

Katarzyna Olszewska¹, Janusz Rybakowski²

¹Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych „Dziekanka” Gniezno

²Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Wpływ leków normotymicznych pierwszej generacji (sole litu, walproiniany, karbamazepina) na masę ciała i gospodarkę węglowodanową pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową

The influence of the first generation mood-stabilizing drugs (lithium, valproate, carbamazepine) on body weight and carbohydrate metabolism in patients with bipolar affective disorder

Abstract

Lithium, valproate, carbamazepine belong to the first generation of mood-stabilizing drugs. They are mainly indicated as the pharmacological prophylaxis of relapse in bipolar affective disorder. Accordingly, these drugs must be given in a majority of patients for a long time. A common reason for discontinuation of treatment are adverse effects, including undesirable metabolic side effects. Their manifestation are: weight gain and abnormalities in carbohydrate metabolism. Particularly weight gain, occurring from the early stages of lithium or valproate therapy, often leads to discontinuation of treatment. Weight gain and hyperglycaemia may increase during therapy. This may also result in the increase of cardiovascular risk in these patients..

key words: mood-stabilizing drugs, bipolar affective disorder, weight gain, hyperglycaemia

Wstęp

Leki normotymiczne I generacji są stosowane we wszystkich etapach leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej (BD, *bipolar disorder*). Odgrywają one podstawową rolę w profilaktyce jej nawrotów. Ze względu na długoterminowe stosowanie tych leków ważne jest, aby pacjent je akceptował. Ponadto działania niepożądane powinny być najmniej uciążliwe dla chorego. Częstym efektem ubocznym leków normo-

tymicznych I generacji jest ich wpływ na masę ciała i na gospodarkę węglowodanową, co dotyczy zwłaszcza soli litu i kwasu walproinowego. Nawet bez stosowanego leczenia pacjenci z chorobą afektywną dwubiegunową są bardziej narażeni na rozwój otyłości oraz zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Zarówno nadwaga, jak i hiperglikemia zwiększają ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, dlatego wskazana jest ostrożność, aby przez stosowane leczenie nie zwiększać dodatkowo tego ryzyka.

Niniejsza praca dotyczy analizy wpływu leków normotymicznych I generacji na masę ciała i gospodarkę węglowodanową w kontekście większej predyspozycji pacjentów do tych zaburzeń.

Adres do korespondencji:
lek. Katarzyna Olszewska
Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych
„Dziekanka”
ul. Poznańska 15, 62–200 Gniezno
tel.: 603 576 747
e-mail: k_olszewska@vp.pl

Masa ciała**Masa ciała u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową**

U pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową częściej występuje nadmierna masa ciała. Elmslie i wsp. [1] porównywali wagę 89 pacjentów pochodzących z Nowej Zelandii i będących w fazie remisji z 445 osobami tworzącymi grupę kontrolną. Pacjentki z chorobą afektywną dwubiegunową częściej miały nadwagę (44% vs. 25%) lub były otyłe (20% vs. 13%) niż kobiety z grupy kontrolnej. Prawidłowość ta dotyczyła także mężczyzn (19% vs. 10%). Mc Elroy i wsp. [2] badali występowanie nadwagi, otyłości i otyłości patologicznej u 644 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w krajach europejskich. Po oznaczeniu wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) wykazano, że 31% pacjentów miało nadwagę (BMI = 25–29,9 kg/m²), 21% było otyłych (BMI = 30–34,9 kg/m²), a u 5% występowała otyłość patologiczna (BMI ≥ 35 kg/m²). Pacjenci mieszkający w Stanach Zjednoczonych mieli istotnie wyższy średni wskaźnik BMI niż chorzy w Europie. Wartość BMI wykazywała u pacjentów pozytywną korelację z ilością przyjmowanych leków. W kolejnym badaniu [3] na podstawie Międzynarodowego Złożonego Kwestionariusza Oceny Zdrowia Psychicznego (MH-CIDI, *Mental Health Composite International Diagnostic Interview*) określono występowanie zaburzeń afektywnych w populacji 36 984 Kanadyjczyków. Okazało się, że osoby, u których występowały zaburzenia nastroju, częściej były otyłe (19% vs. 15%). Zauważono związek niższego wykształcenia i gorszych warunków socjoekonomicznych z występowaniem zaburzeń nastroju i nadwagą.

Fragiolini i wsp. [4] badali występowanie nadwagi oraz zmianę masy ciała u 50 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową I w Stanach Zjednoczonych. Oznaczano ich wagę podczas przystąpienia do badania, a następnie po zakończeniu leczenia epizodu i po roku terapii profilaktycznej. Na początku badania 36% pacjentów miało nadwagę, a 32% było otyłych. Pacjenci z nadmierną masą ciała w przeszłości mieli więcej epizodów depresyjnych w porównaniu z osobami, które miały prawidłowy BMI. Zatem częste epizody choroby i ich farmakoterapia mogą się przyczyniać do wzrostu ryzyka nadwagi i otyłości u tych pacjentów [5]. Stopień wzrostu masy ciała wykazywał pozytywną korelację z wyjściową punkcją w skali depresji Hamiltona. Depresja sprzyja obniżonej aktywności fizycznej i może prowadzić do nadwagi. Udowodniono także negatywną korelację między wyjściowym BMI a tendencją do wzrostu masy ciała. W innym badaniu

wykazano, że otyli pacjenci z chorobą afektywną dwubiegunową częściej podejmują próby samobójcze [6].

Wpływ litu na masę ciała

Wzrost masy ciała jest działaniem niepożądanym długoterminowej terapii litem i może istotnie wpływać na współpracę pacjenta podczas leczenia. Już w 1970 roku Schou i wsp. [7] podali, że u 11% z grupy 100 pacjentów przyjmujących lit przez okres 1–2 lat zaobserwowano wzrost masy ciała o co najmniej 5 kg. W 1976 roku Vendsborg i wsp. [8] stwierdzili, że u około 2/3 pacjentów przyjmujących lit przez wiele lat (2–10 lat) masa ciała wzrasta średnio o 7,5 kg. Osoby, u których wzrost masy ciała był największy, miały nadwagę już na początku terapii. Vestergaard i wsp. [9] ocenili, że u 73% pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową podczas wieloletniej terapii litem zwiększyła się masa ciała. Okazało się, że przyrost masy ciała był największy w czasie pierwszych 2 lat terapii i częściej dotyczył kobiet. Spośród 5 pacjentów, którzy przytyli ponad 20 kg, były 4 kobiety. Inne źródła podają, że wzrost masy ciała podczas terapii litem dotyczy 11–65% pacjentów [10]. Średnie zwiększenie masy ciała wynosiło około 10 kg w czasie 6–10 lat terapii [11], jednak odnotowano także wzrost masy ciała o 28 kg [12]. Kolejne doniesienia potwierdzają, że wzrost masy ciała po stosowaniu leków jest duży i wynosi 4,5–15,6 kg w czasie 2-letniej terapii litem [13].

