

Stabilizujący efekt dehydroepiandrosteronu na kliniczne parametry zespołu metabolicznego u pacjentów chorych na schizofrenię leczonych olanzapiną – badanie randomizowane z podwójnie ślepą próbą

The stabilizing effect of dehydroepiandrosterone on clinical parameters of metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine – a randomized, double-blind trial

Justyna Holka-Pokorska¹, Rafał Radzio², Marek Jarema¹,
Adam Wichniak¹

¹ III Klinika Psychiatryczna IPiN w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Jarema

² Prywatna Praktyka Psychoterapeutyczna Psychoterapeuci na Francuskiej

Summary

Objectives: Epidemiological studies have shown that low levels of dehydroepiandrosterone might increase the risk of developing metabolic syndrome. The aim of this study was to evaluate whether dehydroepiandrosterone supplementation in schizophrenic patients treated with olanzapine would influence the anthropometric and biochemical parameters of metabolic syndrome.

Methods: Male schizophrenic patients (no=55) participated in a twelve-week, randomized, double blind, placebo controlled study. They received 100 mg dehydroepiandrosterone (DHEA) or placebo as an augmentation of olanzapine treatment (an average dosage 15 mg/day). Main outcomes of the study were changes in lipid profile, fasting glucose levels, body mass index and waist circumference values.

Results: Forty five patients completed the study. There were no major changes in the overall cholesterol value, HDL cholesterol, LDL cholesterol or triglycerides in either group. The results of the repeated measures analysis of the system: fasting glucose level 2x, (at the beginning and end of the study), 2x (the study group and the control group), showed a significant interaction ($F = 5.7$, $df = 1.000$ $p = 0.021$). The blood glucose level was decreased in the DHEA group. Furthermore, increases in waist circumference ($\Delta = -1.11$, $t = -2.87$; $df = 20$; $p = 0.01$) and BMI value ($\Delta = -0.48$, $t = -2.38$; $df = 19$; $p = 0.028$) were observed in the placebo group.

Conclusions: Dehydroepiandrosterone supplementation results in stabilization of BMI, waist circumference and fasting glycaemia values in schizophrenic patients treated with

olanzapine. To confirm the insulin-like effect of dehydroepiandrosterone, long-term research concentrating on the evaluation of glucose metabolism has to be performed.

Słowa kluczowe: dehydroepiandrosteron, zespół metaboliczny, schizofrenia

Key words: dehydroepiandrosterone, metabolic syndrome, schizophrenia

Wstęp

Zespół metaboliczny jest konstruktem stworzonym w celu oceny czynników ryzyka rozwoju miażdżycy oraz cukrzycy typu II. Według aktualnych wytycznych Międzynarodowej Federacji Cukrzycy (International Diabetes Federation – IFD) warunkiem rozpoznania zespołu metabolicznego jest otyłość centralna oraz dwa spośród czterech czynników: hipertriglicerydemii, zwiększonego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, obniżenia poziomu cholesterolu HDL oraz podwyższonego stężenia glikemii na czczo [1]. U chorych na schizofrenię oraz zaburzenia schizoafektywne nieprawidłowości gospodarki węglowodanowej obserwuje się 2–3-krotnie częściej niż w populacji ogólnej [2]. Powikłanie pod postacią zespołu metabolicznego, w tym nasilony przyrost masy ciała, towarzyszy kuracji wieloma neuroleptykami atypowymi i staje się ewidentne już po pierwszych 10 tygodniach leczenia [3]. Zwiększenie masy ciała powyżej przyjętej normy obserwowano u większości badanych chorych na schizofrenię (n = 1432) przyjmujących leki przeciwpsychotyczne zarówno pierwszej, jak i drugiej generacji [4]. Wśród młodych chorych z pierwszym epizodem schizofrenii, nieleczonych wcześniej przeciwpsychotycznie, wykładniki dyslipidemii (pod postacią zmniejszenia wartości cholesterolu HDL, a podwyższenia wartości trójglicerydów) obserwuje się istotnie częściej niż w populacji ogólnej [5], co podlega dalszym niekorzystnym zmianom podczas kontynuacji farmakoterapii. Współcześnie zaburzenia metaboliczne stwierdzane u chorych na schizofrenię rozpatruje się jako: pochodną czynników genetycznych predysponujących do rozwoju otyłości brzusznej, składową obrazu klinicznego schizofrenii czy też konsekwencję stylu życia wynikającego ze zmniejszonej aktywności fizycznej oraz wieloletniego stosowania leków przeciwpsychotycznych [6]. Pojawiają się także koncepcje dotyczące szczególnej wrażliwości chorych na stres (przejawiającej się nadmierną aktywacją osi podwzgórze–przysadka–nadnercza) [6]. Jednak u chorych na schizofrenię zaburzenia metaboliczne oraz kliniczna cukrzyca obserwowane są istotnie częściej niż w populacji ogólnej (nawet u osób, które nie były wcześniej leczone przeciwpsychotycznie) [6].

Olanzapina to jeden z najskuteczniejszych atypowych leków przeciwpsychotycznych, który zapobiega nawrotom schizofrenii w leczeniu długoterminowym. W badaniu CATIE olanzapina znacząco różniła się na korzyść od innych leków przeciwpsychotycznych w zakresie długości czasu, jaki upływał od rozpoczęcia do przerwania farmakoterapii z różnych powodów [7]. Stosowanie tego leku łączy się jednak ze znacząco wyższym niż dla innych atypowych leków przeciwpsychotycznych (z wyłączeniem klozapiny) przyrostem masy ciała – podstawowego czynnika zespołu metabolicznego [8].

