

Adam Wysokiński, Iwona Kłoszewska

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych Centralnego Szpitala Klinicznego w Łodzi

Zespół metaboliczny i zaburzenia depresyjne — przegląd piśmiennictwa

Metabolic syndrome and depressive disorders — literature review

Abstract

The authors have reviewed the literature on the occurrence of metabolic syndrome in patients with depressive disorders. The incidence of metabolic syndrome is presented, causal relationship between depression and metabolic disorders, mechanisms underlying their pathogenesis and the influence of antidepressive therapy are discussed. Various groups of antidepressants were compared for their effect on metabolic disorders. Our data show that metabolic syndrome is very common in the discussed population (30–40%), its incidence is the highest among patients treated with tricyclic antidepressants, mirtazapine and slightly less frequent in patients taking SSRIs. Weight gain and metabolic disorders are the least common in patients treated with reboxetine, bupropion and SNRIs (venlafaxine, duloxetine). Since clinical consequences of metabolic syndrome are severe, metabolic parameters of patients with depressive disorders should be regularly monitored.

Psychiatry 2011; 8, 2: 46–52

key words: metabolic syndrome, depressive disorders, antidepressants

Wstęp

Mianem zespołu metabolicznego (MeS, *metabolic syndrome*) określa się kompleks zaburzeń endokrynologicznych obejmujących: 1) otyłość brzuszna, 2) hiperlipidemię/hipercholesterolemię, 3) cukrzycę/nietolerancję glukozy oraz 4) nadciśnienie tętnicze [1]. Aktualnie obowiązujące kryteria *International Diabetes Federation* (IDF) [2] definiują MeS jako: współwystępowanie otyłości brzusznej (trzewnej), określanej jako obwód talii większy lub równy 80 cm u Europejki i większy lub równy 94 cm u Europejczyków, oraz 2 z 4 następujących czynników: 1) stężenie triglicerydów powyżej 1,7 mmol/l (150 mg/dl) lub leczenie triglicydemii; 2) stężenie cholesterolu frakcji HDL

(*high-density lipoproteins*) poniżej 1,0 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i poniżej 1,3 mmol/l (50 mg/dl) u kobiet lub leczenie tego zaburzenia lipidowego; 3) wartości ciśnienia tętniczego skurczowego większe lub równe 130 mm Hg lub ciśnienia rozkurczowego większe lub równe 85 mm Hg, bądź leczenie rozpoznanego wcześniej nadciśnienia tętniczego; 4) stężenie glukozy w osoczu na czczo wynoszące 5,6 mmol/l (100 mg/dl) lub więcej, lub rozpoznana wcześniej cukrzyca typu 2.

Problematyka MeS w odniesieniu do pacjentów psychiatrycznych dotyczy w szczególności chorych otrzymujących leki przeciwpsychotyczne (głównie atypowe), ze względu na wywoływane przez nie zaburzenia metaboliczne, których kliniczną manifestacją mogą być poszczególne składowe lub pełny zespół metaboliczny. Jednak coraz częściej zwraca się uwagę na metaboliczne konsekwencje innych zaburzeń psychicznych oraz prowadzonego leczenia. Celem pracy jest przedstawienie związku pomiędzy depresją i leczeniem lekami przeciwdepresyjnymi a występo-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Adam Wysokiński
Centralny Szpital Kliniczny w Łodzi
Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego
i Zaburzeń Psychotycznych
ul. Czechosłowacka 8/10, 92–216 Łódź
tel.: (42) 675 73 72, faks: (42) 675 77 29
e-mail: adam.wysokinski@gmail.com

waniem zaburzeń metabolicznych oraz zespołu metabolicznego.

Przeszukano piśmiennictwo zawarte w bazie danych *Medline/PubMed* w celu znalezienia odnośnych artykułów opublikowanych w latach 1990–2010. Użyto następujących słów kluczowych: *metabolic syndrome* (zespół metaboliczny), *abdominal obesity* (otyłość brzuszna), *weight gain* (przyrost masy ciała), *depression* (depresja), *antidepressants* (leki przeciwdepresyjne), *SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor)*, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny), *TCA (tricyclic antidepressant)*, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne), *mirtazapine* (mirtazapina), *bupropion*, *tianeptine* (tianeptyna), *reboxetine* (reboksetyna), *ECT (electroconvulsive therapy)*, leczenie elektrowstrząsami). Znaleziono w ten sposób ponad 300 pozycji piśmiennictwa, które przeanalizowano pod kątem przedstawianego problemu badawczego.