Chengappa i wsp. [14] oznaczali zmiany masy ciała w czasie terapii litem, kwasem walproinowym i topiramatem. Pacjenci otrzymywali średnio 948 mg węgla litu na dobę, a leczenie trwało około 89 dni. W tym czasie u 77% pacjentów zaobserwowano wzrost masy ciała, który wynosił średnio 6,3 kg i odpowiadał zwiększeniu BMI o 2,1 kg/m². Wśród pacjentów przyjmujących walproinianę średni wzrost masy ciała był podobny i wynosił 6,4 kg.

Sachs i wsp. [15] określili zmianę masy ciała po 52 tygodniach stosowania litu lub lamotryginy. U 11,8% pacjentów otrzymujących lit stwierdzono zwiększenie wyjściowej masy ciała o 7% lub więcej. Jednocześnie podobny spadek masy ciała dotyczył 5,1% pacjentów z tej grupy. Spośród pacjentów otrzymujących lamotryginę 12,1% zaobserwowało spadek masy ciała o co najmniej 7% wagi wyjściowej, a 10,9% — wzrost masy ciała o 7% lub więcej.

Wykazano [16], że istnieje pozytywna korelacja między liczbą komórek tłuszczowych, a wzrostem masy ciała u pacjentów poddanych przewlekłej kuracji litem. Ponieważ ilość adipocytów u dorosłych jest stała i warunkowana genetycznie, uważa się, że istnieje biologiczna predyspozycja do rozwoju otyłości w cza-

sie terapii litem. Nie odnotowano natomiast wzrostu apetytu ani masy ciała u 5 zdrowych ochotników przyjmujących przez miesiąc 900 mg węgla litu [17]. Uważa się, że pacjenci otrzymujący lit z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej są bardziej narażeni na wzrost masy ciała niż pacjenci z chorobą afektywną jednobiegunową [18].

Mechanizmy leżące u podstaw wywołanego przez lit wzrostu masy ciała pozostają niejasne. Według Garlanda i wsp. [19] do mechanizmów tych należą: insulinoподобny wpływ litu na gospodarkę węglowodanową, retencja sodu oraz polidypsja. Lit powoduje poliurię przez hamowanie powstawania cyklicznego monofosforanu adenosyny (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) w cewkach nerkowych [20]. W następstwie poliurii zwiększa się zapotrzebowanie na płyny. Zwiększona podaż wysokoenergetycznych napojów powoduje wzrost masy ciała. Nie wykazano jednak prostej zależności między stopniem wzrostu masy ciała a zwiększonym pragnieniem [9]. U niektórych pacjentów retencja płynów może natomiast prowadzić do obrzęków i zwiększenia masy ciała na tej drodze [21].

Lit może również wpływać na masę ciała przez regulację stężenia leptyny. W badaniu Atmaca i wsp. [22] wśród 25 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową I po 8 tygodniach leczenia zmiany w stężeniu leptyny na czczo wskazywały, że może być ona jednym z mechanizmów wywołanego przez lit wzrostu masy ciała. Są także odmienne doniesienia na ten temat. W badaniu Himmerich i wsp. [23] wykazano, że po 4 tygodniach stosowania litu wraz z BMI wzrasta stężenie czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor- α*) i jego rozpuszczalnych receptorów, ale nie leptyny.

Lit wpływa na liczne systemy neuroprzebieżników, które odpowiadają za kontrolę ilości przyjmowanych pokarmów. Działając na receptory dopaminergiczne w ośrodkowym układzie nerwowym, powoduje wzrost apetytu i w konsekwencji masy ciała [20]. Ważne znaczenie ma wpływ litu na przebieżnictwo noradrenergiczne. Noradrenalina (NA, *noradrenaline*) pełni istotną funkcję w regulacji żywienia przez działanie na brzuszno-przyśrodkowe jądra podwzgórza. Ośrodek ten jest ważny w procesie regulacji uczucia sytości, a jego uszkodzenie powoduje przejadanie się. Noradrenalina hamuje niektóre neurony w jądrze przykomorowym (PVN, *paraventricular nucleus*), co stymuluje potrzebę jedzenia i może prowadzić do otyłości. Uważa się, że lit może również zmieniać inne układy neuroprzebieżnikowe mające związek z regulacją żywienia. Wyniki badań nie są jednoznaczne. Lit nasila na przykład transmisję serotonergiczną w podwzgórzu,

co teoretycznie powinno obniżać apetyt [24]. Natomiast w badaniach eksperymentalnych pod wpływem litu nastąpiło wzmocnienie transmisji dopaminergicznej w jądrze półleżącym, co z kolei zwiększa apetyt [25]. Przez wpływ na przebieżnictwo kwasu gamma-aminomasłowego (GABA, *gamma-aminobutyric acid*) lit zwiększa zapotrzebowanie na węglowodany i redukuje poziom metabolizmu [26].

Lit powoduje zmiany w układzie endokrynnym, czym także próbuje się tłumaczyć wzrost masy ciała w trakcie terapii. Zasadniczą rolę odgrywają tu: hormony tarczycy, płciowe, nadnerczy i prolaktyna. Obserwując 60-osobową grupę pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową stwierdzono, że wzrost masy ciała podczas pierwszego roku terapii litem był najważniejszym czynnikiem predykcynym rozwoju niedoczynności tarczycy w przyszłości. Możliwe, że jest to pierwszy przejaw subklinicznej postaci niedoczynności tarczycy [27]. Wyższa częstość otyłości po stosowaniu leków u kobiet niż u mężczyzn wskazuje na udział hormonów płciowych. Wiele badań oceniających to zjawisko przeprowadzono na szczurach. Lit prawdopodobnie obniża stężenie estrogenów i lutropiny, przez co wpływa na mechanizmy sytości [28]. Badania z udziałem ludzi przedstawiają sprzeczne wnioski dotyczące wpływu litu na stężenie testosteronu. Sheard i wsp. [29] nie stwierdzili zmian stężenia testosteronu u więźniów, którzy otrzymywali lit przez 3 miesiące z powodu zachowań agresywnych. Natomiast Sanchez i wsp. [30] wykazali obniżenie stężenia testosteronu u mężczyzn leczonych przez 4 lata litem z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej. Hormony kory nadnerczy biorą także udział w regulacji odżywiania. Lit prowadzi do wzrostu stężenia glikokortykosteroidów, które z kolei powodują hiperglikemię. Wzrost stężenia glukozy skutkuje wyższymi stężeniami insuliny, która jako hormon anaboliczny prowadzi do wzrostu lipogenezy i nadmiernego spożywania pokarmów. Interesujące jest to, że podczas leczenia litem może wystąpić hiperinsulinemia, niezależnie od wzrostu masy ciała [31].

