

Małgorzata Rzewuska

Otyłość i zaburzenia metaboliczne u chorych na schizofrenię nieleczonych i podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych

Obesity and metabolic abnormalities in schizophrenic patients, drug naive and during antipsychotic drug administration

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

U chorych na schizofrenię dotychczas nieleczonych przed rozpoczęciem farmakoterapii (w porównaniu do osób w tym samym wieku i o podobnej masie ciała) stwierdzono trzykrotnie częściej otyłość, i istotnie częstsze zaburzenia metabolizmu glukozy (podwyższenie stężenia insuliny, kortyzolu, glikemii na czczo, oporność na insulinę). Zarówno doniesienia kazuistyczne, jak i badania wskazują, że niektóre leki przeciwpsychotyczne (LPP) przyspieszają wystąpienie lub nawet przyczyniają się do rozwoju nietolerancji glukozy, dyslipidemii i cukrzycy typu 2. Większość fenotiazyn i leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (LPP II) powoduje, zwłaszcza w pierwszych miesiącach leczenia, bardzo szybki i znaczny przyrost masy ciała, który niekiedy nie ustaje nawet po roku leczenia. Po rozpoczęciu leczenia wieloma spośród LPP II, w ciągu kilku tygodni często dochodzi do nasilenia istniejącej już, a niekiedy do ujawnienia się cukrzycy. Często, ale nie zawsze, hiperglikemia ustępuje po zaprzestaniu stosowania LPP II. W wielu pracach wykazano, że u chorych tych ponowne zastosowanie tego samego leku powoduje nawrót cukrzycy.

Dane z badań zgodnie dokumentują zwiększone ryzyko cukrzycy u pacjentów, którzy są leczeni kłozapiną lub olanzapiną w porównaniu do klasycznych neuroleptyków i innych LPP II. Ryzyko podczas stosowania risperidonu i kwetiapiny jest mniej oczywiste. Danych epidemiologicznych dotyczących aripiprazolu i zyprazydonu jest stosunkowo mało, ale dostępne wyniki badań nie wskazują, aby przyczyniały się do cukrzycy. U leczonych olanzapiną lub kłozapiną jest większe stężenie glukozy na czczo i po posiłku niż u leczonych KN, nawet gdy uwzględną się masę ciała. Obydwa te leki powodują największy przyrost masy ciała, ich stosowanie wiąże się z największym wzrostem LDL i całkowitego cholesterolu i trójglicerydów oraz największym spadkiem niskocząsteczkowego cholesterolu. Podjęcie decyzji stosowania LPP II wymaga przeprowadzenia badań i monitorowania przebiegu leczenia, aby zmniejszyć ryzyko zaburzeń naczyniowych, cukrzycy i jej powikłań. Przed rozpoczęciem stosowania leku przeciwpsychotycznego należy wykonać badania, które pozwolą stwierdzić nadwagę (BMI 25–29,9), stan przedcukrzycowy (glikemia na czczo 100–125 mg/dL), cukrzycę (glikemia na czczo ≥ 126 mg/dL), nadciśnienie (RR $> 140/90$ mmHg), lub dyslipidemię. Obecność tych zaburzeń wymaga podjęcia leczenia. Omówiono podstawy farmakoterapii u chorych z zaburzeniami metabolicznymi.

Summary

In a cohort of drug-naive subjects with schizophrenia untreated with medications, visceral fat content was threefold higher than in age- and BMI – matched control subjects. Drug-naive patients presenting with their first episode had an increased prevalence of impaired fasting glucose, were more insulin resistant, and had higher plasma levels of glucose, insulin and cortisol than did matched control subjects.

Case reports, case series, observational analytic epidemiologic studies, and randomized trials raise the possibility, that some antipsychotic drugs likely due to drugs – induced weight gain and hasten associated metabolic abnormalities including hyperglycemia, diabetes mellitus, and dyslipidemia. Most of phenothiazines and second generation antipsychotics (SGAs) can cause a rapid increase in body weight in the first few months of therapy, that may not reach a plateau after 1 year of treatment. Use of many SGAs has been associated with the new onset, or exacerbation of diabetes. Several of these events occurred within a few weeks of initiating drugs treatment. In some, but not all cases, hyperglycemia promptly resolved after the medication was discontinued. Several reports documented recurrent hyperglycemia after another challenge with the same drug. The data consistently show an increased risk for diabetes in patients treated with clozapine or olanzapine compared with patients not receiving treatment, with classical neuroleptics, or with other SGAs. The risk in patients taking risperidone and quetiapine is less clear. Aripiprazole and ziprasidone have relatively limited epidemiological data, but available clinical trial experience with these drugs has not shown an increased risk for diabetes. Patients treated with olanzapine and clozapine have higher fasting and postprandial insulin levels, than patients treated with FGAs, even after adjusting for body weight.

This both drugs produce the greatest weight gain, are associated with the greatest increases in total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides and with decreased HDL cholesterol.

When prescribing an SGA, a commitment to baseline screening and follow-up monitoring is essential in order to mitigate the likelihood of developing cardio-vascular disease, diabetes or other diabetes complications.

The assessment for initiation of any antipsychotic can determine, if the patient is overweight (BMI 25–29.9), has pre-diabetes (fasting plasma glucose 100–125 mg/dL) or diabetes (FPG ≥ 126 mg/dL), hypertension (blood pressure $>140/90$ mmHg), or dyslipidemia. If any of these conditions are identified, appropriate treatment should be initiated.

The standards of pharmacotherapy in patients with metabolic syndrome are presented.

Słowa kluczowe: schizofrenia, otyłość, zaburzenia metaboliczne, leki przeciwpsychotyczne

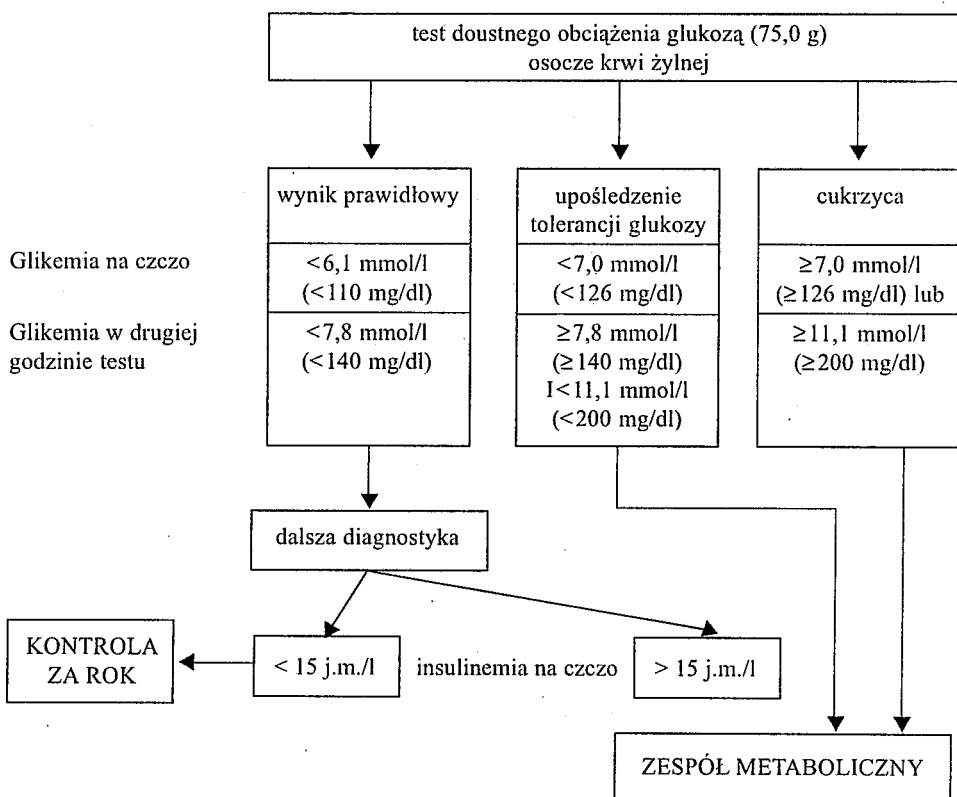
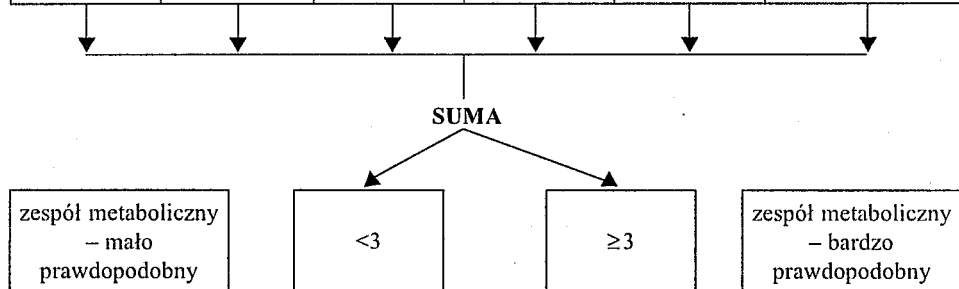
Key words: schizophrenia, obesity, metabolic disturbances, antipsychotic drugs

Chorzy na schizofrenię żyją krócej (o 20%) od ludzi zdrowych (przeciętna długość życia chorych kobiet wynosi 65 l., a mężczyzn 57 lat). Poza ryzykiem samobójstwa istotną przyczyną przedwczesnych zgonów są przewlekłe choroby somatyczne, szczególnie układu krążenia, dwukrotnie częstsze, niż w populacji ogólnej. Do ich powstania usposabia brak aktywności fizycznej, nikotynizm, oraz współistniejące schorzenia somatyczne (1). Najczęstszym z nich jest zespół metaboliczny, obejmujący otyłość, dyslipidemię, nadciśnienie i hiperglikemię. Zależności pomiędzy tymi zaburzeniami nie są zbyt dobrze poznane, ale podstawowe znaczenie przypisuje się powstawaniu oporności na insulinę. Obecność wszystkich objawów zespołu metabolicznego zwiększa 15–30 krotnie ryzyko wystąpienia zaburzeń krążenia. Ponadto u osób z zespołem metabolicznym bardzo często występuje upośledzenie fibrynolizy i skłonność do zakrzepów, osteoporoza, stłuszczenie wątroby, zaburzenia oddychania, zwłaszcza nocny bezdech.

Zespół zaburzeń metabolicznych można rozpoznać, jeśli obecne są co najmniej trzy z wymienionych cech (National Cholesterol Education Program 2001) (68):

- Otyłość trzewna: obwód pasa przekraczający 102 cm u mężczyzn i 88 cm u kobiet

Wywiady rodzinne	Otyłość brzuszna	Podwyższone ciśnienie tętnicze	Hipertriglicerydemia	Mikro-albuminuria	Stłuszczenie wątroby
typ 2 cukrzycy	iloraz talia/biodra	>140/90 mmHg	>1,7 mmol/l (>150 mg/dl)	30–300 mg/dobę	gamma-glutamylotranspeptydaza
zawał serca	K>0,85 M>0,9				obraz USG
Punkty					
2	1	1	1	1	1



Rycina 1. Standard rozpoznawania zespołu metabolicznego

- Hipertrójglicerydemia: stężenie wyższe niż 1,70 mmol/L (150 mg/dL)
- Hipercholesterolemia: stężenie HDL cholesterolu ponad 1,04 mmol/L (40 mg/dL) u mężczyzn i 1,30 mmol/L (50 mg/dL) u kobiet
- Wyższe niż 140/90 ciśnienie tętnicze
- Hiperglikemia, przekraczająca na czczo 6,1 mmol/L (100 mg/dL)

Standard rozpoznawania zespołu metabolicznego przedstawia rycina 1. Zaburzenia te są ze sobą wzajemnie powiązane.