Przegląd piśmiennictwa

Dokonany przegląd piśmiennictwa wskazuje, że problem zaburzeń metabolicznych w istotnym stopniu dotyczy pacjentów z depresją [3]. Częstość występowania MeS w populacji osób dorosłych w Polsce wynosi około 20% [4]. W badaniu przeprowadzonym w Brazylii przez Teixeira i Rocha [5] stwierdzono występowanie MeS u 48,1% pacjentów z depresją. Uwagę zwraca fakt, że stwierdzona w tym samym badaniu częstość występowania MeS u pacjentów ze schizofrenią była znacząco niższa i wynosiła 31,8% (co jest wartością nieco niższą od obserwowanej przez innych badaczy, m.in. De Herta i wsp. [6]). W populacji osób w podeszłym wieku chorujących na depresję stwierdzono nieco mniejszą częstość występowania MeS. Blank i wsp. [7] w dużym badaniu ($n = 1718$) potwierdzili występowanie MeS u 31,5% osób w podeszłym wieku z depresją. Co najmniej jeden element składowy MeS występował u ponad 85% pacjentów. W badaniu tym zaobserwowano również, że współwystępowanie depresji i otyłości było związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hiperglikemii.

O ile zwiększona częstość występowania MeS u pacjentów z depresją w porównaniu z populacją ogólną nie ulega wątpliwości, o tyle problem związku pomiędzy tymi dwoma zjawiskami pozostaje niewyjaśniony. Zdaniem Skiltona i wsp. [8] zależność pomiędzy depresją i zespołem metabolicznym jest niezależna od płci, przynajmniej u przebadanych przez nich pacjentów z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Podobne wyniki uzyskali

Dunbar i wsp. [9], badając heterogenną populację mieszkańców Australii. Toker i wsp. [10] stwierdzili, że ryzyko MeS jest zwiększone zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn z depresją oraz że u kobiet zwiększone ryzyko dotyczy również otyłości brzusznej (OR [odds ratio] = 2,23) oraz podwyższonego stężenia glukozy (OR = 2,44). W przypadku mężczyzn obecność depresji zwiększała jedynie ryzyko otyłości brzusznej (OR = 1,77). Kinder i wsp. [11] po zbadaniu 3003 kobiet i 3186 mężczyzn stwierdzili, że zwiększone (dwukrotnie) ryzyko MeS występuje jedynie u kobiet z depresją, natomiast nie wykazano takiej zależności w przypadku mężczyzn. Vanhala i wsp. [12] podają, że w grupie kobiet z depresją ryzyko MeS było około 2,5-krotnie większe w porównaniu z grupą chorych mężczyzn. Laudisio i wsp. [13] zbadali 353 pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) z depresją. Ich wyniki są zbieżne z obserwacjami Kindera i wsp. oraz Vanhala i wsp. — bardziej narażone na rozwój MeS były jedynie kobiety. Badacze ci zalecają, aby w związku z tym kobiety w podeszłym wieku z depresją regularnie monitorować w kierunku rozwoju składowych MeS. Z kolei Viinamaki i wsp. [14] stwierdzili, że zależność pomiędzy nasileniem objawów depresji a obecnością MeS występowała jedynie u mężczyzn. Autorzy tłumaczą ten stan z jednej strony mniejszą liczbą zbadanych kobiet, a z drugiej — pewnymi czynnikami fizjologicznymi, między innymi wpływem endogennych hormonów płciowych oraz środków antykoncepcyjnych na procesy zapalne, co ich zdaniem może chronić przed rozwojem MeS w tej grupie. Wreszcie, w największym ($n = 9571$) przeprowadzonym dotychczas badaniu nad tym zagadnieniem Hildrum i wsp. [15] nie wykryli żadnych zależności pomiędzy depresją i MeS.

Istnieje wiele doniesień wskazujących, że MeS może stanowić czynnik ryzyka rozwoju depresji. W dużym, trwającym 7 lat, badaniu prowadzonym w Finlandii wykazano ponad dwukrotny wzrost ryzyka wystąpienia depresji u kobiet i mężczyzn z MeS rozpoznany na podstawie kryteriów *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel-III* (NCEP-ATP III) (OR = 2,2; 95% CI = 1,1–4,5 w przypadku kobiet oraz OR = 2,2; 95% CI = 0,8–5,9 w przypadku mężczyzn) [16]. Podobne wyniki uzyskano w populacji japońskiej. Odnotowany przez Takeuchi i wsp. [17] iloraz szans wynosił 2,14 (95% CI [confidence interval] = 1,10–4,17). W tym badaniu jedynym predykatorem rozwoju depresji była otyłość brzuszna. W kolejnym dużym badaniu ($n = 5232$) Akbaraly i wsp. [18] stwierdzili nieco niższe ryzyko rozwoju depresji

u osób z MeS (OR = 1,38; 95% CI = 1,02–1,96). Autorzy ocenili ponadto, że najsilniejszymi predyktorami rozwoju depresji były: otyłość brzuszna, wysokie stężenie triglicerydów oraz niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL.