W badaniu CATIE wykazano, że aż u 30% spośród pacjentów leczonych olanzapiną obserwowano przyrost ponad 7% masy ciała w porównaniu z wartościami początkowy-

mi [9]. Według innych badań stosowanie olanzapiny łączy się ze znaczącym klinicznie wzrostem masy ciała kształtującym się od 0,9 kg/miesiąc, do aż 6–10 kg w obserwacji rocznej [10]. Podejrzewa się, że u podłoża przyrostu masy ciała w trakcie terapii olanzapiną leży stymulacja łaknienia oraz nasilanie insulinooporności. Postulowany mechanizm etiopatologiczny tego zjawiska stanowi prawdopodobnie antagonizm wobec receptorów histaminowych H1 oraz serotoninowych 5-HT2C. Przejawia się on pogłębianiem uczucia głodu oraz następczymi napadami żarłoczności (binge eating) [11, 12]. Poszukiwanie nowych rozwiązań mających przeciwdziałać rozwojowi komponentów zespołu metabolicznego w trakcie kuracji zarówno olanzapiną, jak i innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi nadal trwa. Badano pod tym kątem wiele substancji mających wśród swoich efektów klinicznych hamowanie nadmiernego łaknienia lub działanie przeciwcukrzycowe. Wśród tych substancji znalazła się: amantydyna, topiramata, fenfluramina, reboksetyna, fluoksetyna, fluwoksamina, sibutramina, orlistat oraz metformina [13–17]. Żadna z tych substancji nie została jednak uznana za preferencyjną i zalecaną w terapii zespołu metabolicznego występującego w przebiegu kuracji lekami przeciwpsychotycznymi. Fenfluramina oraz sibutramina zostały wycofane z obrotu z powodu istotnych działań niepożądanych. Zaś żadnej spośród substancji niedawno zarejestrowanych w terapii otyłości (fenterminy, dietylpropionu, fendimetrazyny, lorkaseryny czy benzfetaminy) [18] nie oceniano pod kątem efektywności w terapii objawów zespołu metabolicznego w przebiegu schizofrenii.

Dehydroepiandrosteron jest hormonem steroidowym o słabym działaniu androgennym, wytwarzany przez korę nadnerczy oraz w niewielkim stopniu przez gonady. Stanowi prekursor dla innych hormonów steroidowych, w tym estrogenów oraz androgenów [19]. Od lat badany jest pod kątem ogólnoustrojowego działania przeciwmiażdżycowego, zwiększającego wrażliwość na insulinę oraz zapobiegającego rozwojowi komponentów zespołu metabolicznego. W badaniach na zwierzętach udowodniono, że podawanie DHEA przynosi korzystny efekt wobec objawów otyłości, miażdżycy, osteoporozy, hiperlipidemii oraz cukrzycy [20]. W wielu badaniach eksperymentalnych potwierdzono, że suplementacja DHEA zwiększa wrażliwość na insulinę u zwierząt laboratoryjnych, chociaż mechanizm tego zjawiska nadal nie jest do końca jasny [21–24]. W innych badaniach na zwierzętach wykazano, że podawanie DHEA prowadzi do zmniejszenia masy ciała, redukcji ilości przyjmowanych pokarmów, spadku poziomu glukozy na czczo u szczurów obciążonych cukrzycą [25, 26]. Podejrzewa się, że DHEA wywiera swój efekt poprzez modulację aktywności enzymów odpowiedzialnych za glukoneogenezę zachodzącą w wątrobie, prewencję atrofii komórek wysp trzustkowych, a nawet zwiększanie ich masy powiązane ze wzrostem sekrecji insuliny, co wcześniej udowodniono w badaniach histologicznych [20, 21, 27]. W badaniach *in vitro* wykazano jednak również, że podawanie DHEA może powodować także skutek odwrotny, tzn. pogarszać mechanizmy kontroli glikemii oraz funkcjonowanie komórek wysp trzustkowych [28].

Ostatnio potwierdzono w badaniach eksperymentalnych, że DHEA wykazuje efekt przeciwmiażdżycowy, naśladując działanie insuliny poprzez stymulację produkcji zarówno tlenku azotu, jak i endoteliny 1 [29]. Dodatkowo mechanizm przeciwmiażdżycowy DHEA może być powiązany z występowaniem specyficznych dla niego

receptorów w mięśniówce gładkiej ludzkich naczyń krwionośnych. Udowodniono również, że po przyłączeniu do tych receptorów DHEA hamuje proliferację komórek mięśniowych, remodeling oraz zmniejsza nasilenie arteriosklerozy [30]. Wiadomo także, że działanie dehydroepiandrosteronu jest niezależne od konwersji tej substancji do estrogenów, jednak dokładny mechanizm przeciwmiażdżycowego działania DHEA nadal nie jest dokładnie poznany [31]. W badaniach *in vitro* wykazano także, że DHEA hamuje adipogenezę w ludzkiej trzewnej tkance tłuszczowej, nie potwierdzając tego efektu w eksperymentach dotyczących tkanki tłuszczowej podskórnej [32].

W badaniach klinicznych oraz epidemiologicznych wykazano zależność pomiędzy niskim poziomem dehydroepiandrosteronu a ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, w szczególności choroby niedokrwiennej serca. W badaniu prospektywnym The Massachusetts Male Aging Study, przeprowadzonym na grupie 1 167 mężczyzn w wieku 40–70 lat, u chorych z najniższym poziomem dehydroepiandrosteronu oraz siarczanu dehydroepiandrosteronu w surowicy obserwowano najwyższe ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca w okresie 9 lat obserwacji [33]. W kolejnym prospektywnym badaniu populacyjnym dotyczącym mężczyzn w wieku 69–81 lat ($n = 2\ 644$) wykazano, że niskie stężenie dehydroepiandrosteronu predysponuje do zwiększonego ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych lub innych [34]. W podobnym kohortowym badaniu prospektywnym (Study of Health in Pomerania) dotyczącym 1 004 mężczyzn w wieku 20–79 lat, w pięcioletniej obserwacji nie wykazano związku predykcyjnego wyjściowego niskiego poziomu DHEA-S dla rozwoju incydentalnego zespołu metabolicznego. Związek taki udowodniono jedynie dla niskiego poziomu testosteronu [35]. Warto jednak podkreślić w tym miejscu, że DHEA-S w organizmie ludzkim jest metabolizowany do testosteronu, a wartości stężeń obu hormonów mogą być ze sobą skorelowane. W badaniach prospektywnych dotyczących kobiet wykazano, że stężenie DHEA oraz DHEA-S nie stanowi czynnika predykcyjnego choroby niedokrwiennej serca [36].