Badania przeprowadzone w krajach skandynawskich przez WHO (42) wykazały, że u osób w wieku 35–70 l. z zespołem zaburzeń metabolicznych spotyka się tylko 10% kobiet i 15% mężczyzn z prawidłową tolerancją glukozy, a 78% kobiet i 84% mężczyzn cierpi na cukrzycę typu 2. Cukrzyca kilkakrotnie zwiększa ryzyko (do 40%) zgonów po zawale serca, a ponadto jest przyczyną ok. 25% niewydolności nerek, prowadzi do neuropatii i retinopatii.

Hanley i in. (33) wykazali, że stopień insulinooporności ujemnie koreluje ze stężeniem HDL cholesterolu natomiast dodatnio z poziomem LDL cholesterolu, całkowitego cholesterolu, trójglicerydów i z nadciśnieniem. U osób z zespołem metabolicznym ryzyko choroby wieńcowej i udaru jest trzykrotnie większe, a śmiertelność z nim związana jest 6-cio krotnie wyższa.

Otyłość

Otyłość usposabia do dyslipidemii, cukrzycy typu 2, zaburzeń krążenia wieńcowego, udarów, zwiększa podatność na choroby zapalne i zakrzepowe. U osób z nadwagą częściej występuje osteoporoza, nowotwory (m.in. okrężnicy, sutka, pęcherza), patologia ciąży i bezpłodność (47). Otyłość trzewna, zwłaszcza u mężczyzn, ściśle wiąże się ze spadkiem wrażliwości na insulinę, która często prowadzi do cukrzycy typu 2. Białko C (C-reactive protein – CRP) jest produkowane w odpowiedzi na zwiększenie cytokiny, interleukiny 6, powstającej w tkance tłuszczowej. Duże stężenie CRP jest wskaźnikiem predykcyjnym rozwoju chorób naczyniowych serca oraz cukrzycy u osób z prawidłową glikemią.

Prawidłowy indeks masy ciała (ciężar ciała: kwadrat wzrostu) wynosi 18,5–24,9 kg/m². Nadwaga jest definiowana indeksem w granicach 25–29,9, natomiast otyłości świadczy indeks przekraczający 30 kg/m², przy czym wydzielono

Tabela 1. Kategorie nadwagi i otyłości (BMI)

	Wielkość BMI/kg/m ²
Prawidłowy	18,5–24,9
Nadwaga	25–29,9
Otyłość	>30
1 I°	30–34,9
2 II° znaczna	35–39,9
3 III° skrajna	>40

trzy klasy otyłości: pierwsza gdy indeks wynosi 30–34,9, druga 35–39,9 i skrajna otyłość, w której BMI przekracza 40 kg/m².

U osób rasy kaukaskiej ryzyko zachorowalności i śmiertelności wzrasta u osób o wskaźniku masy ciała przekraczającym 27 kg/m², a u Azjatów <25 kg/m².

Chociaż niewiele jest danych, dotyczących nieleczonych, pierwszorazowych chorych na schizofrenię, to wskazują one, że otyłość trzewna w tej grupie jest trzykrotnie częstsza, niż w porównywanej populacji w tym samym wieku.

Wpływ neuroleptyków na przyrost masy ciała

Łaknienie i poczucie sytości zależą od funkcji receptorowych, do których leki przeciwpsychotyczne wykazują istotne powinowactwo (dopaminowych, adrenergicznych, serotoninowych, a zwłaszcza histaminowych H1).

Znaczny przyrost masy ciała opisywano jako częsty objaw uboczny stosowania fenotiazyn i kłozapiny. Dopiero jednak w latach 90. wyraźnie wzrosło zainteresowanie tym problemem w związku z wprowadzeniem nowych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, które często powodują szybki i znaczny przyrost masy ciała.

Duży odsetek chorych (58–73%) przewlekłe przyjmujących neuroleptyki cierpi na otyłość typu trzewnego (2, 78), z którą wiąże się szczególnie duże ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych (47).

Otyłość częściej obserwuje się wśród leczonych fenotiazynami kobiet (2), ale nie obserwowano różnic płci wśród leczonych nowymi lekami przeciwpsychotycznymi (28, 44, 60).

Średni przyrost masy ciała w ciągu kilku pierwszych tygodni stosowania większości leków przeciwpsychotycznych wynosi 2–9 kg. Większość autorów nie obserwowała zależności pomiędzy przyrostem masy ciała, a wysokością dawki stosowanych leków przeciwpsychotycznych (7).

Tabela 2. Ryzyko przyrostu masy ciała podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych

Bardzo duże	kłozapina olanzapina
Duże	kwetiapina chlorpromazyna tioridazyna
Małe	risperidon sertindol
Minimalne	amisulprid flufenazyna haloperidol zyprazydon

Najczęściej do przyrostu masy ciała u osób leczonych fenotiazynami dochodzi w ciągu pierwszych 3–4 miesięcy, a u leczonych preparatami depot flufenazyny i flupentiksołu w okresie 1,5 roku (8).

Metaanaliza badań wpływu leków przeciwpsychotycznych na masę ciała (3) oraz dane z ulotek przylekowych leków atypowych wykazały istotny przyrost masy ciała u osób, które przez 6–10 tyg. przyjmowały klozapinę, olanzapinę (o 8–9 kg), kwetiapinę (7–8 kg). Największy odsetek osób z przyrostem masy ciała po nowych LPP dotyczył leczonych olanzapiną. Przyrost masy ciała podczas stosowania amisulpridu, risperidonu i zyprazydonu był dwukrotnie częstszy niż po placebo, podczas leczenia kwetiapiną 4-krotnie, zaś olanzapiną 10-krotnie częstszy.

Długotrwałe stosowanie leków przeciwpsychotycznych często powoduje otyłość, przy czym obserwowano powstanie jej także podczas stosowania leków, które nie spowodowały przyrostu masy ciała w pierwszych tygodniach terapii (7, 75, 82).

U leczonych risperidonem obserwowano przyrost masy ciała od 10 tygodnia leczenia (84). Jednak w badaniu 37 dzieci i młodocianych obserwowano ciągły przyrost masy ciała średnio o 1,2 kg/miesiąc w okresie półrocznej obserwacji (60). W przypadku klozapiny nie wykazano stabilizacji masy ciała, rosła ona stale przez okres badania trwającego 46 miesięcy (37).

Kwetiapina i risperidon w ciągu rocznego stosowania wiązały się ze wzrostem ciężaru ciała o 2–3 kg, natomiast olanzapina o 10 kg (17).

Stabilizacja przyrostu masy ciała u osób leczonych olanzapiną następuje w okresie 39 tygodnia leczenia (46). U niemal połowy chorych leczonych przez 2 lata olanzapiną masa ciała zwiększyła się o ponad 5 kg (44).

Badanie długotrwałego stosowania leków wykazały, że podczas stosowania przez rok aripiprazolu i zyprazydonu przybór masy ciała nie przekraczał 1 kg. Istotne jest ustalenie, że w przypadku leczenia zyprazydonem i aripiprazolem zmiana masy ciała ściśle związana jest z indeksem masy ciała przed leczeniem. U osób z niskim indeksem (do 23 kg/m²) dochodzi do przyrostu masy ciała, u osób z indeksem 23–27 kg/m² waga niemal nie ulega zmianom. U osób z wyższym indeksem niż 27 kg/m² obserwowano ubytek masy ciała (3).

Korelacje pomiędzy przyrostem masy ciała i cukrzycą są niejasne. Stwierdzono związek pomiędzy nimi tylko u osób leczonych olanzapiną (63).

Niekiedy cukrzyca pojawia się u chorych przy prawidłowej wadze lub nawet u chorych, u których zmniejszyła się masa ciała. Przeciw zależności cukrzycy od wzrostu masy ciała przemawiają dane wskazujące na pojawienie się cukrzycy w ciągu kilku tygodni leczenia LPP II i jej ustępowanie w ciągu 2 tygodni po odstawieniu leku.

Leczenie farmakologiczne otyłości

Opublikowano kilka badań, w których oceniono wynik dołączenia do neuroleptyku innych leków w celu zmniejszenia przyrostu masy ciała. Dotyczyły one dołączenia amantadyny, topiramatu, orlistatu, nizatydyny i metforminy.

Amantadynę (agonista dopaminy, antagonist receptorów NMDA) stosowano w dawce dobowej 100–300 mg. W badaniach otwartych odnotowano utratę masy ciała o 2,2–3,5 kg w ciągu 3–12 tygodni, nie obserwowano objawów ubocznych podczas leczenia kombinowanego (11, 20, 27).

Topiramát – lek przeciwpadaczkowy powoduje spadek łaknienia, zwiększa oksydację i termogenezę. Opublikowano wyniki badania w ślepej próbie, w której dołączano topiramát do leku przeciwpadaczkowego normotymicznego u 36 pacjentów. Po 8 tygodniach leczenia stwierdzono utratę masy ciała o 5,8 kg (61). W pojedynczych kazuistykach relacjonowano niekiedy po dołączeniu topiramátu bardzo znaczną redukcję masy ciała. Należy jednak pamiętać, że pod wpływem topiramátu może wystąpić zaostrzenie psychozy.

Orlistat zmniejsza wchłanianie tłuszczu z przewodu pokarmowego. W nie-licznych opisanych przypadkach obserwowano zmniejszenie indeksu masy ciała o 4,8 kg/m².

Nizatydynę (antagonista receptorów H₂) dołączano w dawce 150–300 mg 2×dz do olanzapiny w podwójnie ślepej próbie z placebo u 132 chorych. Po 4 miesiącach obserwowano spadek masy ciała u leczonych nizatydyną większy o 2,75 kg niż po placebo (72).

Metforminę (lek przeciwcukrzycowy) stosowano w badaniu kontrolowanym placebo u 5 chorych. Stosowanie metforminy przez 2 miesiące spowodowało redukcję masy ciała większą o 2 kg niż po uprzednim stosowaniu placebo (10).

Stosowano także metforminę w dwóch badaniach (u dorosłych i u młodzieży) w celu zapobieżenia zaburzeniom metabolicznym glukozy. Badanie pilotażowe u dorosłych (10) nie przyniosło oczekiwanego efektu, ale u młodzieży (21) obserwowano utratę masy ciała.

