

Atypická antipsychotika a diabetes mellitus

doc. MUDr. Miroslav Zeman, CSc.¹, doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.²

¹IV. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

²Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN Praha

U nemocných s psychotickými onemocněními, jako je schizofrenie, deprese či bipolární afektivní porucha, je významně zvýšeno riziko manifestace diabetes mellitus 2. typu (DM2). Příčin tohoto stavu je více. Nemocní uvedenými chorobami často žijí nezdravým životním stylem a trpí zvýšeným výskytem komponent metabolického syndromu (MetS). Léčba některými atypickými antipsychotiky (AAP) zvyšuje riziko DM2. Atypická antipsychotika lze dělit do několika skupin podle působení na různé receptory neuropřenašečů. Spektrum receptorů, na které jednotlivá AAP působí, ovlivňuje jejich účinky na hmotnost, hladiny lipidů a riziko vzniku DM2.

Klíčová slova: psychotická onemocnění, atypická antipsychotika, hmotnostní nárůst, dyslipidemie, diabetes mellitus typu 2.

Atypical antipsychotics and diabetes mellitus

The risk of development of type 2 diabetes (DM2) is significantly increased in the patients suffering from psychotic diseases such as schizophrenia, depressive disorder or bipolar affective disorder. There are more of the causes of this phenomenon. The patients with above-mentioned diseases are characterized by unhealthy lifestyle and also suffer from an increased occurrence of the components of the metabolic syndrome (MetS). Treatment with some atypical antipsychotics (AAP) increases the risk of development of DM2. Atypical antipsychotics can be divided into several groups according to their influencing on the receptors of the neurotransmitters. Spectrum of the receptors, influenced by the individual AAP, determines their effects on the weight gain, plasma lipid levels and the risk of DM2 development.

Key words: psychotic disorders, atypical antipsychotics, weight gain, dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus.

Psychiatr. praxi 2012; 13(4): 160–163

Úvod

U psychiatrických nemocných je prokázána zvýšená morbidita a mortalita na kardiovaskulární onemocnění (KVO) (1, 2). Nemocní se schizofrenií, depresí či bipolární poruchou mají omezenou fyzickou aktivitu, rizikové složení stravy a je mezi nimi velké procento kuřáků (3). Duševní onemocnění, jako je schizofrenie, deprese či bipolární porucha, jsou spojena s metabolickými poruchami, charakterizujícími metabolický syndrom (MetS) (4, 5, 6). Za hlavní komponenty MetS (většinou rizikové faktory KVO a diabetes mellitus typu 2) jsou považovány: abdominální obezita, inzulinová rezistence, aterogenní dyslipidemie (hypertriglyceridemie, snížený HDL-cholesterol, malé denzní LDL), hypertenze, prozánětlivý a protrombotický stav (7). Tyto asociace jsou ještě posilovány působením některých léků, zejména tzv. atypických antipsychotik. Nedávná metaanalýza ukázala, že přítomnost MetS je spojena s 2x vyšším výskytem kardiovaskulárních příhod a 1,5násobným zvýšením celkové mortality (8). Riziko manifestace DM2 je u MetS asi pětinašobné ve srovnání s rizikem běžné populace (9). Poruchy tolerance glukózy byly u duševních poruch pozorovány ještě před zavedením atypických antipsychotik do praxe a prvostupňoví příbuzní schizofreniků mají častěji DM2 než běžná populace (4, 10). U schizofreniků, kteří dosud nebyli léčeni, byly ve srovnání s kontrolní skupinou zjištěny vyšší

