała istotnie częściej przyrost masy ciała oraz zaburzenia metabolizmu glukozy i lipidów.

Zalecenia postępowania terapeutycznego

Należy zachować szczególną czujność w leczeniu chorych z rodzinnym obciążeniem schorzeniami naczyniowymi i metabolicznymi, jeśli istnieją u nich czynniki usposabiające do rozwoju cukrzycy, takie jak otyłość, nieprawidłowy profil lipidowy, nadciśnienie, hiperglikemia.

Należy zachęcać pacjenta do prowadzenia zdrowego stylu życia, wielu bowiem chorych odżywia się nieprawidłowo, pali papierosy, nie uprawia sportu.

Należy przeprowadzić edukację chorego i jego bliskich na temat czynników ryzyka, w tym działań niepożądanych leków, promować zdrowy tryb życia.

Chorym z dużym ryzykiem nie należy zalecać leków stymulujących zaburzenia metaboliczne. W toku leczenia winno się monitorować parametry somatyczne i laboratoryjne (ciśnienie, waga, BMI, obwód pasa, lipidemia, glikemia) (tabela 4). Znaczny wzrost masy ciała lub istotne pogorszenie się parametrów biochemicznych są przesłanką do zmiany stosowanego LPP.

Tabela 4. Zasady monitorowania leczenia LPP II

	Przed leczeniem	4 tyg.	8 tyg.	12 tyg.	Co kwartał	Co rok	Co 5 lat
Wywiad	x					x	
Masa ciała (BMI)	x	x	x	x	x		
Obwód pasa	x					x	
Ciśnienie tętnicze	x			x		x	
Glikemia na czczo	x			x		x	
Profil lipidów	x			x			x

Należy zawsze pamiętać o ryzyku wystąpienia powikłań metabolicznych. W razie pojawienia się takich objawów, jak dezorientacja, spowolnienie psychoruchowe, bóle brzucha, nudności, wielomocz, polidypsja – niezbędna jest natychmiastowa diagnostyka w kierunku kwasicy ketonowej i zaburzeń hiperosmolarnych oraz ich leczenie.

Częstsze występowanie u chorych na schizofrenię schorzeń sercowo-naczyniowych, cukrzycy i zwiększona śmiertelność w tej grupie wymagają działań ograniczających czynniki ryzyka. Lekarz powinien u każdego chorego określić ryzyko chorób naczyniowych i zaburzeń metabolicznych, obejmujące czynniki medyczne (otyłość, dyslipidemia, nadciśnienie, hiperglikemia, cukrzyca), genetyczne (wywiad rodzinny) i związane ze stylem życia (uboga dieta, palenie papierosów, aktywność fizyczna).

Badanie CATIE wykazało, że aż 30% przypadków cukrzycy, 62% nadciśnienia i 62% dyslipidemii u chorych na schizofrenię (n = 1460) nie było leczonych [54].

Wystąpienie w toku leczenia przyrostu masy ciała o $\geq 5\%$, hiperglikemii, hiperlipidemii, cukrzycy są wskazaniem do zmiany leku [55]. Nie dotyczy to jednak klozapiny stosowanej w schizofrenii lekoopornej. U tych chorych niezbędne jest jednak rygorystyczne monitorowanie leczenia, a często równoczesne stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych lub/i insuliny.

Należy także chorego i jego rodzinę uprzedzić o ryzyku wystąpienia kwasicy metabolicznej.

Chory powinien znać objawy, które mogą wskazywać na wystąpienie kwasicy (nudności, bóle brzucha, częstomocz, polidypsja, spowolnienie).

Kwasica jest ostrym, zagrażającym życiu powikłaniem cukrzycy. Około 40% kwasic wiąże się z cukrzycą typu 2. Typ cukrzycy opisany jako „flatbush diabetes”

Tabela 5. **Objawy kliniczne kwasicy metabolicznej**

Nagle wystąpienie
• polyurii, polydypsji
• spadku masy ciała
• nudności, wymiotów
• odwodnienia
• tachypnoe
• zaburzeń świadomości

jest wiązany z przejściową niewydolnością komórek beta trzustki. Casey i wsp. [45] powikłanie to obserwowali podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych u tych chorych na schizofrenię, u których nie doszło do przyrostu masy ciała.

Podsumowanie

Schizofrenia usposabia do otyłości i zaburzeń metabolizmu glukozy i lipidów. Większość leków przeciwpsychotycznych dodatkowo przyczynia się do przyrostu masy ciała. Część z nich, szczególnie leki o budowie trójpierścieniowej, nasilają insulinoporność i hiperlipidemię. Wczesne rozpoznanie tego ryzyka jest konieczne, ponieważ zaburzenia metaboliczne prowadzą do cukrzycy, poważnych chorób naczyniowych i zapalenia

trzustki. Spośród leków przeciwpsychotycznych najlepiej zbadane jest działanie olanzapiny i klozapiny, które najczęściej powodują hiperglikemię, insulinooporność i hipertrójglicydemię. Wystąpienie tych zaburzeń wynika z mechanizmów działania receptorowego tych leków i pojawia się przy stosowaniu ich w przeciętnych dawkach. Ryzyko rozwoju zaburzeń metabolicznych może wymagać równoczesnego dołączenia innych leków psychotropowych (innego leku przeciwpsychotycznego, leków normotymicznych, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych) lub estrogenów.

Ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego należy ocenić przed wdrożeniem leku przeciwpsychotycznego. Pacjenci i ich bliscy powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia zaburzeń metabolicznych i zagrażających powikłaniach (kwasica ketonowa, choroby naczyniowe).

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych niezbędne jest monitorowanie w kierunku zaburzeń metabolicznych. Pojawienie się zespołu metabolicznego wymaga wdrożenia odpowiedniego postępowania, łącznie ze zmianą leku przeciwpsychotycznego i dołączeniem odpowiednich leków normalizujących metabolizm (zasady farmakoterapii w tych stanach opisano w odrębnej pracy) [56].

Piśmiennictwo

1. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. JAMA 2002; 287, 356–359.
2. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T i in. *Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome*. Diabet. Care 2001; 24: 683–689.
3. *National Cholesterol Education Program*. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP): expert panel on detection, education, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486–2497.
4. Farin HMF, Abbasi F, Reaven GM. *Body mass index and waist circumference correlate to the same degree with insulinmediated glucose uptake*. Metabol. 2005; 54: 1323–1328.
5. Park YW, Zhu S, Palaniappan L. i in. *The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994*. Arch. Intern. Med. 2003; 163: 427–436.
6. Hanley AJ, Williams K, Stern MP i in. *Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study*. Diabet. Care 2002; 25: 1177–1184.
7. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M, Lindenmayer JP i in. *Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia*. J. Clin. Psychiatry 2004; 65 (supl. 7): 4–18.
8. Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH. *Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia*. Diabet. Med. 2007; 24: 481–485.
9. Lieberman JA. *Metabolic changes associated with antipsychotic Use*. J. Clin. Psychiatry 2004; 6 (supl. 2): 8–13.
10. Baptista T. *Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management*. Acta Psychiatr. Scand. 1999; 100: 3–16.
11. Baptista T, Lacruz A, Angeles F, Silvera R, Mendoza MT, Mendoza S, Hernandez L. *Endocrine and metabolic profile in the obesity associated to typical antipsychotic drug-administration*. Pharmacopsychiatry 2001; 34: 223–231.

12. Jones B, Rason BE, Walker DJ, Crawford AMK, Kinon BJ. *Weight change and atypical antipsychotic treatment in patients with schizophrenia*. J. Clin. Psychiatry 2001; 62 (supl. 2): 41–44.
13. Allison DB, Casey DE. *Antipsychotic induced weight gain: a review of the literature*. J. Clin. Psychiatry 2001; 62 (supl.7): 22–31.
14. Haupt DW, Newcomer JW. *Hyperglycemia and antipsychotic medications*. J. Clin. Psychiatry 2001; 62 (supl. 27): 15–26.
15. Cohen D. *Atypical antipsychotics and new onset diabetes mellitus. An overview of the literature*. Pharmacopsychiatry 2004; 37: 1–11.
16. Ryan MC, Collins P, Takakore JH. *Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 2003; 160: 284–289.
17. Schinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, Barthel A. *Molecular mechanisms of insulin resistance*. Diabet. Med. 2005; 22 (6): 674–682.
18. American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabet. Care 2005; 28 (supl.1): 537–542.
19. Laimer M, Ebenbichler CF, Kranebitter M, Eder U, Mangweth B, Weiss E. i in. *Olanzapine-induced hyperglycemia: role of humoral insulin resistance-inducing factors*. J. Clin. Psychiatry 2005; 25: 183–184.
20. Henderson DC. *Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: how strong is the evidence?* CNS Drugs 2002; 16: 77–89.
21. Yazici KM, Erbas T, Yazici AK. *The effect of clozapine on glucose metabolism*. Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. 1998; 106: 475–477.
22. Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. *Different influences of classical antipsychotics and clozapine on glucose-insulin homeostasis in patients with schizophrenia or related psychoses*. J. Clin. Psychiatry 1999; 60: 783–791.
23. Dwyer DS, Pinkofsky HB, Liu Y, Bradley RJ. *Antipsychotic drugs affect glucose uptake and the expression of glucose transporters in PC12 cells*. Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 1999; 23: 69–80.
24. Schwenkreis P, Assion HJ. *Atypical antipsychotics and diabetes mellitus*. World Biol. Psychiatry 2004; 5: 73–82.
25. Zhi-Jun Zhang. *Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels*. Brit. J. Psychiatry 2004; 184: 58–62.
26. Liebzelt KA, Markowitz JS, Caley CF. *New onset diabetes and atypical antipsychotics*. Eur. Neuropsychopharm. 2001; 11: 25–32.
27. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP, Selke G. *Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 2002; 59: 337–345.
28. Lund BC, Perry PJ, Brooks JM, Arndt S. *Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension: a claims-based approach*. Arch. Gen. Psychiatry 2001; 58: 1172–1176.
29. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. *Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 2002; 159: 561–566.
30. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ i in. *An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients*. Arch. Gen. Psychiatry 2002; 59: 1021–1026.
31. Mahmoud R, Gianfrancesco F, Grogg AM, Nasrallah AH. *Differential effects of antipsychotics on type II diabetes: findings from a large health plan database*. 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. December 10–14, 2000. San Juan Puerto Rico.

