

Schizofrénia, abnormality metabolismu glukózy a diabetes – konsenzus expertov v oblasti farmakológie, psychiatrie a diabetológie

Ťažisko starostlivosti o ľudí s chronickými duševnými poruchami sa v posledných dvoch dekádach posúva z nemocničnej do komunitnej starostlivosti. Výhodou pre pacientov je zvýšená autonómia a „normálnosť“ ich každodenného života, platia však za to cenou zníženého medicínskeho dohľadu. Somatická starostlivosť o nich je v súčasnosti na pleciach všeobecných lekárov, ktorí majú v tejto oblasti relatívne málo skúseností. Zabúda sa pri tom na mnohé dlho známe fakty o telesnom zdraví ľudí s duševnými poruchami. Súčasné diskusie majú tendenciu pripisovať somatické ochorenia výlučne účinku liekov používaných pri liečbe psychóz a opomínajú pozadie možného zvýšeného rizika spôsobeného samotnou duševnou poruchou. Napríklad abnormálne pohyby obvykle spájané s liečbou klasickými neuroleptikami boli u pacientov dokumentované dávno pred príchodom prvých antipsychotík.

V súvislosti so zavedením fenotiazínov bola pozorovaná zvýšená prevalencia diabetu druhého typu u žien a v literatúre sa objavil výraz „fenotiazínový diabetes“. Mnohé novšie štúdie potvrdzujú, že užívanie antipsychotických liekov je spojené s nárastom novodiagnostikovaného diabetu. Väčšina publikovaných údajov je však generovaná z retrospektívnych štúdií sponzorovaných farmaceutickým priemyslom, ktoré sú ťažko interpretovateľné z viacerých dôvodov. Často objavili len zopár prípadov výskytu diabetu pri širokom intervale spoľahlivosti, používali rôzne diagnostické kritériá pre diabetes a nezohľadňovali vek, rasu, diétu, fyzickú aktivitu, telesnú hmotnosť, polyfarmakoterapiu alebo zmeny medikácie. Všetky tieto faktory sú významné, pretože efekt antipsychotík môže byť maskovaný alebo ovplyvnený veličinami známych faktorov životného štýlu prípadne skrytými faktormi rizika rozvoja diabetického ochorenia, z ktorých vyplývajú štatistické chyby typu 1. Napríklad obezita môže zvyšovať riziko rozvoja diabetu až 100 krát, pričom hodnoty zistené v retrospektívnych štúdiách u rôznych antipsychotík dosahovali len dvoj- až trojnásobok. Problém s interpretáciou môže robiť fakt že väčšina pacientov, u ktorých došlo k objaveniu diabetu malo tradičné rizikové faktory alebo chýbanie placebovej skupiny, teda že nebolo zvažované riziko rozvoja ochorenia u jedincov so schizofréniou.

V októbri 2003 sa stretla skupina klinických farmakológov, psychiatrov a diabetológov

aby zhodnotila asociáciu medzi diabetes mellitus a schizofréniou a vytvorila odporúčenie pre ich skrining a liečbu. Kompletné výsledky ich práce boli publikované ako konsenzus v British Journal of Psychiatry v apríli 2004 (Expert Group., Schizophrenia and Diabetes 2003' Expert Consensus Meeting, Dublin, 3–4 October 2003: consensus summary. Br J Psychiatry Suppl. 2004 Apr; 47: S112–4. Edited by Dinan TG).

Diabetes mellitus druhého typu je komplexné heterogénne ochorenie spôsobené interakciou genetickej predispozície a environmentálnych faktorov a faktorov životného štýlu vrátane fyzickej aktivity, obezity, užívania niektorých liekov a pravdepodobne aj stresu. Prevalencia diabetu druhého typu alarmujúco rastie s epidémiou nadváhy a obezity. Podľa údajov WHO bez reformy zdravotnej starostlivosti a zmeny životného štýlu narastie počet dospelých trpiacich diabetom celosvetovo zo 177 miliónov v roku 2000 na 370 miliónov v roku 2030. Okrem toho ochorenie približne desať rokov prebieha u časti pacientov asymptomaticky alebo len s minimálne vyjadrenými príznakmi. Jedna komunitná štúdia (Ely Diabetes Project) na začiatku deväťdesiatych rokov objavila 21% ľudí v populácii s nediagnostikovaným ochorením alebo s narušenou glukózovou toleranciou.