hladiny glukózy, inzulinu, kortizolu a nižší citlivost tkání k účinkům inzulinu vyjádřená pomocí HOMA indexu (HOMeostasis Model Assessment) inzulinové rezistence. HOMA index je jednoduchý ukazatel, který je určován s pomocí znalosti lačné glykémie a inzulinémie (11). Byl mezi nimi i vyšší podíl osob s porušenou glukózovou tolerancí (11). Dosud neléčení schizofrenici mají 2–3x větší pravděpodobnost onemocnění DM2 než běžná populace (12). Ve finské studii byla mezi osobami se schizofrenií prevalence MetS 36,2%, u jiných neafektivních psychóz 41,4% a u afektivních psychóz 25%. Nemocní se schizofrenií měli navíc významně nižší HDL-C, vyšší TG, glykémie a obvod pasu ve srovnání s běžnou populací. Podle autorů této studie jsou neafektivní psychózy spojeny s rysy MetS nezávisle na léčbě antipsychotiky (13). Léčba atypickými antipsychotiky (AAP) situaci dále zhoršuje, protože je často spojena s hmotnostním přírůstkem, rozvojem dyslipidemie, poruchy glukózové tolerance a se zvýšeným rizikem diabetes mellitus.

Postavení atypických antipsychotik

Antipsychotika jsou látky ovlivňující primárně psychickou integritu (zlepšují integritu – integritu zhoršují psychodysleptika, halucinogeny). Jejich použití je především v léčbě psychóz. Typická, klasická antipsychotika (antipsychotika 1. generace) navozují výrazný neuroleptický syndrom – při nezměněném vědomí dochází

k snížení aktivity a spontaneity, celkovému snížení afektivity, snížení odpovědi na vnější stimuly. Dochází k útlumu „arousal reaction“. Z nežádoucích účinků dochází především k extrapyramidovému motorickému syndromu (pseudoparkinsonský syndrom) a zároveň k řadě dalších nežádoucích příznaků, jako jsou projevy ortostatické hypotenze, zvýšené produkce prolaktinu, pocit suchosti v ústech, zrychlení srdeční tepové frekvence, zácpy i jiných anticholinergních efektů, k nežádoucí únavě a ospalosti, k nepozornosti i jiným projevům postižení kognitivních funkcí. Tyto příznaky vyplývají z ovlivnění i jiných typů receptorů, než jsou dopaminové receptory. Jsou tak různou měrou blokovány i alfa-receptory sympatiku, muskarinové cholinergní receptory, histaminové receptory. Blokáda dopaminových receptorů typu D2 je nespecifická pro různé oddíly dopaminového systému mozku (ovlivnění mezolimbického systému je v léčbě psychóz žádoucí, zatímco ovlivnění nigrostriatálního a tuberoinfundibulárního systému je vzhledem k nepříznivým vedlejším účinkům nežádoucí). AAP by měla působit pouze v mezolimbickém a mezokortikálním systému, takže by pak nemělo docházet ani k extrapyramidovým motorickým příznakům, ani k zvýšené sekreci prolaktinu. AAP blokují různou měrou více typů dopaminových receptorů. Většina těchto látek blokuje také některé serotonergní receptory, především 5HT_{2A} a 5HT_{2C}. Některá z nich blokují i jiné ty-

py receptorů (muskarinové, histaminové aj.). Ve skutečnosti však není působení AAP natolik selektivní, jak se předpokládalo. Proto i po těchto látkách dochází k zvýšení hladiny prolaktinu a dalším nežádoucím metabolickým projevům. Atypická antipsychotika (clozapin, olanzapin, quetiapin, risperidon, aripiprazol) je možno podle mechanismu působení rozdělit do několika skupin (tabulka 1). Atypická antipsychotika mají nižší intenzitu „klasických“ vedlejších příznaků AP léčby, jako je extrapyramidový syndrom, a jsou účinnější v ovlivnění negativních symptomů. Všechna antipsychotika jsou charakteristická antagonismem vůči D₂ receptorům. Rozdíly mezi jednotlivými atypickými AP jsou dány odlišnostmi v ovlivnění dalších receptorů, jako jsou 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃, dalších dopaminových receptorů, H₁, adrenergních alfa 1, alfa 2 a acetylcholinergních muskarinových receptorů. Atypická antipsychotika se od klasických liší parciálním agonismem vůči D₂ receptorům, nižší afinitou a kratším trváním antagonismu vůči D₂ receptorům a antagonismem vůči 5HT_{2A} receptorům.