Wpływ walproinianów na masę ciała

Wyniki badań klinicznych wskazują, że wzrost masy ciała jest częstym działaniem niepożądanym związanym z terapią kwasem walproinowym i jego solami. Większość doniesień dotyczy pacjentów, którzy stosowali walproiniany (VPA, *valproic acid*) z powodu padaczki. W przeprowadzonym przez Schmidta podsumowaniu 16 badań, w których poszukiwano działań niepożądanych walproinianów w łącznej grupie 1140 pacjentów, ustalono, że wzrost masy ciała

dotyczył 3% z nich [32]. Jednak badań tych nie zaplanowano do szczegółowej oceny masy ciała pacjentów, dlatego uzyskano relatywnie niski wynik. Badania, które były planowane pod kątem oceny masy ciała, dostarczają innych danych i wskazują, że przyrost masy ciała dotyczy 4–71% pacjentów [33]. W badaniach retrospektywnych stosowanie walproinianów wiązało się ze wzrostem masy ciała zazwyczaj już od początku leczenia i z największym nasileniem po 6 miesiącach stosowania leku [34]. Egger i Brett [35] stwierdzili wzrost masy ciała u 44% ze 100 dzieci leczonych walproinianem. Autorzy obserwowali, że małe dawki nie wpływają na masę ciała, a dawki większe niż 30 mg/kg mc. wywierają taki efekt. W kolejnym badaniu z grupy 63 pacjentów z padaczką leczonych walproinianem 57% przytyło co najmniej 4 kg. Wzrost masy ciała nie wiązał się z dawką, wiekiem, płcią, czasem leczenia ani stężeniem leku w surowicy krwi. Wykazano nieistotną statystycznie tendencję polegającą na częstszym wzroście masy ciała u pacjentów, u których występowało rodzinne obciążenie otyłością [36]. Isojärvi i wsp. [37] dokonali retrospektywnej analizy pacjentów stosujących długoterminowo walproinianiny z powodu padaczki. U około 50% chorych stwierdzono wzrost masy ciała. W tym badaniu podczas terapii u 13 z 22 kobiet (59%) występowała nadwaga, a w grupie kontrolnej — u 12%. Jednocześnie w grupie 22 pacjentek aż u 14 z nich podczas leczenia rozwinął się zespół policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*) lub hiperandrogenizm, albo obydwie zespoły. Wzrost masy ciała u 10 spośród 14 kobiet z powikłaniami endokrynologicznymi wyniósł średnio 22 kg. Pacjentki te charakteryzowały się wysokim stężeniem insuliny na czczo i niskim stężeniem białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu (IGFBP-1 *insulin-like growth factor-binding protein-1*). W badaniach oceniających bezpieczeństwo stosowania VPA dla prewencji migrenowych bólów głowy u 19% osób stwierdzono wzrost masy ciała, który rozpoczął się podczas pierwszych 10 tygodni leczenia [38]. Uważa się, że pacjenci, którzy przytyli ponad 5 kg po 6 miesiącach terapii, mieli istotnie niższą podstawową przemianę materii w porównaniu z grupą kontrolną [39].

Chengappa i wsp. [14] analizowali zmiany masy ciała u 214 pacjentów ze schizofrenią, zaburzeniami schizofrenicznymi lub chorobą afektywną dwubiegunową, którzy otrzymywali jeden z leków: VPA (94 osoby), lit lub topiramate. Pacjenci otrzymujący VPA (w średniej dobowej dawce 1426 mg przez okres 97 dni) przytyli średnio 6,4 kg, co stanowiło wzrost BMI o 2,1 kg/m². Ten wzrost masy ciała dotyczył 77% pacjentów

i stanowił 8,5% wyjściowej masy ciała. Dla porównania, w grupie leczonej topiramatem spadek masy ciała wynosił średnio 1,2 kg. Biton i wsp. [40] badali zmiany masy ciała u osób leczonych z powodu padaczki. Spośród tych pacjentów 68 otrzymywało VPA, a 65 — lamotryginę. Po 32 tygodniach terapii u pacjentów z pierwszej grupy stwierdzono wzrost masy ciała średnio o 5,8 kg, a u osób z drugiej grupy — o 0,6 kg. Wśród pacjentów leczonych VPA wzrost masy ciała postępował przez cały okres badania. Porównywano zmianę masy ciała u osób z chorobą afektywną dwubiegunową w czasie 47-tygodniowego leczenia VPA lub olanzapiną. Pacjenci z pierwszej grupy stwierdzili istotnie mniejszy średni wzrost masy ciała w porównaniu z grupą osób leczonych lekiem neuroleptycznym (1 kg vs. 3 kg). Ponadto aż 25% chorych stosujących olanzapinę uważało ten efekt za szczególnie deprymujący w porównaniu z pacjentami stosującymi VPA (12%) [41].

Rozważa się różne mechanizmy patogenetyczne leżące u podstaw wzrostu masy ciała spowodowanego przez VPA. Szczególne znaczenie przypisuje się podwyższonemu stężeniu leptyny. Verroti i wsp. [42] udowodnili, że kobiety, które przytyły w trakcie terapii VPA, miały wyższe stężenia leptyny i insuliny niż pacjentki, u których nie stwierdzono zmiany masy ciała. Po roku terapii VPA u 37% z nich rozwinęła się otyłość, stężenie insuliny wzrosło 1,8 razy, natomiast leptyny 3,4-krotnie. Wysokie stężenie leptyny podczas terapii VPA może być konsekwencją zwiększonej ilości tkanki tłuszczowej, jednak nie można wykluczyć, że VPA wpływa bezpośrednio na wydzielanie leptyny z adipocytów. Walproinian wywiera bezpośredni efekt na wydzielanie hormonów z innych komórek mających funkcje endokrynne, na przykład z komórek β wysp trzustki [43], z komórek tekalnych jajników [44]. Badania *in vitro* [45] prawdopodobnie temu przeczą, ponieważ udowodniono w nich, że VPA obniża wydzielanie leptyny przez adipocyty. Możliwe, że inhibicja sekrecji leptyny przez VPA indukuje wzrost apetytu u pacjentów, co skutkuje otyłością, a to z kolei powoduje wzrost sekrecji leptyny. Pylvänen i wsp. [46] nie wykazali jednak różnicy w stężeniu leptyny między pacjentami otrzymującymi VPA z powodu padaczki a grupą kontrolną. W tym samym badaniu zarówno u otyłych, jak i u szczupłych pacjentów przyjmujących VPA odnotowano hiperinsulinemię. Wyniki dalszych badań Pylvänen [47] dowodzą, że hiperinsulinemia wśród pacjentów leczonych VPA nie zależy od płci ani BMI. Stężenia preinsuliny (PI, *pre-insulin*) i C-peptydu (CP, *C-peptide*) były zbliżone w grupie pacjentów i w grupie kontrolnej. Insulina i C-peptyd są uwalniane