Wysoki poziom wolnego dehydroepiandrosteronu łączony jest z niższą masą ciała (zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn) oraz z mniejszą akumulacją brzusznej tkanki tłuszczowej u mężczyzn [36]. Chociaż istnieją także nieliczne doniesienia mówiące o związku wysokiego poziomu DHEA z większym nasileniem insulinooporności, wyższym indeksem masy ciała (BMI) oraz wyższym poziomem triglicerydów i cholesterolu u kobiet w wieku pomenopauzalnym [37].

Mimo wprowadzania coraz doskonalszych preparatów przeciwpsychotycznych, olanzapina nadal pozostaje w czołówce neuroleptyków obdarzonych największą długoterminową skutecznością w terapii schizofrenii. Jej stosowanie obarczone jest jednak zwiększonym ryzykiem rozwoju objawów zespołu metabolicznego. Celem niniejszego badania była ocena, w jaki sposób podawanie egzogenne dehydroepiandrosteronu w dawce maks. 100 mg wpływa na parametry związane z rozpoznaniem zespołu metabolicznego u mężczyzn leczonych olanzapiną z powodu objawów schizofrenii.

Material

Do badania zostali zaproszeni chorzy płci męskiej, w wieku 18–65 lat, z rozpoznaniem schizofrenii lub zaburzeń schizoafektywnych wg kryteriów ICD-10. Badani nie mogli być wcześniej leczeni klozapiną, a w chwili przystąpienia do badania wymagali leczenia neuroleptykiem. Badana grupa składała się z 55 chorych, z czego 27 zostało losowo przypisanych do podgrupy otrzymujących dehydroepiandrosteron (DHEA), a 28 – placebo. Badanie realizowano w okresie od 7 października 2008 r. do 30 czerwca 2011 r. Wszyscy uczestnicy zostali poinformowani o jego celu oraz wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Preparat dehydroepiandrosteronu lub placebo przygotowała oraz zakodowała w ramach darowizny firma Lekam Sp z o.o. Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Instytucie Psychiatrii i Neurologii (Uchwała Nr 28/2007 podjęta na posiedzeniu z dnia 9.11.2006 r.).

Metoda

Badanie skonstruowano jako 12-tygodniowe podwójnie ślepe badanie losowe, w dwóch równoległych grupach chorych leczonych olanzapiną, przy użyciu DHEA lub placebo. W przypadku gdy chory był wcześniej leczony olanzapiną, utrzymywano dotychczasowe leczenie w stabilnej dawce. W przypadku chorych rozpoczynających leczenie olanzapiną prowadzono je aż do uzyskania stabilnej dawki neuroleptyku (stabilna dawka, tj. brak konieczności zmiany/zwiększenia dawki olanzapiny przez co najmniej 6 tygodni). Po okresie stabilizacji dawki olanzapiny chorzy w trakcie pierwszej wizyty zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup, tj. grupy chorych otrzymujących DHEA lub placebo. Zastosowano procedurę randomizacji polegającą na stworzeniu wygenerowanej komputerowo listy randomizacyjnej z losowym wyborem liczby z przedziału <1, 2>, gdzie nowy chory otrzymywał kolejną wolną liczbę z listy. Przez pierwsze dwa tygodnie trwania badania chorzy otrzymywali 50 mg DHEA lub placebo, po czym przy dobrej tolerancji leczenia zwiększano dawkę preparatu do 100 mg/dobę i takie dawkowanie kontynuowano do końca protokołu badawczego. Procedura skringowa składała się ze szczegółowego wywiadu lekarskiego oraz badania fizykalnego (w tym wzrost, waga, obwód pasa), badania EKG, badań laboratoryjnych: morfologii krwi, aktywności transaminaz wątrobowych, GGTP, bilirubiny, sodu, potasu, mocznika, kreatyniny, PSA, badania ogólnego moczu. W celu określenia występowania parametrów zespołu metabolicznego oznaczano poziom: cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, cholesterolu frakcji HDL, cholesterolu frakcji LDL oraz poziomu glikemii na czczo, oceniano obwód pasa oraz wartość BMI. Kryteria wykluczające stanowiła obecność innych zaburzeń psychicznych niż schizofrenia wg ICD-10, istotne klinicznie schorzenia somatyczne (w tym objawy łagodnego przerostu prostaty), aktualne leczenie endokrynologiczne, istotne klinicznie odchylenia w badaniach dodatkowych, nadużywanie substancji psychoaktywnych lub alkoholu. Dodatkowe kryteria wykluczające w trakcie trwania badania stanowiły: znaczące objawy nietolerancji olanzapiny wymagające zmiany leku przeciwpsychotycznego lub wystąpienie działań niepożądanych dehydroepiandrosteronu.

W analizie statystycznej uwzględniono wyniki jedynie tych chorych, którzy ukończyli badanie.

Dla opisu badanej grupy zastosowano statystyki opisowe, takie jak średnia i odchylenie standardowe, przy uwzględnieniu błędu standardowego średniej.

W celu określenia, czy rozkłady badanych zmiennych nie różnią się istotnie od rozkładu normalnego, przeprowadzono analizy testem Kołmogorowa-Smirnowa. Wszystkie badane zmienne nie różniły się istotnie od rozkładu normalnego z wyjątkiem BMI i trójglicerydów.