Atypická antipsychotika, hmotnostní nárůst a dyslipidemie

Hmotnostní nárůst

Hmotnostní nárůst je asi nejčastější a nejdříve pozorovaný nepříznivý účinek léčby AAP. Později jej může následovat rozvoj dyslipidemie, poruchy glukózové tolerance, arteriální hypertenze a další nepříznivé komponenty MetS s vysokým rizikem rozvoje kardiovaskulárních onemocnění nebo diabetes mellitus 2. typu (14). Hmotnostní nárůst je pozorován

téměř po všech antipsychotických (15). Blokáda D₂ receptorů může ovlivňovat „reward“ signály a snižuje psychomotorickou aktivitu. Poprvé léčení (*drug-naive*) nemocní přibývají na váze významně více než osoby již v minulosti léčené (16). Na hmotnostním nárůstu po AAP se vedle blokády D₂ receptorů podílí i ovlivnění dalších neurotransmitterových systémů, zejména histaminového. Antipsychotika blokující histaminové H₁ receptory zvyšují chuť k jídlu. Kroeze, et al. (17) srovnávali vazbu 17 antipsychotik na řadu receptorů, včetně H₁, 5-HT_{2A}, D₂ a zjistili, že vazba na receptor H₁ nejvíce předpovídala hmotnostní nárůst. Histaminové neurony se nacházejí v zadním hypotalamu, projikují se do řady oblastí v mozku a jejich účinky souvisejí s působením farmak na různé receptorové subtypy, včetně H₁. Agonisté H₁ receptorů mohou snižovat příjem potravy, zatímco antagonisté jej zvyšují (18). Dalším neurotransmitterem, který hraje roli v regulaci hmotnosti centrálním nervovým systémem, je serotonin. Serotonergní neurony se projikují na anorexigenní proopiomelanocortinové neurony v hypotalamu a spolu s leptinem se podílejí na snižování příjmu potravy. Antagonisté 5-HT_{2C} receptorů tak mohou příjem potravy zvyšovat (19). Z experimentálních studií vyplývá, že za hmotnostní nárůst po AAP nezodpovídá jen jediný neurotransmitterový systém. Jsou pozorovány i vzájemné funkční interakce mezi různými receptorovými systémy, například interakce mezi blokadou H₁ a D₂ (20). Význam působení více systémů pro ovlivnění hmotnostního přírůstku podporuje také skutečnost, že AAP, která nemají význam-

nou antihistaminergní aktivitu (jako aripiprazol, amisulprid či haloperidol), mohou také zvyšovat hmotnost, zejména u dosud neléčených nemocných s první epizodou psychotického onemocnění (15, 16).

Dyslipidemie

K významným negativním metabolickým účinkům léčby AAP patří dyslipidemie. Vzestup hladiny triglyceridů (TG), případně cholesterolu, většinou provází léčbu AAP, která jsou spojena s hmotnostním nárůstem, mechanismus tohoto jevu není zcela jasný. Na zvýšení hladiny lipidů se samozřejmě podílí také vlivy dietní, genetické a vlivy ostatních, současně podávaných léků. Zvyšování TG je spojeno zejména s podáváním dibenzodiazepinových AAP, jako klozapin, olanzapin a quetiapin (21), zatímco ziprasidon, aripiprazol a risperidon mají minimální nebo žádné účinky (21, 22). U nemocných s první epizodou schizofrenie zvyšovaly olanzapin a clozapin TG a cholesterol, na rozdíl od risperidonu (23). Ve studii CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) byla léčba olanzapinem spojena s nejvýraznějšími vzestupy lipidů, naopak ziprasidon jako jediné AAP zlepšoval metabolický profil (25).