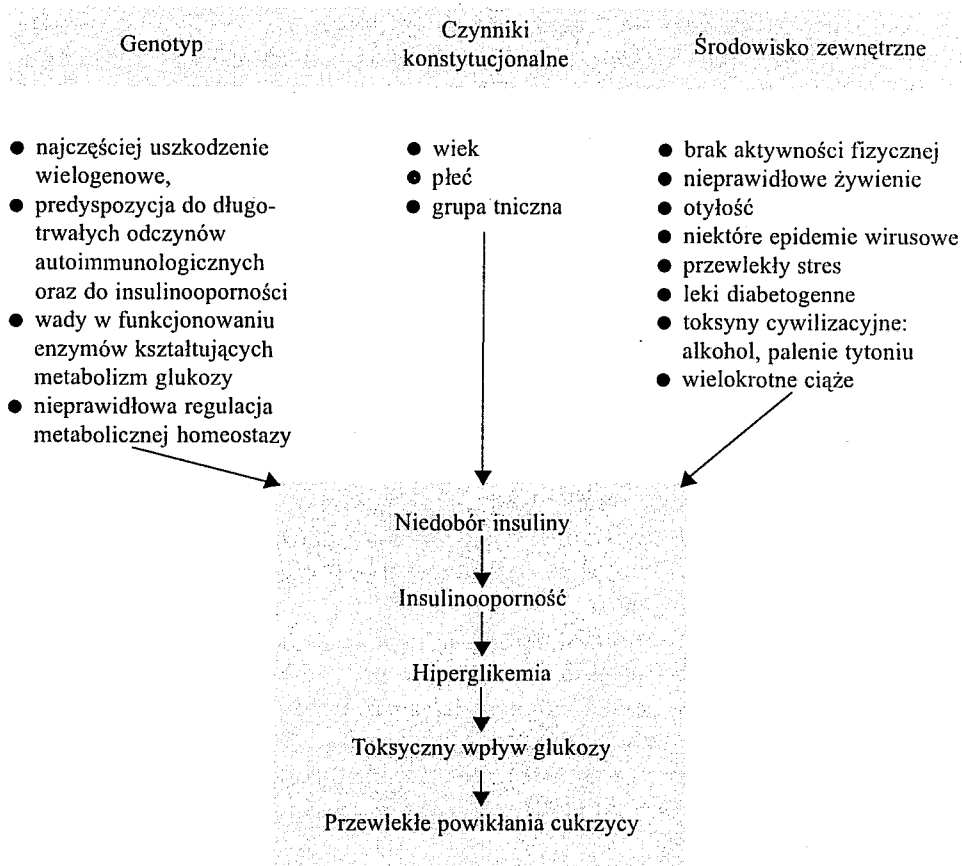
Zaburzenia metabolizmu glukozy

Insulina jest hormonem wpływającym na regulację masy ciała, przemianę węglowodanów i tłuszczu. Stymuluje obrót glukozy i syntezę glikogenu w mięśniach i wątrobie i zwiększa odkładanie lipidów i białek w mięśniach, tkance tłuszczowej i w wątrobie. Jest hormonem anabolicznym, zwiększającym przyrost masy ciała. Poprzez powodowanie hipoglikemii zwiększa łaknienie, ale równocześnie zmniejsza je poprzez interakcję z neuropeptydem Y, noradrenaliną i cholecystokininą.

Regulacja metabolizmu i masy ciała zależy od równowagi pomiędzy stężeniem insuliny we krwi i wrażliwością tkanek na wpływ hormonu na lipogenezę, magazynowanie białek i glikogenu. Oba czynniki podlegają dwukierunkowej regulacji: mała wrażliwość na insulinę (wzrost oporności na insulinę) jest równoważona poprzez hiperinsulinemię, niskie stężenie insuliny zwiększa wrażliwość na nią.

Do czynników usposabiających do cukrzycy należy predyspozycja genetyczna, otyłość, nadciśnienie, obecność zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej.

Duża wrażliwość na insulinę jest predyktorem przyrostu masy ciała. Jednak, w procesie przyboru masy ciała i w otyłości spada wrażliwość tkanek na insulinę.



Rycina 2. Etiopatogeneza cukrzycy

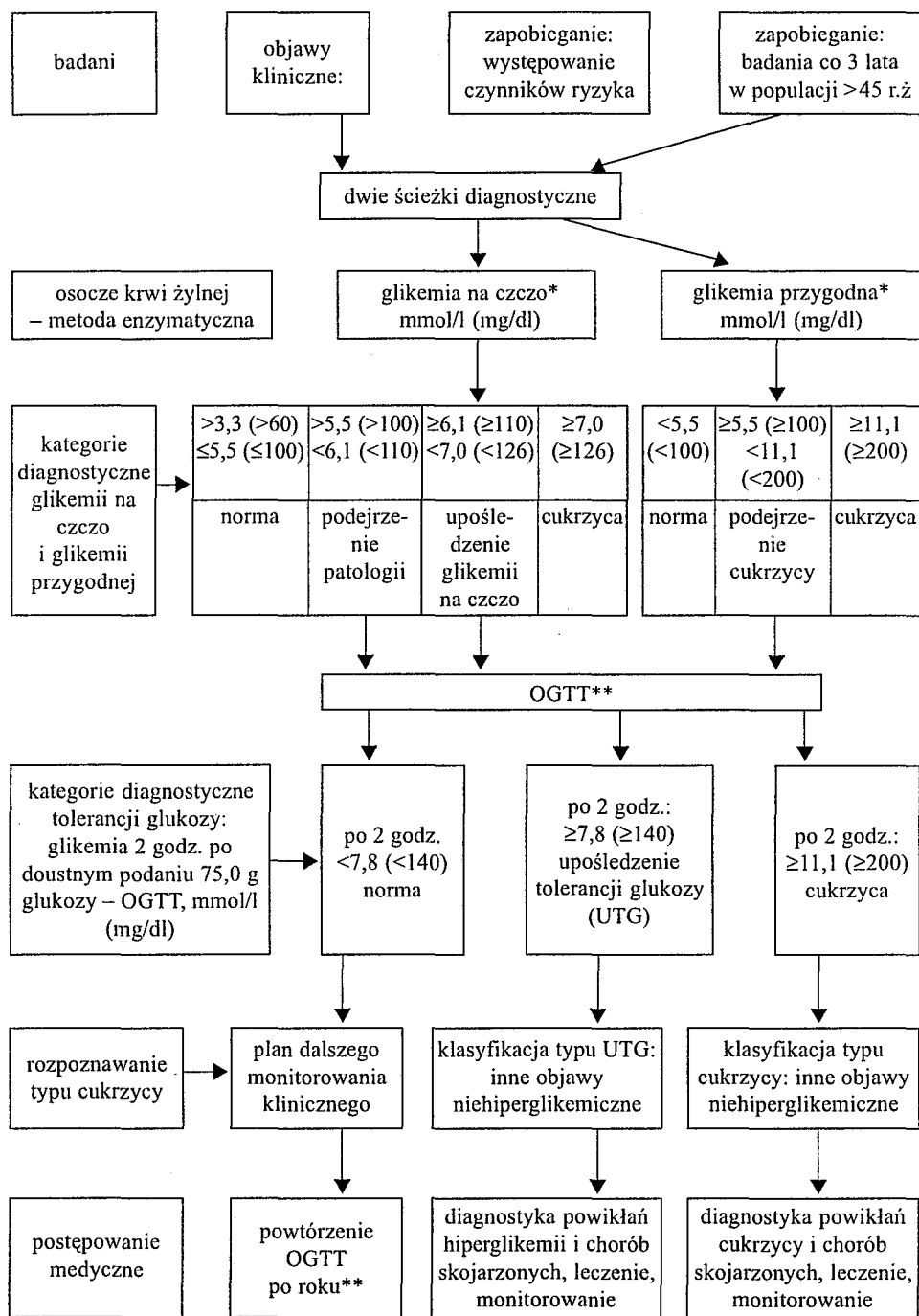
Ta „insulinooporność” w znacznym stopniu upośledza wpływ hormonu na przemianę glukozy i odgrywa istotną rolę w powstawaniu cukrzycy typu 2. W powstawaniu oporności na insulinę bierze udział kilka mechanizmów (zaburzenia funkcji receptorów, leptyna, czynnik alfa, kwasy tłuszczowe, rezystyna).

Hiperinsulinemia odgrywa prawdopodobnie rolę w rozwoju nadciśnienia, zespołu metabolicznego (otyłość brzuszna, dyslipidemia, dysfunkcje śródbłonna, hiperurikemia, mikroalbuminuria).

Jako zaburzenia metabolizmu glukozy, wymienia się trzy powiązane ze sobą objawy: cukrzycę, nietolerancję glukozy i zwiększoną glikemię na czczo.

Tabela 3. Kryteria rozpoznawania cukrzycy

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Objawy cukrzycy (poliuria, polidypsja, utrata masy ciała) i glikemia ≥ 200 mg/dL 2. Glikemia na czczo (od co najmniej 8 godzin ≥ 126 mg/dL – 7,0 mmol/L) 3. Glikemia po obciążeniu 75 mg glukozy ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) |
|---|



* badanie należy wykonać 2-krotnie; ** OGTT – test doustnego obciążenia 75,0 g glukozy, konieczne jest przestrzeganie zasad technicznych wykonania testu; # kategoria dodana przez autorów na podstawie doświadczenia

Rycina 3. Kryteria diagnostyczne: 3 kategorie hiperglikemii (WHO)

U chorych na schizofrenię dotychczas nieleczonych, istotnie częściej stwierdzano nieprawidłowe wyniki badań wskazujących na metabolizm glukozy (stężenie glukozy na czczo, oporność na insulinę, podwyższenie glikemii, poziomu insuliny i kortyzolu) (1,13).

Zależności pomiędzy stosowaniem leków przeciwpsychotycznych a zaburzeniami metabolizmu glukozy

Cukrzycę typu 2 (niezależną od insuliny) stwierdza się u ok. 4% ludzi. U chorych na schizofrenię cukrzyca typu 2 występuje co najmniej dwukrotnie częściej, niż w całej populacji (43). U ponad 15% pierwszorazowych, nieleczonych chorych na schizofrenię (71) stwierdzono podwyższoną glikemię na czczo (53). Toteż należy sądzić, że niezależnie od leczenia, u chorych na schizofrenię istnieje podwyższone ryzyko zachorowania na cukrzycę.

Leki przeciwpsychotyczne u osób z predyspozycją mogą stanowić czynnik przyspieszający rozwój cukrzycy typu 2. Wczesne doniesienia o zaburzeniach tolerancji glukozy i cukrzycy, które ujawniły się pod wpływem fenotiazyn i butyrofenantenów zostały ostatnio potwierdzone badaniami epidemiologicznymi (14, 83).

Mechanizmy patofizjologiczne spadku tolerancji glukozy i rozwoju cukrzycy pod wpływem leków przeciwpsychotycznych

Pomimo wielu badań dotychczas nie udało się wyjaśnić patomechanizmu wpływu leków przeciwpsychotycznych na metabolizm glukozy. Prawdopodobnie powstanie tych zaburzeń zależy od kilku czynników.

Zasygnalizowane przez doniesienia kazuistyczne podejrzenie diabetogennego działania leków przeciwpsychotycznych II generacji zapoczątkowały liczne badania kliniczne.

Wykazano, że zwiększonej przez kłozapinę glikemii towarzyszy równoległy wzrost stężenia insuliny i peptydu C (85). Melkersson i in. (62) wykazali częstszy niż po klasycznych neuroleptykach i niezależny od masy ciała wzrost insulinemii po kłozapinie. Wyniki te sugerują powstanie oporności na insulinę prowadząc do zwiększenia wydzielania insuliny prawdopodobnie w związku ze spadkiem wrażliwości receptorów insuliny. Zwiększenie wydzielania insuliny wykazano pod wpływem olanzapiny (63). Newcomer i in. (70) odnotowali zwiększenie wydzielania insuliny u osób leczonych kłozapiną lub olanzapiną oraz brak wpływu haloperidolu na insulinemię.

Oporność na insulinę może wynikać z różnych zaburzeń. Postulowano, że leki atypowe hamują transportery glukozy, upośledzają przenikanie transportera 4 z mikrosomów do błon komórkowych (40).

Wykazano, że wiele leków (kłozapina, chlorpromazyna, flufenazyna, risperidon) hamuje obrót glukozy (24). W procesie tym nie uczestniczą receptory D2,

gdyż nie powodują go inne leki będące ich antagonistami (haloperidol, sulpiryd). Postulowano istnienie specyficznej sieci neuronalnej odpowiadającej za metabolizm energetyczny, a także mechanizm immunobiologiczny związany z czynnikiem TNF α , ale na jego poziom nie wpływa olanzapina, ani haloperidol, a chlorpromazyna powoduje jego obniżenie (73).

Ustalenia braku związku otyłości z rozwojem cukrzycy u części pacjentów nie pozwala na przyjęcie przyrostu masy ciała jako jedyne go mechanizmu powstania zaburzeń pod wpływem leków przeciwpsychotycznych (31, 38).

Doniesienia o zmniejszeniu stężenia peptydu C u chorych leczonych LPP i z cukrzycą sugerują mechanizm działania leków przy udziale receptorów serotonergicznych i $\alpha 2$ adrenergicznych na komórki β trzustki (oraz poprzez leptynę i TNF α). Ustalono, że stężenie leptyny wzrasta u leczonych kłozapiną i olanzapiną i nie zmienia się po haloperidolu (64).

