

AZ ATÍPUSOS ANTIPSZICHOTIKUMOK HATÁSA AZ ANYAGCSERÉRE¹

Bakos Cinnia Dóra, Berecz Roland, Degrell István

Debreceni Orvos és Egészségtudományi Centrum, Pszichiátriai Tanszék

Érkezett: 2004. 03. 22. Elfogadva: 2004. 05. 10.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az atípusos antipszichotikumok metabolikus hatásai jelentkeznek a testsúlynövekedésben, a cukorháztartás zavaraiiban és diszlipidémiában. Az adatok értékelését megnehezíti, hogy a pszichotikus zavarok önmagukban is hajlamosítanak bizonyos anyagcsere-elváltozásokra. Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az egyes atípusos szerek eltérő mértékben befolyásolják az anyagcsere folyamatokat.

Prospektív esetsorozatunkban négy férfibeteg vett részt, akik korábban nem szedtek antipszichotikumot, családjukban anyagcserebetegség nem fordult elő. Vizsgálatunkban olanzapin, illetve risperidon kezelésben részesültek. 12 hetes követés során havonként történt testsúlymérés, triglicerid-, koleszterin-, HDL-, éhgyomri glükóz szint mérés, valamint két betegnél orális glükóztolerancia teszt (OGTT) történt.

Az átlag testsúlynövekedés 12 hét alatt 12% volt, a koleszterin- és triglicerid-értékek szintén emelkedtek voltak. Az éhgyomri vércukorszintek lényegesen nem változtak ez idő alatt, azonban két páciensen végzett OGTT során az 56. napon, változatlan éhgyomri glükóz és inzulin szintek mellett, a glükóztolerancia teszt során jóval magasabb inzulinszinteket kaptunk, mely inzulinrezisztenciára utalhat.

Esetsorozatunk igazolta az atípusos antipszichotikum kezelés során a komplex anyagcsere változást, amely körülmények együttesen metabolikus szindrómához vezethetnek. Eredményeink alapján fontos a metabolikus paraméterek rendszeres kontrollja, az elváltozások korai kezelése, szükség esetén az antipszichotikus terápia módosítása.

KULCSSZAVAK: atípusos antipszichotikumok, metabolikus hatás, inzulin rezisztencia

EFFECT OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS ON METABOLISM

The metabolic effect of atypical antipsychotic drugs may manifest itself in weight gain, disturbances in glucose homeostasis and dyslipidaemia. One confounding factor is that psychotic disorders themselves make the patients prone to specific metabolic changes. Nevertheless clinical studies have confirmed that atypical antipsychotic drugs have a different metabolic effect.

In the present prospective case-series, four male antipsychotic drug-naive psychiatric patients without any familial history of metabolic disorder were studied. The patients received risperidone or olanzapine monotherapy for 12 weeks; weight, plasma levels of triglyceride, cholesterol, HDL, and fasting glucose were measured in every 4th week. In two patients, oral glucose tolerance test (OGTT) was also performed at days 0 and 56.

The average weight gain during the 12-week period was 12%. The cholesterol and triglyceride plasma concentrations were also elevated. The fasting glucose levels did not change during the observation period. In the OGTT performed in two patients, normal fasting glucose and insulin plasma levels were observed after 8 weeks; however, the plasma insulin concentrations were highly elevated after glucose intake, which may suggest the presence of insulin resistance.

Our preliminary results confirmed the previous results on the metabolic effect of atypical antipsychotic drugs, which may lead to metabolic syndrome. The regular control of the metabolic laboratory parameters, early intervention and the modification of the atypical antipsychotic treatment may help to avoid this adverse effect of the drugs.

KEYWORDS: atypical antipsychotics, metabolic effect, insulin resistance

¹ A szerkesztőség kérésére, a VI. Neuropszichofarmakológiai Kongresszuson (2003. okt. 9-11.) elhangzott előadás alapján (A "Legjobb fiatal előadó" díj nyertese.)