Zvýšená prevalencia cukrovky u ľudí so schizofréniou oproti zdravej populácii bola známa dávno pred rokom 1990, teda pred zavedením klopazínu a ďalších atypických antipsychotík. Už v roku 1897 zaznamenal eminentný psychiater viktoriánskej éry Henry Maudsley, že diabetes je ochorenie, ktoré sa často objavuje v rodinách s prevalenciou duševných chorôb. V roku 1953 pri zavádzaní prvého neuroleptika chlorpromazínu boli zistené zvýšené hladiny glukózy po jeho podaní u zdravých dobrovoľníkov, teda je možné že antipsychotická medikácia demaskuje latentnú tendenciu k diabetu u pacientov so schizofréniou. V jednej štúdii bolo sledovaných 26 pacientov s prvou epizódou schizofrénie, ktorí nikdy neužívali neuroleptiká spárovaných so zdravými kontrolami podľa faktorov, ktoré by mohli výsledky ovplyvňovať (napr. vek, rasa, fyzická aktivita, diéta, fajčenie, abúzus alkoholu). Od kontrolnej skupiny sa líšili iba v diéte obsahujúcej viac nasýtených mastných kyselín. Oproti kontrolám mali pacienti s prvou epizódou signifikantne vyššiu hladinu glukózy v krvi, vyššie hladiny inzulínu a kortizolu a väčší výskyt inzulínovej rezistencie, u celých 15% bola plne rozvinutá narušená glukózová tolerancia. Metabolické poruchy sú pravde-

podobne vlastnou súčasťou schizofrénneho ochorenia a schizofréniu by sme preto mohli považovať za nezávislý rizikový faktor pre rozvoj diabetu respektíve narušenej glukózovej tolerancie. Aj keď sú potrebné ďalšie sledovania na určenie úlohy životného štýlu a antipsychotických liekov ako precipitantov diabetu u pacientov so schizofréniou, je vhodné u nich zvážiť včasný skrining na predchádzanie neskorších komplikácií.

Jedinci so schizofréniou trpia ako každý iný človek každodennými stresormi ale súčasne v istých fázach ochorenia aj takzvanými pseudostresormi vyplývajúcimi z halucinácií a bludného myslenia. Jedna z teórií hovorí o tom, že chronická aktivácia normálnej stresovej odpovede u pacientov so schizofréniou môže byť dôležitým rizikovým faktorom vedúcim k narušeniu tolerancie glukózy. Stres stimuluje sympatiko – adrenálnu os pričom dochádza k vylučovaniu adrenalínu a noradrenalínu a rovnako aj hypotalamo – pituitárnu os, ktorá vylučuje kortizol. Pri prolongovanom strese dochádza k stimulácii produkcie glukózy v hepatocytoch a redukcii jej periférnej využiteľnosti, čo potencionálne vedie k hyperglykémii a alterovanej inzulínovej senzitivite. Aj keď chýba systematický výskum súvislosti stresu a narušenej glukózovej tolerancie, ukazuje sa že ľudia so schizofréniou s výskytom závažnejšej psychopatológie majú vyššie hladiny katecholamínov a kortizolu a že pacienti s vyšším skóre CGI majú signifikantne vyššie hladiny glukózy v krvi, okrem toho negatívne korelujú dĺžka hospitalizácie, CGI skóre a senzitivita na inzulín, ale nebola nájdená korelácia medzi Body Mass indexom a funkciou beta buniek alebo inzulínovou senzitivitou.

Spojitosť diéty s vysokým obsahom tukov a cukrov a metabolickými abnormalitami je dobre známa. Ľudia so schizofréniou konzumujú práve tento typ potravy. Nesprávne potravinové návyky korelujú so závažnosťou ochorenia a aj s dĺžkou jeho trvania. K tomuto vzorcu sa pridáva aj vysoký výskyt fajčenia a minimum telesného cvičenia v tejto populácii. Naopak omega 3 polynenasýtené mastné kyseliny môžu zlepšovať príznaky schizofrénie. Je možné, že schizofrénia a diabetes majú spoločnú patogénnu cestu spúšťanú jednostrannou diétou a návykmi životného štýlu. Spoločným patofyziologickým faktorom by pri tom mohol byť BDNF proteín, ktorý je exprimovaný v prefrontálnom kortexe a je redukovaný u pacientov so schizofréniou rovnako ako u jedincov konzumujúcich diétu bohatú na tuky a cukry.

