

Metabolický syndrom u bipolární afektivní poruchy

MUDr. Jan Hubeňák

Psychiatrická klinika LF UK a FN v Hradci Králové

Bipolární afektivní porucha je chronické onemocnění provázené zvýšenou kardiovaskulární a metabolickou morbiditou i mortalitou. I přesto nedosahují pacienti s touto nemocí na v průměru stejně adekvátní péči o jejich tělesné nemoci jako obecná populace. Proto je v psychiatrické ambulantní péči nutné věnovat jejich tělesnému stavu zvýšenou pozornost.

Klíčová slova: bipolární afektivní porucha, metabolický syndrom.

Metabolic syndrome in bipolar disorder

Bipolar affective disorder is a chronic disease connected with a high occurrence of cardiovascular and metabolic morbidity and mortality as well. Despite these findings, bipolar patients are not obtaining equal standard of medical care for their somatic diseases as general population. Monitoring of physical health by psychiatrists is therefore necessary.

Key words: bipolar affective disorder, metabolic syndrome.

Psychiatr. praxi 2013; 14(4): 146–148

Úvod

Bipolární afektivní porucha je chronickým onemocněním, jehož dopadům na morbiditu a mortalitu je zejména v posledních deseti letech věnována zvýšená pozornost. Věnována je díky přibývajícím poznatkům, jež nazírání na tuto poruchu mění z pozice čistě psychiatrické nemoci na onemocnění multisystémové. Takové, které se projevuje postižením kardiovaskulárního, imunitního a hormonálního systému a současně narušuje funkce poznávací i pracovní včetně sociálních schopností nemocného. I přes narůstající povědomí o výskytu kardiometabolických chorob u bipolární poruchy není jejich léčbě věnována stejně vysoká pozornost, jako je tomu u nepsychiatrických pacientů. To dokumentuje aktuální izraelská práce (1). Ta sledovala lékařskou somatickou péči o sto pacientů s bipolární poruchou či schizofrenií ve srovnání s péčí o kontrolní probandy bez duševní poruchy, kteří všichni byli pro tělesné choroby hospitalizováni ve všeobecné nemocnici. Bylo zjištěno, že pacientům s psychiatrickou poruchou oproti nepsychiatrickým byly méně stanovovány adekvátní diagnózy arteriální hypertenze, dyslipidemie či diabetes mellitus, ačkoli jejich biochemické výsledky a tělesné parametry pro to svědčily. Následkem toho nebyli dostatečně medikováni. I když bylo ve skupině duševně nemocných více pacientů s obezitou a dále i kuřáků hospitalizovaných z pneumologické indikace, byly jim v menší míře podávány dietologické i protikuřácké instrukce.

Epidemiologická data

Data (2) ukazují, že pacienti s bipolární poruchou, stejně jako obecná populace, umírají

nejčastěji na nemoci oběhového systému. Riziko úmrtí z kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příčin je však u bipolárních pacientů dvojnásobně větší ve srovnání s populací duševně zdravých (3). Studie vycházející z dánského národního zdravotního registru poukazuje na skutečnost, že očekávaná délka života je u bipolární poruchy o dvanáct až třináct let kratší než u ostatní populace (4). Současná práce (5) na podkladě švédského národního registru pacientů stanovila, že průměrný věk úmrtí na kardiovaskulární nemoci při bipolární poruše je o 10 let nižší než v obecné populaci, a také shledala dvojnásobně zvýšenou mortalitu na nemoci oběhového systému. Počet hospitalizací pro kardiovaskulární nemoci ale nebyl oproti obecné populaci významně zvýšen, což i zde nasvědčovalo pro nižší kvalitu péče o somatické nemoci bipolárních pacientů. Metabolický syndrom a jím zastřešené příznaky, které jsou rizikové pro rozvoj oběhových nemocí, nalézáme u bipolární poruchy ve zvýšené míře (6). Od jeho prvního publikování Reavenem (7) v roce 1988 byly hranice patologických hodnot pro jednotlivé symptomy či jejich kombinace pro stanovení syndromu již několikrát aktualizovány (8). Metabolický syndrom je definován přítomností alespoň tří z následujících znaků: abdominální obezita, hypertriglycerolemie, nízká koncentrace HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol), zvýšené hodnoty krevního tlaku a hyperglykemie nalačno (9).

Obezita je u bipolární poruchy dvakrát častější než v populaci duševně zdravých (10). Kromě očekávaných příčin, jako je nadměrná konzumace karbohydrátů a omezená fyzická

aktivita, je nejčastěji zmiňovanou příčinou obezity farmakoterapie atypickými antipsychotiky. Její zvýšený výskyt oproti obecné populaci je nicméně opakovaně popisován (11) i u dosud nemedikovaných bipolárních pacientů. Její přítomnost je provázena non-adherencí k léčbě (12) a častějšími suicidálními pokusy (13).

