

Andrzej Milewicz, Diana Jędrzejuk

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu

Czynniki ryzyka chorób układu krążenia u chorych na schizofrenię – rola metforminy

Cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia – the role of metformin

STRESZCZENIE

Schizofrenia jest jedną z najczęstszych chorób psychicznych i często dotyczy ludzi młodych. Chorobie tej towarzyszy około 25-procentowe skrócenie życia spowodowane chorobami układu krążenia lub układu oddechowego. Zwiększona śmiertelność z powodu chorób układu krążenia osób chorych na schizofrenię wynika z jednej strony z częstszego występowania u nich czynników ryzyka, to znaczy: otyłości trzewnej, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii i insulinooporności, z drugiej — ze stymulacji niektórych z tych czynników przez stosowane leki antypsychotyczne. Terapia schizofrenii jest długofalowa, negatywne metaboliczne działanie leków antypsychotycznych zależy od typu leku. Należy podkreślić, że 90% pacjentów chorych na schizofrenię prezentuje przewlekły nikotynizm. Kiedy więc zgłosi się do praktyki internistycznej pacjent chory na schizofrenię, powinno się ocenić obecność czynników ryzyka i zależnie od tego wspólnie z psychiatrą dobrać najbardziej „przyjazny metabolicznie” dla chorego lek.

Słowa kluczowe: schizofrenia, czynniki ryzyka chorób układu krążenia, leki antypsychotyczne

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2009, tom 5, nr 4, 233–235

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. prof. Andrzej Milewicz
Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii
i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu
Wybrzeże L. Pasteura 4, 50–367 Wrocław
tel.: (0 71) 784 25 45
e-mail: milewicz@endo.am.wroc.pl
Copyright © 2009 Via Medica
Nadesłano: 26.05.2009 Przyjęto do druku: 13.08.2009

ABSTRACT

Schizophrenia is one of the most common mental disorders and it often affects young people. The disease is associated with 25% shortening of life span due to cardiovascular and respiratory disorders. Increased mortality due to cardiovascular disease in patients suffering from schizophrenia is on one hand associated with an increased incidence of risk factors, *i.e.* visceral obesity, hypertension, dyslipidemia and insulin resistance, and on the other with stimulation of some of these factors by antipsychotic drugs. The therapy of schizophrenia is long term, the negative metabolic effect of antipsychotic drugs depends on the kind of drug. It should be emphasized that 95% of schizophrenia patients present with chronic nicotine use. Concluding, when we see in our medical office a patient suffering from schizophrenia, we should evaluate the risk factors and depending on them, together with a psychiatrist, select most metabolically friendly drug for the patient.

Key words: schizophrenia, risk factor of cardiovascular disease, antipsychotic drugs

Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2009, vol. 5, No 4, 233–235

W 2005 roku Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (IDF, *International Diabetes Federation*) opublikowała stanowisko dotyczące ustalonych na podstawie badań epidemiologicznych najważniejszych czynników ryzyka chorób układu krążenia [1]. Należą do nich:

- otyłość trzewna (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] > 30 kg/m²) z obwodem talii powyżej 80 cm u kobiet, a u mężczyzn rasy kaukaskiej powyżej 94 cm;
- stężenie triglicerydów w surowicy krwi powyżej 150 mmol/l;

- stężenie cholesterolu frakcji HDL w surowicy krwi u kobiet poniżej 40 mg/dl, a u mężczyzn poniżej 50 mg/dl;
- stężenie glukozy na czczo w surowicy krwi powyżej 100 mg/dl;
- ciśnienie tętnicze krwi powyżej 130/85 mm Hg;
- palenie tytoniu.

Ustalenia wynikały z faktu, że choroby układu krążenia stanowią najczęstszą przyczynę zgonów. Z danych w literaturze wynika, że osoby chore na schizofrenię żyją krócej o około 25% lat w odniesieniu do zdrowej populacji. Ocena oczekiwanej długości życia u kobiet ze schizofrenią (65 lat v. 80 lat u zdrowych) oraz u mężczyzn (57 lat v. 72 lata u zdrowych) wykazuje, jak niezwykle istotny jest to problem [2]. Wydaje się, że najczęstszą przyczyną nie jest próba samobójcza, lecz — podobnie jak w zdrowej populacji — choroby układu krążenia (75–90% v. 64–94% u zdrowych), a na drugim miejscu choroby układu oddechowego [3, 4].