Cohen (19) dokonał przeglądu piśmiennictwa do 2001 roku dotyczącego nowych zachorowań na cukrzycę u osób leczonych przy użyciu LPP II. W latach 1966–2001 opisano 73 przypadki cukrzycy: 27 u leczonych kłozapiną, 39 olanzapiną, 4 risperidonem i 3 kwetiapiną. Odnotowano przypadek, gdy odwracalna po odstawieniu cukrzyca pokłozapinowa pojawiła się po zastosowaniu risperidonu i ponownie ustąpiła po wycofaniu leku. Natomiast u trzech chorych cukrzyca pokłozapinowa ustąpiła po zmianie leku na risperidon.

Wśród cukrzyce poneuroleptycznych stosunkowo często występowała kwasica mleczanowa, która u cukrzycy typu 2 zdarza się rzadko: u 16 chorych leczonych kłozapiną, u 17 leczonych olanzapiną, u jednego chorego leczonego risperidonem i u jednego leczonego kwetiapiną.

U większości opisanych chorych istniały takie czynniki ryzyka cukrzycy jak etniczny, otyłość, występowanie cukrzycy w rodzinie. Dwa lub więcej czynników ryzyka stwierdzono u 30 chorych. Ale u 9 pacjentów nie stwierdzono czynników ryzyka (u 4 na kłozapinie, u 4 na olanzapinie i u 1 na kwetiapinie).

Cukrzycę najczęściej rozpoznano u chorych w wieku 30–50 lat (84% chorych nie przekroczyło 50 r.ż.). Cukrzyca typu 2 w przeciętnej populacji występuje zwykle w późniejszym wieku.

Porównanie prac epidemiologicznych opublikowanych do 2002 r. wskazuje na występowanie cukrzycy u 12–30% leczonych kłozapiną i u 21–35% leczonych olanzapiną (19).

Badania kontrolowane i analizy danych z literatury sugerują, że ok. 25% nowo rozpoznanym cukrzycom typu 2 nie towarzyszy ani przyrost masy ciała, ani otyłość (34).

Przegląd doniesień kazuistycznych (do końca 2002 r.)

Kłozapina

Od 1994 r. opisano 31 przypadków cukrzycy u osób leczonych kłozapiną. Lek był stosowany w dawce dobowej 100–900 mg. Zwiększenie glikemii stwierdzono najwcześniej po 10 dniach leczenia, najpóźniej po upływie 4 lat. U 13 chorych

obserwowano normalizację glikemii po odstawieniu kłozapiny. Nawrót hiperglikemii u chorych, u których po uzyskaniu normalizacji glikemii ponownie zastosowano kłozapinę w mniejszej dawce sugeruje, że wystąpienie zaburzeń metabolizmu glukozy nie zależy od dawki (66). Otyłość przed rozpoczęciem stosowania kłozapiny istniała u 12 chorych, a u 10 pacjentów masa ciała wzrosła w okresie leczenia. U 4 chorych przed leczeniem i u krewnych pięciorga pacjentów notowano hiperglikemię lub cukrzycę.

Olanzapina

Od 1998 r. opisano 42 przypadki cukrzycy. Lek stosowano w dawce dobowej od 5 do 30 mg. Ujawnienie się cukrzycy obserwowano najwcześniej po 7 dniach, najpóźniej po 29 miesiącach stosowania olanzapiny. Po odstawieniu olanzapiny u 16 chorych wystąpiła normalizacja glikemii, u 12 pacjentów stosowano nadal leki przeciwcukrzycowe. W kilku przypadkach, w których po odstawieniu olanzapiny glikemia powróciła do normy, obserwowano jej ponowny wzrost po kolejnej próbie stosowania leku (26). Dwudziestu sześciu chorych cierpiało przed leczeniem olanzapiną na otyłość. Przyrost masy ciała w czasie leczenia olanzapiną stwierdzono u 25 chorych, u siedmiu waga nie uległa zmianie. U trzech chorych cukrzyca wystąpiła po zmniejszeniu się masy ciała. Wywiad cukrzycowy potwierdzono u 4 chorych, a obciążenie w rodzinie u 17 chorych.

Kwetiapina

Opisano trzech chorych leczonych kwetiapiną z cukrzycą. Lek stosowano w dawce dobowej od 200 do 600 mg. Objawy cukrzycy stwierdzono pomiędzy 4 i 16 tygodniem leczenia. U dwóch chorych po odstawieniu leku hiperglikemia ustąpiła.

Risperidon

Opisano 4 przypadki cukrzycy podczas stosowania risperidonu w dawce dobowej od 2 do 12 mg, pomiędzy 15 i 36 miesiącem leczenia. U jednego pacjenta zmieniono lek przeciwpsychotyczny na kwetiapinę, ale stan chorego wymagał nadal podawania insuliny, u jednego chorego po odstawieniu leku cukrzyca ustąpiła, u dwóch pozostałych utrzymano leczenie risperidonem i przeciwcukrzycowe.

Zyprazydon

Opisano u jednej pacjentki zapalenie trzustki, kwasicę cukrzycową i rabdomyolizę po 2 tygodniach leczenia zyprazydonem. Objawy ustąpiły po odstawieniu leku.

Wyniki badań przeprowadzonych u chorych na schizofrenię leczonych przy użyciu leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPP II)

Henderson i in. (38) przeprowadzili 60 miesięczną obserwację 82 chorych leczonych kłozapiną i stwierdzili rozwiniecie się cukrzycy typu 2 u 30 osób (u 36,6%

chorych). Rozwój cukrzycy korelował ze zmianą stężenia trójglicerydów, ale nie wiązał się ze zmianą masy ciała.

Lund i in. (58) porównywali wystąpienie cukrzycy, nadciśnienia i hiperglikemii u 552 chorych leczonych kłozapiną i u 2461 pacjentów podczas stosowania klasycznych neuroleptyków. Chociaż nie stwierdzili różnicy częstości zaburzeń, to w grupie chorych młodych (w 20–34 r.ż.) istotnie częściej zaburzenia stwierdzono wśród leczonych kłozapiną.

Analizy retrospektywne przypadków cukrzycy pojawiającej się podczas stosowania leków wskazują, że najczęściej rozwija się ona w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia. U ok. ¼ tej grupy chorych cukrzycy nie towarzyszy otyłość, ani zmiana masy ciała. U połowy chorych istniało rodzinne obciążenie cukrzycą. Wykazano też czasowy związek rozwoju cukrzycy wraz z leczeniem oraz częste ustąpienie zaburzeń po zaprzestaniu stosowania leków. Pojawienie się zaburzeń glikemicznych u chorych w młodym wieku, we wczesnym okresie leczenia, zależność częstości tych zaburzeń od okresu stosowania leku, ustępowanie po odstawieniu leku wskazują na ich charakter polekowy (52, 67, 76).

Tabela 4. Zaburzenia metaboliczne związane ze stosowaniem LPP II (za ADA 2004)

Lek	Przyrost masy ciała	Ryzyko cukrzycy	Pogorszenie profilu lipidów
Arypiprazol*	+/-	-	-
Kłozapina	+++	+	+
Kwetiapina	++	S	S
Olanzapina	+++	+	+
Risperidon	++	S	S
Zyprazydon*	+/-	-	-

* leki nowe, mało danych ze stosowania długoterminowego

+ zwiększa

- nie wywiera wpływu

S dane sprzeczne

W żadnym z badań przeprowadzonych w celu ustalenia związku leczenia z cukrzycą (14, 15, 25, 29, 50, 74) nie oceniano oporności na insulinę, ani nie wykonywano testu obciążenia glukozą.

Wyniki większości z badań wskazują, że stosowaniu leków, które powodują większy przyrost masy ciała (np. olanzapiny) towarzyszy większe ryzyko wystąpienia cukrzycy niż podczas leczenia klasycznymi neuroleptykami i risperidonem (17, 23, 55). Niestety wyniki tych badań nie zawierają danych o czynnikach zwiększających ryzyko rozwoju cukrzycy.

Brakuje danych porównawczych, wielu parametrów klinicznych (np. wagi wyjściowej, danych o obciążeniu rodzinnym cukrzycą, uprzednio stosowanego leczenia i jego wpływu na glikemię). Utrudnia to ocenę tych wyników, bowiem na

przykład znaczny przyrost masy ciała przed stosowaniem danego leku mógł wpłynąć na późniejsze wystąpienie cukrzycy. Dane dotyczące stosowania leków przeciwcukrzycowych nie pozwalają na pełną ocenę, ponieważ ok. 33% cukrzyc typu 2 nie jest rozpoznawana (17).

Sernyak i wsp. (74) ocenili 38.632 chorych, u których stosowano leki przeciwpsychotyczne. Odsetek rozpoznanych cukrzyc w badanej grupie był wyższy, niż w przeciętnej populacji, ale równie często cukrzycę stwierdzono u leczonych klasycznymi i atypowymi neuroleptykami. Wykazano podczas stosowania leków atypowych (leczono nimi 58% chorych) o 9% więcej cukrzyc u osób w wieku do 40 roku życia, niż u chorych przyjmujących klasyczne neuroleptyki. Zdaniem autorów badania może to świadczyć, że leki atypowe (zwłaszcza kłozapina, olanzapina i kwetiapina) nie tyle przyczyniają się do powstania cukrzycy, co przyspieszają jej rozwój.

Koro i in. (51) oceniali grupę 19.637 chorych na schizofrenię. Wykazali, że wskaźnik cukrzycy przypadający na każdy tysiąc leczonych przez 3 miesiące wyniósł dla olanzapiny 10, dla risperidonu 5,4, a dla klasycznych neuroleptyków 5,1. Wykazano, że w porównaniu do osób nieleczonych istnieje istotnie większe ryzyko (iloraz szans – odds ratio 5,8) rozwoju cukrzycy u osób leczonych olanzapiną. Także częściej (odds ratio 4,2) cukrzyca towarzyszyła leczeniu olanzapiną, niż klasycznymi neuroleptykami.

Względne ryzyko wystąpienia cukrzycy obliczane w różnych badaniach wskazuje na częstsze występowanie cukrzycy u chorych leczonych, niż w grupie kontrolnej oraz na najsilniejszy wpływ diabetogenny kłozapiny i słabych neuroleptyków (18, 59).

Newcomer i in. (69) badali regulację glukozy u osób bez cukrzycy, ale chorych na schizofrenię i leczonych atypowymi neuroleptykami oraz u osób zdrowych i nie przyjmujących leków. W porównaniu ze zdrowymi oraz z leczonymi klasycznymi neuroleptykami u chorych leczonych olanzapiną lub kłozapiną stwierdzono wyższą glikemię na czczo oraz po obciążeniu glukozą. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy wartościami testów u leczonych risperidonem i klasycznymi neuroleptykami, ale glikemia po obciążeniu glukozą była u tych chorych większa, niż u osób zdrowych i nieleczonych.

Większa niż przy stosowaniu leków klasycznych, oporność na insulinę dotyczyła tylko leczonych olanzapiną i kłozapiną.

Hägg i in. (35) porównali wyniki występowania doustnego obciążenia glukozą u 63 osób leczonych kłozapiną i u 67, które otrzymywały klasyczne neuroleptyki w postaci depot. Nie stwierdzono istotności różnicy częstości hiperglikemii ani cukrzycy (zaburzenia te łącznie obserwowano u 22% (13 osób) leczonych kłozapiną i u 10% (6 osób) leczonych klasycznym neuroleptykiem (u 4 osób leczonych kłopiksolem, u 1 leczonej flufenazyną i u 1 leczonej flupentiksolem).