z komórek β wysp trzustki w równomolarnych ilościach. Około 50% insuliny jest usuwanej z krążenia na etapie pierwszego przejścia przez wątrobę, która jest głównym miejscem jej degradacji. U pacjentów leczonych VPA występuje niski stosunek PI/I i CP/I, co prawdopodobnie wynika ze zmniejszonej wątrobowej eliminacji insuliny. Walproinian, hamując metabolizm wątrobowy, zmniejsza jej degradację, prowadząc do wyższego stężenia tego hormonu u pacjentów. Podkreśla się również, że VPA stymuluje sekrecję insuliny z komórek β wysp trzustki [43]. Hiperinsulinizm skutkuje zwiększeniem wychwytu glukozy do adipocytów, aktywacją lipogenezy, obniżonym osoczym stężeniem glukozy, prowadząc do wzrostu masy ciała (i odwrotnie). Podwyższone stężenie insuliny koreluje ze stopniem insulinooporności (IR, *insuline resistance*). Wiadomo także, że VPA obniża stężenie karnityny, co zmniejsza β -oksydację kwasów tłuszczowych [48]. Ponieważ VPA wiąże się kompetycyjnie z albuminami osocza, zwiększa tym samym dostępność długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Obniżenie β -oksydacji kwasów tłuszczowych prowadzi do zwiększenia zapotrzebowania na inne substraty energetyczne. Powoduje to wzrost konsumpcji glukozy. Walproinian zwiększa ilość depozytu tkanki tłuszczowej, z jednej strony indukując wzrost dostępności kwasów tłuszczowych, a z drugiej strony redukując ich metabolizm. W wielu badaniach stwierdzono, że pacjenci, u których zwiększa się masa ciała podczas leczenia VPA, mają zwiększony apetyt oraz wzmożone pragnienie. Ten wzrost apetytu tłumaczono wzmożoną transmisją GABA-ergiczną w obrębie podwzgórza. Iniekcja GABA do podwzgórza stymuluje przyjmowanie posiłków [49].

Wpływ karbamazepiny na masę ciała

Uważa się, że karbamazepina (CBZ, *carbamazepine*) jest lekiem obojętnym dla wzrostu masy ciała [50]. Pojedyncze prace określają rozpowszechnienie wzrostu masy ciała od 2–10% [51] do 15–25% pacjentów stosujących CBZ [37]. Mattson i wsp. [52] wykazali wzrost masy ciała o 5,5 kg u 8% pacjentów przyjmujących CBZ z powodu padaczki (w porównaniu z 20% chorych, którzy otrzymywali VPA). Lampl i wsp. [53] opisywali 4 pacjentów, u których wystąpił wzrost apetytu i masy ciała wywołany przez CBZ. Wynosił on nawet 15 kg podczas 3-miesięcznej terapii. Restrykcje dietetyczne nie były efektywne, ale u 3 z tych pacjentów masa ciała obniżyła się w ciągu kilku miesięcy po zakończeniu stosowania CBZ. Joffe i wsp. [54] porównali zmianę masy ciała u 24 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową albo chorobą afektywną jednobiegunową, których leczono CBZ lub placebo.

Stwierdzili oni, że wzrost masy ciała wystąpił tylko podczas stosowania CBZ w fazie depresyjnej. W tym badaniu stopień wzrostu masy ciała wykazywał związek z efektem terapeutycznym leku. Niektóre prace wskazują na możliwość obniżenia masy ciała podczas terapii CBZ. W badaniu [55] obejmującym grupę 16 pacjentów i trwającym rok osoby leczone CBZ odnotowały spadek masy ciała o 3 kg. W badaniach nad postaciami CBZ o przedłużonym uwalnianiu udowodniono, że średni wzrost masy ciała podczas 3-tygodniowej terapii pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową wyniósł 1,0 kg w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą placebo, gdzie ten wzrost masy ciała był nieistotny i wyniósł 0,1 kg [56]. Natomiast na podstawie średniego wzrostu masy ciała w czasie trwającego 6 miesięcy podawania CBZ pacjentom z chorobą afektywną dwubiegunową stwierdzono zwiększenie wyjściowej masy ciała tylko o 0,7%. Tak więc wzrost masy ciała podczas długoterminowego stosowania preparatów o przedłużonym uwalnianiu jest minimalny [57]. Uważa się, że u niektórych chorych leczonych CBZ wpływ na masę ciała mają obrzęki, które mogą wystąpić w czasie kuracji [58], ponieważ lek ten przez działanie podobne do wazopresyny (ADH, *antidiuretic hormone*) może prowadzić do retencji wody [59].

Gospodarka węglowodanowa

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w chorobie afektywniej dwubiegunowej

Istnieje wiele doniesień wskazujących na większe rozpowszechnienie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, w tym cukrzycy, wśród pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Ta zależność częściowo może się wiązać z terapią lekami psychotropowymi, które prowadzą do wzrostu masy ciała i hiperglikemii. Regenold i wsp. [60] przeprowadzili badanie mające na celu określenie ewentualnej predyspozycji do zaburzeń gospodarki węglowodanowej w różnych grupach pacjentów. Badali oni 243 pacjentów w wieku 50–74 lat z diagnozą: choroby afektywniej dwubiegunowej, choroby afektywniej jednobiegunowej, zaburzeń schizofrenii lub zespołu otępiennego. Następnie porównywali występowanie cukrzycy wśród pacjentów i w dobranej pod względem płci, wieku oraz rasy populacji ogólnej, w której 13% osób miało cukrzycę. W omawianej grupie chorych cukrzyca występowała istotnie częściej wśród pacjentów z zaburzeniami schizofrennymi (25%), chorobą afektywną dwubiegunową I (26%), chorobą afektywną jednobiegunową i zespołem otępiennym (18%). Średni wiek pacjentów w tym badaniu był wyższy niż w in-