W przypadku zmiennych parametrycznych stosowano analizę wariancji z powtarzanymi pomiarami oraz test t-Studenta, który jest odporny na niespełnienie założenia o normalności rozkładów zmiennych. W przypadku zmiennych, które nie spełniły założenia o normalności rozkładów, przeprowadzono dodatkowo analizy testem U Manna-Whitneya i testem znaków rangowanych Wilcozona, które potwierdziły uzyskane wyniki. Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabelach, w których zmienne zaprezentowano jako wartości średnie, uwzględniając odchylenie standardowe oraz błąd standardowy średniej. Istotność różnic między średnimi wynikami w poszczególnych grupach określano za pomocą testu t-Studenta równości średnich dla grup niezależnych.

Wyniki

Spośród podstawowych danych dotyczących stanu fizykalnego badanych przed przystąpieniem do badania średnia waga wynosiła 85,5 kg dla podgrupy placebo oraz 84,74 kg dla podgrupy DHEA.; średni obwód pasa szacowano na 93,4 cm dla podgrupy placebo oraz 95,85 cm dla podgrupy DHEA; średni BMI wynosił 27,4 dla podgrupy placebo oraz 26,98 dla podgrupy DHEA. Grupy nie różniły się statystycznie między sobą pod względem wyjściowych parametrów związanych z występowaniem zespołu metabolicznego, tj. BMI, obwodu pasa, poziomu lipoprotein w surowicy oraz wartości glikemii na czczo. Podobnie nie obserwowano różnic międzygrupowych w zakresie profilu hormonalnego badanych, tj. poziomu DHEA-S, kortyzolu, estradiolu, testosteronu, prolaktyny, hormonu luteotropowego oraz hormonu folikulotropowego. Wyjściowo jedynie 9 chorych spełniało kryteria zespołu metabolicznego (tab. 1).

Tabela 1. Porównanie wyjściowych parametrów klinicznych związanych z rozpoznaniem zespołu metabolicznego dla podgrupy DHEA oraz podgrupy placebo

Dane dotyczące wyjściowych parametrów klinicznych dotyczących wykładników zespołu metabolicznego	Placebo N = 28			DHEA N = 27			p
	ŚR	SD	SE	ŚR	SD	SE	
Waga (kg)	85,57	13,58	2,56	84,74	13,10	2,52	n.s.
Obwód pasa (cm)	93,46	10,02	1,89	95,85	9,20	1,77	n.s.
BMI	27,40	4,76	0,91	26,98	4,55	0,87	n.s.
Cholesterol całkow. (mg/ml)	196,02	29,36	5,65	197,40	28,75	5,53	n.s.

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Cholesterol HDL (mg/ml)	43,94	10,00	1,89	45,44	10,48	2,01	n.s.
Trójglicerydy w surowicy (mg/dl)	134,55	71,82	13,57	135,17	103,00	20,20	n.s.
Cholesterol LDL (mg/dl)	121,15	28,52	5,39	125,72	27,58	5,30	n.s.
Glikemia na czczo (mg/ml)	88,69	11,37	2,15	95,04	15,43	2,97	n.s.
DHEA-S (ng/ml)	2665,21	1424,46	269,19	2484,23	1796,12	352,24	n.s.

ŚR – średnia; SD – odchylenie standardowe; SE – błąd standardowy średniej; p – poziom istotności różnicy

Spośród 55 chorych objętych protokołem badawczym badanie ukończyło 45 chorych, co stanowi 81,5% zrandomizowanych pacjentów. Badania nie ukończyło 6 chorych z podgrupy placebo oraz 4 chorych z podgrupy DHEA. Żaden z chorych nie został wycofany z badania z powodu wystąpienia istotnych klinicznie objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem dehydroepiandrosteronu lub olanzapiny. Przeprowadzona analiza testem t-Studenta nie wykazała występowania istotnych statystycznie różnic między średnimi pomiarami wartości BMI w podgrupie DHEA na końcu w porównaniu z początkiem badania, natomiast w podgrupie placebo średnia wartość BMI istotnie statystycznie wzrosła ($t = -2,38$; $df = 19$; $p = 0,028$). Różnica w średnich wartości BMI ($\Delta = +0,48 \text{ kg/m}^2$) była jednak na tyle niewielka, że nie miała znaczenia klinicznego. Podobnie nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między średnimi pomiarami wartości obwodu pasa w podgrupie DHEA, natomiast w podgrupie placebo średnia jego wartość istotnie statystycznie wzrosła ($t = -2,87$; $df = 20$; $p = 0,01$). Znow jednak różnica średnich wartości obwodu pasa ($\Delta = +1,11 \text{ cm}$) dla podgrupy placebo nie była znacząca klinicznie.

Nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między średnimi pomiarami: poziomu cholesterolu całkowitego, poziomu trójglicerydów, poziomu cholesterolu HDL, poziomu cholesterolu LDL między początkiem a końcem badania w podgrupie DHEA w porównaniu z podgrupą placebo. Jedyna znacząca różnica dotyczyła wartości średnich stężeń glikemii na czczo, które w podgrupie otrzymującej placebo istotnie statystycznie wzrosły, pozostając bez zmian dla podgrupy DHEA (tab. 2).