Co jest powodem tego dramatu? Analizując dane z literatury oraz biorąc pod uwagę badanie własne, wydaje się, że przyczyna pierwotna tkwi w częstszym występowaniu otyłości trzewnej (40–60% v. zdrowa populacja) [5]. Następstwem tego jest 2,5-krotnie częstsze występowanie zespołu metabolicznego u kobiet oraz 1,5-krotnie częstsze u mężczyzn w odniesieniu do zdrowej populacji [6]. Pomimo wykazania u osób ze schizofrenią dyslipidemii z podwyższonym stężeniem triglicerydów oraz obniżonym stężeniem cholesterolu frakcji HDL, jedynie 25% z tych osób jest leczonych statynami [7]. Konsekwencją powyższych zaburzeń jest 3-krotnie częstsze występowanie cukrzycy typu 2 [8]. Należy podkreślić, że również nadciśnienie tętnicze występuje znacznie częściej u osób ze schizofrenią niż w zdrowej populacji (19% v. 15%), a leki hipotensyjne są u tych osób znacznie rzadziej stosowane [9].

Analiza ponad 1000 osób chorych na schizofrenię wykazała, że spośród 100% osób z cukrzycą typu 2 wymagających leczenia, jedynie 30% jest leczonych, z nadciśnieniem tętniczym — 65%, natomiast z dyslipidemią — 62% [10]. Ta zatrażająca statystyka wygląda podobnie zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i innych krajach. Wynika to w dużej mierze z lęku lekarzy internistów przed leczeniem chorego na schizofrenię, lęku trudnego do wytłumaczenia.

Nie można pominąć istotnego faktu, jakim jest ogromna częstość przewlekłego nikotynizmu (90% osób ze schizofrenią pali ponad 40 papierosów dziennie), który jest jednym z dominujących czynników ryzyka chorób układu krążenia. Konsekwencją są częstsze choroby układu oddechowego u tych chorych (41,93% v. 9,0% w zdrowej populacji) [4].

Na powyższe fakty, które w istotny sposób powodują zwiększoną zapadalność na choroby układu krążenia

i zwiększoną śmiertelność, nakłada się dodatkowy czynnik, jakim jest niekorzystny metabolicznie wpływ leków antypsychotycznych stosowanych w terapii schizofrenii [11, 12]. Warto zaznaczyć, że terapia schizofrenii jest wieloletnia i dlatego dostosowanie terapii do chorego w aspekcie wymienionych wcześniej faktów jest niezbędne. Negatywny stymulujący zaburzenia metaboliczne wpływ leków antypsychotycznych, zależnie od typu leku, wykazuje różny mechanizm działania (m.in. przez wpływ na receptory: dopaminergiczny, serotoninowy, histaminowe czy też hamujący przezbłonowy transport glukozy z następową insulinoopornością). Wykazano, że zastosowanie leków antypsychotycznych, a głównie olanzapiny, powoduje 5,8-krotny wzrost występowania cukrzycy typu 2 w odniesieniu do populacji zdrowej oraz 4,2-krotny w odniesieniu do innych leków antypsychotycznych [13–15]. Istotną informacją praktyczną jest również wykazanie, że poza risperidonem inne leki stymulują istniejącą już dyslipidemię u osób ze schizofrenią [16]. Wpływ leków antypsychotycznych na gospodarkę lipidową i węglowodanową był przedmiotem wielu analiz, w których ujawniono zróżnicowane obserwacje [11, 17–18].

Kiedy zatem do gabinetu trafi osoba chora na schizofrenię, należy ocenić rutynowo obecność i nasilenie czynników ryzyka ustalonych przez IDF [1]. W związku ze skłonnością do zaparć po lekach antypsychotycznych bardzo istotnym czynnikiem profilaktycznym jest dieta. Niezwykle ważne w diecie są: zawartość błonnika (27–40 g/d.), obniżona zawartość tłuszczu o 20–30% oraz łatwo przyswajalne węglowodany [19]. W razie stwierdzenia obecności zaburzeń gospodarki lipidowej, należy zastosować dietę, zwiększyć aktywność fizyczną oraz zalecić statyny. W przypadku rozpoznania nadciśnienia tętniczego powinno się włączyć inhibitory konwertazy angiotensyny. Jednakże w świetle konsensusu Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego [20, 21] lekiem pierwszego rzutu w ramach prewencji i terapii zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz lipidowej jest metformina. Dawki leków są uwarunkowane nasileniem zaburzeń metabolicznych i powinny być ustalone przez lekarza specjalistę diabetologa lub endokrynologa. W opinii autorów pracy zastosowanie metforminy u chorych na schizofrenię jest doskonałą metodą przeciwdziałania zagrażającym im zaburzeniom metabolicznym. Przekonanie opierało się na uzgodnieniach dwóch towarzystw naukowych — Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego. Ustalenia te były odpowiedzią na podobne ujednolicenia stanowisk/zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (AES, *American Endocrine Society*) i Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (ESE, *European Society of Endocrinology*) [22].