nych pracach, dlatego odsetek pacjentów chorujących na cukrzycę jest większy we wszystkich grupach. Lilliker [61] w grupie 203 osób z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej (średnia wieku: 49 lat) wykazał, że rozpowszechnienie cukrzycy wśród pacjentów jest 3-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej. W kolejnym badaniu obejmującym 345 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową stwierdzono, że u 9,9% z nich występowała cukrzyca w porównaniu z 3,4% osób w populacji ogólnej. Jednocześnie pacjenci ze współistniejącą cukrzycą częściej byli hospitalizowani psychiatrycznie niż chorzy bez towarzyszących zaburzeń gospodarki węglowodanowej [62]. Podobnie wnioskuje Nashrallah i wsp. [63], ponieważ na podstawie badania stwierdzono, że u 26% pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową współwystępowała cukrzyca, a liczba hospitalizacji psychiatrycznych u tych chorych była większa.

Ruzickova i wsp. [64] badali, co wyróżnia pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową i współistniejącą cukrzycą od tych, u których nie stwierdza się zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Okazało się, że u tych pierwszych niemal trzy razy częściej rozpoznawano nadciśnienie tętnicze, a ich średni BMI był wyższy (33,7 vs. 28,8). Ponadto u tych pacjentów choroba częściej ma charakter przewlekły (73% vs. 44%). Aż u 56% z nich choroba afektywna dwubiegunowa przebiegała pod postacią szybkiej zmiany faz, a w grupie bez towarzyszącej cukrzycy ta postać stanowiła 32%. Współwystępowanie cukrzycy i choroby afektywnej dwubiegunowej tłumaczy się stwierdzanymi w obu jednostkach zaburzeniami osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*). Pewne znaczenie mogą mieć również zmiany w naczyniach mózgowych, które występują u osób z cukrzycą. Wynikają one z większego prawdopodobieństwa mikroudarów głównie w jądrach podstawy, wzgórz i móście. Nie wiadomo, czy zmiany naczyniowe spowodowane cukrzycą znajdują odzwierciedlenie w objawach choroby afektywnej dwubiegunowej [62].

Wpływ litu na gospodarkę węglowodanową

Dane na temat zmian gospodarki węglowodanowej u pacjentów stosujących lit są rozbieżne. U zdrowych ochotników 3-tygodniowa terapia litem nie powodowała żadnych istotnych zmian w stężeniu insuliny [65]. W wielu badaniach udowodniono, że stężenie glukozy we krwi pozostaje w normie mimo stosowania litu. Vestergaard i Schou [66] badali stężenie glukozy na czczo u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową stosujących lit przez 6 lat. Średnie stężenie glukozy pozostało w granicach normy, a wzrost masy

ciała w czasie leczenia nie wpływał na glikemię. Tylko u jednego pacjenta z tej grupy zdiagnozowano cukrzycę. W 6-miesięcznym badaniu Vendsborg i Prytz stwierdzili, że kuracja litem nie wpłynęła na tolerancję glukozy, osoczowe stężenie kwasów tłuszczowych i triglicerydów [67]. Müller-Oerlinghausen i wsp. [68] 2-krotnie wykonywali test doustnego obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*) 75 gram u pacjentów przyjmujących lit długoterminowo. U tych pacjentów nieprawidłowa glikemia na czczo występowała 3 razy częściej niż w populacji ogólnej. Nie wiadomo, w jakim stopniu takie wyniki są efektem większej predyspozycji pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową do zaburzeń gospodarki węglowodanowej, a w jakiej części wynikają one z wpływu litu. W innej pracy tych samych autorów u 24,5–30,6% pacjentów leczonych litem występowały patologiczne wyniki w OGTT. Korelowały one z wiekiem i nadwagą [69]. Dostępne są opisy pacjentów, u których pod wpływem litu rozwinęła się hiperglikemia. Johnston [70] przytoczył przypadek pacjenta, u którego przy wysokich stężeniach litu (2,4 mmol/l) wystąpiły hiperglikemia i następnie kwasica ketonowa. Drugi przypadek dotyczył 39-letniej kobiety, u której, mimo stężenia litu wynoszącego 0,4 mmol/l, pojawiła się hiperglikemia o wartości 107 mmol/l. Oba przypadki zakończyły się zgonem pacjentów. Należy nadmienić, że przed włączeniem litu występowały u nich prawidłowe stężenia glukozy, co wskazuje na rzadką możliwość ostrych zaburzeń gospodarki węglowodanowej u pacjentów podczas terapii litem [70].

Najczęściej zmiany stężenia glukozy nie mają tak drastycznego przebiegu i wykazany w niektórych badaniach spadek insulinowrażliwości po stosowaniu terapii litem [71] nie przybiera tak skrajnych postaci.

Znane są natomiast dane o antydiabetogennym wpływie litu. Pierwsze doniesienia na ten temat pochodzą z 1924 roku z badań Weissa [72]. U kobiet z chorobą afektywną dwubiegunową i współistniejącą cukrzycą podawanie litu wiązało się z obniżeniem stężenia glukozy [73]. Także w badaniach Shah i wsp. [74] wykazano, że średnie stężenia glukozy po OGTT były niższe wśród pacjentów leczonych litem. Podobny wpływ na stężenie glukozy wywiera lit u pacjentów, którzy chorują na cukrzycę. Jones i wsp. [75] badali stężenie insuliny i glukozy u 6 pacjentów z cukrzycą przed terapią litem i tydzień po niej. Po podaniu litu stężenie glukozy było niższe w 60. i 180. minucie po obciążeniu glukozą, natomiast nie towarzyszyły temu zmiany stężenia insuliny.

Uważa się, że lit wykazuje efekt insulinopodobny na transport glukozy do miocytów i adipocytów oraz na

jej metabolizm [76]. Lit zwiększa wrażliwość na insulinę w taki sposób, że transport glukozy do komórek pod wpływem 300 pM insuliny jest 2,5 razy większy w obecności litu niż przy jego braku. Efekt litu na transport glukozy do mięśni szkieletowych jest taki sam, jak wynik systematycznych ćwiczeń fizycznych. Lit wpływa na enzymy uczestniczące w glikolizie, glukoneogenezie, wychwycie glukozy przez komórki [77]. Hamuje sekrecję białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu (IGFBP-1, *insulin-like growth factor binding protein*) w sposób odwracalny i zależny od dawki. Jest inhibitorem kinazy syntetazy glikogenu (GSK-3, *glycogen synthase kinase-3*), aktywując w ten sposób syntezę glikogenu [78]. Natomiast hiperglikemię w przebiegu kuracji litem można traktować jako zjawisko wtórne do wzrostu masy ciała podczas jego stosowania.