Znaczenie kliniczne MeS wynika przede wszystkim z faktu, że każda składowa tego zespołu w istotnym stopniu zwiększa ryzyko zgonu, głównie z przyczyn sercowo-naczyniowych [19]. Obecność depresji wiąże się z co najmniej dwukrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia epizodu sercowo-naczyniowego, co istotnie zwiększa umieralność wśród pacjentów z tym schorzeniem [20]. Jednak, jak wskazują wyniki badania Vaccarino i wsp. [21], MeS wyjaśnia jedynie część (zdaniem autorów w około 20%) zależności pomiędzy występowaniem depresji oraz incydentów sercowo-naczyniowych. Większa część tej zależności wynika z innych czynników, wśród których autorzy wymieniają styl życia, dysfunkcję autonomicznego układu nerwowego, zaburzenia krzepnięcia krwi (związane m.in. z dysfunkcją śródbłonna naczyń w przebiegu depresji [22]) oraz aktywację układów prozapalnych (głównie cytokin: interleukiny 6 i czynnika martwicy nowotworu α [TNF- α , *tumor necrosis factor α]*) [23].

Otyłość brzuszna jest nadrzędnym kryterium diagnostycznym MeS. Doniesienia o zwiększonej objętości brzusznej tkanki tłuszczowej u osób chorujących na depresję pochodzą sprzed niemal 15 lat [24, 25]. Obserwacje te potwierdzili także inni badacze, między innymi Weber-Hamann i wsp. [26]. W swoim badaniu stwierdzili również, że zwiększona objętość brzusznej tkanki tłuszczowej (precyzyjnie oceniana na podstawie analizy obrazów uzyskanych metodą tomografii komputerowej) występowała przede wszystkim u pacjentów z depresją i zwiększonym stężeniem kortyzolu. Badacze ci stwierdzili ponadto, że u pacjentów z depresją i współwystępującą hiperkortyzolemią częściej odnotowywano wyższe stężenie glukozy w teście tolerancji glukozy, a więc zjawisko wskazujące na zwiększone ryzyko rozwoju nietolerancji glukozy w tej grupie. Wyniki te potwierdzono również w grupie pacjentów w podeszłym wieku z depresją [27]. Wyniki obu badań wskazują na udział hiperkortyzolemii w nadmiernym rozwoju trzewnej tkanki tłuszczowej oraz upośledzonej tolerancji glukozy.

Zdaniem Groop i Orho-Melander [28] wielkość trzewnej tkanki tłuszczowej oraz otyłość brzuszna ściśle korelują z obecnością oporności na insulinę. Według nich wpływ ten zachodzi na drodze co najmniej kilku mechanizmów, wśród których wymienia się: 1) oddziaływanie uwalnianych z trzewnej tkanki tłuszczowej leptyny i TNF- α , prowadzące do insulinoopor-

ności komórek mięśni szkieletowych; 2) zmianę powinowactwa adipocytów trzewnych oraz podskórnej tkanki tłuszczowej wobec amin katecholowych, prowadzącą do wzmożonej lipolizy w tkance tłuszczowej trzewnej oraz nasilonej reestryfikacji wolnych kwasów tłuszczowych w podskórnej tkance tłuszczowej, co powoduje 3) zwiększony wychwyty i reestryfikację wolnych kwasów tłuszczowych w komórkach mięśniowych, prowadząc do zwiększonego stężenia i zużycia triglicerydów w komórkach mięśniowych, czego następstwem jest (zgodnie z cyklem Randle'a) zahamowanie wykorzystania glukozy i rozwój insulinooporności.