Atypická antipsychotika a diabetes mellitus

Nemocní léčení AAP mají větší riziko rozvoje DM než ti, léčení typickými AP (26), přičemž i mezi jednotlivými AAP jsou v tomto ohledu rozdíly (27). Ve studii CATIE nemocní léčení olanzapinem měli vyšší glykemii i procento glykovaného hemoglobinu než ti, léčení perfenazinem,

Tabulka 1. Atypická antipsychotika a jimi ovlivňované receptory (32, 33)

Skupina AAP	Ovlivněné receptory	Zástupci	Poznámky
selektivní antagonisté dopaminergních receptorů typu D ₂ /D ₃	↓ D ₂ /D ₃	tiaprid, sulpirid, amisulprid	amisulprid – méně často nežádoucí metab. účinky, zvyšuje prolaktin
serotoninové a dopaminergní antagonisté (SDA)	↓ D ₂ , ↓ 5-HT _{2A} , ↓ alfa-1 ziprasidon – parciální agonista 5-HT _{1A}	paliperidon, sertindol, ziprasidon, risperidon, iloperidon	risperidon – výrazné metab. účinky, ziprasidon – nezhoršuje glukózovou toleranci
multireceptorové antagonisté (MARTA)	z dopaminergních receptorů kromě D ₂ ovlivňují různou měrou i D ₃ , D ₄ , ↓ 5HT _{2A} , ↓ sigma-opioidních receptorů, ↓ histaminových H ₁ receptorů, ↓ alfa-1 receptorů sympatiku, ↓ acetylcholinergních receptorů M ₃ , modulují glutamatergní receptory	klozapin, olanzapin, quetiapin, zotepin	výrazné negativní metabolické účinky, zejména klozapin a olanzapin
dopaminové dualisté (parciální dopaminové agonisté)	u D ₂ receptorů s nízkou aktivitou k Dop působí agonisticky, u receptorů s vysokou afinitou k Dop antagonisticky; agonisté 5-HT _{1A} a antagonisté 5-HT _{2A}	aripiprazol, bifeprunox	aripiprazol – nezhoršuje glukózovou toleranci; bifeprunox – zatím není v klinické praxi
další atypická antipsychotika		lurasidon, asenapin	málo nežádoucích metabolických účinků, v ČR dosud nejsou registrována

AAP – atypické antipsychotikum; ↓ antagonistické působení na receptoru; D₂ – dopaminový receptor subtyp 2; D₃ – dopaminový receptor subtyp 3; D₄ – dopaminový receptor subtyp 4; Dop – dopamin; 5-HT_{1A} – serotoninový receptor subtyp 1A; 5-HT_{2A} – serotoninový receptor subtyp 2A; 5-HT_{2C} – serotoninový receptor subtyp 2C; M₃ – acetylcholinergní muskarinový receptor subtyp 3; H₁ – histaminový receptor subtyp 1

quetiapinem, risperidonem nebo ziprasidonem (25, 28).

Mechanismy, kterými léčba AAP vede k poruše tolerance glukózy a ke vzniku DM2, nejsou dosud přesně známy. Poznání ztěžuje u psychotických nemocných častá přítomnost komponent MetS (zejména obezity a dyslipidemie), které samy o sobě jsou rizikovými faktory DM2. Metabolický syndrom zvyšuje riziko DM2 až 5x (29). Diabetes mellitus typu 2 je charakterizován inzulínovou rezistencí tkání a současně dysfunkcí beta buněk Langerhansových ostrůvků. V počátečních stádiích onemocnění inzulínovou rezistenci kompenzuje zvýšená sekrece inzulínu s následnou hyperinzulinémií, později, po překročení maximální produkční kapacity beta buněk, dochází k inzulínovému deficitu. V těchto pochodech se významně uplatňuje většinou přítomná obezita. Atypická antipsychotika mohou k rozvoji DM2 přispívat jak zhoršováním inzulínové rezistence, tak i dysfunkce sekrece inzulínu.