Wpływ walproinianów na gospodarkę węglowodanową

Walproinian wpływa na gospodarkę węglowodanową przez wzrost masy ciała, a także przez wpływ na metabolizm glukozy. Luef i wsp. [79] badali pacjentów leczonych VPA, CBZ lub lamotryginą. U wszystkich wykonano test OGTT 75 g. Stężenia glukozy, leptyny, insuliny i C-peptydu, oznaczane na czczo, nie różniły się istotnie między grupami, ale poposiłkowe stężenia insuliny i proinsuliny były istotnie wyższe w grupie pacjentów przyjmujących VPA niż w grupie kontrolnej (68,8 vs. 49,8 $\mu\text{m}/\text{ml}$ po 1 godzinie obciążenia glukozą). Średnie stężenie glukozy było wyższe wśród pacjentów otrzymujących VPA niż CBZ. Breum i wsp. [48] nie znaleźli różnic w stężeniu glukozy na czczo w badaniach krótkoterminowych między pacjentami stosującymi VPA a grupą kontrolną. Natomiast pacjentki stosujące VPA z powodu padaczki miały wyższe stężenie insuliny na czczo przy niskim stężeniu białka wiążącego IGF [37]. W badaniu eksperymentalnym, wykonanym na komórkach wysp trzustki, udowodniono, że VPA może stymulować sekrecję insuliny z komórek β , co wyraża się podwyższonym stężeniem insuliny na czczo [79]. Podobne wnioski wynikają z badania Pylvänen [47], w którym wyższe stężenia insuliny na czczo u pacjentów leczonych VPA nie zależały od BMI czy płci. Ponadto chorzy otrzymujący VPA mieli wyższe stężenia insuliny niż chorzy, którzy stosowali karbamazepinę. Podczas terapii VPA występowanie hiperinsulinemii może wynikać z faktu, że lek jest inhibitorem metabolizmu wątrobowego i hamuje degradację insuliny, prowadząc do jej podwyższonych stężeń. Wiąże się to także z zaburzeniami endokrynologicznymi wywoływanymi przez lek. Wysokie

stężenia insuliny, obserwowane zarówno u szczupłych, jak i otyłych pacjentów leczonych VPA, mogą wtórnie, przez wzrost wychwyty glukozy do adipocytów i aktywację lipogenezy, wywoływać wzrost masy ciała [80]. Na podstawie opisanych wyżej danych klinicznych można sądzić, że podwyższone stężenie leptyny podczas terapii VPA jest poprzedzone jej wcześniejszym spadkiem. To z kolei powoduje wzrost apetytu i wtórnie nadmiar tkanki tłuszczowej jako źródła leptyny.

Wpływ karbamazepiny na gospodarkę węglowodanową

Dane na temat ewentualnych zaburzeń gospodarki węglowodanowej spowodowanej stosowaniem karbamazepiny są bardzo ograniczone. Dostępny jest opis przypadku 77-letniej kobiety, która otrzymywała karbamazepinę w dawce 200 mg/d. z powodu neuralgii wywołanej przez półpaśca. U pacjentki rozwinęła się kwasica ketonowa prawdopodobnie z powodu ostrego uszkodzenia komórek trzustki [81]. Jest to jednak rzadkie powikłanie stosowania CBZ. Niewielka liczba doniesień na ten temat może wskazywać, że CBZ jest lekiem, który nie wpływa istotnie na gospodarkę węglowodanową.

Wnioski

Na podstawie przytoczonych badań można stwierdzić, że leki normotymiczne pierwszej generacji: sole litu, walproinian czy karbamazepina, wywierają w różnym stopniu wpływ na masę ciała pacjentów i gospodarkę węglowodanową. Szczególnie sole litu i walproinian mogą prowadzić do wzrostu masy ciała podczas terapii. Występuje ona już na początku leczenia, co może zniechęcać pacjenta do przyjmowania leków. Rozpiętość możliwej zmiany masy ciała jest duża. Nie ustalono dokładnych czynników predykcyjnych wzrostu masy ciała po stosowaniu leków. Wiążą się z nim zaburzenia gospodarki węglowodanowej pod postacią hiperglikemii (walproinian, lit) lub obniżonych stężeń glukozy (lit). W perspektywie długiego stosowania leków zmiany te wiążą się z istotnymi konsekwencjami zdrowotnymi. Przyczyniają się one do podniesienia i tak już większego ryzyka chorób układu krążenia. Tymczasem wiele oddziaływań profilaktycznych jest trudniejszych u tych pacjentów.

Powyższe spostrzeżenia należy uwzględnić przy decyzji o doborze leku dla określonego chorego. Tylko tolerowany profil działań niepożądanych zapewni pacjentowi możliwie akceptowane, a tym samym długotrwałe leczenie profilaktyczne tak istotne w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Streszczenie

Sole litu, walproinian i karbamazepina należą do leków normotymicznych I generacji. Podstawowym wskazaniem do ich zastosowania jest farmakologiczna profilaktyka nawrotów choroby afektywnej dwubiegunowej. W związku z tym u większości pacjentów należy je podawać przez długi okres. Występowanie działań niepożądanych, a wśród nich metabolicznych efektów ubocznych, jest częstszym powodem zaprzestania leczenia. Przejawiają się one między innymi wzrostem masy ciała oraz zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Szczególnie ten pierwszy efekt, silnie wyrażony już od początku leczenia litem czy walproinianami, często prowadzi do zaprzestania terapii. Wzrost masy ciała i hiperglikemia mogą postępować w trakcie leczenia. Przekłada się to również na podwyższenie ryzyka chorób układu krążenia u tych pacjentów.

słowa kluczowe: leki normotymiczne, choroba afektywna dwubiegunowa, wzrost masy ciała, hiperglikemia