Wzmoczona aktywność osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA, *hypothalamic–pituitary–adrenal axis*) pod wpływem nadmiernych lub przewlekłych stresorów z następczą hiperkortyzolemią jest nie tylko czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój depresji (poprzez wpływ kortyzolu na proces neurogenezy i przeżywalność dojrzałych neuronów, szczególnie w obrębie hipokampa). Obwodowe działanie glukokortykoidów odgrywa również istotną rolę w rozwoju MeS. Najważniejszym procesem wiążącym MeS i depresję jest indukowany stresem i mediowany przez glukokortykoidy rozwój trzewnej tkanki tłuszczowej, insulinooporności oraz pozostałych składowych MeS [29]. Szczegółowe omówienie szlaków endokrynych i nerwowych biorących udział w tych procesach przedstawili Tsigos i Chrousos [30]. Ciekawe wyniki uzyskali Muhtz i wsp. [31], którzy stwierdzili, że zależność pomiędzy hiperkortyzolemią, depresją i rozwojem MeS występowała jedynie w grupie badanych kobiet, a u mężczyzn nie obserwowano takiego związku. Z kolei zdaniem innych badaczy dysregulacja osi HPA nie odgrywa istotnej roli w patogenezie MeS. Licht i wsp. [32] zbadali grupę 1883 osób w wieku 18–65 lat. Oceniali oni czynność osi HPA oraz aktywność współczulnego i przywspółczulnego układu autonomicznego oraz częstość występowania MeS w badanej grupie. Ich obserwacje wskazują, że to nie aktywność osi HPA, ale nadmierna aktywacja układu współczulnego oraz inhibicja układu przywspółczulnego są związane z rozwojem MeS.

Raikkonen i wsp. [33] ocenili zależność pomiędzy czynnikami psychologicznymi a MeS. W badaniu z udziałem 425 kobiet oceniano psychologiczne czynniki ryzyka, takie jak: depresja, niepokój, napięcie, stres, gniew, oraz biologiczne komponenty MeS: poziom glikemii, stężenie triglicerydów i cholesterolu frakcji HDL, obwód pasa oraz ciśnienie tętnicze.

U kobiet charakteryzujących się na początku badania wysokim poziomem depresji, napięcia i gniewu ryzyko rozwoju MeS oceniono jako większe. Było to pierwsze badanie wskazujące, że czynniki psychologiczne mogą uczestniczyć w rozwoju MeS.

W ciekawym badaniu opublikowanym w 1993 roku Glueck i wsp. [34] przedstawili 25 pacjentów z rodzinną hipertriglicydemią oraz depresją, u których po 30 i 54 tygodniach intensywnego leczenia fibratem oraz stosowania diety obniżającej stężenie triglicerydów uzyskano istotne złagodzenie lub całkowite ustąpienie objawów depresji. Autorzy tego badania zakładają, że do poprawy nastroju doszło wskutek polepszenia się perfuzji mózgowej i zaopatrzenia neuronów w tlen. Potwierdza to znaczenie diagnostyki i skutecznego leczenia zaburzeń metabolicznych współwystępujących w przebiegu depresji, jak również innych zaburzeń psychicznych, na przykład schizofrenii.

Leczenie przeciwdepresyjne może stanowić istotny czynnik ryzyka otyłości oraz innych zaburzeń metabolicznych [35, 36]. Zimmermann i wsp. [37] opublikowali bardzo szczegółową pracę przeglądową na temat przyrostu masy ciała w trakcie leczenia lekami psychotropowymi. W odniesieniu do leków przeciwdepresyjnych wyniki tej analizy wskazują, że największy przyrost masy ciała obserwuje się u pacjentów otrzymujących amitryptylinę. W pracy tej omówiono również mechanizmy, za pośrednictwem których leki psychotropowe wywołują przyrost masy ciała. Wśród najważniejszych wymieniono: 1) zwiększenie apetytu, w szczególności na słodkie (tzw. *carbohydrate craving* — termin zaproponowany przez Paykela i wsp. [38]), wskutek wpływu leków na systemy pętli zwrotnych w mózgu regulujących apetyt i spożywanie pokarmów; 2) redukcja podstawowej przemiany materii (zjawisko występujące podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych, a nieobserwowane podczas leczenia olanzapiną); 3) wpływ na układy neuroprzekazników (przekaznictwo histaminergiczne hamuje uczucie głodu, dlatego leki przeciwdepresyjne mające silne działanie antyhistaminowe, np. amitryptylina, silnie wpływają na zwiększenie apetytu); 4) wpływ na aktywność układów neuromodulatorów oreksogennych (np. oreksyna, ghrelina) oraz anoreksogennych (np. leptyna) — wyniki badań wskazują, że ten mechanizm odgrywa rolę w przyroście masy ciała indukowanym lekami przeciwpsychotycznymi, ale nie ma większego znaczenia w przypadku leków przeciwdepresyjnych; 5) wpływ leków na metabolizm glukozy oraz 6) oddziaływanie leków na układ TNF- α

— stwierdzono, że wszystkie leki powodujące przyrost masy ciała (m.in. amitryptylina, mirtazapina) powodują aktywację układu TNF- α . Z drugiej strony, istnieją doniesienia, że skuteczne leczenie przeciwdepresyjne może wywierać korzystny wpływ na normalizację zaburzeń lipidowych [39], a także na ogólny stan metaboliczny chorych [40].