V experimentální studii bylo zjištěno, že akutní podání olanzapinu a klopazinu vede k poklesu inzulínové senzitivity, na rozdíl od risperidonu a ziprasidonu (30). Podobně u nemocných s první epizodou schizofrenie, kteří byli léčeni AAP, vedla léčba klopazinem a olanzapinem k výraznější inzulínové rezistenci než léčba risperidonem nebo sulpiridem (23). Pro výsledný účinek jednotlivých AAP na riziko DM má význam jejich individuální afinita k podtypům jednotlivých receptorů (viz tabulka 2) (24). Se zvýšeným rizikem vzniku diabetu se pojí zejména afinita k 5HT_{2C} receptorům, k H₁ a k muskarinovým receptorům (31). AAP mají obvykle vysokou afinitu k H₁ receptorům, výjimkou je např. ziprasidon a bifeprunox. Většina AAP má také vysokou afinitu k 5HT_{2C} receptorům (výjimku zde tvoří quetiapin, aripiprazol a bifeprunox) (32). Jelikož je afinita AAP obvykle vyšší k 5HT_{2C} receptorům než k D₂ receptorům, vedou dávky potřebné k dostatečné obsazenosti D₂ receptorů zároveň k saturaci 5HT receptorů.

Antagonistické působení AAP na 5HT_{1A} receptorech snižuje inzulínovou sekreci v beta buňkách Langerhansových ostrůvků po glukózovém podnětu s následnou hyperglykemií, zatímco 5-HT₂ antagonisté mohou působit inzulínovou rezistenci pravděpodobně supresí transportu glukózy v kosterním svalu, zprostředkovaného 5-HT_{2A} receptory (33). V experimentálním modelu neuronů a kosterního svalu klopazín snižoval účinek inzulínu na inzulínový receptor s poklesem fosforylace inzulínového substrátu

Tabulka 2. Působení jednotlivých receptorů (24)

Receptor	Předpokládané působení	Antipsychotika se silnou afinitou
H ₁	snižuje příjem potravy, moduluje působení leptinu, těsný vztah k hmotnostnímu nárůstu	klopazín, olanzapín
5-HT _{2C}	snižuje příjem potravy a výdej energie, mírný efekt	sertindol, ziprasidon
5-HT _{1A}	přítomen na beta buňkách pankreatu, ovlivňuje sekreci inzulínu	aripiprazol ^a , ziprasidon ^a
Alfa ₂	alfa2 receptor na presynaptických neuronech je součástí zpětnovazebního systému noradrenalinu; přítomen také na beta buňkách pankreatu, kde inhibuje výdej inzulínu	risperidon, clozapin, aripiprazol
M ₃	přítomen na beta buňkách pankreatu, kde hraje klíčovou roli při výdeji inzulínu	klopazín, olanzapín
^a aripiprazol a ziprasidon jsou parciálními agonisty 5-HT _{1A} receptoru		

1 (IRS-1) a s následným poklesem transportu glukózy do buněk (34).

Pro metabolické vedlejší účinky AAP mají význam také H₁ receptory a muskarinové receptory. Pokles funkce H₁ receptorů porušuje regulaci příjmu potravy zprostředkovanou leptinem (31) a vede k hmotnostnímu přírůstku. Antagonistické působení na M₃ receptoru je spojeno s rizikem rozvoje DM. M₃ receptory jsou exprimovány na beta buňkách Langerhansových ostrůvků a jejich aktivace zprostředkuje sekreci inzulínu zprostředkovanou acetylcholinem, zatímco jejich blokáda sekreci inzulínu snižuje. Silnými antagonisty M₃ receptorů jsou klopazín a olanzapín (35).

Výsledky získané v experimentech na zvířatech se nemusejí úplně shodovat s nálezy u lidí. Proto byly účinky AAP na parametry lipidového a glycidového metabolismu studovány v prospektivních studiích i u lidí. V prospektivní studii, trvající devět měsíců, byly zkoumány účinky AAP (nebyly rozlišovány jednotlivé preparáty) u štíhlých (BMI 22 kg/m²), dosud neléčených schizofreniků (36). Došlo k významnému vzestupu BMI (na 25 kg/m²), zvětšení obvodu pasu (ukazatel viscerální obezity) a u 21 % osob se vyvinula porušená glukózová tolerance. Nedávno byla publikována práce, ve které byl zdravým dobrovolníkům v prospektivní randomizované studii podáván olanzapín. Došlo k významnému vzestupu glykémii v průběhu orálního glukózového tolerančního testu, dále k vzestupu plasmatických TG a leptinu a k poklesu hladiny volných mastných kyselin (VMK) a HDL-cholesterolu; což jsou (kromě změn VMK) nálezy typické pro MetS (37).