PIŚMIENICTWO

1. Elmslie J.L., Silverstone J.T., Mann J.I., Williams S.M., Romans S.E. Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients. *J. Clin. Psychiatry* 2000; 61: 179–184.
2. McElroy S.L., Frye M.A., Suppes T. i wsp. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 207–213.
3. McIntyre R.S., Konarski J.Z., Wilkins K., Soczynska J., Kennedy S. Obesity, bipolar disorder and major depressive disorders: results from a national community health. *Can. J. Psychiatry* 2006; 51: 274–280.
4. Fragiolini A., Frank E., Houck P.R. i wsp. Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar I disorder. *J. Clin. Psych.* 2002; 63: 528–534.
5. Fragiolini A., Kupfer D.J., Houck P.R., Novick D.M., Frank E. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 112–117.
6. Fragiolini A., Frank E., Scott J.A., Turkin S., Kupfer D.J. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar. Disorders* 2005; 7: 424–430.
7. Schou M., Baastrup P.C., Grof P. i wsp. Pharmacological and clinical problems of lithium prophylaxis. *Br. J. Psychiatry* 1970; 116: 615–619.
8. Vendsborg P.B., Bech P., Rafaelsen O.J. Lithium treatment and weight gain. *Acta Psychiatr. Scand.* 1976; 53: 139–147.
9. Vestergaard P., Poulstrup I., Schou M. Prospective studies on lithium cohort 3: tremor, weight gain, diarrhea. *Act. Psych. Scand.* 1988: 434–441.
10. Chen Y., Silverstone T. Lithium and weight gain. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1990; 5: 217–225.
11. Garland E.J., Remick R.A., Zis A.P. Weight gain with antidepressants and lithium [review]. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1988; 8: 323–330.
12. Kerry R.J., Liebling L.J., Owen G. Weight changes in lithium responder. *Acta Psychiatr. Scand.* 1970; 46: 238–243.
13. Baptista T., Teneud L., Contreras Q. i wsp. Lithium and body weight gain. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28: 35–44.
14. Chengappa K.N., Chalasani L., Brar J., Parepally H., Houck P., Levine J. Changes in body weight and body mass index among psychiatric patients receiving lithium, valproate, or topiramate: an open-label, nonrandomized chart review. *Clin. Ther.* 2002; 24: 1576–1584.
15. Sachs G., Bowden C., Calabrese J.B. Effect of lamotrigine and lithium on body weight during maintenance treatment of bipolar affective disorder I. *Bipolar. Disorders* 2006; 8: 175–181.
16. Vendsborg B.P., Bach-Nortensen N., Rafaelsen O.J. Fat cell number and weight gain in lithium treated patients. *Acta. Psychiatr. Scand.* 1976; 53: 355–359.
17. Chen I., Goodall E., Silverstone T. The effect of lithium on body weight and food intake in normal subjects-a pilot study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1992; 7: 51–54.
18. Morriss R., Mohammed F.A. Metabolism, lifestyle and bipolar affective disorder. *J. Psychopharmacology* 2005; 19: 94–101.
19. Garland E.J., Remick R.A., Zis A.P. Weight gain with antidepressants and lithium. *J. Clin. Psychopharmacology* 1988; 8: 323–330.
20. Price L.H., Heninger G.R. Lithium in the treatment of mood disorders. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 591–598.
21. Vieweg W.V.R., Godleski L.S., Hundley P.L. i wsp. Lithium, polyuria and abnormal diurnal weight gain in psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 1988; 78: 510–514.
22. Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E., Ustundag B. Weight gain and serum leptin levels in patients on lithium treatment. *Neuropsychobiology* 2002; 46: 67–69.
23. Himmerich H., Koethe D., Schulz A., Yassouridis A., Pollmacher T. Plasma levels of leptin and endogenous immune modulators during treatment with carbamazepine or lithium. *Psychopharmacology* 2005; 179: 447–451.
24. Baptista T., Hernandez L., Burguera J.L., De Burguera M., Hebel B.G. Chronic lithium administration enhances serotonin release in the lateral hypothalamus but not in the hippocampus in rats: a microdialysis study. *J. Neur. Transm.* 1990; 82: 31–41.
25. Baptista T., Teneud Q., Contreras J.L. i wsp. Effect of acute and chronic lithium administration on amphetamine-induced dopamine increase in the nucleus accumbens and prefrontal cortex in rats: a microdialysis study. *J. Neur. Transm.* 1993; 94: 75–89.
26. Leibowitz S.F. Neurochemical-neuroendocrine systems in the brain controlling macronutrient intake and metabolism. *Trends. Neurosci.* 1992; 15: 491–497.
27. Chantal H. Lithium side-effects and predictors of hypothyroidism in patients with bipolar disorder: sex differences. *J. Psychiatry Neurosci.* 2002; 27: 104–107.
28. Wade G.N., Schneider J.E. Metabolic fuels and reproduction in female mammals. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1992; 16: 235–272.
29. Sheard M.H., Marini J.L., Giddings S.S. The effect of lithium on luteinizing hormone and testosterone in man. *Dis. Nerv. Sys.* 1977; 11: 765–769.
30. Sanchez R.S., Gollapudi G., Muthy M.D. i wsp. Pituitary-testicular axis in patients on lithium therapy. *Fertil. Steril.* 1976; 27: 667–669.
31. Vendsborg P.B., Rafaelsen O.J. Lithium in man: effect on glucose tolerance and serum electrolytes. *Acta Psychiatr. Scand.* 1973; 49: 601–610.
32. Schmidt D. Adverse effect of valproate. *Epilepsia* 1984; 25: 44–49.
33. Jallon P., Picard F. Body weight gain and anticonvulsants. *Drug Safety* 2001; 24: 969–978.
34. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight. *CNS Drugs* 2003; 17: 781–791.
35. Egger J., Brett E.M. Effect of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. *BMJ* 1981; 283: 577–581.