Ponadto, występowanie MeS może być związane z nasileniem objawów depresyjnych. Pacjenci z ciężkimi epizodami depresji częściej otrzymują TCA, co może tłumaczyć zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych w tej grupie chorych. van Reedt Dortland i wsp. [41] ocenili, że obecność MeS w zbadanej grupie pacjentów otrzymujących TCA ($n = 1217$) była w istotnym stopniu związana z nasileniem objawów depresyjnych. Iloraz szans wystąpienia MeS w grupie pacjentów z ciężką depresją wynosił $OR = 2,30$ ($95\% CI = 1,21-4,36$), wartość ta była istotnie większa w porównaniu z grupą kontrolną ($P = 0,04$).

W porównaniu z TCA stosowanie SSRI jest w mniejszym stopniu związane z ryzykiem powikłań metabolicznych. Jednak również u pacjentów otrzymujących SSRI dochodzi do rozwoju otyłości brzusznej oraz zaburzeń lipidowych. Reader i wsp. [42] ocenili bezpieczeństwo metaboliczne 5 najczęściej stosowanych leków z tej grupy — citalopramu, fluoksetyny, fluwoksaminy, paroksetyny oraz sertraliny. Wyniki tego badania wskazują, że najbezpieczniejszym lekiem z tej grupy jest citalopram. Nie stwierdzono zależności pomiędzy stosowaniem tego leku a występowaniem którejkolwiek ze składowych MeS. Paroksetyna zwiększała ryzyko rozwoju otyłości, zaś w podgrupie przyjmującej jeden z pozostałych zbadanych leków stwierdzono istotnie większe ryzyko zarówno otyłości, jak i hipercholesterolemii.

Zwiększony apetyt oraz przyrost masy ciała są częstymi działaniami niepożądanymi mirtazapiny, antagonisty presynaptycznego receptora $\alpha 2$ oraz postsynaptycznych receptorów 5HT 2 i 5HT 3 [43]. Wynikają one z antagonistycznego działania wobec receptora histaminowego H 1 . Zdaniem Fava wielkość wpływu na przyrost masy ciała stawia mirtazapinę pomiędzy lekami z grupy SSRI oraz TCA [44].

Paslakis i wsp. [45] ocenili u 19 pacjentów z depresją wpływ leczenia reboksetyną, selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny (NRI, *norepinephrine reuptake inhibitor*), na parametry metaboliczne. Reboksetynę stosowano w dawce 8–12 mg/dobę, a czas leczenia wynosił 4 tygodnie. W badaniu tym obecność MeS przed leczeniem reboksetyną

stwierdzono u 42,1% pacjentów. Zastosowane leczenie spowodowało istotne obniżenie stężenia cholesterolu oraz LDL (*low-density lipoproteins*), zmniejszenie wartości wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), a także redukcję średniej wartości ciśnienia skurczowego. Zdaniem autorów może to wynikać z mechanizmu działania reboksetyny (wybiórcze hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny) oraz korzystnego profilu działań niepożądanych leku (głównie brak antagonistycznego działania wobec receptorów histaminowych H1). Jednak niewielka liczebność badanej grupy uniemożliwia wyciągnięcie wniosków na temat metabolicznych korzyści leczenia reboksetyną. Ponadto, co podkreślają sami autorzy, poprawa parametrów metabolicznych mogła być w większym stopniu związana z oddziaływaniami pozafarmakologicznymi, między innymi ze wzrostem aktywności wskutek uczestnictwa w ćwiczeniach fizycznych w trakcie hospitalizacji oraz zmianami w diecie.

Bupropion, inhibitor wychwytu dopaminy i noradrenaliny, wywiera korzystny wpływ w formie redukcji masy ciała u otyłych pacjentów z depresją [46]. W badaniu lek był stosowany w dawce 300 mg/dobę przez 26 tygodni w połączeniu z dietą 500 kcal/dobę. W porównaniu z placebo w grupie otrzymującej bupropion stwierdzono istotną redukcję masy ciała (4,4 v. 1,7 kg). Wyniki badań na zwierzętach potwierdzają również korzystny wpływ inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*) — wenlafaksyny i duloksetyny [47]. Leki te hamowały pobór pokarmu u badanych zwierząt. Brakuje jednak badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo metaboliczne tych leków. Wydaje się również, że innym bezpiecznym metabolicznie lekiem jest tianeptyna. Wynika to z jej swoistego mechanizmu działania (indukowanie remodelingu neuronalnego, w szczególności w obrębie hipokampa) oraz braku istotnego działania antyhistaminowego [48].