BEVEZETÉS

Az atípusos antipszichotikumok (AAP) a klasszikus szerektől eltérő mellékhatás profilúak. Az utóbbi években az atípusos szerek súlynövelő, hiperglikémiát és diabetes mellitust (DM) okozó hatása került a figyelem előterébe. Az elhízás nemcsak esztétikai probléma, hanem csökkenti a beteg compliance-ét, növeli más betegségek morbiditását és mortalitását. Egyes adatok szerint az elhízás 61%-ban járul a DM, 34%-ban a méh-estrák, 29%-ban az artrózis és 17%-ban a hipertenzió és koronáriabetegség prevalenciájához¹. Az elhízás a II. típusú DM egyik fő rizikótényezője. A II. típusú DM népbetegségnek tekinthető és prevalenciája fokozatosan nő a világon: 1990-98 között az USA-ban 30%-kal nőtt, jelenleg 6,5%-át érinti a lakosságnak. A II. típusú DM mellett komoly problémát jelentenek a lipidháztartás zavarai (emelkedett plazma koleszterin, LDL és csökkent HDL szintek), amelynek jelentőségét az adja, hogy a koronáriabetegség egyik fő kockázati tényezőjének tekinthető. A fenti anyagcsere elváltozások nem függetlenek egymástól, jellegzetes megjelenési formájuk a metabolikus szindróma, mely megnövekedett derékkörfogat mellett hiperlipidémiával, hipertenzióval és szénhidrát anyagcsere zavarral jár¹.

Anyagcsere eltéréseket pszichotikus zavarokban többen leírtak². Az eddigi adatok alapján a II. típusú DM gyakorisága körülbelül 2-4-szer nagyobb szkizofrén betegekben, mint az átlagpopulációban¹. A hiperglikémia és a II. típusú DM magasabb arányának az oka mentális betegségekben nem ismert. Egy vizsgálat alapján antipszichotikumot (AP) korábban nem szedő szkizofrén betegek 15%-ban csökkent glükóztoleranciát találtak³ és ezek az eltérések azonban nemcsak szkizofréniára jellemzőek, hanem bipoláris és szkizoaffektív zavarban is megjelennek. A gyógyszerek esetleges etiológiai szerepe is korán felmerült: már 1955-ben leírták a klórpromazin hiperglikémiát okozó hatását⁴.

A testsúly és az étvágy szabályozása igen bonyolult rendszert alkot. A klasszikus antipszichotikumok bevezetése után hamarosan megjelentek az első közlemények testsúlynövelő hatásokról, amely azonban először az AAP-oknál jelentkezett komoly mellékhatásként⁵. Egy metaanalízis során, mely 81, legalább 10 hétig tartó vizsgálatot ölelt fel, igazolták, hogy több AAP is okoz testsúlynövekedést, amely a klasszikus szerekekkel összehasonlítva nagyobb volt⁶. A különböző sze-

reknek eltérő a súlynövekedést okozó hatása, az AAP-ok közül a testsúlynövelő hatása legnagyobb a clozapinnak (4,5 kg/10 hét) és az olanzapinnak (4,2 kg/10 hét), míg a risperidonnak alacsonyabb (2,1/10 hét).

Az antipszichotikumok DM kialakulását fokozó hatását az elmúlt öt évben számos tanulmány vizsgálta^{7,8}. A vizsgálatok jelentős része az atípusos szereket elemezte és összességében ezek szerepét emelte ki a II. típusú DM fokozott kockázatban⁹. Szerenként eltérő gyakoriságú, súlyosságú, tartamú glükóztolerancia csökkenésről számoltak be. A glükózháztartás korai eltérése lehet az inzulinrezisztencia (IR) növekedése, mely az exogén és endogén inzulinra adott csökkent biológiai válasz. Normál vércukorszint mellett észlelt hiperinzulinémia szinte biztosan IR-t jelez, és az elhízás, valamint a II. típusú DM kialakulásának veszélyét vetíti előre¹⁰. Az éhomi inzulinszint mérése a cukorbetegség kifejlődése előtti periódusban már jelzi a metabolikus diszfunkciót, hiszen a kompenzátoros hiperinzulinémia a béta-sejtek kimerülésével következményes hiperglikémiához, később II. típusú DM kialakulásához vezethet. A cukorháztartás megváltozását korán jelző orális glükóztolerancia-tesztben (OGTT) normál éhomi cukorszint mellett magasabb inzulin és glükózsinteket mértek AAP-vel (olanzapin, clozapin, quetiapin) kezelt betegekben^{11,12}.

A II. típusú DM mellett az irodalomban az AAP kezelés melletti lipideltérésekről; emelkedett koleszterin, triglicerid, csökkent HDL szint, valamint koleszterin/HDL arány eltolódásáról is beszámoltak¹³. Az esetsorozat-vizsgálatunk célja volt, hogy az atípusos antipszichotikumok anyagcsere hatását vizsgáljuk (a glükóz és lipidháztartásra), különös tekintettel az inzulinrezisztencia kialakulására.