32. Hägg S, Joelsson L, Mjörndal T, Spigset O, Oja G, Dahlqvist R. *Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications.* J. Clin. Psychiatry 1998; 59, 6: 294–299.
33. Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. *Elevated levels of insulin, leptin and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses.* J. Clin. Psychiatry 2000; 61: 742–749.
34. Henderson DC. *Clozapine: diabetes mellitus, weight gain and lipid abnormalities.* J. Clin. Psychiatry 2001; 62 (supl. 23): 39–44.
35. Henderson DC, Cagliero E, Borba CP i in. *Atypical antipsychotic agents and glucose metabolism: Bergman's MINMOD analysis.* 40th Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit. May 30–June 2, 2000. Boca Raton, Fla.
36. Ader M, Kim SP, Catalano KJ, Ionut V, Huckling K, Richey JM, Kabir M, Bergman RN. *Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease a placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs.* Diabet. 2005; 54: 862–871.
37. Beasley CM, Sowell MO, Mukhopadhyay N, Cavazzoni P, Shankar S, Steinberg HO, Breier A, Danahberg J. *Assessment of insulin secretory responses using the hyperglycemic clamp in normal subjects treated with olanzapine, risperidone or placebo.* 40th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. December 21, 2001.
38. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. *Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics.* Am. J. Psychiatry 2003; 160: 290–296.
39. L'Italien G. *Pharmacoeconomic impact of antipsychotic-induced metabolic events.* Prevent. Med. Manag. Care 2003; 3: 38–42.
40. Glick ID, Fryburg D, O'Sullivan RL i in. *Ziprasidone's benefits versus olanzapine on weight gain and insulin resistance.* 154th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. May 5–10, 2001. New Orleans, La.
41. FDA Psychopharmacological Drugs Advisory Committee. *Briefing Document for Zeldox Capsules (Ziprasidone Hcl),* July 19, 2000. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3619b1a.pdf>
42. Gianfrancesco F, White R, Wang RH, Nasrallah HA. *Antipsychotic-induced type 2 diabetes: evidence from a large health plan database.* J. Clin. Psychopharmacol. 2003; 23: 328–335.
43. Spivak B, Alamy SS, Jarskog LF, Sheitman BB, Lieberman JA. *Ziprasidone alternative for olanzapine – induced hyperglycemia.* Am. J. Psychiatry 2002; 159, 9: 1606.
44. Sumiyoshi T, Roy A, Anil AE, Jayathilake K, Ertugraul A, Meltzer HY. *A comparison of incidence of diabetes mellitus between atypical antipsychotic drugs. A survey of clozapine, risperidone, olanzapine, and quetiapine.* J. Clin. Psychopharmacol. 2004; 24, 3: 345–348.
45. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M, Lindenmayer JP, Manoukian SV i in. *Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia.* J. Clin. Psychiatry 2004; 65 (supl. 7): 4–18.
46. Meyer JM. *A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year.* J. Clin. Psychiatry 2002; 63: 425–433.
47. MCQuarde RD, Stock E, Marcus R i in. *A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study.* J. Clin. Psychiatry 2004; 65 (supl. 18): 47–56.
48. Pigott TA, Carson WH, Saha AR i in. *Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study.* J. Clin. Psychiatry 2003; 64: 1048–1056.

49. Baymiller SP, Ball P, McMahon RP i in. *Serum glucose and lipid changes during the course of clozapine treatment: the effect of concurrent beta-adrenergic antagonist treatment*. Schizophr. Res. 2003; 59: 49–57.
50. Meltzer HY. *The effect of antipsychotic drugs on lipids and other elements of the metabolic syndrome*. Int. J. Neuropsychopharm. APA 2005, Atlanta.
51. . Correll CU, Fredericson AM, Kane JM, Manu P. *Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome?* Schiz. Res. 2007; 89: 91–100.
52. Heiskanen T, Niskanen L, Lytykainen R i in. *Metabolic syndrome in patients with schizophrenia*. J. Clin. Psychiatry 2003; 64: 575–579.
53. McEvoy, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L i in. *Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III*. Schiz. Res. 2005; 80: 19–32.
54. Nasrallah HA. *Metabolic findings from the CATIE trial and their relation tolerability*. Spectrums [CNS Spectr.] 2006; 11 (supl. 7): 32–39.
55. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. *Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes*. Diabet. Care 2004; 27: 596–601.
56. Rzewuska M. *Otyłość i zaburzenia metaboliczne u chorych na schizofrenię nie leczonych i podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2004; 4: 435–463.

Praca zamówiona przez redakcję.

Adres: Małgorzata Rzewuska
Samodzielna Pracownia Farmakoterapii IPiN
02-957 Warszawa, al. Sobieskiego 9