36. Dinsen H., Gram L., Andersen T., Dam M. Weight gain during treatment with valproate. *Acta Neurol. Scand.* 1984; 70: 65–69.
37. Isojärvi J.I.T., Laatikainen T.J., Knip M., Pakarinen A.J., Juntunen K.T., Myllylä W. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 579–584.
38. Silberstein S.D., Collins S.D. Safety of divalproex sodium in migraine prophylaxis: an open-label, long-term study. *Headache* 1999; 39: 633–643.
39. Gidal B.E., Anderson G.D., Spencer N.W. i wsp. Valproate-associated weight gain: potential relation to energy expenditure and metabolism in patients with epilepsy. *J. Epilep.* 1996; 9: 234–241.
40. Biton V., Mirza W., Montouris G., Vuong A., Hammer A.E., Berrett P.S. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001; 56: 172–177.
41. Tohen M., Greil W., Calabrese J.R. i wsp. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized controlled trial. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 1281–1290.
42. Verroti A., Basciani F., Morresi S. i wsp. Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with valproic acid. *Neurology* 1999; 1: 230–232.
43. Luef G. Valproic acid modulates islet cell insulin secretion: a possible mechanism of weight gain in epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 2003; 55: 53–58.
44. Nelson-Degrave V.L., Wickenheisser J.K., Cockrell J.E. i wsp. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004; 145: 799–808.
45. Lagace D., McLeod R., Nachtigal M. Valproic acid inhibits leptin secretion and reduces leptin messenger ribonucleic acid levels in adipocytes. *Endocrinology* 2004; 145: 5493–5503.
46. Pylvänen V., Knip M., Pakarinen A., Kotila M., Turkkka J., Isojärvi J.I. Serum insulin and leptin in valproate-associated obesity. *Epilepsia* 2002; 43 (5): 514–517.
47. Pylvänen V. Insulin-related metabolic and endocrine effects of valproate in patients with epilepsy. Oulu 2005.
48. Breum L., Astrup A., Gram L. i wsp. Metabolic changes during treatment with valproate in humans: implication for untoward weight gain. *Metabolism* 1992; 6: 666–670.
49. Greenwood R.S. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2000; 42: 42–52.
50. Pijl H., Meinders A.E. Bodyweight changes as an adverse effect of drug treatment: mechanisms and management. *Drug Saf.* 1996; 14: 329–342.
51. Richens A., Davidson D.L.W., Cartledge N.E., Easter D.J. A multicenter comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult-onset epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994; 57: 682–687.
52. Mattson R.H., Cramer J.A., Collins J.F. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 765–771.
53. Lampl Y., Eshel Y., Rapaport A., Sarova-Pinhas J. Weight gain, increased appetite and excessive food intake induced by carbamazepine. *Clin. Neuropharmacol.* 1991; 14: 251–255.
54. Joffe R.T., Post R.M., Uhde T.W. Effect of carbamazepine on body weight in affectively ill patients. *J. Clin. Psychiatry* 1986; 47: 313–314.
55. Coxhead N., Silverstone T., Cookson J. Carbamazepine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 1992; 85: 114–118.
56. Weisler H., Keck P.E., Swann A.C. i wsp. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 2005; 66: 323–330.
57. Ketter T.A., Kalali A.U., Weisler R.H. A 6-month, multicenter, open-label evaluation of beaded extended-release carbamazepine capsule monotherapy in bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65: 668–673.
58. Aston M.G., Ball S.G., Thomas L.H. i wsp. Water intoxication associated with carbamazepine treatment. *BMJ* 1977; 1: 1134–1135.
59. Kimura T., Matsui K., Sato T., Yoshinaga K. Mechanism of carbamazepine induced antidiuresis: evidence for release of anti-diuretic hormone and impaired excretion of water load. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1974; 38: 356–362.
60. Regenold W.T., Thapar R.K., Marano C., Gavirneni S., Kondapavuluru P. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective disorder and schizoaffective disorder independent of psychotropic drug use. *J. Affect. Disord.* 2002; 70: 19–26.
61. Lilliker S.L. Prevalence of diabetes mellitus in manic-depressive population. *Comp. Psychiatry* 1980; 21: 270–275.
62. Cassidy F., Ahearn E., Carrol B.N.J. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 1417–1420.
63. Nashrallah H.A., White T.S., Robbins M. High diabetes frequency in schizophrenia and bipolar disorder. *Int. J. Neuropsychopharm.* 2000; 3 (supl.): S116.
64. Ruzickova M., Slaney C., Garnham C., Alda M. Clinical features of bipolar disorder with or without comorbid diabetes mellitus. *Can. J. Psychiatry* 2003; 48: 458–461.
65. Grof E., Arato M., Grof P., Brown G.M., Lane J., Saxena B. Effects of lithium, dexamethasone on insulin sensitivity. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1984; 8: 687–690.
66. Vestergaard P., Schou M. Does long-term lithium treatment induce diabetes mellitus? *Neuropsychobiology* 1987; 17: 130–132.
67. Vendsborg P.B., Prytz S. Glucose tolerance and serum lipids in man after long-term lithium administration. *Acta Psychiatr. Scand.* 1976; 53: 64–69.
68. Müller-Oerlinghausen B., Passoth P.M., Poser W., Pudel V. Impaired glucose tolerance in long-term lithium-treated patients. *Int. Pharmacopsychiatry* 1979; 14: 350–362.
69. Müller-Oerlinghausen B., Passoth P.M., Poser W. Effect of long-term treatment with neuroleptics or lithium salts on carbohydrate metabolism. *Arzneimittelforschung.* 1978; 28: 1522–1524.
70. Johnston B.B. Diabetes mellitus in patients on lithium. *Lancet* 1979; 29: 935–936.
71. Heniger G.R., Mueller P.S. Carbohydrate metabolism in mania before and after lithium carbonate treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 1970; 23: 310–319.
72. Weiss H. Über eine neue Behandlungsmethode des Diabetes Mellitus und Verwandter Stoffwechselstörungen. *Wien. Klein. Wochenschr* 1924; 37: 1142.
73. Saran A.S. Antidiabetic effect of lithium. *J. Clin. Psychiatry* 1982; 43: 383–384.
74. Shah J.H., De Leon-Jones F.A., Schickler R., Nasr S., Mayer M., Hurks C. Symptomatic reactive hypoglycemia during glucose tolerance test in lithium treated patients. *Metabolism* 1986; 35: 634–639.
75. Jones G.R., Lazarus J.H., Davies C.J., Greenwood R.H. The effect of short term lithium carbonate in type II diabetes mellitus. *Horm. Metab. Res.* 1983; 15: 422–424.
76. Tabata I., Schuller J., Gulve E.A., Holloszy J.O. Lithium increases susceptibility of muscle glucose transport to stimulation by various agents. *Diabetes* 1994; 43: 903–907.
77. Rybakowski J.K., Suwalska A. Gastrointestinal, metabolic and body-weight changes during treatment with lithium. W: Bauer M., Grof P., Müller-Oerlinghausen B. (red.). *Lithium in neuropsychiatry — the comprehensive guide.* Informa Healthcare, Londyn 2006; 283–295.
78. Davies S.P., Reddy H., Caivano M., Cohen P. Specificity and mechanism of action of some commonly used protein kinase inhibitors. *Biochem. J.* 2000; 351: 95–105.
79. Luef G., Abraham I., Hoppichler F. i wsp. Increase in postprandial serum insulin levels in epileptic patients with valproic acid therapy. *Metabolism* 2002; 51: 1274–1278.
80. Kersten S. Mechanism of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Reports* 2001; 4: 282–286.
81. Sekine N., Motokura T., Oki T. i wsp. Rapid loss of insulin secretion in a patient with fulminant type 1 diabetes mellitus and carbamazepine hypersensitivity syndrome. *JAMA* 2001; 9: 1153.