Newcomer i in. (70) badali oporność na insulinę u 72 chorych przewlekłe leczonych (28 olanzapiną, 21 risperidonem i 22 klasycznymi neuroleptykami) i u 61 osób zdrowych. Wykazali korelację pomiędzy leczeniem, opornością na insulinę i indeksem masy ciała.

Podwyższony poziom insuliny stwierdzono u leczonych haloperidolem (13), flufenazyną z chlorpromazyną (9), kłozapiną (64, 85), olanzapiną (34, 63) i risperidonem (34). Analizy zależności wskazują na znaczniejsze zwiększenie stężenia insuliny podczas stosowania leków atypowych, zwłaszcza kłozapiny i olanzapiny (12, 39).

Henderson i in. (38) porównywali u leczonych olanzapiną (9 chorych), kłozapiną (10 chorych) i risperidonem (6 chorych) wyniki testu obciążenia glukozą i wykazali mniejszą wrażliwość na insulinę u leczonych kłozapiną i olanzapiną.

Beasley i in. (12) stosowali u osób zdrowych przez 2 tygodnie placebo, risperidon (4 mg) lub olanzapinę (10 mg). Nie stwierdzili podwyższenia glikemii na czczo, ale olanzapina i risperidon istotnie zwiększały stężenie insuliny po obciążeniu glukozą. Wskaźnik wrażliwości na insulinę istotnie zmniejszył się u przyjmujących olanzapinę ($p = 0,043$), ale podobną tendencję obserwowano też po risperidonie ($p = 0,15$). Wyniki badania wskazują, że leki te nie upośledzają wydzielania insuliny, ale zmniejszają wrażliwość na insulinę.

Badania transportu glukozy przez błony komórkowe wykazały, że hamuje go stosowanie chlorpromazyny, flufenazyny, kłozapiny i risperidonu. Sulfiryd i haloperidol nie wywierały wpływu na transport glukozy (5).

Z podsumowania przytoczonych badań wynika, że leki przeciwpsychotyczne nie upośledzają sekrecji insuliny. Stosowanie kłozapiny i olanzapiny powoduje zwiększone wydzielanie insuliny w testach czynnościowych (12, 34). Być może niektóre leki hamują transport błonowy glukozy.

Wpływ leków przeciwpsychotycznych na metabolizm lipidów

Przeprowadzono kilka badań w celu oceny wpływu leków atypowych na metabolizm glukozy i lipidów. Ich wyniki wykazały, że zaburzenia metaboliczne wiązały się z większym przyborem masy ciała.

Lindenmayer i in. (54) oceniali glikemię i stężenie cholesterolu u 101 pacjentów, którym losowo zlecono kłozapinę, olanzapinę, haloperidol lub risperidon. Okres leczenia trwał 14 tygodni. Autorzy badania nie uwzględniali masy ciała. Wykazali, że stosowanie kłozapiny, olanzapiny i haloperidolu wiązało się ze zwiększeniem glikemii, a olanzapiny i kłozapiny także ze wzrostem stężenia cholesterolu. U 14 z badanych stwierdzono cukrzycę (glikemia > 125 mg/dL).

L'Italien (57) przeprowadził analizę występowania zaburzeń metabolicznych u 602 pacjentów leczonych przez 26 tygodni. Losowo przydzielono chorym placebo, olanzapinę lub aripiprazol. Wykazali istotne różnice częstości wystąpienia zaburzeń: u 20% leczonych olanzapiną, u 6% leczonych aripiprazolem i u 12% osób, które przyjmowały placebo.

Glick i in. (32) oceniali glikemię na czczo, profil lipidów oraz oporność na insulinę u 269 osób leczonych przez 6 tygodni olanzapiną lub zyprazydonem. Obserwowano istotny przyrost masy ciała, indeksu masy ciała, zwiększenie stężenia insuliny i lipidów na czczo oraz oporności na insulinę u osób leczonych olanzapiną.

Klozapina i niektóre nowe LPP II powodują zmianę stężenia trójglicerydów. W badaniu 054 Pfizera udokumentowano istotną zmianę stężenia trójglicerydów po 3 tygodniach stosowania:

istotny wzrost po leczeniu olanzapiną (+31%) i kwetiapiną (+18%),
spadek po leczeniu zyprazydonem (-28%) i haloperidolem (-18%).

U chorych leczonych risperidonem stwierdzono nieznaczny spadek stężenia (-6%).

W okresie 14 tygodni leczenia odnotowano istotne zwiększenie stężenia cholesterolu u leczonych klozapiną (14,7 mg/dL) i olanzapiną (20,1 mg/dL). W grupie leczonych klozapiną wzrost stężenia cholesterolu równocześnie wiązał się z przyrostem masy ciała (54).

Podobne wyniki dotyczyły zmian stężenia cholesterolu (wzrost po olanzapinie i tiorydazynie oraz spadek po haloperidolu, kwetiapinie i zyprazydonie) (30, 77, 79).

Casey i in. (16) w 4 tygodniowym badaniu prospektywnym oceniali stężenie całkowitego cholesterolu u osób leczonych olanzapiną i risperidonem. Stwierdzono wzrost stężenia u leczonych olanzapiną o 26 mg/dL i o 13 mg/dL u leczonych risperidonem.

Meyer (65) oceniał stężenie lipidów po roku stosowania risperidonu i olanzapiny. Wykazał istotny wzrost trójglicerydów (o 104,8 mg/dL) u leczonych olanzapiną i znacznie mniejszy (o 31,7 mg/dL) po risperidonie. Także stężenie cholesterolu u leczonych olanzapiną wzrosło znacznie bardziej, (o 30,7 mg/dL), niż po risperidonie (wzrost stężenia o 7,2 mg/dL).

Wśród 18.000 osób, u których badano lipidogram Koro i in. (51) stwierdzili blisko pięciokrotnie większe ryzyko hiperlipidemii u leczonych olanzapiną w porównaniu do osób nieleczonych, było ono trzykrotnie większe niż u osób przyjmujących klasyczne neuroleptyki.

Stosowanie risperidonu nie powodowało zwiększenia lipidemii.

Podczas stosowania fenotiazyn obserwowano wzrost stężenia trójglicerydów i słabiej wyrażone podwyższenie stężenia LDL cholesterolu i niski poziom HDL cholesterolu. Słaby wpływ na lipidy wywierały butyrofenony (9).

Glick i in. (32) w trwającym 6 tygodni prospektywnym badaniu, w którym losowo stosowano olanzapinę i zyprazydon wykazali wzrost stężenia cholesterolu (całkowitego i LDL) i trójglicerydów po olanzapinie, podczas gdy zyprazydon nie wpływał na ich stężenie.

Dotychczas wykonane badania wskazują na istotny wpływ olanzapiny i klozapiny na metabolizm lipidów (wzrost stężenia całkowitego, LDL cholesterolu i trójglicerydów). Inne leki LPP II: risperidon i kwetiapina wywierają znacznie mniejszy wpływ na metabolizm lipidów, natomiast arypiprazol i zyprazydon nie wpływają na profil lipidów (7, 36, 58).

Zalecenia postępowania terapeutycznego

Należy zachować szczególną czujność u chorych z rodzinnym obciążeniem schorzeniami naczyniowymi i metabolicznymi, jeśli u pacjenta istnieją czynniki

usposabiające do rozwoju cukrzycy, takie jak: otyłość, nieprawidłowy profil lipidowy, nadciśnienie, hiperglikemia.

Należy zachęcać pacjenta do prowadzenia zdrowego stylu życia, bowiem wielu chorych odżywia się nieprawidłowo, pali papierosy, są mało aktywni fizycznie i narażeni na ciągły stres.

U chorych z dużym ryzykiem cukrzycy i zaburzeń metabolicznych należy stosować leki przeciwpyschotyczne, które nie nasilają zaburzeń przemiany. Należy u nich częściej, niż zwykle badać glikemię i lipidogram.

Tabela 5. Zasady monitorowania leczenia przy użyciu LPP II

	Przed leczeniem	4 tyg.	8 tyg.	12 tyg.	co kwartał	co rok	co 5 lat
Wywiad	x					x	
Masa ciała (BMI)	x	x	x	x	x		
Obwód pasa	x					x	
Ciśnienie tętnicze	x			x		x	
Glikemia na czczo	x			x		x	
Profil lipidów	x			x			x

U wszystkich chorych przewlekle leczonych neuroleptykami badania te należy przeprowadzać co najmniej raz w ciągu roku. U chorych z ryzykiem cukrzycy należy systematycznie mierzyć ciśnienie tętnicze, obwód pasa, masę ciała.

Wystąpienie w toku leczenia przyrostu masy ciała o $\geq 5\%$, hiperglikemii, hiperlipidemii, cukrzycy są wskazaniem do zmiany leku (1). Nie dotyczy to jednak kłozapiny stosowanej w schizofrenii lekoopornej. U tych chorych niezbędne jest jednak monitorowanie leczenia, a często równocześnie stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych, lub/i insuliny.

Należy także chorego i jego rodzinę uprzedzić o ryzyku wystąpienia kwasicy metabolicznej.

Chory powinien znać objawy, które mogą wskazywać na wystąpienie kwasicy (nudności, bóle brzucha, częstomocz, polidypsja, spowolnienie).

Tabela 6. Objawy kliniczne kwasicy metabolicznej

Nagłe wystąpienie
● poliurii, polidypsji
● spadku masy ciała
● nudności, wymiotów
● odwodnienia
● tachypnoe
● zaburzeń świadomości

Kwasica jest ostrym, zagrażającym życiu powikłaniem cukrzycy. Dawniej sądzono, że częściej występuje w cukrzycy typu 1, ale Balasubramanyam i in. (16)

wykazali, że blisko 40% kwasic wiąże się z cukrzycą typu 2. Typ cukrzycy opisany jako *flatbush diabetes* jest wiązany z przejściową niewydolnością komórek beta trzustki. Casey i in. (17) uważa, że taki typ kwasicy występuje podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych u chorych na schizofrenię, u których nie doszło do przyrostu masy ciała.

Leczenie chorych z zaburzeniami metabolizmu glukozy

U wszystkich chorych z zaburzeniami glikemii leczenie należy rozpoczynać od edukacji i stymulacji do prowadzenia zdrowego stylu życia, wprowadzenia diety i intensyfikacji aktywności fizycznej. Dopiero nieskuteczność tych oddziaływań i utrzymywanie się hiperglikemii jest wskazaniem do farmakoterapii.

U 1/3 osób z nietolerancją glukozy (IGT) rozwija się cukrzyca, a u 1/3 pozostaje w stanie niezmienionym – upośledzonej tolerancji. W tym stanie pojawiają się wczesne zmiany miażdżycowe, istnieje duże ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i proponuje się w związku z tym, jak najwcześniejszą interwencję.

Leczenie cukrzycy

Podstawowym celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie normoglikemii, bowiem najważniejsze uszkodzenia czynnościowe i strukturalne w cukrzycy typu 2 wywołuje hiperglikemia. Glukoza wpływa toksycznie na:

- stan czynnościowy komórek beta
- nasilenie glikacji białek
- biologię naczyń (płytek, śródbłonna, monocytów, miocytów ściany naczyniowej) powodując angiopatię naczyniową.