Diabetes mellitus 2. typu je u pacientů s bipolární poruchou třikrát častější než v populaci duševně zdravých (14) a jeho přítomnost zvyšuje pravděpodobnost rekurence depresivních příznaků v dalším průběhu bipolární poruchy (15).

I když jsou nálezy dyslipidemií u bipolárních poruchy mezi studiemi nekonzistentní, co se týče přítomnosti či nepřítomnosti patologických hodnot, zvýšené hodnoty triacylglycerolů byly několikrát publikovány (16), a to zejména u mužských pacientů. Popisy sníženého HDL-C oproti kontrolám se v pracích objevují, ale oproti obecné populaci nedosahují nálezy statistické významnosti. Statisticky významně byla prokázána zvýšená hodnota HDL-C u žen ve srovnání s muži (17).

Podobně i nálezy arteriální hypertenze nejsou mezi pracemi konzistentní. Signifikantní jsou pouze nálezy vyššího výskytu hypertenzní hodnoty systolického tlaku u bipolárních mužů oproti ženám (17).

Neurobiologické nálezy

V předchozích letech byl původ metabolického syndromu spatřován hlavně v behaviorálních (snížený pohyb, zvýšený kalorický příjem stravou) faktorech a nežádoucích účincích psychofarmak. Postupující výzkumy (18) nově odhalují buněčný a molekulární podklad i původ metabolické po-

ruchy u bipolárního onemocnění. Byly nalezeny známky poškození astrocytů, gliových buněk dodávajících energetický substrát neuronům, v post-mortem studiích (19). U žijících pacientů pak byly zjištěny zvýšené hladiny astrocyty produkováného proteinu S100B v manických a depresivních fázích (20). Jedná se o protein považovaný za marker integrity astrocytů a jeho vyšší hladina poukazuje na jejich poškození a dysfunkci. Pokud jsou astrocyty dysfunkční a nezajistí dostatečný přísun energie mozku při jeho zvýšené spotřebě (např. při akutní fázi bipolární poruchy), tím více vystoupí do popředí aktivace H-H-N, která vede ke zvýšenému příjmu potravy a hyperglykemii. Jsou shledávány i dysfunkce a změny počtu mitochondrií, které zajišťují energetický substrát pro neurony (21). Těsnou souvislost mitochondriální dysfunkce s bipolárním onemocněním dokládá i léčebný efekt lithia a valproátu na její částečnou úpravu (22). U bipolárních pacientů je v depresivních i manických fázích dokumentována snížená hladina neurotrofinu BDNF (brain derived neurotrophic factor). Je to protein, který je klíčovým mediátorem pro arborizaci dendritů, růst axonů a plasticitu synapsí. Genová exprese BDNF v hypothalamu může být redukována snížením příjmu potravy a naopak zvýšena příjmem glukózy. Studie na myším modelu prokázala spojitost hyperfagie a obezity právě díky snížené expresi BDNF (23).

Chronická aktivace osy hypothalamus – hypofýza – nadledviny (H-H-N) je častým a opakovaným nálezem u bipolárních pacientů v akutních fázích i euthymní fázi nemoci. Její příspěvek k metabolické poruše spočívá v tom, že zvýšená hladina kortizolu snižuje inzulínem stimulovaný transport glukózy například do kosterních svalů díky inhibici přesunu glukózového transportéru na buněčnou membránu a tím vede k hyperglykemii. Zvýšená vazba kortizolu ve viscerální oblasti stimuluje asimilaci triacylglycerolů do tukové tkáně, čímž vede k rozvoji obezity.

Sjednocující hypotéza

Tendence spojit, jednou teorií zastřešit, prozatím různě významně spojené nálezy poruchy metabolické, hormonální, neurobiologické i afektivní vznikají i k tématu bipolárního onemocnění. Teorie „Selfish brain“, která byla poprvé publikována v roce 2004 (24), byla adaptována na bipolární afektivní poruchu (23). Původní teorie Achima Peterse (24) o tzv. sobeckém mozku vychází z toho, že mozek, který, ač představuje jen 2 % tělesné hmoty, ale spotřebuje celých 25 % dosažitelné glukózy v těle a přitom nemá dostatečnou schopnost energii uchovávat, musí řídit metabolismus