Koncepci působení AAP na příjem energie, sekreci inzulínu, váhový přírůstek a toleranci glukózy, podali nedávno Teff a Kim (38). Akutní podání AAP zvyšuje příjem potravy a snižuje pocit uspokojení z jídla bloádou histaminergních, dopaminergních a serotonergních receptorů

v centrálním nervovém systému. Opakovaný příjem potravy vede k opakované stimulaci vagové eferentní aktivity, což stimuluje cefalickou fázi sekrece inzulínu a vede k postprandiální hyperinzulinemii.

Hyperinzulinemie překonává periferní blokádu M₃ receptorů, působenou AAP a podporuje ukládání tuku a hmotnostní přírůstek. Chronické podávání AAP u jedinců, kteří již mají zvýšenou adipozitu a hyperlipidemii, vede k poklesu intenzity odpovědí, zprostředkovaných n. vagus, možná v důsledku blokády M₃ receptorů zvýšenými hladinami VMK. Pokles metabolických pochodů, zprostředkovaných acetylcholinem i zvýšená hladina VMK vedou k poruše uvolňování inzulínu z beta buněk pankreatu, ke zvýšenému uvolňování glukózy z jater a k porušené toleranci glukózy. U některých jedinců může dojít k manifestaci diabetu.

Závěrem lze konstatovat, že atypická antipsychotika ovlivňují homeostázu glukózy různými mechanismy, které je možno odvozovat z působení jednotlivých antipsychotik na různé receptory. Klopazín a olanzapín se vyznačují nejsilnějším diabetogenním potenciálem, což může být podmíněno spektrem receptorů, na které se vážou. Význam má zřejmě přímé ovlivnění beta buněk pankreatu antagonistickým působením na muskarinové M₃ receptory. Naproti tomu aripiprazol a ziprasidon, které působí agonisticky na receptory 5HT_{1A}, působí z hlediska rizika rozvoje DM2 příznivě. Další výzkum působení různých antipsychotických látek na jednotlivé receptorové systémy může vést k objevu nových sloučenin s minimálními nepříznivými vedlejšími metabolickými účinky.

Práce byla podpořena výzkumnými záměry MSM 002162084 9, MSM 0021620820 a výzkumným projektem 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze – PRVOUK-P25/LF1/2.