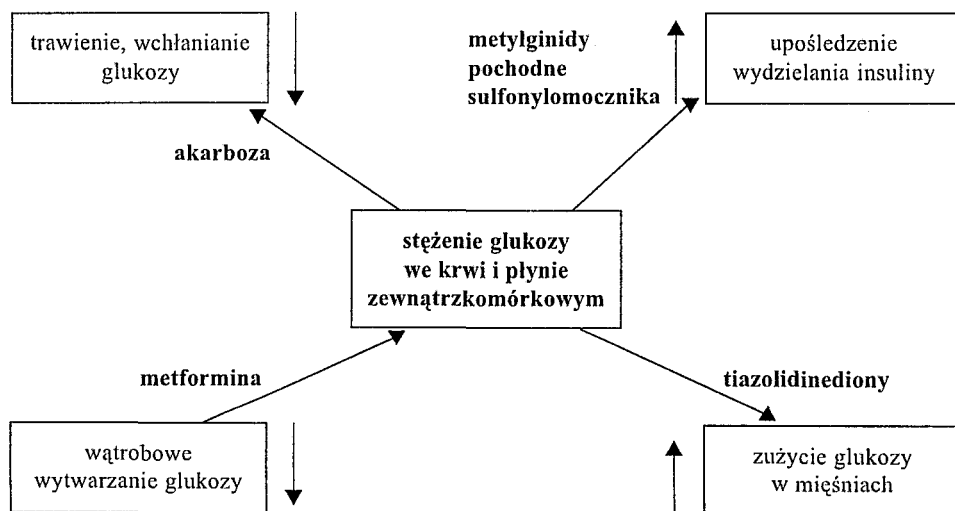
Próg toksycznego wpływu glukozy jest niski, i wynosi na czczo ok. 5,5–6,1 mmol/L (100–110 mg/dL). W wyborze metody leczenia istotne jest rozpoznanie patogenetyczne i objawowe, tj. ustalenie czy istnieje niedobór insuliny, insulinooporność, zespół limetaboliczny (z równoczesną otyłością trzewną, dyslipidemią, nadciśnieniem tętniczym), chorobą niedokrwienną serca, mózgu lub kończyn dolnych.

Nieprawidłowa glikemia na czczo, upośledzenie tolerancji glukozy a także cukrzyca z glikemią na czczo w granicach 7–11,1 mmol/L (126–200 mg/dL) jest wskazaniem do leczenia niefarmakologicznego. Obejmuje ono zmianę stylu życia, stosowanie diety, zwiększenie aktywności fizycznej. Po 2 tygodniach należy ponownie ocenić glikemię na czczo, HbA_{1c}, masę ciała. W przypadku uzyskania glikemii na czczo poniżej 11,1 mmol/L (200 mg/dL) i tendencji do redukcji masy ciała należy kontynuować leczenie pozafarmakologiczne.

W przypadku utrzymywania się podwyższonego stężenia glukozy podejmuje się leczenie farmakologiczne. Mechanizmy działania doustnych leków hipoglikemizujących przedstawia rycina 4, a charakterystykę działania tabela 7.

Tabela 7. Leki hipoglikemizujące

	Preparaty, dawka dobową w mg	Działanie
Pochodne sulfonilomocznika II i III generacji		
Glibenklamid	Euclamin 5–20	↑ sekrecji insuliny
Gliklazyd	Diaprel 80–320	redukcja HbA _{1c} o 1,5–2%
Glipizid	Glibeneze 5–20	↑ insulinemii
Glikwidon	Glurenom 45–90	↑ masy ciała
Glinepirid	Amaryl 1–8	ryzyko hipoglikemii
Pochodne metiglinidu		
Repaglinide	Prandin 1–16 NovoNorm 1–16	↑ sekrecji insuliny
Nateglinide	Starlix 240–360	
Biguanidy		
Metformin	Metformin 1000–1700 Metformax Siofor	lek I rzutu u osób otyłych ↓ insulinoporności poprawa profilu lipidowego ryzyko kwasicy mleczanowej
Tiozolidinediony		
Rosiglitazon	Avandia 2–12	↓ insulinoporności
Pioglitazon	Actos 15–45	↓ tkanki tłuszczowej
Leki hamujące trawienie cukrów		
Akarboza	Glucobay 100–300	inhibitor α -glukozydaz ↓ trójglicerydów



Rycina 4. Mechanizmy działania doustnych leków hipoglikemizujących

Doustne leki hipoglikemizujące

W leczeniu cukrzycy typu 2 stosuje się leki z czterech grup o różnej charakterystyce chemicznej i czynnościowej.

Są to:

- I. Leki beta-cytotropowe – blokujące kanał potasowy ATP – zależny od komórek B wysp trzustkowych, pobudzające wydzielanie insuliny:
 1. Pochodne sulfonilomocznika, tworzące dużą grupę leków o różnych właściwościach farmakokinetycznych i dodatkowych.
 2. Pochodne kwasu karbamoylobenzoesowego (glinidy) – leki o szybkim działaniu i krótkim okresie półtrwania, obniżające głównie hiperglikemię poposiłkową.
- II. Leki zwiększające wrażliwość komórek obwodowych (mięśni, wątroby, tkanek tłuszczowej i innych) na insulinę lub inaczej leki zmniejszające insulinoporność:
 1. Biguanidy – substancje wiążące się z błonami mitochondrialnymi i regulujące w ten sposób wiele procesów – nasilające glikozę beztlenową i zwiększające wrażliwość na insulinę, hamujące wątrobowe wytwarzanie glukozy i wpływające na inne procesy:
 - a) Główny lek z grupy biguanidów to metformina (Metformax)
 2. Tiazolidinediony – substancje modyfikujące wpływ jądrowych receptorów (czynniki) transkrypcyjnych PPAR-gamma (*proliferative peroxisome activated receptors-gamma*), zwiększających wrażliwość komórek na insulinę i normalizujących wiele parametrów metabolizmu.
- III. Leki hamujące trawienie skrobi i oligosacharydów w przewodzie pokarmowym: akarboza.

W przypadku glikemii $> 11,1$ mmol/L ale do $13,9$ mmol/L (250 mg/dL), u osób z BMI w granicach $26-30$, podaje się leki doustne pobudzające komórki B:

 pochodne sulfonilomocznika

 pochodne metyglinidu

przy BMI > 30 podaje się

 pochodne biguanidu

 lub akarbozę

przy BMI < 26 insulinę

 lub insulinę z lekami pobudzającymi komórki B

u osób z glikemią na czczo $\geq 13,9$ mmol/L (250 mg/dL) oraz z objawami cukrzycy od razu podaje się insulinę.

U osób z cukrzycą i nadwagą dominuje insulinoporność, stąd bardziej celowe jest stosowanie biguanidów, blokerów α -glukozydazy, tiazolidinedionów.

U osób szczupłych bardziej celowe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika.

U osób prowadzących nieregularny tryb życia, ze znaczną hiperglikemią poposiłkową leczenie można rozpocząć od glinidów (niesulfonilomocznikowych leków wzmagających wydzielanie insuliny).

U osób z nadwagą lub wagą prawidłową z niezbyt zaawansowaną hiperglikemią poposiłkową leczenie można zacząć od akarbozy.

U osób z hiperglikemią poposiłkową stosuje się leki najsilniej na nią wpływające, jak acarbozę, glinidy lub analog insuliny.

Jeśli stosuje się metforminę, to przy niedostatecznej skuteczności można dołączyć tiazolidinediony, rzadziej zaleca się dołączenie pochodnych sulfomylomocznika. Przy braku skuteczności dwóch leków dołącza się trzeci lub insulinę, albo zmienia leki doustne na insulinoterapię.

Z upośledzenia komórki β wynika nieskuteczność leków doustnych. Dochodzi do niej częściej u osób z nadwagą i dłuższym czasem trwania cukrzycy. Chorzy ci wymagają tzw. progresywnego leczenia cukrzycy typu 2, obejmującego (po wyczerpaniu możliwości leczenia preparatami doustnymi) insulinoterapię. W okresie nieskuteczności leków doustnych, a jeszcze istniejących rezerw komórki β modelem przejściowym może być dodanie do leków doustnych jednego wstrzyknięcia insuliny długo działającej.

Leczenie insuliną w cukrzycy typu 2 uzupełnia względny niedobór insuliny. Powinno naśladować fizjologiczny dobowy profil zmian wydzielania insuliny przez komórki β wysp trzustkowych. Jest to częściowo możliwe poprzez wielokrotne wstrzyknięcia insuliny krótko- i szybko działających przed posiłkami i długo działającej przed snem. Jednak wszystkie insuliny szybko działające działają wolniej i dłużej od insuliny endogennej uwalnianej po posiłku.

Preparaty o pośrednim i długotrwałym działaniu ze względu na zmienność wchłaniania nie zapewniają stabilnego, podstawowego stężenia insuliny i mogą powodować duże wahania glikemii (hipoglikemię w nocy, hiperglikemię rano). Insuliny humalogowe (Humalog, Novo-Rapid, B28 Aspart) działają szybciej (po 5–15 min. od wstrzyknięcia) i krócej (do 3–4 godz.). Ok. 30–50% chorych z cukrzycą typu 2 wymaga po kilku latach terapii preparatami doustnymi leczenia insuliną. W okresie nieskuteczności leków doustnych można przejściowo dodać do leków jedno wstrzyknięcie insuliny długo działającej w dawce wieczornej. Pozwala to choremu powoli przyzwyczaić się do insulinoterapii. Niekiedy do insuliny dodaje się leki doustne, metforminę, akarbozę, rzadziej pochodne sulfonilomocznika, co uwrażliwia tkanki na insulinę i pozwala na zmniejszenie dawki insuliny. Leczenie insuliną jest także uzasadnione u osób w wieku powyżej 60 r.ż. i u osób z chorobą niedokrwienną serca. U osób młodszych stosuje się tzw. intensywną insulinoterapię prowadzoną metodą wielokrotnych wstrzyknięć lub ciągłej podskórnej infuzji przy użyciu pompy.

Leczenie dyslipidemii

Stężenie cholesterolu w LDL jest niezależnym, ciągłym czynnikiem powstania choroby niedokrwiennej serca u osób z cukrzycą (41). Niezależnym czynnikiem ryzyka jest także zmniejszenie stężenia cholesterolu w HDL oraz zwiększenie stężenia trójglicerydów (45). U osób z cukrzycą ateroszenie wpływają też jakościowe zmiany w składzie cząstek LDL, powodujące zmniejszenie ich średnicy i większą gęstość, co ułatwia ich penetrację do ściany tętnic. Zespół cholesterolemii

Tabela 8. Ocena gospodarki lipidowej (mg/dL)

Cholesterol LDL (niskocząsteczkowy)	
<100	norma
100–129	nieco ponad normę
130–159	podwyższony
160–189	wysoki
≥190	bardzo wysoki
Całkowity cholesterol	
<200	prawidłowy
200–239	podwyższony
≥240	wysoki
Cholesterol HDL (wysokocząsteczkowy)	
<40	niski
≥60	wysoki

LDL, obniżenie cholesterolu HDL oraz hipertrójglicydemii pojawia się u ok. 60–80% osób z cukrzycą typu 2.

Agresywne leczenie zmniejszające stężenie cholesterolu całkowitego, LDL i trójglicerydów oraz zwiększające stężenie cholesterolu HDL, a także zmniejszające frakcję b (małych i gęstych LDL) zmniejsza liczbę epizodów niedokrwienych, zawałów serca oraz śmiertelność u osób z niedokrwinną chorobą serca (80).

Leczenie dyslipidemii rozpoczyna się od ingerencji niefarmakologicznej, obejmującej:

- normalizację masy ciała
- zastosowanie wysiłku fizycznego
- zakaz picia alkoholu
- dietę hipolipemizującą.

Dieta cukrzycowa hipolipemizująca powinna zawierać mniej aniżeli 25–30% dobowego pokrycia energii z tłuszczów, w tym nie więcej niż 7% tłuszczów nasyconych, 7% kwasów tłuszczowych nienasyconych, 10–15% kwasów jednonasyconych ze zmniejszeniem wartości energetycznej spożywanych pokarmów o 300–400 kcal/dobę. Cholesterol w diecie nie powinien przekraczać 300 mg/dobę. Dieta powinna zawierać ok. 35 g/dobę błonnika, 50–55% energii węglowodanów (głównie złożonych), 15–20% energii z białek.

