

Zaburzenia psychiczne a rozwój cukrzycy

Psychiatric disorders and development of type 2 diabetes

STRESZCZENIE

Choroby psychiczne w istotny sposób wpływają na długość życia pacjentów. Wykazano, że osoby chore na schizofrenię żyją krócej o około 25% w odniesieniu do zdrowej populacji. Wzrastająca liczba dowodów wskazuje na częste występowanie cukrzycy w tej grupie chorych. U pacjentów ze schizofrenią, z zaburzeniami schizoafektywnymi lub chorobami afektywnymi dwubiegunowymi nieprawidłowości w zakresie gospodarki węglowodanowej obserwuje się 2–3-krotnie częściej niż w ogólnej populacji. Ta niekorzystna tendencja prowadzi do istotnego wzrostu częstości występowania stanów przedcukrzycowych (nieprawidłowej glikemii na czczo oraz upośledzonej tolerancji glukozy), a także rozwoju pełnoobjawowej cukrzycy z jej klinicznymi konsekwencjami. Obecność zaburzeń gospodarki węglowodanowej w istotny sposób zwiększa z kolei ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Wzrastająca ilość dowodów wskazuje na istotne miejsce stosowanej terapii przeciwpsychotycznej w złożonej patogenezie rozwoju cukrzycy typu 2 w tej grupie pacjentów. Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego u każdego pacjenta przed rozpoczęciem terapii przeciwpsychotycznej oraz po 12 miesiącach leczenia należy skontrolować wartość glikemii. Dostępne rekomendacje jasno podkreślają, że u chorych obarczonych dużym ryzykiem zachorowania na cukrzycę typu 2 należy wybierać leki przeciwpsychotyczne o udowodnionym, stosunkowo najmniejszym ryzyku wywołania zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Wśród polecanych leków o najbardziej korzystnym profilu metabolicznym w tym zakresie wymienia się: risperidon, amisulpiryd oraz aripiprazol. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2012, tom 3, nr 1, 35–42)

słowa kluczowe: zaburzenia psychiczne, cukrzyca, leczenie przeciwpsychotyczne

ABSTRACT

Psychiatric disorders have strong influence on predicted life expectancy. People with schizophrenia live approximately 25% shorter than average persons. At the same time many proofs revealed that type 2 diabetes occurs more often in this population. Among patient with schizophrenia, schizoaffective disturbances and bipolar diseases improper values of carbohydrate metabolism are observed 2–3 times often than in normal population. That unfavorable tendency leads to more frequent development of pre-diabetes states such as impaired fasting glucose and

Katarzyna Musialik,
Paweł Bogdański,
Danuta Pupek-Musialik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego Uniwersytetu Medycznego
w Poznaniu

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Danuta Pupek-Musialik
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych
i Nadciśnienia Tętniczego,
UM im. Karola Marcinkowskiego
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel.: (61) 8549 377, faks: (61) 8478 529
e-mail: dmusial@ump.edu.pl

Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 2081–2450

▶▶ Chorzy z zaburzeniami psychicznymi często reprezentują cechy zespołu metabolicznego ◀◀

▶▶ Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią główną przyczynę przedwczesnych zgonów chorych na cukrzycę typu 2 ◀◀

impaired glucose tolerance in this group. Presence of disturbed carbohydrate metabolism strongly increases the risk of cardio-vascular diseases. In population of patients with psychiatric disorders propriety applied antipsychotic therapy seems to play important role in the development of type 2 diabetes. According to American Diabetes Association and American Psychiatric Association, glucose level should be checked before introducing antipsychotic drugs. The same measurements should be repeated after 12 months from the beginning of the therapy. In accordance to latest guidelines, in population of patients with high family risk of developing type 2 diabetes antipsychotic drugs should be carefully chosen. Among medicines with proved positive influence on metabolic profile are: risperidon, amisulpiryd oraz aripiprazol. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2012, vol. 3, no. 1, 35–42)

key words: psychiatric disorders, type 2 diabetes, antipsychotic therapy

WSTĘP

Choroby psychiczne w istotny sposób wpływają na długość życia pacjentów. Wykazano, że osoby chore na schizofrenię żyją krócej o około 25% w odniesieniu do zdrowej populacji [1]. Ponad wszelką wątpliwość stwierdzono, że do najważniejszych przyczyn zgonów należą, podobnie jak w populacji ogólnej, choroby układu sercowo-naczyniowego [2, 3]. Chorzy z zaburzeniami psychicznymi często reprezentują cechy zespołu metabolicznego.