Chociaż występowanie powikłań metabolicznych u pacjentów z depresją leczonych ECT jest zagadnieniem bardzo słabo poznanym, wydaje się, że ECT stanowi bezpieczną pod względem metabolicznym opcję terapeutyczną. Moss i Vaidya [49] opublikowali wyniki badania, w którym ocenili 10 pacjentów leczonych ECT z powodu depresji opornej na leczenie. Przed zabiegami ECT 5 pacjentów było otyłych, zaś po zakończeniu serii zabiegów obserwowano u nich istotną redukcję masy ciała. Brak szczegółowej oceny pozostałych parametrów metabolicznych oraz zbyt mała liczebność badanej grupy nie pozwa-

lają jednak na wyciągnięcie dalszych wniosków. Potwierdza to konieczność kontynuowania badań nad tym zagadnieniem.

Wnioski

Przedstawiony przegląd piśmiennictwa pozwala na wyciągnięcie kilku wniosków. Po pierwsze, osoby z depresją stanowią grupę o znacznym ryzyku wystąpienia zaburzeń metabolicznych, w tym również MeS. Wynika to zarówno ze wspólnych mechanizmów etiopatogenetycznych MeS oraz depresji (m.in. hiperkortyzolemia), jak i może być ubocznym objawem działania wielu leków przeciwdepresyjnych (w szczególności TCA, ale również niektórych SSRI). Istnieją także doniesienia o udziale typowych dla depresji czynników psychologicznych w rozwoju MeS.

Uważa się, że zależność przyczynowo-skutkowa między występowaniem MeS i depresji ma prawdopodobnie charakter dwukierunkowy. Z jednej strony, MeS jest predykatorem wystąpienia tego zaburzenia afektywnego, zaś z drugiej — u osób chorujących na depresję ryzyko zaburzeń metabolicznych wchodzących w skład tego zespołu jest zwiększone. Należy pamiętać, że badania prowadzone w tym zakresie nie przyniosły jednoznacznych wyników. Jest to zapewne związane z wieloczynnikowym charakterem ryzyka metabolicznego (podatność genetyczna, styl życia, różny wpływ poszczególnych leków przeciwdepresyjnych). Taki złożony charakter zależności sprawia, że analiza związku pomiędzy depresją i MeS jest skomplikowanym zagadnieniem.

Wydaje się, że sekwencja zdarzeń prowadząca do rozwoju MeS w trakcie leczenia przeciwdepresyjnego może być następująca: 1) indukowane lekami zwiększenie apetytu prowadzące do przyrostu masy ciała; 2) rozwój otyłości brzusznej (przy współudziale m.in. czynników genetycznych oraz hiperkortyzolemii); 3) rozwój insulinooporności (za pośrednictwem adipocytokin, m.in. adiponektyny, leptyny, TNF- α oraz interleukiny 6); 4) rozwój miażdżycy naczyń prowadzący do nadciśnienia (uważa się, że w tym etapie pośredniczą liczne mediatory stanu zapalnego, m.in. TNF- α , których ekspresja zachodzi w adipocytach trzewnej tkanki tłuszczowej; istotną rolę odgrywa również insulinooporność, upośledzająca funkcję śródbłonna i zmniejszająca dostępność tlenu azotu, co powoduje ograniczenie wazodylatacji). Końcowym efektem jest zespół zaburzeń, z których każde zwiększa ryzyko umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Ze względu na znaczne rozpowszechnienie zaburzeń metabolicznych oraz ich wpływ na zwiększone ryzy-

ko powikłań sercowo-naczyniowych w pełni uzasadniona jest systematyczna ocena podstawowych czynników ryzyka (otyłość brzuszna, stężenie cholesterolu, triglicerydów oraz glukozy, pomiar ciśnienia tętniczego) u wszystkich pacjentów otrzymujących leki przeciwdepresyjne. Ma to szczególne znaczenie

w grupie osób z depresją lekooporną ze względu na coraz częstsze stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu tej formy depresji. Ich skojarzone stosowanie z lekami przeciwdepresyjnymi może istotnie zwiększać ryzyko powikłań metabolicznych.