Decyzję o wprowadzeniu leków podejmuje się po 3–6 miesiącach nieskutecznego leczenia pozafarmakologicznego. Wskazaniem do leczenia jest poziom LDL cholesterolu ponad 3,35 mmol/L (130 mg %), a celem – uzyskanie spadku poziomu poniżej 2,60 mmol/L (100 mg %).

Wskazania do leczenia farmakologicznego:

- u chorych z cholesterolem w LDL poniżej 100 mg/d (<2,6 mmol/L) wystarcza leczenie dietetyczne

- Przy cholesterolu w LDL 100–130 mg/dL (2,6–3,0 mmol/L) lekami pierwszego wyboru są statyny
- Przy cholesterolu w HDL poniżej 35 mg/dL (<0,90 mmol/L) należy bezwzględnie normalizować BMI, stosować leki zmniejszające insulinooporność, statyny, pochodne kwasu fibrynowego, żywice, probukol
- Przy stężeniu trójglicerydów niższym niż 150 mg/dL (>1,7 mmol/L) wystarcza leczenie dietetyczne
- Przy stężeniu trójglicerydów 150–300 mg/dL (>1,7 mmol/L i <4,56 mmol/L) stosuje się statyny i niacynę, oleje rybne
- Przy stężeniu przekraczającym 300 mg/dL (>4,56 mmol/L) statyny, pochodne kwasu fibrynowego, niacynę w większych dawkach, kuracje skojarzone.

W hiperlipidemii mieszanej (cholesterol >5,2 mmol/L – 200 mg %, trójglicerydy powyżej 2,3 mmol/L – 200 mg %) stosuje się pochodne kwasu fibrynowego, statyny, kwas nikotynowy, żywice absorbujące kwasy żółciowe (cholestyramina, kolestipol) (81).

Tabela 9. Zmiany w stężeniach lipoprotein w wyniku stosowania różnych grup leków hipolipemizujących (wg American Diabetes Association 2001)

Rodzaj leków hipolipemizujących	Wpływ na lipoproteiny		Wpływ na trójglicerydy
	LDL	HDL	
Leki pierwszego wyboru:			
● obniżające stężenie LDL inhibitory HMG CoA (statyny)	↓↓	↓↔	↓↔
● obniżające stężenie trójglicerydów pochodne kwasu fibrynowego	↔↓	↑	↓↓
Leki drugiego wyboru:			
● obniżające stężenie LDL, żywice wiążące kwasy żółciowe	↓	↔	↑
● obniżający stężenie LDL i trójglicerydów, kwas nikotynowy	↓	↑↑	↓↓

Tabela 10. Algorytm leczenia hipertrójglicerydemii u chorych na cukrzycę (wg A. Czech. i J. Tatoń, 2003)

1. Normalizacja masy ciała
2. Bardzo dobre wyrównanie cukrzycy
3. Usunięcie innych przyczyn hipertriglicerydemii, np. zaprzestanie picia alkoholu lub stosowania leków (tiazidy, leki β-adrenolityczne)
4. Dieta hipolipemiczna
5. Zastosowanie pochodnych kwasu fibrynowego (gemfibrosil, fenofibrat)
6. Statyny nowej generacji w dużych dawkach u osób, które mają równocześnie wysokie stężenie cholesterolu frakcji LDL

Stosowanie leków przeciwzakrzepowych

Zaburzenia metaboliczne są skojarzone z tendencją do tworzenia zakrzepów. Wynika to z pobudzenia procesów krzepnięcia i upośledzenia fibrynolizy (zwiększenie aktywności czynników krzepnięcia II, VII, VIII, IX, PAI-1, niedobór hamujących krzepnięcie białek C i S). U wszystkich chorych na cukrzycę z niedokrwinną chorobą serca zaleca się stosowanie kwasu acetylosalicylowego (80).

U osób z cukrzycą dobową dawkę kwasu acetylosalicylowego powinna wynosić 300 mg (u osób bez cukrzycy 100 mg).

We wtórnej prewencji zawału serca u osób z cukrzycą można także stosować leki blokujące receptory ADP płytek, takie jak tyklopidyna (Aclostin, Ifapidin) i klopidoogrel (Iscover), ale mogą one powodować małopłytkową skazę krwotoczną.

Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę

Do normalizacji ciśnienia tętniczego u osób z cukrzycą stosuje się 4 grupy leków:

- blokery konwertazy angiotenzyny (lisinopril, perindopril, kaptopril, ramipril) i receptora angiotenzyny (losartan, irbesartan, valsartan)
- blokery receptorów β
- blokery wolnego kanału wapniowego
- diuretyki.

Stosowanie blokerów receptorów alfa powoduje zwiększenie ryzyka powikłań niedokrwiennej choroby serca.

Wpływ leków hipotensyjnych na metabolizm lipidów przedstawia tabela 11.

Tabela 11. Efekty metaboliczne leków hipotensyjnych

Grupa leków	Insulino-wrażliwość	Glukoza na czczo	HDL-cholesterol	LDL-cholesterol	Trójglicerydy
Diuretyki	↓	↑	↔	↑	↑
β -blokery	↓	↑	↑	↔	↑
$\alpha 1$ -blokery	↑	↓	↔↑	↔↓	↔↓
Ca^{++} -blokery	↔	↔	↔	↔	↔
Inhibitory ACE	↑	↔↓	↔	↔	↔

U osób z chorobą niedokrwinną i cukrzycą szerokie zastosowanie znajdują inhibitory enzymu konwertującego angiotenzynę. Nie zwiększają one oporności na insulinę i nie działają hiperglikemizująco. Jeśli występują działania niepożądane (np. kaszel) wówczas należy stosować blokery receptora angiotenzyny. W czasie ich stosowania należy monitorować funkcję nerek (kreatynina).

Blokery wolnego kanału wapniowego są obojętne metabolicznie, nie nasilają zaburzeń lipidowych, ani nie pogarszają tolerancji glukozy. U chorych z nefropatią cukrzycową zmniejszają mikroalbuminurię i zwalniają szybkość spadku filtracji kłębkowej. Wykazują korzystny wpływ na krążenie obwodowe, wieńcowe i na zaburzenia rytmu serca. Te korzystne działania nie dotyczą szybko działających preparatów nifedypiny, których nie należy stosować u chorych na cukrzycę. Stosuje się: długo działające preparaty nifedypiny ($2 \times$ dz. 10–20 mg/24 h), amlodypinę ($2 \times$ dz. 5–10 mg/24 h), felodypinę ($1 \times$ dz. 5–10 mg) werapamil, diltiazem.

Diuretyki

Tiazydy mogą nasilić insulinooporność, a także przyczynić się do podwyższenia cholesterolu w LDL.

Leki diuretyczne stosuje się u chorych na cukrzycę w późniejszych stadiach nadciśnienia, przy obecności retencji wody i sodu. Stosuje się je zwykle w małych dawkach. Lekiem pierwszego rzutu jest indapamid, który nie działa diabetogennie i nie nasila zaburzeń metabolizmu glukozy.

Leki β -adrenergiczne stosuje się u chorych na cukrzycę i w nadciśnieniu, któremu towarzyszy upośledzenie funkcji lewej komory, w prewencji wtórnej po zawale serca, przy skłonności do zaburzeń rytmu. Leki nieselektywne (propranolol, pindolol, nadolol, oksprenolol, timolol) blokując receptory β_2 mogą zwiększać częstość i nasilenie hipoglikemii poinsulinowej oraz tkankową insulinooporność, zmniejszać glukoneogenezę, wpływać na zmniejszenie cholesterolu w HDL i zwiększać stężenie trójglicerydów. Takich niekorzystnych działań nie wywierają kardioselektywne blokery receptorów β_1 (metoprolol, atenolol, bisoprolol, acebutolol, nebivolol). Toteż mogą być bezpiecznie stosowane u chorych na cukrzycę.

Piśmiennictwo

1. ADA, APA, AACE: Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J. Clin. Psychiatry*, 2004, 65, 2, 267–272.
2. Allison D.B., Fontaine K.R., Heo M., Mentore J.L., Cappelleri J.C., Chandler L.P., Weiden P.J., Cheskin L.J.: The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 1999, 60, 215–220.
3. Allison D.B., Casey D.E.: Antipsychotic induced weight gain: a review of the literature. *J. Clin. Psychiatry*, 2001, 62, (suppl. 7), 22–31.
4. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 2001, 24 (suppl. 1) S58–S61.
5. Ardizzone T.D., Bradley R.J., Freeman A.M., Dwyer D.S.: Inhibition of glucose transport in PC12 cells by the atypical antipsychotic drugs risperidone and clozapine, and structural analogs of clozapine. *Brain Res.* 2001, 923, 82–90.
6. Balasubramanyam A., Zern J.W., Hyman D.J. i in.: New profiles of diabetic ketoacidosis: type 1 vs type 2 diabetes and the effect of ethnicity. *Arch. Intern. Med.* 1999, 159, 2317–2322.
7. Baptista T., Kin N.M.K.N.Y., Beaulieu S., de Baptista E.A.: Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry*, 2002, 35, 205–219.

8. Baptista T.: Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr. Scand.* 1999, 100, 3–16.
9. Baptista T., Lacruz A., Angeles F., Silvera R., Mendoza M.T., Mendoza S., Hernandez L.: Endocrine and metabolic profile in the obesity associated to typical antipsychotic drug-administration. *Pharmacopsychiatry.* 2001, 34, 223–231.
10. Baptista T., Alvares L., Cubillan-Bollero E., de Mendoza S., Hernandez L.: Metformin in the obesity associated to antipsychotic drug administration: a pilot study. *J. Clin. Psychiatry.* 2001, 62, 653–655.
11. Baruch R., Poluin M., Thakar A., Karagianis J.: Amantadine induced weight loss in patients treated with olanzapine. *Schiz. Res.* 2002, S3, 1–269.
12. Beasley C.M., Sowell M.O., Mukhopadhyay N., Cavazzoni P., Shankar S., Steinberg H.O., Breier A., Danahberg J.: Assessment of insulin secretory responses using the hyperglycemic clamp in normal subjects treated with olanzapine, risperidone or placebo. 40th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. December 21, 2001.
13. Brambilla F., Guastalla A., Guerrini A., Riggi F., Rovere C., Zanoboni A., Zanoboni-Muciaccia W.: Glucose-insulin metabolism in chronic schizophrenia. *Dis. Nerv. Sys.* 1976, 37, 8–103.
14. Buse J.B., Cavazzoni P., Hornbuckle K., Hutchins D., Breier A., Javanovic L.: A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *J. Clin. Epidemiol.* 2003, 56, 164–170.
15. Caro J.J., Ward A., Levinton C. i in.: The risk of diabetes during olanzapine use compared with risperidone use: a retrospective database analysis. *J. Clin. Psychiatry.* 2002, 63, 1135–1139.
16. Casey D.E., Daniel D.G., Wassef A.A. i in.: Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2003, 28, 182–192.
17. Casey D.E., Haupt D.W., Newcomer J.W., Henderson D.C., Sernyak M.J., Davidson M., Lindenmayer J.P., Manoukian S.V. i in.: Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 2004, 65 (suppl. 7), 4–18.
18. Cavazzoni P., Baker R.W., Kwong K., Hornbuckle K., Hutchins D., Javanovic L., Kotsanos J., Breier A., Buse J.: A pharmacoepidemiological study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the US. Presented at the 41th annual meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit, May 28–31. 2001; Phoenix, Ariz.
19. Cohen D.: Atypical antipsychotics and new onset diabetes mellitus. An overview of the literature. *Pharmacopsychiatry* 2004, 37, 1–11.
20. Correa N., Opler L.A., Kay S.R., Birmaher B.: Amantadine in the treatment of neuroendocrine side effects of neuroleptics. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1987, 7, 91–95.
21. Cottingham E.M.: Metformin leads to weight loss in adolescents who gained weight on psychotropic drugs. *Am. Psychiat. Assoc.* 2000 Chicago, IL.
22. Czech A., Tatoń J.: Standardy rozpoznawania i leczenia cukrzycy. PZWL, Warszawa 2003.
23. Dunlop B.W., Sternberg M., Phillips L.S., Andersen J., Duncan E.: Disturbed glucose metabolism among patients taking olanzapine and atypical antipsychotics. *MentalFitness.* 2004, 3, 54–65.
24. Dwyer D.S., Pinkofsky H.B., Liu Y., Bradley R.J.: Antipsychotic drugs affect glucose uptake and the expression of glucose transporters in PC12 cells. *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry* 1999, 23, 69–80.
25. Feldman P.D., Hay L.K., Deberdt W. i in.: Retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in a geriatric population in the United States. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2004, 5, 38–46.
26. Fertig M.K., Brooks V.G., Shelton P.S., English C.W.: Hyperglycemia associated with olanzapine. *J. Clin. Psychiatry* 1998, 59, 687–689.
27. Floris M., Lejeune J., Debert W.: Effect of amantadine on weight gain during olanzapine treatment. *Eur. Neuropsychopharmacol* 2001, 11, 181–182.