KRYTERIA ZABURZEŃ METABOLICZNYCH

Zgodnie z obecnie obowiązującą definicją ustaloną przez *International Diabetes Federation* z 2005 roku kryteriami rozpoznania zespołu metabolicznego są:

- otyłość centralna (zdefiniowana jako obwód w talii ≥ 94 cm u Europejczyków i ≥ 80 cm u Europejki);
- 2 z 4 następujących czynników:
 - zwiększone stężenie triglicerydów: > 150 mg/dl lub leczenie tego zaburzenia lipidowego;
 - zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL: < 40 mg/dl u mężczyzn i < 50 mg/dl u kobiet lub leczenie tego zaburzenia lipidowego;
 - podwyższone ciśnienie tętnicze: skurczowe ≥ 130 mm Hg lub rozkur-

czowe ≥ 85 mm Hg, lub leczenie rozpoznanego wcześniej nadciśnienia tętniczego;

- zwiększenie stężenia glukozy na czczo ≥ 100 mg/dl lub wcześniej rozpoznana cukrzyca typu 2.

Wzrastająca liczba dowodów wskazuje na częste występowanie cukrzycy w tej grupie chorych [4]. U osób ze schizofrenią, z zaburzeniami szizofrennymi lub chorobami afektywnymi dwubiegunowymi nieprawidłowości w zakresie gospodarki węglowodanowej obserwuje się 2–3-krotnie częściej niż w ogólnej populacji. Ta niekorzystna tendencja prowadzi do istotnego wzrostu częstości występowania stanów przedcukrzycowych (nieprawidłowej glikemii na czczo oraz upośledzonej tolerancji glukozy), a także rozwoju pełnoobjawowej cukrzycy z jej klinicznymi konsekwencjami.

ZABURZENIA SERCOWO-NACZYNIOWE A CUKRZYCA

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią główną przyczynę przedwczesnych zgonów chorych na cukrzycę typu 2 [5]. Przyczyną większości zgonów w tej grupie jest choroba niedokrwienna serca. Chorzy na cukrzycę 2–6-krotnie częściej zapadają i umierają na nią niż ich rówieśnicy bez cukrzycy. Zawał serca u chorych na cukrzycę wiąże się z większą śmiertelnością zarówno

w okresie przedszpitalnym i szpitalnym, jak i po wypisaniu ze szpitala [6, 7].

W badaniach prospektywnych wykazano, że zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę obserwuje się wiele lat przed rozpoznaniem hiperglikemii. W chwili rozwoju jawnej cukrzycy następuje dalsze zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego [7]. Stanowi ona wynik długotrwałej ekspozycji komórek śródbłonna naczyń wieńcowych na uszkodzające go związki. Rozwojowi choroby niedokrwiennej serca sprzyjają zaburzenia gospodarki lipidowej, hiperglikemia oraz podwyższone ciśnienie tętnicze [8, 9].

Ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca zwiększa się nawet przy niewielkim wzroście masy ciała. Należy zwrócić uwagę, że sam proces diagnostyczny zaburzeń ukrwienia mięśnia sercowego u osób otyłych powoduje wiele trudności. Pacjenci z otyłością zazwyczaj unikają wysiłku fizycznego, a ich aktywność pozostaje zredukowana do niezbędnego minimum. Ze względu na zaburzenia przewodnictwa przez tkankę tłuszczową pojawiają się trudności w wykonaniu badania elektrokardiograficznego. Próba wysiłkowa wielokrotnie nie ma wartości diagnostycznej, gdyż badanie zostaje zbyt wcześnie przerwane na skutek złej tolerancji wysiłku przez pacjenta lub z przyczyn innych niż kardiologiczne. Tym samym jedyną przydatną klinicznie procedurą diagnostyczną, umożliwiającą rozpoznanie choroby niedokrwiennej serca, staje się koronarografia, niejednokrotnie połączona z jednoczesnym stentowaniem naczyń wieńcowych.

Powikłania sercowo-naczyniowe stanowią przyczynę 80% wszystkich zgonów u chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. W trwającym ponad 10 lat badaniu *United Kingdom Perspective Diabetes Study* (UKPDS) wykazano, że hiperglikemia stanowi jeden z 5 najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca [10]. Wzrost stężenia hemo-

globiny glikowanej zaledwie o 1% powoduje zwiększenie o 11% ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej. W związku z bardzo dużym prawdopodobieństwem wystąpienia cukrzycy typu 2 u pacjentów z zespołem metabolicznym zaleca się, aby osoby otyłe lub z nadwagą (BMI > 25 kg/m²) miały wykonywany test doustnego obciążenia glukozą przynajmniej raz w roku. Podobne wskazania dotyczą osób z nieprawidłową glikemią na czczo oraz z hipertriglicydemią. Badania przesiewowe powinno się wykonywać niezależnie od wieku i płci pacjentów. Należy podkreślić, że cukrzyca lub inne stany zaburzeń gospodarki węglowodanowej powinny być rozpoznawane na podstawie pomiarów uzyskanych z osocza krwi żyłnej. Rozpoznanie cukrzycy typu 2 nie powinno się stawiać na podstawie wyników otrzymanych z krwi włosniczkowej [9]. Aby podkreślić związek między otyłością a hiperglikemią, przeprowadzono wiele badań, między innymi wspomniane badanie UKPDS. W badaniu tym potwierdzono, że umiarkowana redukcja masy ciała, wynosząca 5–10% u chorych na cukrzycę, prowadzi do 25-procentowego spadku śmiertelności ogólnej. W badaniu *Diabetes Prevention Study* (DPS) wykazano, że najskuteczniejszym, a zarazem najkorzystniejszym pod względem ekonomicznym sposobem zapobiegania rozwojowi cukrzycy jest kompleksowa terapia niefarmakologiczna, którą tworzą: dieta, wysiłek fizyczny oraz modyfikacja stylu życia.

Istnieją liczne dowody wskazujące na związek chorób psychicznych z cukrzycą. Jednak mechanizmy patogenetyczne częstszego występowania cukrzycy w tej populacji chorych nie zostały jednoznacznie określone.

Wśród analizowanych przyczyn zwraca się uwagę na:

- wspólne podłoże genetyczne;
- udział podobnych czynników środowiskowych, które biorą udział w rozwoju zjawiska insulinooporności (kluczowego zaburzenia leżącego u podłoża rozwoju

»» Zawał serca u chorych na cukrzycę wiąże się z większą śmiertelnością zarówno w okresie przedszpitalnym i szpitalnym, jak i po wypisaniu ze szpitala ◀◀

▶▶ Otyłość, zwłaszcza typu trzewnego, często występuje w grupie chorych z zaburzeniami psychicznymi ◀◀

cukrzycy typu 2), dysfunkcji komórek beta wysp trzustkowych, a także rozwoju licznych chorób psychicznych.

Do klasycznych czynników ryzyka rozwoju cukrzycy, które często występują u pacjentów ze schizofrenią, należą: wiek, nadmierna masa ciała, brak aktywności fizycznej, stosowanie wysokokalorycznej diety bogatej w cukry proste i tłuszcze zwierzęce oraz obciążony wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy [11]. Otyłość, zwłaszcza typu trzewnego, często występuje w grupie chorych z zaburzeniami psychicznymi. Zwiększone łaknienie, brak aktywności fizycznej sprzyjają przyrostowi masy ciała.