Pri diskusiách o vzťahu schizofrénie a diabetu bývajú citované prospektívne i retrospek-

tívné štúdie. Prierezové sledovania prevalencie ukazujú, že výskyt abnormalít glukózového metabolizmu alebo diabetu je vyšší u pacientov so schizofréniou, môže to indikovať asociáciu medzi liečbou atypickými antipsychotikami a diabetom, ale tento typ sledovaní nedokáže determinovať kauzálnu súvislosť. Aj keď bolo publikovaných viacero kazustických údajov o novodiagnostikovanom diabete v časovej súvislosti s podaním rôznych atypických antipsychotík (napr. chlorpromazín, klopazín, olanzapín, risperidón a quetiapín), nedá sa ani na ich základe tvrdiť, že podanie bolo príčinou vzniku ochorenia. Registračné štúdie potvrdzujú, že zvýšené riziko rozvoja narušenej glukózovej tolerancie je spojené s klasickými aj atypickými antipsychotikami oproti zdravým kontrolám, kauzálna súvislosť je však aj tu spochybňovaná nedostatkom kontroly iných rizikových faktorov. Farmako – epidemiologické sledovania sú zase často sponzorované farmaceutickým priemyslom, majú metodologické nedostatky (spôsob výberu a detekcie, kontrola iných rizikových faktorov, nekonzistentný skríning diabetu) a rovnako ako sledovania prevalencie ani tieto nedokážu demonštrovať príčinnosť súvislosti. Jedna z nich bez sponzoringu farmaceutických spoločností použila databázu vojnových veteránov, ukázala zvýšené riziko rozvoja diabetu u pacientov užívajúcich risperidón a olanzapín v porovnaní s klasickými

neuroleptikami, pre quetiapín rovnako spájaný so zvýšeným rizikom výsledky nedosahovali štatistickú signifikanciu – pravdepodobne však pre malú vzorku pacientov. Riziko zvýšeného výskytu diabetu a glukózových abnormalít u pacientov so schizofréniou môže byť teda skupinovým efektom antipsychotík druhej generácie.

Na rozdiel od záveru skupiny expertov americkej diabetologickej, psychiatrickej a endokrinologickej asociácie, ktorí hovoria o zvýšenom riziku rozvoja diabetu u pacientov liečených olanzapínom a klopazínom oproti iným druhogeneračným antipsychotikám alebo klasickým neuroleptikám, pričom pre risperidón a quetiapín existujú iba diskrepantné údaje a pre aripiprazol a ziprasidón neexistuje dostatok údajov, skupina expertov z Veľkej Británie ale aj samotná FDA sa vyjadrujú v zmysle, že pre stanovenie presného rizika nežiadúcich účinkov spojených s hyperglykémiou u pacientov liečených atypickými antipsychotikami nie je dostatok údajov.

Aj keď sú niektoré antipsychotiká spojené s vyšším nárastom hmotnosti ako iné v krátkodobých sledovaniach, zvýšená hmotnosť pri nich nie je asociovaná s vyššou incidenciou diabetu. Na rozriešenie tohto sporu bude teda potrebné realizovať nezávislé štúdie, ktoré budú sledovať aj ďalšie možné rizikové faktory. Výber antipsychotika pre pacienta by sa te-

da mal riadiť podľa jeho profilu účinnosti, ale vzhľadom na možné riziko vzniku narušenej glukózovej tolerancie je užitočné sledovať jeho životný štýl a markery diabetu a pri zachytení nového ochorenia je liečbu potrebné koordinovať s príslušným odborníkom – diabetológom.

- Diabetes mellitus II. typu je komplexné ochorenie zapríčinené genetickými faktormi i faktormi životného štýlu
- Jeho prevalencia je vyššia u pacientov so schizofréniou
- Schizofrénia môže byť nezávislým rizikovým faktorom pre vznik narušenej glukózovej tolerancie a diabetu
- Riziko rozvoja diabetu u pacientov so schizofréniou ovplyvňuje ich životospráva
- Retrospektívne štúdie ukazujúce asociáciu narušenej glukózovej tolerancie a diabetu s antipsychotickou medikáciou nedokážu určiť ich kauzálnu súvislosť
- Abnormality glukózového metabolizmu môžu byť skupinovým efektom spojeným s podávaním antipsychotík
- Poruchy glukózovej tolerancie a diabetes prebiehajú často asymptomaticky, u rizikových skupín je teda vhodný včasný skríning

Holt IGR, Peveler R. Therapeutic Focus, 2004, Rogers Medical Intelligence Solutions.