Streszczenie

Autorzy dokonali przeglądu piśmiennictwa na temat występowania zespołu metabolicznego u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi. Przedstawiono częstość występowania zespołu metabolicznego, omówiono zależność przyczynową między depresją i zaburzeniami metabolicznymi, leżące u podłoża mechanizmy patogenetyczne oraz wpływ leczenia przeciwdepresyjnego. Dokonano analizy różnych grup leków przeciwdepresyjnych pod kątem ich wpływu na zaburzenia metaboliczne. Uzyskane dane wskazują, że zespół metaboliczny jest w omawianej populacji chorych zjawiskiem powszechnym (30–40%), najczęściej występuje u pacjentów leczonych trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi, mirtazapiną, a w mniejszym stopniu — lekami z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. Najbardziej przyrost masy ciała i zaburzenia metaboliczne występują u chorych leczonych reboksetyną, bupropionem oraz lekami z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noreadrenaliny (wenlafaksyna, duloksetyna). W związku z poważnymi konsekwencjami klinicznymi zespołu metabolicznego pacjenci z depresją wymagają systematycznego monitorowania parametrów metabolicznych.

Psychiatria 2011; 8, 2: 46–52

słowa kluczowe: zespół metaboliczny, zaburzenia depresyjne, leki przeciwdepresyjne

Piśmiennictwo

1. Wysokiński A., Orzechowska A., Strombek M., Gruszczynski W. Zespół metaboliczny — przegląd piśmiennictwa. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2007; 7: 170–175.
2. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: IDF Communications; 2006.
3. Heiskanen T., Niskanen L., Hintikka J. i wsp. Metabolic syndrome and depression: a cross-sectional analysis. *J. Clin. Psychiatry* 2006; 67: 1422–1427.
4. Szurkowska M., Szafraniec K., Gilis-Januszewska A. i wsp. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in adult inhabitants of Krakow. *Przegl. Lek.* 2006; 63: 733–737.
5. Teixeira P., Rocha F. The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients in Brazil. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2007; 29: 330–336.
6. De Hert M., van Winkel R., Van Eyck D. i wsp. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr. Res.* 2006; 83: 87–93.
7. Blank K., Szarek B., Goethe J. Metabolic abnormalities in adult and geriatric major depression with and without comorbid dementia. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2010; 12: 456–461.
8. Skilton M., Moulin P., Terra J., Bonnet F. Associations between anxiety, depression, and the metabolic syndrome. *Biol. Psychiatry* 2007; 62: 1251–1257.
9. Dunbar J., Reddy P., Davis-Lameloise N. i wsp. Depression: an important comorbidity with metabolic syndrome in a general population. *Diabetes Care* 2008; 31: 2368–2373.
10. Toker S., Shirom A., Melamed S. Depression and the metabolic syndrome: gender-dependent associations. *Depress. Anxiety* 2008; 25: 661–669.
11. Kinder L., Carnethon M., Palaniappan L., King A., Fortmann S. Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom. Med.* 2004; 66: 316–322.
12. Vanhala M., Jokelainen J., Keinanen-Kiukkaanniemi S., Kumpusalo E., Koponen H. Depressive symptoms predispose females to metabolic syndrome: a 7-year follow-up study. *Acta Psychiatr. Scand.* 2009; 119: 137–142.
13. Laudisio A., Marzetti E., Pagano F., Pozzi G., Bernabei R., Zuccala G. Depressive symptoms and metabolic syndrome: selective association in older women. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2009; 22: 215–222.
14. Viinamaki H., Heiskanen T., Lehto S. i wsp. Association of depressive symptoms and metabolic syndrome in men. *Acta Psychiatr. Scand.* 2009; 120: 23–29.
15. Hildrum B., Mykletun A., Midthjell K., Ismail K., Dahl A. No association of depression and anxiety with the metabolic syndrome: the Norwegian HUNT study. *Acta Psychiatr. Scand.* 2009; 120: 14–22.
16. Koponen H., Jokelainen J., Keinanen-Kiukkaanniemi S., Kumpusalo E., Vanhala M. Metabolic syndrome predisposes to depressive symptoms: a population-based 7-year follow-up study. *J. Clin. Psychiatry* 2008; 69: 178–182.
17. Takeuchi T., Nakao M., Nomura K. i wsp. Association of the metabolic syndrome with depression and anxiety in Japanese men: a 1-year cohort study. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2009; 25: 762–767.
18. Akbaraly T., Kivimaki M., Brunner E. i wsp. Association between metabolic syndrome and depressive symptoms in middle-aged adults: results from the Whitehall II study. *Diabetes Care* 2009; 32: 499–504.
19. Wysokiński A., Orzechowska A., Talarowska M., Gruszczynski W. Konsekwencje kliniczne zespołu metabolicznego. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2009; 18: 269–275.
20. Halaris A. Comorbidity between depression and cardiovascular disease. *Int. Angiol.* 2009; 28: 92–99.