Tabela 2. Porównanie parametrów zespołu metabolicznego na początku i na końcu badania

Parametry związane z występowaniem zespołu metabolicznego	Placebo			DHEA		
	Dzień 1 ŚR(SD)	Dzień 82 ŚR(SD)	test t-Studenta	Dzień 1 ŚR (SD)	Dzień 82 ŚR (SD)	test t-Studenta
BMI	27,15 (4,90)	27,63 (4,78)	$t = -2,38$ $df = 19$ $p = 0,028$	27,03 (4,20)	26,63 (3,64)	$t = 1,30$ $df = 22$ $p = 0,20$
Obwód pasa (cm)	93,38 (11,18)	94,50 (11,11)	$t = -2,86$ $df = 20$ $p = 0,010$	95,95 (8,55)	95,30 (7,14)	$t = 1,06$ $df = 22$ $p = 0,30$

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Cholesterol całkowity (mg/ml)	194,03 (24,64)	201,40 (26,85)	t = -1,42 df = 20 p = 0,16	192,13 (25,87)	192,92 (34,62)	t = 1,175 df = 22 p = 0,863
Trójglicerydy (mg/dl)	110,88 (34,47)	110,86 (43,23)	t = 0,002 df = 20 p = 0,998	143,62 (113,19)	137,62 (76,19)	t = 0,415 df = 19 p = 0,683
Cholesterol HDL (mg/ml)	45,54 (9,42)	46,42 (8,45)	t = -0,58 df = 20 p = 0,564	45,28 (10,44)	45,59 (11,80)	t = -0,153 df = 22 p = 0,88
Cholesterol LDL (mg/dl)	122,58 (27,65)	129,38 (24,36)	t = -1,44 df = 20 p = 0,164	122,40 (25,72)	120,42 (25,36)	t = 0,336 df = 22 p = 0,74
Glikemia na czczo (mg/dl)	88,00 (11,37)	92,46 (10,90)	t = 3,248 df = 21 p = 0,004*	96,76 (15,43)	94,37 (11,85)	t = 0,965 df = 22 p = 0,345

ŚR – średnia; SD – odchylenie standardowe; df – ilość stopni swobody, t – wynik testu t-Studenta; p – poziom istotności

Dodatkowo przeprowadzono analizę z powtarzanymi pomiarami w układzie: poziom cholesterolu całkowitego 2x, poziom cholesterolu HDL 2x, poziom cholesterolu LDL 2x, poziom trójglicerydów 2x oraz poziom glikemii na czczo 2x (tj. pomiar na początku i końcu) x2 (grupa badawcza i kontrolna), co przedstawia tabela 3.

Tabela 3. Wyniki analizy z powtarzanymi pomiarami w układzie: poziom cholesterolu całkowitego 2x, poziom cholesterolu HDL 2x, poziom cholesterolu LDL 2x, poziom trójglicerydów 2x oraz poziom glikemii na czczo 2x (tj. pomiar na początku i końcu) x2 (grupa badawcza i kontrolna)

Parametry związane z występowaniem zespołu metabolicznego	Dzień badania	Placebo		DHEA		ANOVA
		ŚR	SD	ŚR	SD	
Glukoza całk. (mg/ml)	1	88,00	12,39	96,76	15,41	F = 5,7
	82	92,46	10,90	94,37	11,85	p = 0,021*
Cholesterol całk. (mg/ml)	1	194,03	24,64	194,13	25,87	F = 0,958
	82	201,40	26,85	196,97	31,09	p = 0,333
Cholesterol HDL (mg/ml)	1	45,42	9,42	45,28	10,44	F = 0,05
	82	46,42	8,45	45,59	11,80	p = 0,824
Cholesterol LDL (mg/ml)	1	122,58	27,65	122,40	25,72	F = 1,322
	82	129,38	24,36	120,42	25,36	p = 0,257
Trójglicerydy (mg/ml)	1	110,88	34,47	110,86	43,23	F = 0,132
	82	143,62	113,19	137,62	76,19	p = 0,718

ŚR – średnia; SD – odchylenie standardowe; F – wynik ANOVA; p – poziom istotności

Wyniki nie wykazały żadnego istotnego statystycznie efektu prostego lub efektu interakcji w odniesieniu do zmiennych: poziom cholesterolu całk., poziom cholesterolu HDL, poziom cholesterolu LDL, poziom trójglicerydów. Jedynie dla poziomu glikemii na czczo wykazano występowanie statystycznego efektu interakcji $F(1,43) = 5,7$. Średnie wartości glukozy w podgrupie placebo wzrosły, natomiast w podgrupie DHEA zmalały.

Omówienie wyników

Podawanie dehydroepiandrosteronu nie wpłynęło istotnie na występowanie poszczególnych elementów zespołu metabolicznego w badanej podgrupie. Można natomiast stwierdzić, że suplementacja DHEA spowodowała stabilizujący wpływ na wartości BMI, obwodu pasa oraz poziomu glikemii na czczo (średnie wartości tych zmiennych w podgrupie DHEA pozostały stałe, podczas gdy dla podgrupy placebo nieznacznie wzrosły). Przy zastosowaniu innej metody statystycznej, tj. jednoczynnikowej analizy wariancji, wykazano dodatkowo, że średnie wartości glikemii na czczo dla podgrupy DHEA nieznacznie spadły, natomiast dla podgrupy placebo wzrosły. Zmiany wartości opisywanych parametrów były jednak na tyle nieznaczne, że nie można ich uznać za istotne klinicznie, a raczej należy je potraktować jako wyniki wstępne dla dalszych badań.

Jak już wspomniano, w badaniach epidemiologicznych wykazano związek niskiego poziomu dehydroepiandrosteronu ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych [38]. Wyższy poziom DHEA oraz DHEA-S łączono z niższym stężeniem lipoprotein osoczowych (zwłaszcza triglicerydów) [36]. Dotychczas przeprowadzono już kilkadziesiąt badań dotyczących efektów klinicznych suplementacji DHEA u mężczyzn i kobiet w różnym wieku. Jednak większość badań potwierdzających korzystne działanie DHEA wobec objawów zespołu metabolicznego dotyczy niewielkich grup badanych. Spośród badań opartych na liczniejszych grupach pacjentów działanie redukujące masę ciała oraz obniżające poziom cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu HDL wykazano dotychczas w jednym badaniu kontrolowanym przy użyciu placebo dotyczącym 39 zdrowych mężczyzn [39]. W obecnym badaniu brak korzystnego efektu suplementacji DHEA w zakresie wpływu na wartości profilu lipidowego odzwierciedla wyniki przeważającej większości badań randomizowanych, w których w celu stabilizacji/poprawy wartości profilu lipidowego stosowano DHEA w dawce 25–100 mg/dobę. Spośród badań randomizowanych, przeprowadzonych na liczniejszych niż dwudziestoosobowych grupach badanych, większość nie ujawniła różnic międzygrupowych w zakresie stabilizacji profilu lipidowego między stosowaniem DHEA a placebo zarówno u mężczyzn zdrowych, jak i mężczyzn z hipercholesterolemią [40–43].