Tabulka 1. Rozdělení thymostabilizérů podle vlivu na vzrůst tělesné hmotnosti

Vysoký	Střední	Nízký/Žádný	Pokles hmotnosti
Klozapin	Karbamazepin	Aripiprazol	Topiramát
Lithium	Quetiapin	Lamotigin	
Olanzapin	Risperidon	Ziprasidon	
Valproát			

celého těla a upřednostnit svou energetickou potřebu před ostatními orgány a třeba i na jejich úkor. To dosvědčují nálezy (25) u pacientů v těžké malnutrici, kdy hmotnost jejich orgánů (plíce, srdce, ledviny) poklesla až o 40 %, ale hmotnost mozku se nesnížila. Energetický přísun pro neurony je podmíněn koncentrací adenosin trifosfátu (ATP). Pokles koncentrace ATP v mozku vede k otevření ATP-dependentních draslíkových kanálů, depolarizaci membrán neuronů a zvýšenému uvolňování excitačního glutamátu. Ten jednak stimuluje vychytávání glukózy prostřednictvím astrocytů a současně se váže na receptory v limbickém systému, čímž aktivuje H-H-N, projeví se pocitem hladu a zvýší se příjem potravy. Uvolněný kortizol pak inhibicí efektu inzulínu brání spotřebě glukózy v periférii a naopak zvyšuje její dostupnost a transport do mozku, který není inzulín-dependentní. Dlouhodobé požadavky mozku na energetický přísun při jeho zátěži epizodou bipolární poruchy vedou nicméně k dlouhodobému přetížení periférie a posléze dojde k rozvoji tělesné nemoci (inzulinová rezistence, diabetes mellitus 2. typu, obezita).

Léčba a prevence metabolického syndromu

Léčebná a preventivní opatření, která mohou provádět psychiatři, spočívají zejména v oblasti psychofarmakoterapie, sledování složek metabolického syndromu a vedení pacienta k úpravě pohybového a dietního režimu. V situaci, kdy je potřeba psychofarmakoterapie a léčebná indikace umožňuje výběr mezi několika účinnými látkami, volíme tu, která je spojována s nejmenším efektem na vzrůst hmotnosti. Například podle tabulky (tabulka 1) publikované v roce 2003 a uvedené zde v českém překladu (26). Opakovaně jsou publikována doporučení psychiatrických společností národních i mezinárodních, která obsahují i návody pro vyhledávání kardiaskulárních rizikových faktorů. Z mezinárodních vodítek jsou aktuální nyní společná doporučení Kanadské skupiny pro léčbu nálady a úzkosti (CANMAT) a Mezinárodní společnosti pro bipolární poruchy (ISBD) vydaná v roce 2013 (27) jako aktualizace předchozí verze. Prakticky je vhodné před započítím farmakoterapie odebrat rodinnou anamnézu diabetu,

změřit tělesnou hmotnost s výpočtem Body Mass Indexu, obvod pasu, krevní tlak, glykemii nalačno a lipidový profil (low i high density lipoprotein a triacylglyceroly). V českých podmínkách to může být součástí preventivní prohlídky praktickým lékařem. Dále pak hmotnost alespoň čtvrtletně. Jednou za rok pak provést kontrolu lipidů, glykemie a změřit obvod pasu.

Často doporučovanou a perspektivní metodou prevence i léčby metabolického syndromu u chronicky duševně nemocných jsou specializované programy vedoucí ke změně přístupu pacienta k jeho životu a zapojení fyzického tréninku do jeho běžného denního programu. Aktuální studie (28) s 291 účastníky, z nichž 22 % mělo bipolární poruchu, popisuje dobrý efekt tréninku trvajícího 18 měsíců, který byl připojen k běžnému programu denního stacionáře pro chronicky duševně nemocné. Dosáhli významného poklesu hmotnosti, o 3,2 kilogramy s perspektivou dalšího poklesu.

Závěr

Péče o pacienty s bipolární poruchou klade na ošetřujícího psychiatra požadavek, aby svou pozornost věnoval i jejich tělesnému stavu a působil preventivně v oblasti kardiaskulárních a metabolických chorob. Jejich zvýšenému riziku jsou tyto pacienti vystaveni a ošetřující psychiatr jim může zprostředkovat adekvátní kvalitu péče u somatických specialistů. Screeningová tělesná vyšetření, která může psychiatr realizovat například ve spolupráci s praktickým lékařem pacienta, nejsou zvláště náročná.

Autor děkuje prim. MUDr. Ivanu Tůmovi, CSc., za cenné připomínky k rukopisu článku.

Literatura

1. Briskman I, Bar G, Boaz M, Shargorodsky M. Impact of comorbid mental illness on the diagnosis and management of patients hospitalized for medical conditions in a general hospital. *Int J Psychiatry Med* 2012; 43(4): 339–348.
2. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34–38 years. *J Affect Disord*. 2002; 68(2–3): 167–181.
3. Laursen TM, Wahlbeck K, Hällgren J, Westman J, Ösby U, Alinaghizadeh H, Gissler M, Nordentoft M. Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients

with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries. *PLoS One* 2013; 24; 8(6): e67133. Publikováno online 24. června 2013.

4. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res.* 2011; 131(1–3): 101–104.