ROLA ADIPOCYTOKINY W ROZWOJU OTYŁOŚCI

Tkanka tłuszczowa trzewna stanowi organ endokryny, będący źródłem wielu adipocytokin zwiększających ryzyko rozwoju cukrzycy. Adipocytokiny zmniejszają insulinowrażliwość, zwiększając tym samym ryzyko wystąpienia cukrzycy. Takimi czynnikami hormonalnymi są: rezystyna oraz czynnik martwicy nowotworu alpha (TNF, *tumor necrosis factor α*).

Rezystyna

Nazwa rezystyny pochodzi od angielskiego zwrotu *for resistance to insuline*. Stanowi ona produkt genu znajdującego się na krótkim ramieniu chromosomu 19. Ekspresja jej mRNA jest ponad 400 razy silniejsza w tkance tłuszczowej wisceralnej niż w tkance tłuszczowej gynoidalnej. Przekłada się to bezpośrednio na kliniczne efekty jej działania. Rezystyna przyczynia się do rozwoju insulinoporności u osób z otyłością typu trzewnego [12]. W zależności od stężenia rezystyna wywiera swe działanie w mechanizmie endokrynnym, parakrynnym lub autokrynnym. Transgeniczne myszy ob/ob charakteryzują się o wiele wyższymi stężeniami rezystyny niż przedstawiciele tego samego gatunku pozbawione genu otyłości [13]. Stężenie rezystyny pozostaje w dodatniej korela-

cji z insulinopornością i hiperinsulinemią. Leki zwiększające komórkową wrażliwość na insulinę, oddziałujące przez tkankowe receptory PPAR- γ , hamują ekspresję genów dla rezystyny w tkance tłuszczowej [14]. Przewlekła hiperrezystynemia przejawia się zmniejszeniem dokomórkowego transportu glukozy. Poprzez fosforylację receptora insulinowego, aktywację kinazy 3 fosfatydyloinozytolu oraz aktywację kinazy białkowej C rezystyna wykazuje działanie antagonistyczne w stosunku do insuliny [15].

TNF- α

Kolejną cytokiną jest TNF- α . Jest on produkowany pod postacią związanego z błoną komórkową prekursorowego białka o masie cząsteczkowej 26 kDa. Podlega ono proteolizie, uwalniając do przestrzeni zewnątrzkomórkowej białko o masie 17 kDa. Czynnikiem martwicy nowotworu alpha jest trimerem owego białka, połączonego między sobą w sposób niekowalencyjny. Podobnie jak w przypadku rezystyny TNF α wywiera swe działanie w mechanizmie endokrynnym (w wysokich stężeniach) oraz autokrynnym i parakrynnym (w stężeniach niskich). Istnieją dowody na udział TNF- α w patogenezie insulinoporności [16].

Wykazano zwiększoną ekspresję mRNA dla TNF- α w tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych u osób z nadwagą. Otrzymane wyniki porównano z takimi parametrami, jak: wskaźnik talia/biodra (WHR, *waist to hip ratio*), stężenie glukozy, insuliny i triglicerydów. U wszystkich badanych TNF- α pozostawał w ścisłej korelacji z brakiem tkankowej wrażliwości na insulinę [16]. W mechanizmie insulinoporności opisuje się zarówno pośredni, jak i bezpośredni wpływ TNF- α . Do pośrednich mechanizmów indukcji insulinoporności można zaliczyć wzrost syntezy rezystyny oraz wolnych kwasów tłuszczowych. Z kolei bezpośredni wpływ na rozwój insulinoporności TNF- α wywiera na drodze zmniejszenia ekspresji

genów kodujących receptor insulinowy i hamuje ekspresję genu dla transportera dokomórkowego glukozy GLUT 4 [17].