Spośród wszystkich ocenianych przez nas parametrów zespołu metabolicznego jedynie dla glikemii na czczo wykazano występowanie statystycznego efektu interakcji. Średnie wartości glukozy w podgrupie placebo wzrosły, a w grupie badawczej zmalały. Jednak średni spadek wartości glukozy był nieznaczny (nie przekraczał 2,5 mg/dl), nie stanowił zatem zmiany istotnej klinicznie w trakcie dwunastotygodniowej obserwacji. Z danych literaturowych dotyczących różnych populacji badawczych nie

można wyciągać jednoznacznych wniosków nt. wpływu dehydroepiandrosteronu na metabolizm glukozy. W grupie osób z insulinoopornością podawanie DHEA nie powodowało redukcji nasilenia insulinooporności, a jedynie tendencję w kierunku poprawy tego parametru [44]. W badaniu Strousa i wsp., w którym za pomocą DHEA potencjalizowano terapię olanzapiną u chorych na schizofrenię, wykazano stabilizację poziomu glikemii na czczo w podgrupie DHEA w porównaniu z placebo (oceniającej testem tolerancji glukozy). Natomiast nie oceniano efektów takiej potencjalizacji wobec profilu lipidowego chorych [45]. Wyniki naszego badania pod kątem wpływu dehydroepiandrosteronu wobec metabolizmu glukozy również należy interpretować dość ostrożnie z powodu małej czułości zastosowanej przez nas metody. Ze względu na to, że ocena metabolizmu glukozy w trakcie terapii egzogennym DHEA nie była głównym celem naszego badania, a stanowiła jedynie drugorzędowe punkty końcowe prezentowanego badania, oparliśmy się na pomiarze glikemii na czczo, nie używając bardziej czułych metod oceny metabolizmu glukozy (tj. pomiaru poziomu hemoglobiny glikozylowanej, poziomu insuliny czy testu obciążenia glukozą).

W niniejszym badaniu nie wykazano także różnic między średnimi pomiarami BMI oraz obwodu pasa w podgrupie DHEA, natomiast w podgrupie placebo średnia wartość BMI oraz obwodu pasa istotnie statystycznie wzrosły. W obu przypadkach różnice w średnich mimo istotności statystycznej nie były znaczące klinicznie (BMI: wzrost o 0,48 kg/m² oraz obwód pasa: przyrost o 1,11 cm). Na podstawie wyników obecnego badania można zatem podejrzewać występowanie stabilizującego wpływu egzogennej dehydroepiandrosteronu wobec antropometrycznych wykładników zespołu metabolicznego u chorych leczonych olanzapiną. Z danych literaturowych wynika, że nie obserwowano znaczącego efektu wobec zmniejszenia objętości tkanki tłuszczowej u zdrowych osób dla dawki 50 mg DHEA w grupie 13 mężczyzn oraz 17 kobiet [46], a także w grupie 140 mężczyzn oraz 140 kobiet [43]. Znaczący efekt egzogennej suplementacji dehydroepiandrosteronu ujawniono jedynie dla dawki 50 mg u 18 osób obu płci w porównaniu z 10 osobami z grupy kontrolnej w zakresie ocenianej radiologicznie całkowitej objętości tkanki tłuszczowej [47].

Mimo że badania eksperymentalne wskazują na możliwość zastosowania dehydroepiandrosteronu w celu stabilizacji łaknienia, redukcji masy ciała oraz zmniejszenia poziomu glikemii (zwłaszcza u zwierząt obciążonych cukrzycą), to wyniki badań klinicznych dotyczących suplementacji egzogennej DHEA jednoznacznie nie odzwierciedlają efektu przeciwmiażdżycowego i insulinopodobnego tej substancji. Podsumowując zaprezentowane przez nas wyniki, można stwierdzić, że obecne badanie nie potwierdziło występowania znaczącego klinicznego efektu egzogennej DHEA wobec zmniejszenia poziomu lipoprotein osoczowych oraz wykładników antropometrycznych zespołu metabolicznego (tj. obwodu pasa, BMI). Wykazano jedynie działanie stabilizujące wobec wykładników antropometrycznych zespołu metabolicznego oraz istotny statystycznie wpływ związany z obniżeniem poziomu glikemii na czczo w podgrupie otrzymującej DHEA.

Spośród głównych ograniczeń badania należy wziąć pod uwagę niewielką czułość zastosowanej przez nas metody oceny metabolizmu glukozy. Oparliśmy się jedynie na pomiarze glikemii na czczo, nie używając bardziej czułych metod, takich jak pomiary

poziomu hemoglobiny glikozylowanej i poziomu insuliny czy test obciążenia glukozą. Dodatkowo z uwagi na niewielką ilość zrekrutowanych pacjentów z klinicznymi objawami zespołu metabolicznego nie udało się nam zawęzić kryteriów doboru grupy badawczej do chorych z zespołem metabolicznym. Pozwoliłoby to na lepszą ocenę wpływu dehydroepiandrosteronu na badane parametry tego zespołu. Inne ograniczenie badania mogło łączyć się z niewielką liczebnością grupy badanej. Mogło to rzutować na ewentualne błędy wnioskowania przy eksperymencie ANOVA dotyczącym jedynie 45 chorych.