5. Westman J, Hällgren J, Wahlbeck K, Erlinge D, Alfredsson L, Osby U. Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open* 2013; 3(4): 1–8.

6. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv.* 2009; 60(2): 147–156.

7. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37(12): 1595–1607.

8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366(9491): 1059–1062.

9. Executive summary: The third report of the national cholesterol education program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.

10. McIntyre RS, Danilewitz M, Liauw SS, Kemp DE, Nguyen HT, Kahn LS, Kucyi A, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Lachowski A, Kim B, Nathanson J, Alsuwaidan M, Taylor VH. Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective. *J Affect Disord.* 2010; 126(3): 366–387.

11. Maina G, Salvi V, Vitalucci A, D'Ambrosio V, Bogetto F. Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2008; 110(1–2): 149–155.

12. Fagioliini A, Chengappa KN, Soreca I, Chang J. Bipolar disorder and the metabolic syndrome: causal factors, psychiatric outcomes and economic burden. *CNS Drugs* 2008; 22(8): 655–669.

13. Fagioliini A, Kupfer DJ, Rucci P, Scott JA, Novick DM, Frank E. Suicide attempts and ideation in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(4): 509–514.

14. McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry* 2005; 17(2): 83–93.

15. Goldstein BI, Liu SM, Schaffer A, Sala R, Blanco C. Obesity and the three-year longitudinal course of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2013; 15(3): 284–293.

16. Lee NY, Kim SH, Cho B, Lee YJ, Chang JS, Kang UG, Kim YS, Ahn YM. Patients taking medications for bipolar disorder are more prone to metabolic syndrome than Korea's general population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34(7): 1243–1249.

17. Czepielewski L, Filho LD, Brietzke E, Grassi-Oliveira R. Bipolar disorder and metabolic syndrome: a systematic review. *Rev Bras Psiquiatr* 2012; 35(1): 88–93.

18. Soczynska JK, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, Liauw SS, Alsuwaidan M, Yim CY, McIntyre RS. Mood disorders and obesity: understanding inflammation as a pathophysiological nexus. *Neuromolecular Med.* 2011; 13(2): 93–116.

19. Gos T, Schroeter ML, Lessel W, Bernstein HG, Dobrowolny H, Schiltz K, Bogerts B, Steiner J. S100B-immunopositive astrocytes and oligodendrocytes in the hippocampus are differentially afflicted in unipolar and bipolar depression: A postmortem study. *J Psychiatr Res.* 2013. Publikováno online 26. července 2013.

20. Schroeter ML, Abdul-Khalik H, Sacher J, Steiner J, Blasig IE, Mueller K. Mood disorders are glial disorders: evidence from in vivo studies. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2010; 2010: 780645.

21. Andreazza AC, Shao L, Wang JF, Young LT. Mitochondrial complex I activity and oxidative damage to mitochondrial proteins in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(4): 360–368.

22. Valvassori SS, Rezin GT, Ferreira CL, Moretti M, Gonçalves CL, Cardoso MR, Streck EL, Kapczinski F, Quevedo J. Effects of mood stabilizers on mitochondrial respiratory chain activity in brain of rats treated with d-amphetamine. *J Psychiatry Res.* 2010; 44(14): 903–909.

23. Mansur RB, Cha DS, Asevedo E, McIntyre RS, Brietzke E. Selfish brain and neuroprogression in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2013; 43: 66–71.

24. Peters A, Schweiger U, Pellerin L, Hubold C, Oltmanns KM, Conrad M, Schultes B, Born J, Fehm HL. The selfish brain:

competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 28(2): 143–180.

25. Peters A, Kubera B, Hubold C, Langemann D. The corpulent phenotype-how the brain maximizes survival in stressful environments. *Front Neurosci.* 2013; 7: 47.

26. Printz D, Clark J, Stricks L, Malaspina D. Weight Gain in Bipolar Disorder: Causes and Treatments. *Primary Psychiatry* 2003; 10(11): 29–36.

27. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, O'Donovan C, MacQueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Milev R, Bond DJ, Frey BN, Goldstein BI, Lafer B, Birmaher B, Ha K, Nolen WA, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 2013; 15(1): 1–44.

28. Daumit GL, Dickerson FB, Wang NY, Dalcin A, Jerome GJ, Anderson CA, Young DR, Frick KD, Yu A, Gennusa JV 3rd, Oefinger M, Crum RM, Charleston J, Casagrande SS, Guallar E, Goldberg RW, Campbell LM, Appel LJ. A behavioral weight-loss intervention in persons with serious mental illness. *N Engl J Med.* 2013; 368(17): 1594–1602.

Článek doručení redakci: 31. 7. 2013

Článek přijat k publikaci: 10. 9. 2013

MUDr. Jan Hubeňák

Psychiatrická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

hubenakj@lfhk.cuni.cz