Wzrastająca liczba dowodów wskazuje na istotne miejsce stosowanej terapii przeciwpsychotycznej w złożonej patogenezie rozwoju cukrzycy typu 2 w tej grupie pacjentów [18–21]. Początkowo sugerowano, że diabetogenne działanie leków przeciwpsychotycznych zależy od tak zwanego efektu klasy. Obecnie większość dostępnych danych potwierdza, że największe ryzyko rozwoju cukrzycy wiąże się z terapią opartą na atypowych lekach przeciwpsychotycznych, takich jak kłozapina, olanzapina i kwatiapina. Wykazano, że wpływ diabetogenny leków jest tym większy, im dłużej jest stosowana terapia oraz wzrasta w przypadku terapii skojarzonej.

Przebieg kliniczny cukrzycy indukowanej atypowymi neuroleptykami charakteryzują dwa stany. W pierwszym z nich w krótkim czasie po rozpoczęciu terapii obserwuje się nagły wzrost wartości glikemii z tendencją do kwasicy ketonowej. Towarzyszą jej charakterystyczne dla cukrzycy objawy: redukcja masy ciała, poliuria oraz polidypsja. Ta postać cukrzycy wynika bezpośrednio ze znacznego bezwzględnie niedoboru insuliny. W drugim objawy są mniej nasilone, a hiperglikemia jest wykrywana najczęściej przypadkowo. Ta postać cukrzycy dotyczy najczęściej osób z cechami zespołu metabolicznego i otyłością.

Wśród analizowanych mechanizmów, które mogą tłumaczyć istotny wzrost ryzyka rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej przy stosowaniu wyżej wymienionych leków, znajdują się: indukcja insulinooporności związana w głównej mierze z polekowym przyrostem masy ciała, a także hamowanie sekrecji insuliny. U chorych leczonych olanzapiną stwierdzono zarówno wyższe stężenia insuliny na czczo, jak i po posiłku nawet po uwzględnieniu wpływu przyrostu masy ciała. W badaniach eksperymentalnych wykazano ponadto, że kłozapina i olanzapina upośledzają funkcję komórek beta

poprzez blokowanie zlokalizowanych na ich powierzchni receptorów muskarynowych M2. Wykazano, że zastosowanie leków antypsychotycznych, a głównie olanzepiny, powoduje 5,8-krotny wzrost występowania cukrzycy typu 2 w odniesieniu do populacji zdrowej oraz 4,2-krotny w odniesieniu do innych leków antypsychotycznych [18–20].

ZALECENIA DOTYCZĄCE ROZPOZNAWANIA I PREWENCJI ZABURZEŃ GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ PODCZAS TERAPII LEKAMI PSYCHOTYCZNYMI

Zwiększona częstość występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz zrozumienie ich znaczenia w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych wśród pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi stanowiły podstawę ustalenia rekomendacji zmierzających do ograniczenia skutków obserwowanego zjawiska.

Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego u każdego pacjenta przed rozpoczęciem terapii przeciwpsychotycznej należy przeprowadzić szczegółowy wywiad rodzinny uwzględniający występowanie otyłości, cukrzycy oraz chorób układu sercowo-naczyniowego [22]. Rekomendowana jest ocena wskaźnika masy ciała, obwodu pasa, ciśnienia tętniczego, a także stężenia w surowicy glukozy, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i HDL oraz triglicerydów. Stężenie glukozy należy skontrolować po 12 miesiącach terapii, a następnie raz do roku [23].

Wytyczne Belgijskiego Psychiatrycznego Towarzystwa Naukowego w zakresie kontroli stężenia glukozy są bardziej restrykcyjne. Poza oceną glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo zakładają one ponadto wykonanie próby obciążenia glukozą z oceną stężenia glukozy w drugiej godzinie testu. Zalecenia belgijskie wskazują na konieczność oceny stężenia glukozy już po 6 tygodniach terapii, a następnie po 12 tygodniach leczenia.