28. Fontaine K.R., Heo M., Harrigan E.P. i in.: Estimating the consequences of antipsychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res.* 2001, 101, 277–288.
29. Fuller M.A., Shermock K.M., Secic M. i in.: Comparative study of the development of diabetes mellitus in patients taking risperidone and olanzapine. *Pharmacotherapy.* 2003, 23, 1037–1043.
30. Gianfrancesco F.D., Grogg A.L., Mahmoud R.A., Wang R., Nasrallah H.A.: Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J. Clin. Psychiatry* 2002, 63, 10, 920–930.
31. Gianfrancesco F., White R., Wang R.H., Nasrallah H.A.: Antipsychotic-induced type 2 diabetes: evidence from a large health plan database. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003, 23, 328–335.
32. Glick I.D., Fryburg D., O'Sullivan R.L. i in.: Ziprasidone's benefits versus olanzapine on weight gain and insulin resistance. Presented at the 154th annual meeting of the American Psychiatric Association; May 5–10, 2001, New Orleans, La.
33. Hanley A.J., Williams K., Stern M.P. i in.: Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care.* 2002, 25, 1177–1184.
34. Haupt D.W., Newcomer J.W.: Hyperglycemia and antipsychotic medications. *J. Clin. Psychiatry.* 2001, 62 (suppl. 27), 15–26.
35. Hägg S., Joelsson L., Mjörndal T., Spigset O., Oja G., Dahlqvist R.: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *J. Clin. Psychiatry* 1998, 59, 6, 294–299.
36. Heiskanen T., Niskanen L., Lyytikäinen R. i in.: Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 2003, 64, 575–579.
37. Henderson D.C., Cagliero E., Gray C., Nasrallah R.A., Hayden D.L., Schoenfeld D.A., Goff D.C.: Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am. J. Psychiatry* 2000, 157, 975–981.
38. Henderson D.C., Cagliero E., Borba C.P. i in.: Atypical antipsychotic agents and glucose metabolism: Bergman's MINMOD analysis. Presented at the 40th annual meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit; May 30–June 2, 2000; Boca Raton, Fla.
39. Henderson D.C.: Clozapine: diabetes mellitus, weight gain and lipid abnormalities. *J. Clin. Psychiatry* 2001, 62, suppl. 23, 39–44.
40. Henderson D.C.: Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: how strong is the evidence? *CNS Drugs* 2002, 16, 77–89.
41. Hertvel C., Gerstem M.D., Malmberg K., Capes S., Yusuf S.: Cardiovascular Diseases. W: Hamilton (red.) Evidence – Based Diabetes Care. London, Decker Inc. 2001, 488.
42. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. i in.: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001, 24, 683–689.
43. Jeste D.V., Gladsjo J.A., Lindamer L.A., Lacro J.P.: Medical comorbidity in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1996, 22, 413–430.
44. Jones B., Rasson B.E., Walker D.J., Crawford A.M.K., Kinon B.J.: Weight change and atypical antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry.* 2001, 62 (suppl. 2), 41–44.
45. Kinalska J.: Problemy kardiologiczne w cukrzycy. Alfa-Medica press. Bielsko-Biała 2001.
46. Kinon B.J., Basson B.R., Gilmore J.A., Tollefson G.D.: Long-Term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry.* 2001, 62, 92–100.
47. Kissebah A.H., Krakower G.R.: Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev.* 1994, 74, 761–811.
48. Koblik T.: Leczenie cukrzycy typu 2. *Przewodnik Lekarza*, 2003, 3, 8–15.
49. Koller E.A., Doraiswamy P.M.: Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2002, 22 (7), 841–852.
50. Koro C.E., Fedder D.O., L'Italien G.J. i in.: Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002, 325, 243–247.

51. Koro C.E., Fedder D.O., L'Italien G.J. i in.: An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002, 59, 1021–1026.
52. Liebbezeit K.A., Markowitz J.S., Caley C.F.: New onset diabetes and atypical antipsychotics. *European Neuropsychopharmacology* 2001, 11, 25–32.
53. Lillioja S., Mott D.M., Spraul M., Ferraro R., Foley J.E., Ravussin E., Knowler W.C., Bennett P.H., Bogardus C.: Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N.Engl. J. Med.* 1993, 329, 1988–1992.
54. Lindenmayer J.P., Czobor P., Volavka J., Citrome L., Sheitman B., McEvoy J.P., Cooper T.B., Chakos M., Lieberman J.A.: Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am. J. Psychiatry*, 2003, 160, 290–296.
55. Lindenmayer J.P., Smith R.C., Singh A.: Hyperglycemia in patients with schizophrenia who are treated with olanzapine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001, vol. 21, 3, 351–353.
56. Litterell K.H., Petty R.G., Peabody C.D., Hilligoss N.M., Johnson C.G.: Treatment of pre-existing diabetes with olanzapine. *J. Clin. Psychiatry*. 2001, 62, 9, 733–734.
57. L'Italien G.: Pharmacoeconomic impact of antipsychotic-induced metabolic events. *Preventative Medicine in Managed Care*. 2003, 3, S38–S42.
58. Lund B.C., Perry P.J., Brooks J.M., Arndt S.: Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension: a claims-based approach. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2001, 58, 1172–1176.
59. Mahmoud R., Gianfrancesco F., Grogg A.M., Nasrallah A.H.: Differential effects of antipsychotics on type II diabetes: findings from a large health plan database. Presented at the 39th annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. Dec 10–14, 2000 San Juan Puerto Rico.
60. Martin A., Landau J., Leebens P., Ulizio K., Cicchetti D., Scahill L., Leckman J.F.: Risperidone-associated weight gain in children and adolescents: a retrospective chart review. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol* 2000, 10, 259–268.
61. McIntyre R.S., McCann S.M., Kennedy S.H.: Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus and lipid abnormalities. *Can. J. Psychiatry*. 2001, 46, 273–281.
62. Melkersson K.I., Hulting A.L., Brismar K.E.: Different influences of classical antipsychotics and clozapine on glucose-insulin homeostasis in patients with schizophrenia or related psychoses. *J. Clin. Psychiatry*. 1999, 60, 783–791.
63. Melkersson K.I., Hulting A.L., Brismar K.E.: Elevated levels of insulin, leptin and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J. Clin. Psychiatry* 2000, 61, 742–749.
64. Melkersson K.I., Hulting A.L.: Insulin and leptin levels in patients with schizophrenia or related psychoses—a comparison between different antipsychotic agents. *Psychopharmacol* 2001, 154, 205–212.
65. Meyer J.M.: A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine- treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J. Clin. Psychiatry*. 2002, 63, 425–433.
66. Mir S., Taylor D.: Atypical antipsychotics and hyperglycaemia. *Int. Clin. Psychopharmacology* 2001, 16, 63–74.
67. Mukherjee S., Decina P., Bocola V., Saraceni F., Scapicchio P.L.: Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr. Psychiatry* 1996, 37, 68–73.
68. National Cholesterol Education Program. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP): expert panel on detection, education, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285, 2486–2497.
69. Newcomer J.W., Haupt D.W., Fucetola R., Melson A.K., Schweiger J.A., Cooper B.P., Selke G.: Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002, 59, 337–345.

70. Newcomer J.W., Haupt D.W., Melson A.K. i in.: Fasting plasma lipids, glucose and insulin, and C-reactive protein are related to adiposity in schizophrenia patients and controls [abstract]. *Abst. Soc. Neurosci.* 2002, 895, 16.
71. Ryan M.C., Collins P., Tahakore J.H.: Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2003, 160, 284–289.
72. Sacchetti E., Guarneri L., Bravi D.: H₂ antagonist nizatidine may control olanzapine-associated weight gain in schizophrenic patients. *Biol. Psychiat.* 2000, 48, 167–168.
73. Schwenkreis P., Assion H.J.: Atypical antipsychotics and diabetes mellitus. *World Biol. Psychiatry*, 2004, 5, 73–82.
74. Sernyak M.J., Leslie D.L., Alarcon R.D., Losonczy M.F., Rosenheck R.: Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2002, 159, 561–566.
75. Silverstone T., Smith G., Goodall E.: Prevalence of obesity in patients receiving depot antipsychotics. *Br. J. Psychiatry*. 1988, 153, 214–217.
76. Sowell M.O., Cavazzoni P., Roychowdhury S.M., Breier A.: Antipsychotics and diabetes: lack of evidence for causal relationship? Twenty-third Congress of the Collegium International Neuro-Psychopharmacologicum June 23–27, 2002, Montreal, Canada.
77. Spivak B., Alamy S.S., Jarskog L.F., Sheitman B.B., Lieberman J.A.: Ziprasidone alternative for olanzapine – induced hyperglycemia. *Am. J. Psychiatry*, 2002, 159, 9, 1606
78. Stedman T., Welhan J.: The distribution of adipose tissue in female inpatients receiving psychotropic drugs. *Br. J. Psychiatry* 1993, 162, 249–250.
79. Sumiyoshi T., Roy A., Anil A.E., Jayathilake K., Ertugraul A., Meltzer H.Y.: A comparison of incidence of diabetes mellitus between atypical antipsychotic drugs. A survey of clozapine, risperidone, olanzapine, and quetiapine. *J. Clin. Psychopharmacology*, 2004, vol. 24, 3, 345–348.
80. Szczeklik-Kumala Z., Tatoń J., Łaz R.: Kliniczna farmakologia leków kontrolujących ryzyko niedokrwiennej choroby serca u osób z cukrzycą. *Przewodnik Lekarza*, 2003, 100–116.
81. Tatoń J., Walewski J.: Farmakoterapia dyslipidemii – nowa interpretacja. *Przewodnik Lekarza*, 2000, 5, 26–33.
82. Theisen F.M., Geller F., Schafer H., Martin M., Remschmidt H., Hebebrand J.: Prevalence of obesity in adolescent and young adult patients with and without schizophrenia and relationship to antipsychotic medication. *J. Psychiat. Res.* 2001, 35, 339–345.
83. Wang P.S., Glynn R.J., Ganz D.A., Schneeweiss S., Levin R., Avorn J.: Clozapine use and risk of diabetes mellitus. *J. Clin. Psychopharmacol* 2002, 22, 236–243.
84. Wirshing D.A., Wirshing W.C., Kysar L., Berisford M.A., Goldstein D., Pashdag J., Mintz J., Marder S.R.: Novel antipsychotic: comparison of weight gain liabilities. *J. Clin. Psychiatry*. 1999, 60, 358–363.
85. Yazici K.M., Erbas T., Yazici A.K.: The effect of clozapine on glucose metabolism. *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes*. 1998, 106, 475–477.