Wnioski

Suplementacja dehydroepiandrosteronu w dawce 100 mg u mężczyzn chorych na schizofrenię, leczonych olanzapiną w dwunastotygodniowej obserwacji:

1. Nie powoduje istotnych zmian parametrów biochemicznych związanych z rozpoznaniem zespołu metabolicznego, tj. poziomu cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL oraz trójglicerydów.
2. Powoduje istotny statystycznie spadek poziomu glikemii na czczo.
3. Powoduje stabilizację parametrów antropometrycznych zespołu metabolicznego, tj. obwodu pasa oraz BMI (dla podgrupy DHEA wartości tych parametrów pozostały stałe, natomiast wzrosły w podgrupie placebo).

Wyniki prezentowanego badania odzwieczają niejednoznaczne dane literaturowe, spośród których największą korzyść kliniczną z suplementacji dehydroepiandrosteronu obserwowano w zakresie antropometrycznych parametrów zespołu metabolicznego (tj. otyłości brzusznej), zwłaszcza u osób z rozpoznaniem insulinooporności. Potwierdzenie insulinopodobnego działania dehydroepiandrosteronu w grupie pacjentów ze schizofrenią wymaga przeprowadzenia dalszych badań opartych na długoterminowej obserwacji, z zastosowaniem bardziej szczegółowych narzędzi z zakresu biochemicznej oceny metabolizmu glukozy.

Podziękowania: Badanie realizowano przy wykorzystaniu środków finansowych z grantu promotorskiego MNiSW, Nr NN 402 196335. Serdecznie podziękowania dla firmy Lekam Sp. z o.o. za przygotowanie preparatów dehydroepiandrosteronu oraz placebo wykorzystanych w niniejszym badaniu.

Piśmiennictwo

1. International Diabetes Federation. *IDF worldwide definition of the metabolic syndrome*. <https://www.idf.org/metabolic-syndrome> [dostęp: 24.03.2015].
2. Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio PL. *Diabetes mellitus in schizophrenic patients*. *Compr. Psychiatry* 1996; 37(1): 68–73.
3. Allison DB, Mentore JH, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC. i wsp. *Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis*. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 1686–1689.

4. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Schartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO. i wsp. *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia*. NEJM 2005; 353(12): 1209–1223.
5. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP. I wsp. *Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomized clinical trial*. Lancet 2008; 371(9618): 1085–1097.
6. Rabe-Jabłońska J. *Zaburzenia metaboliczne w psychiatrii: próba opisu i ocena rozpowszechnienia. Raport opracowany przez Zespół Roboczy ds. Oceny ryzyka zaburzeń metabolicznych u chorych z zaburzeniami psychicznymi*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2011; 1: 12–16.
7. Naber D, Lambert M. *The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians*. CNS Drugs 2009; 23(8): 649–659.
8. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L. i wsp. *Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia*. Cochrane Database Syst. Rev. 2010; 3: CD006654.
9. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO. i wsp. *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia*. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 1209–1223.
10. Nemeroff CB. *Dosing the antipsychotic medication olanzapine*. J. Clin. Psychiatry 1997; 58: 45–49.
11. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Borba CP, Evins E, Hayden D. i wsp. *Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal modal analysis*. Arch. Gen. Psychiatry 2005; 62: 19–28.
12. Kluge M, Schuld A, Himmerich H, Dalal M, Schacht A, Wehmeier PM. i wsp. *Clozapine and olanzapine are associated with food craving and binge eating: results from randomized double blind study*. J. Clin. Psychopharmacol. 2007; 27: 662–666.
13. Faulkner G, Cohn TA. *Pharmacologic and nonpharmacologic strategies for weight gain and metabolic disturbance in patients treated with antipsychotic medications*. Can. J. Psychiatry 2006; 51: 502–511.
14. Baptista T, El Fakih Y, Uzcategui E, Sandia I, Talamo E, Araujo de Baptista E. i wsp. *Pharmacological management of atypical antipsychotic-induced weight gain*. CNS Drugs 2008; 22: 477–495.
15. Maayan L, Vakhrusheva J, Corell CU. *Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: a systematic review and metaanalysis*. Neuropsychopharmacology 2010; 35: 1520–1530.
16. Praharaaj SK, Jana AK, Goyal N, Sinha VK. *Metformin for olanzapine-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis*. Br. J. Clin. Pharmacol. 2010; 71: 377–382.
17. Jarskog LF, Hamer RM, Catellier DJ, Stewart DD, Lavange L, Ray N. i wsp. *Metformin for weight loss and metabolic control in overweight outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder*. Am. J. Psychiatry 2013; 170(9): 1032–1040.
18. Yanovsky SZ, Yanovsky JA. *Long-term drug treatment for obesity – a systematic and critical review*. JAMA 2014; 311(1): 74–86.
19. Labrie F, Luu-The V, Belanger A, Lin S-X, Simard J, Pelletier G. i wsp. *Is dehydroepiandrosterone a hormone?* J. Endocrinol. 2005; 187: 169–196.
20. Aoki K, Sekihara H. *Effects of DHEA on diabetes mellitus*. W: Morfin R. red. *DHEA and the brain*. London, New York: Taylor & Francis; 2002. s. 168–175.