►► Największe ryzyko rozwoju cukrzycy wiąże się z terapią opartą na atypowych lekach przeciwpsychotycznych, takich jak kłozapina, olanzapina i kwatiapina ◀◀

►► Wpływ diabetogenny leków jest tym większy, im dłużej jest stosowana terapia oraz wzrasta w przypadku terapii skojarzonej ◀◀

Badanie w myśl wytycznych powinno być powtarzane co 4 tygodnie w okresie pierwszych 6 miesięcy terapii.

Niezwykle ważne jest jak najwcześniej wykrycie zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Ze względów bezpieczeństwa zarówno personel medyczny, pacjenci, jak i ich rodziny powinni zwrócić szczególną uwagę na obecność objawów sugerujących ostry początek cukrzycy, do których należą: zwiększone oddawanie moczu, nadmierne pragnienie, utrata masy ciała, nudności, wymioty, odwodnienie, przyspieszone oddychanie, zaburzenia świadomości z możliwością wystąpienia śpiączki.

Dostępne rekomendacje jasno podkreślają, że u chorych obarczonych dużym ryzykiem zachorowania na cukrzycę typu 2 należy wybierać leki przeciwpsychotyczne o udowodnionym, stosunkowo najmniejszym ryzyku wywołania zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Wśród polecanych leków o najbardziej korzystnym profilu metabolicznym w tym zakresie wymienia się: risperidon, amisulpiryd oraz aripiprazol.

ZALECENIA DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W PRZYPADKU ROZPOZNANIA CUKRZICY W TRAKCIE TERAPII PRZECIWPASYCHOTYCZNEJ

W myśl przedstawionych wytycznych w przypadku rozpoznania cukrzycy u pacjentów leczonych klonazepiną należy dążyć do odstawienia leku, a jeśli to niemożliwe, to trzeba wdrożyć odpowiednią terapię hipoglikemizującą. U chorych leczonych olanzapiną rekomenduje się zastąpienie jej innym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, oczywiście z wyjątkiem klozapiny [24–27].

Rodzaj stosowanej terapii przeciwcukrzycowej powinien zależeć od mechanizmów patogenetycznych leżących u podstaw obserwowanych zaburzeń. U chorych z wykładnikami bezwzględnie niedoboru insuliny zaleca się wdrożenie insulinoterapii. Jednocześnie należy mieć świadomość, że mody-

fikacja terapii przeciwpsychotycznej może prowadzić do poprawy wydzielania insuliny, co u części chorych pozwoli na wycofanie insuliny.

U chorych z klinicznymi cechami zespołu metabolicznego, w którym u podłoża zaburzeń gospodarki węglowodanowej leży zjawisko insulinoooporności oraz hiperinsulinomii, lekiem z wyboru jest metformina. Insulinoooporność można ocenić pośrednio poprzez określenie stężenia insuliny oraz glikemii w surowicy krwi, posługując się wzorem HOMA.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{glukoza na czczo [mmol/l]} \times \text{insulina na czczo [\mu\text{U/ml}]}{22,5}$$

Należy jednak podkreślić, że najlepszą metodą oceny insulinoooporności jest metoda euglikemicznej klamry metabolicznej. Ta technika określania insulinoooporności jest niestety bardzo pracochłonna i nieprzydatna w szerszej praktyce klinicznej. Stąd określenie wskaźnika HOMA IR jest zdecydowanie prostsze i tańsze w warunkach ambulatoryjnych.

Zdaniem wielu autorytetów dobór optymalnych dawek metforminy u chorych na schizofrenię jest doskonałą metodą przeciwdziałającą zagrażającym im zaburzeniom metabolicznym [28]. *International Diabetes Federation (IFD)*, *American Diabetes Association (ADA)* oraz *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* zalecają stosowanie metforminy jako leku pierwszego rzutu u wszystkich osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2, niezależnie od masy ciała [28]. W latach 2007–2008 ADA w swoich corocznych zaleceniach dodała, że metformina jest jedynym lekiem zalecanym u osób w stanie przedcukrzycowym (z nieprawidłową tolerancją glukozy i nieprawidłową glikemią na czczo). Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego na pierwszym etapie leczenia cukrzycy uwzględniają: modyfikację stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności

►► U chorych z klinicznymi cechami zespołu metabolicznego, w którym u podłoża zaburzeń gospodarki węglowodanowej leży zjawisko insulinoooporności oraz hiperinsulinomii, lekiem z wyboru jest metformina ◀◀

fizycznej do 30–45 minut dziennie), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą lub wyjątkowo u osób bez nadwagi z zachowaną funkcją komórek beta — pochodne sulfonilomocznika. Silna pozycja metforminy w obowiązujących zaleceniach jest spowodowana nie tylko jej skutecznością w obniżaniu glikemii, ale również innymi korzystnymi działaniami, takimi jak redukcja powikłań cukrzycy oraz dobra tolerancja. Udowodniono jej działanie kardioprotekcyjne. Metformina hamuje progresję zmian miażdżycowych, zwiększa insulinowrażliwość, poprawia funkcję śródbłonna, hamuje proces zapalny, zmniejsza nasilenie stresu oksydacyjnego, korzystnie wpływa na parametry gospodarki lipidowej, wykazuje działanie fibrynolityczne, obniża ilość tkanki tłuszczowej trzewnej.

ZALECENIA DOTYCZĄCE LECZENIA PRZECIWPASYCHOTYCZNEGO U CHORYCH Z WCZEŚNIEJ ROZPOZNANĄ CUKRZYCĄ

Często obserwowanym zjawiskiem u chorych na cukrzycę, u których rozpoznano chorobę psychiczną, jest pogorszenie stopnia wyrównania cukrzycy. Prowadzą do tego pogorszenie współpracy pacjenta z lekarzem diabetologiem, zaniechanie samokontroli, dodatkowy stres oraz niekorzystny profil metaboliczny leków przeciwpsychotycznych. Dlatego niezwykle istotny w tym zakresie jest wybór leku o jak najbardziej neutralnym wpływie na zaburzenia gospodarki węglowodanowej. U znacznej części pacjentów konieczna staje się intensyfikacja terapii hipoglikemicznej. Należy dążyć do uzyskania poposiłkowych wartości stężenia glukozy poniżej 180 mg/dl (10 mmol/l). Należy w szczególności zwrócić uwagę na bezpieczeństwo terapii, a zwłaszcza ryzyko hipoglikemii, ponieważ pacjenci zazwyczaj nie reagują odpowiednio na niekorzystne objawy charakterystyczne dla obniżania się stężeń glikemii w surowicy krwi [29, 30].

Jeżeli leczenie przeciwpsychotyczne nie pogarsza w istotny sposób kontroli glikemii u pacjentów leczonych doustnymi lekami hipoglikemizującymi, terapię tę należy kontynuować. Stwierdzenie otyłości brzusznej stanowi podstawę rozważenia metforminy jako leku z wyboru zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z innymi lekami doustnymi, a także z insuliną. W każdym przypadku przed włączeniem metforminy należy przeanalizować wszystkie potencjalne przeciwwskazania do jej wdrożenia [31]. U chorych leczonych insuliną zwykle obserwuje się wzrost dobowego zapotrzebowania na nią, co wymaga modyfikacji dotychczasowej terapii na podstawie indywidualnie dostosowanego schematu.