21. Vaccarino V., McClure C., Johnson B. i wsp. Depression, the metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Psychosom. Med.* 2008; 70: 40–48.
22. Rybakowski J., Wykretowicz A., Heymann-Szlachcinska A., Wysocki H. Impairment of endothelial function in unipolar and bipolar depression. *Biol. Psychiatry*. 2006; 60: 889–891.
23. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W. i wsp. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry* 2010; 67: 446–457.
24. Thakore J., Richards P., Reznik R., Martin A., Dinan T. Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computed tomography. *Biol. Psychiatry* 1997; 41: 1140–1142.
25. Rosmond R., Lapidus L., Marin P., Bjorntorp P. Mental distress, obesity and body fat distribution in middle-aged men. *Obes. Res.* 1996; 4: 245–252.
26. Weber-Hamann B., Hentschel F., Kniest A. i wsp. Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. *Psychosom. Med.* 2002; 64: 274–277.
27. Weber-Hamann B., Werner M., Hentschel F. i wsp. Metabolic changes in elderly patients with major depression: evidence for increased accumulation of visceral fat at follow-up. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 347–354.
28. Groop L., Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J. Intern. Med.* 2001; 250: 105–120.
29. Chrousos G. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000; 24 (supl. 2): S50–S55.
30. Tsigos C., Chrousos G. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J. Psychosom. Res.* 2002; 53: 865–871.
31. Muhtz C., Zyriax B., Klahn T., Windler E., Otte C. Depressive symptoms and metabolic risk: effects of cortisol and gender. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 1004–1011.
32. Licht C., Vreeburg S., van Reedt Dortland A. i wsp. Increased sympathetic and decreased parasympathetic activity rather than changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with metabolic abnormalities. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 2458–2466.
33. Raikkonen K., Matthews K., Kuller L. The relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? *Metabolism* 2002; 51: 1573–1577.
34. Glueck C., Tieger M., Kunkel R. i wsp. Improvement in symptoms of depression and in an index of life stressors accompany treatment of severe hypertriglyceridemia. *Biol. Psychiatry* 1993; 34: 240–252.
35. Chokka P., Tancer M., Yeragani V. Metabolic syndrome: relevance to antidepressant treatment. *J. Psychiatry Neurosci.* 2006; 31: 414.
36. McIntyre R., Park K., Law C. i wsp. The association between conventional antidepressants and the metabolic syndrome: a review of the evidence and clinical implications. *CNS Drugs* 2010; 24: 741–753.
37. Zimmermann U., Kraus T., Himmerich H., Schuld A., Pollmacher T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J. Psychiatr. Res.* 2003; 37: 193–220.
38. Paykel E., Mueller P., De la Vergne P. Amitriptyline, weight gain and carbohydrate craving: a side effect. *Br. J. Psychiatry* 1973; 123: 501–507.
39. Kopf D., Westphal S., Luley C. i wsp. Lipid metabolism and insulin resistance in depressed patients: significance of weight, hypercortisolism, and antidepressant treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2004; 24: 527–531.
40. Richter N., Juckel G., Assion H. Metabolic syndrome: a follow-up study of acute depressive inpatients. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2010; 260: 41–49.
41. van Reedt Dortland A., Giltay T., van Veen T., Zitman F., Penninx B. Metabolic syndrome abnormalities are associated with severity of anxiety and depression and with tricyclic antidepressant use. *Acta Psychiatr. Scand.* 2010; 122: 30–39.
42. Raeder M., Bjelland I., Emil Vollset S., Steen V. Obesity, dyslipidemia, and diabetes with selective serotonin reuptake inhibitors: the Hordaland Health Study. *J. Clin. Psychiatry* 2006; 67: 1974–1982.
43. Fawcett J., Barkin R. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *J. Affect. Disord.* 1998; 51: 267–285.
44. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J. Clin. Psychiatry* 2000; 61 (supl. 11): 37–41.
45. Paslakis G., Gilles M., Lederbogen F., Schilling C., Scharnholtz B., Deuschle M. The effect of a 4-week treatment with reboxetine on metabolic parameters of depressed inpatients. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2011; 261: 173–177.
46. Jain A., Kaplan R., Gadde K. i wsp. Bupropion SR vs. placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms. *Obes. Res.* 2002; 10: 1049–1056.
47. Jackson H., Needham A., Hutchins L., Mazurkiewicz S., Heal D. Comparison of the effects of sibutramine and other monoamine reuptake inhibitors on food intake in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 1997; 121: 1758–1762.
48. Loo H., Deniker P. Position of tianeptine among antidepressive chemotherapies. *Clin. Neuropharmacol.* 1988; 11 (supl. 2): S97–S102.
49. Moss L., Vaidya N. Electroconvulsive therapy as an alternative treatment for obese patients with mood disorders. *J. ECT* 2006; 22: 223–225.