Literatura

1. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sørensen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 2000; 45: 21–28.
2. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis. *Am. J. Prev. Med.* 2002; 23: 51–61.
3. Connolly M, Kelly C. Lifestyle and physical health in schizophrenia. *Advances in Psychiatric Treatment* 2005; 11: 125–132.
4. Ryan MCM, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose-tolerance in first-episode, drug naive patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 284–289.
5. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 2383–2390.
6. Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, et al. Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med* 2004; 66: 316–322.
7. Reaven GM. Metabolic syndrome. Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286–288.
8. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113–1132.
9. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care* 2008; 31: 1898–1904.
10. Mukherjee S, Schnur DB, Reddy R. Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. *Lancet* 1989; 1: 495.
11. Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med.* 2007; 24: 481–485.
12. Holt RI, Bushe C, Citrome L. Diabetes and schizophrenia 2005: are we any closer to understanding the link? *J Psychopharmacol* 2005; 19(6 Suppl): 56–65.
13. Suvisaari JM, Sarni SI, Perala J, et al. Metabolic syndrome among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(7): 1045.
14. Svačina S. Metabolické účinky psychofarmak. Triton, Praha, 2004: 187.
15. Perez-Iglesias R, Vazquez-Barquero JL, Amado JA, et al. Effect of antipsychotics on peptides involved in energy balance in drug-naïve psychotic patients after 1 year of treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 289–295.
16. Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med.* 2011; 17: 97–107.
17. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(3): 519–526.
18. Deng C, Weston-Green K, Huang XF. The role of histaminergic H1 and H3 receptors in food intake: a mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34(1): 1–4.
19. Wang B, Chehab FF. Deletion of the serotonin 2c receptor from transgenic mice overexpressing leptin does not affect their lipodystrophy but exacerbates their diet-induced obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 351(2): 418–423.
20. Kirk SL, Glazebrook J, Grayson B, Neill JC, Reynolds GP. Olanzapine-induced weight gain in the rat: role of 5-HT2C and histamine H1 receptors. *Psychopharmacology (Berl.)* 2009; 207(1): 119–125.
21. Meyer JM. 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.
22. Shirzadi AA, Ghaemi SN. Side effects of atypical antipsychotics: extrapyramidal symptoms and the metabolic syndrome. *Harv Rev Psychiatry* 2006; 14(3): 152–164.
23. Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, et al. Effects of typical and atypical antipsychotic on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology* 2006; 186: 572–578.
24. Starrenburg FCJ, Bogers JPAM. How can antipsychotics cause diabetes mellitus? Insights based on receptor-binding profiles, humoral factors and transporter proteins. *Eur Psychiatry* 2009; 24: 164–170.
25. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209–1223.
26. Citrome L, Jaffe A, Levine J, Allingham B, Robinson J. Relationship between antipsychotic medication treatment and new cases of diabetes among psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv* 2004; 55: 1006–1013.
27. Příkryl R. Léčba atypickými antipsychotiky a jejich volba podle spektra nežádoucích účinků. *PsychiatrPraxi* 2009; 10: 20–23.
28. Nasrallah HA. Metabolic findings from the CATIE trial and their relation to tolerability. *CNS Spectr* 2006; 11(Suppl 7): 32–39.
29. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care* 2008; 31: 1898–1904.
30. Houseknecht KL, Robertson AS, Zavadski W, et al. Acute effects of atypical antipsychotics on whole-body insulin resistance in rats: implications for adverse metabolic effects. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 289–297.
31. Matsui-Sakata A, Ohtani H, Sawada Y. Receptor occupancy-based analysis of the contributions of various receptors to antipsychotics-induced weight gain and diabetes mellitus. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005; 20: 368–378.
32. Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK. Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 353–359.
33. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Molecular Psychiatry* 2008; 13: 27–35.
34. Panariello F, Perruolo G, Cassese A, et al. Clozapine impairs insulin action by up-regulating Akt phosphorylation and PDK1 protein abundance. *J Cell Physiol.* 2012; 227(4): 1485–92. doi: 10.1002/jcp.22864.
35. Silvestre JS, Prous J. Research on adverse drug events. I. Muscarinic M3 receptor binding affinity could predict the risk of antipsychotics to induce type 2 diabetes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005; 27: 289–304.
36. Oriot P, Feys JL, Mertens de Wilmars S, et al. Insulin sensitivity, adjusted β -cell function and adiponectinaemia among lean drug-naïve schizophrenic patients treated with atypical antipsychotic drugs: A nine-month prospective study. *Diabetes Metab* 2008; 34: 490–496.
37. Albaugh VL, Singareddy R, Mauger D, Lynch CJ. A Double Blind, Placebo-Controlled, Randomized Crossover Study of the Acute Metabolic Effects of Olanzapine in Healthy Volunteers. *PLoS ONE* 2011; 6(8): e22662.
38. Teff KL, Kim SF. Atypical antipsychotics and the neural regulation of food intake and peripheral metabolism. *Physiol Behav* 2011; 104: 590–598.

Článek doručen redakci: 3. 4. 2012
Článek přijat k publikaci: 10. 5. 2012

doc. MUDr. Miroslav Zeman, CSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
mirozem@seznam.cz