21. Coleman DL, Leiter EH, Schwizer RW. *The therapeutic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in diabetic mice*. Diabetes 1982; 31: 830–833.
22. Coleman DL, Schwizer RW, Leiter EH. *Effects of genetic background on the therapeutic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in diabetes-obesity mutants and aged normal mice*. Diabetes 1984; 33(1): 26–22.
23. Kimura M, Tanaka S, Yamada Y, Kikuchi Y, Yamakawa T, Sekihara H. *Dehydroepiandrosterone decreases serum TNF- α and restores insulin sensitivity: independent effect from secondary weight reduction in genetically obese Zucker fatty rats*. Endocrinology 1998; 11: 431–438.
24. Mukasa K, Keneshiro M, Aoki K, Okamura J, Saito T, Satoh S. i wsp. *Dehydroepiandrosterone (DHEA) ameliorates the insulin sensitivity in older rats*. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1998; 67: 355–358.
25. Pilkis SJ, Granner DK. *Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis*. Annu. Rev. Physiol. 1992; 54: 885–909.
26. Aoki K, Sekihara H. *Effects of DHEA on diabetes mellitus*. W: Morfin R. red. *DHEA and the brain*. London, New York: Taylor & Francis; 2002. s. 168–175.
27. Medina MC, Souza LC, Caperuto LC, Anhe GF, Amanso AM, Teixeira VP. i wsp. *Dehydroepiandrosterone increases beta-cell mass and improves the glucose-induced insulin secretion by pancreatic islets from aged rats*. FEBS Lett. 2006; 580: 285–290.
28. Liu HK, Green BD, McClenaghan MH, McCluskey JT, Flatt PR. *Deleterious effects of supplementation with dehydroepiandrosterone sulphate or dexametasone on rat insulin-secreting cells under in vitro culture condition*. Biosci. Rep. 2006; 26: 31–38.
29. Formoso G, Chen H, Kin J, Montagnani M, Consoli A, Quon M. *Dehydroepiandrosterone mimics acute actions of insulin to stimulate Production of Both Nitric Oxide and Endothelin 1 via Distinct Phosphatidylinositol 3-kinase- and mitogen-activated protein kinase-dependent pathways in vascular endothelium*. Mol. Endocrinol. 2006; 20: 1153–1163.
30. Williams MR, Ling S, Dawood T, Hashimura K, Dai A, Li H. i wsp. *Dehydroepiandrosterone inhibits human vascular smooth muscle cell proliferation independent of *Ars* and *Ers**. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87: 176–181.
31. Cheng H, Hu X, Ruan Q. *Dehydroepiandrosterone anti-atherogenesis effect is not via its conversion to estrogen*. Acta Pharmacol. Sin. 2009; 30(1): 42–53.
32. Rice SP, Zhang L, Grennan-Jones F, Agrawal N, Lewis MD, Rees DA. i wsp. *Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment in vitro inhibits adipogenesis in human omental but not subcutaneous adipose tissue*. Mol. Cell. Endocrinol. 2010; 320(1–2): 51–57.
33. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. *Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991; 73: 1016–1025.
34. Ohlsson C, Labrie F, Barrett-Connor E, Karlsson MK, Ljunggren O, Valdenput L. i wsp. *Low serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate predict all-cause and cardiovascular mortality in elderly Swedish men*. J. Clin. Metab. 2010; 95: 4406–4414.
35. Haring R, Volzke H, Felix SB, Schipf S, Dorr M, Roskopf D. i wsp. *Prediction of metabolic syndrome by low serum testosterone levels in men. Results from the study of health in Pomerania*. Diabetes 2009; 58(9): 2027–2031.
36. Tchernof A, Labrie F. *Dehydroepiandrosterone, obesity and cardiovascular disease risk: a review of human studies*. Eur. J. Endocrinol. 2004; 151: 1–14.
37. Saruc M, Yuceyar H, Ayhan S, Turkel N, Tuzcuoglu J, Can M. *The association of dehydroepiandrosterone, obesity, waist-hip ratio and insulin resistance with fatty liver in postmenopausal*

- women- a hyperinsulinemic euglycemic insulin clamp study. *Hepatology* 2003; 50(5): 771–774.
38. Phillips AC, Carrol D, Gale CR, Lord JM, Arlt W, Batty GD. *Cortisol, DHEA-S, their ratio and the metabolic syndrome: evidence from the Vietnam Experience Study*. *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 162(5): 919–923.
 39. Flynn MA, Weaver-Osterholtz D, Sharpe-Timms KL, Allen S, Krause G. *Dehydroepiandrosterone replacement in aging humans*. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1999; 84: 1527–1533.
 40. Kawano H, Yasue H, Kitagawa A, Hirai N, Yoshida T, Soejima H. i wsp. *Dehydroepiandrosterone supplementation improves endothelial function and insulin sensitivity in men*. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2003; 88: 3190–3195.
 41. Arlt W, Callies F, Koehler I, van Vlijmen JC, Fassnacht M, Strasburger CJ. i wsp. *Dehydroepiandrosterone supplementation in healthy men with an age-related decline of dehydroepiandrosterone secretion*. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2001; 86: 4686–4692.
 42. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SSC. *Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age*. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1994; 78: 1360–1367.
 43. Percheron G, Hogrel JY, Denot-Ledunois S, Favet G, Forette F, Baulieu EE. i wsp. *Effect of 1-year oral administration of dehydroepiandrosterone to 60- to 80-years old individuals on muscle function and cross sectional area: a double-blind placebo-controlled study*. *Arch. Intern Med.* 2003; 163: 720–727.
 44. Talaie A, Amini M, Siavash M, Zare M. *The effects of dehydroepiandrosterone on insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance*. *Hormones (Athens)* 2010; 9(4): 326–331.
 45. Strous RD, Stryjer R, Maayan R, Gal G, Viglin D, Katz E. i wsp. *Analysis of clinical symptomatology, extrapyramidal symptoms and neurocognitive dysfunction following dehydroepiandrosterone (DHEA) administration in olanzapine treated schizophrenia patients: A randomized, double-blind placebo controlled trial*. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 96–105.
 46. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SSC. *Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age*. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1994; 78: 1360–1367.
 47. Villareal DT, Halloszy JO, Kohrt WM. *Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men*. *Clin. Endocrinol.* 2000; 53: 561–568.

Adres: Justyna Holka-Pokorska
III Klinika Psychiatryczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Otrzymano: 21.02.2014
Zrecenzowano: 4.08.2014
Otrzymano po poprawie: 12.08.2014
Przyjęto do druku: 25.02.2015