Piśmiennictwo

1. Saely C.H., Rein P., Drexel H.: The metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes: experiences with the new diagnostic criteria from the International Diabetes Federation. *Horm. Metab. Res.* 2007; 39: 642–50.
2. Harris E.C., Barraclough B.: Excess mortality of mental disorder. *Br. J. Psychiatry* 1998; 173: 11–53.
3. Hennekens C.H., Hennekens A.R., Holzar D., Casey D.E.: Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am. Heart J.* 2005; 150: 1115–1121.
4. Filik R., Sipsos A., Kehoe P.G. i wsp.: The cardiovascular and respiratory health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 2006; 113: 298–305.
5. Strassing M., Mielwald J., Keshavan M., Ganguli R.: Weight gain in newly diagnosed first-episode psychosis patients and health comparisons: one-year analysis. *Schizophr. Res.* 2007; 93: 90–98.
6. McEvoy J.P., Meyer J.M., Goff D.C. i wsp.: 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. *Schizophr. Res.* 2005; 80: 19–32.
7. Hanssens L., De Hert M., Kalnicka D. i wsp.: Pharmacological treatment of severe dyslipidaemia in patients with schizophrenia. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2007; 22: 43–49.
8. Mukherjee S., Decina P., Bocola V., Saraceni F., Scapicchio P.L.: Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr. Psych.* 1996; 37: 68–73.
9. Collins R., Peto R., Godwin J., MacMahon S. i wsp.: Blood pressure and coronary heart disease. *Lancet* 1990; 336: 370–371.
10. Nasrallah H.A., Meyer J.M., Goff D.C. i wsp.: Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr. Res.* 2006; 86: 15–22.
11. Filaković P., Koić O., Laufer D., Radanović-Grgurić L., Degmečić D., Pozgaj I.: Second generation antipsychotics and risk of diabetes type II — comparison between olanzapine and risperidone. *Coll. Antropol.* 2007; 31: 1105–1109.
12. Duiverman M.L., Cohen D., van Oven W., Nieboer P.: A patient treated with olanzapine developing diabetes de novo: proposal for hyperglycaemia screening. *Neth. J. Med.* 2007; 65: 346–348.
13. Meyer J.M., Pandina G., Bossie C.A., Turkoz I., Greenspan A.: Effects of switching from olanzapine to risperidone on the prevalence of the metabolic syndrome in overweight or obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: analysis of a multicenter, rater-blinded, open-label study. *Clin. Ther.* 2005; 27: 1930–1941.
14. Wang X., Savage R., Borisov A. i wsp.: Efficacy of risperidone versus olanzapine in patients with schizophrenia previously on chronic conventional therapy: a switch study. *J. Psychiatr. Res.* 2006; 40: 669–676.
15. Robinson D.G., Woerner M.G., Napolitano B. i wsp.: Randomized comparison of olanzapine versus risperidone for the treatment of first-episode schizophrenia: 4-month outcomes. *Am. J. Psychiatry* 2006; 163: 2096–2102.
16. Khalili H., Dashti-Khavidaki S., Okhvatpour H., Ghaeli P.: Effects of risperidone on lipid profile. *Ann. Pharmacother.* 2007; 41: 899–900.
17. Koro C., Fedder D., L'Italien G.J. i wsp.: 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.
18. Rzewuska M.: Zaburzenia metaboliczne związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych u chorych na schizofrenię. *Psych. Pol.* 2007; 4: 457–472.
19. Gray G.E., Gray L.K.: Nutritional aspects of psychiatric disorders. *J. Am. Diet. Assoc.* 1989; 89: 1492–1498.
20. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2008. *Diabet. Prakt.* 2008; 9 (supl. A).
21. Milewicz A., Sieradzki J., Skałba P., Małecka-Tendera E.: Stanowisko Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego dotyczące miejsca metforminy w praktyce lekarskiej w świetle uzgodnień europejskich i amerykańskich towarzystw naukowych. *Endokrynol. Pol.* 2008; 59 (2): 174–179.
22. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. i wsp.: Professional Practice Committee, American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1711–1721.