PIŚMIENNICTWO

1. Harris E., Barraclough B. Excess mortality of mental disorders. *Br. J. Psychiatry* 1998; 173: 11–53.
2. Hennekens C., Hennekens A., Hollar D., Casey D. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am. Heart J.* 2005; 150: 1115–1121.
3. Filik R., Sipos A., Kehoe P. i wsp. The cardiovascular and respiratory health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand* 2006; 113: 298–305.
4. Mukherjee S., Decina P., Bocola V., Saraceni F., Scapicchio P. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr. Psych.* 1996; 37: 68–73.
5. Bartels D., Davidson M., Gong W. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: reducing the risk. *J. Manag. Care Pharm.* 2007; 13: 2–15.
6. Haffner S., Lehto S., Ronnema T. i wsp. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 229–234.
7. Hu F., Stampfer M., Haffner S. i wsp. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diab. Care* 2002; 25: 1129–1134.
8. Bryl W. Nadciśnienie tętnicze związane z otyłością. *Endokr. Otyłość* 2007; 2: 40–44.
9. Nathan D., Buse J., Davidson M. Management of hiperglikemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association for the Study of Diabetes. *Diab. Care* 2006; 29: 1963–1972.

▶▶ Jeżeli leczenie przeciwpsychotyczne nie pogarsza w istotny sposób kontroli glikemii u pacjentów leczonych doustnymi lekami hipoglikemizującymi, terapię tę należy kontynuować ◀◀

▶▶ Silna pozycja metforminy w obowiązujących zaleceniach jest spowodowana nie tylko jej skutecznością w obniżaniu glikemii, ale również innymi korzystnymi działaniami, takimi jak redukcja powikłań cukrzycy oraz dobra tolerancja ◀◀

10. UK Prospective diabetes Study (UKPDS) Group: Effects of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
11. Suvisaari J., Perälä J., Saarni S. i wsp. Type 2 diabetes among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *Eur. Arch. Psych. Clin. Neurosci.* 2008; 258: 129–136.
12. Makimura H., Mizuno T., Bergen H., Mobbs C. Adiponectin is stimulated by adrenalectomy in ob/ob mice and is highly correlated with resistin mRNA. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002; 283 (6): E1266–1271.
13. Terman M.C. Resistin, central obesity and type 2 diabetes. *Lancet* 2002; 359: 46–47.
14. Steppan C., Brown E., Wright C. i wsp. A family of tissue — specific resistin like molecules. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 502–506.
15. Banerjee C., Rangwala S., Shapiro J. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science* 2004; 303: 1195–1198.
16. Hotamisligil G., Arner P., Atkinson R., Spiegelman B. Differential regulation of the p80 tumor necrosis factor receptor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes* 1997; 46 (3): 451–455.
17. Stephens J., Pekala P. Transcriptional repression of the GLUT 4 and C/EBP genes in 3T3–L1 adipocytes by tumor necrosis factor alpha. *J. Biol. Chem.* 1991; 266 (32): 21839–21845.
18. Mir S., Taylor D. Atypical antipsychotics and hyperglycaemia. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2001; 16: 63–73.
19. Nowcomer J. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; 19: 1–93.
20. Schoen A., De Hert M. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabet. Metab.* 2007; 33: 169–175.
21. Urok A., Goebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry* 2008; 7: 58–62.
22. Kessing L., Thomsen A., Mogensen U., Andersen P. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br. J. Psychiatry* 2010; 197: 266–271.
23. 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. *Diab. Care* 2004; 27: 596–601.
24. Meyer J., Pandina G., Bossie C., Turkoz I., Greenspan A. Effect 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.
25. 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.
26. Robinson D., Woerner M., Napolitano B. i wsp. Randomized comparison of olanzapine versus risperidone for treatment of first-episode schizophrenia: 4-month outcomes. *Am. J. Psych.* 2006; 163: 2096–2102.
27. Duiverman M., Cohen D., van Oven W., Nieboer P. A patient treated with olanzapine developing diabetes de novo: proposal for hyperglycaemic screening. *J. Med.* 2007; 65: 346–348.
28. Milewicz A., Jędrzejuk D. Czynniki ryzyka chorób układu krążenia u chorych na schizofrenię — rola metforminy. *Endokr. Otył. Zab. Przem. Mat.* 2009; 5: 233–235.
29. Nathan D., Buse J., Davidson M. 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 for the American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1711–1721.
30. Nathan D., Buse J., Davidson M. i wsp. 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.
31. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2010. *Diab. Prak.* 2011; 12 (supl. A): 1–50.