MÓDSZER

Esetsorozatunkban négy fiatal pszichotikus férfi beteget követtünk (átlagéletkor 30,5 év, 21-40 év volt), akik korábban AP-t nem szedtek. Egyéni és családi anamnézisükben anyagcserebetegség nem szerepelt. Két beteg olanzapint (15 és 20 mg/nap), két beteg pedig risperidont (3 és 4 mg/nap) kapott. A vizsgálatban a 0. 28. 56. és 84. napon mértük a betegek súlyát, éhgyomri glükózt, koleszterint, triglicerid és HDL vérszintjét. A betegek testsúlyát a testtömeg index (Body Mass Index, BMI) segítségével fejeztük ki: a testsúlyt (kg-ban kifejezett) értékét a testmagasság (méterben kifejezett) értékének négyzetével osztottuk el. A lipidháztartást

változását a koleszterin/HDL rátával mértük. Két esetben (4 mg risperidon illetve 20 mg olanzapin mellett) a kezelés megkezdése előtt és a 8. héten (56. vizsgálati napon) standard orális glükóztolerancia tesztet végeztünk párhuzamos glükóz- és inzulinszint mérésekkel.

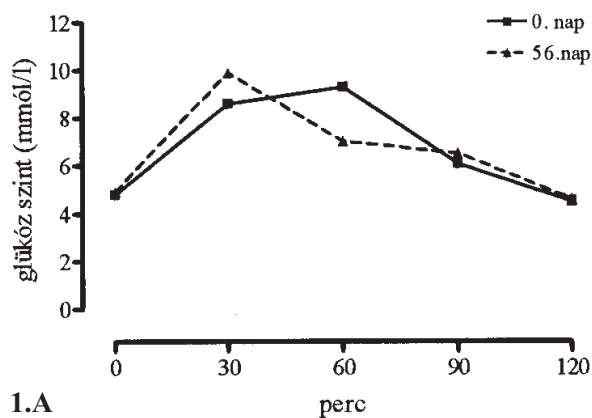
EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

A vizsgálatban részt vett mind a négy beteg testtömeg indexe (BMI) növekedett, három hónap alatt átlagosan 12%-kal: 22,1±3,1-ről 24,8±4,4 kg/m²-re. A lipidprofilban az olanzapin terápia mellett jelentősebb triglicerid emelkedés volt megfigyelhető, ugyanakkor a koleszterin/HDL arány mind a négy betegben emelkedett; a változás olanzapin terápia esetén volt a legszembetűnőbb (1. táblázat).

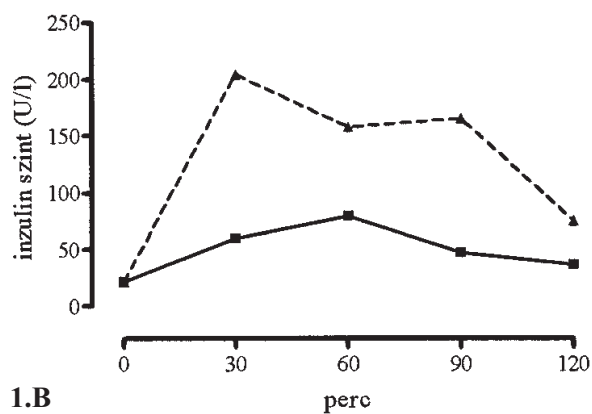
A vizsgált 12 hetes periódusban az éhgyomri vércukorszintek az antipszichotikus kezelés során (0. nap: 5,2±0,9 mmól/l; 84 nap: 5±1,2 mmól/l) nem változtak. Az orális glükóztolerancia tesztben (OGTT) a 20 mg olanzapint szedő betegünkben a vércukorszintek az 56. napon hasonlóak voltak a terápia előtti értékekhez (1.A ábra). Az inzulinszintek azonban az OGTT során a kiindulási profil értékeinek majdnem kétszeresére emelkedtek. A terheléses vércukorszintek változatlanságához tehát már jóval magasabb inzulinszintek voltak szükségesek, ami az inzulinérzékenység csökkenésére, azaz inzulinrezisztencia kialakulására utal. A 4 mg risperidont szedő betegben a változás hasonló irányú volt, itt azonban az 56. napon az OGTT-ben már a mért terheléses vércukorszintek is emelkedettek voltak az inzulinszint növekedése mellett. (1.B ábra).

Az irodalmi adatokhoz hasonlóan az esetsorozatunk eredménye alapján az atípusos antipszichotikus kezelés növelte betegeink testsúlyát, megváltoztatta lipidanyagcseréjét^{1,8}. A négy betegünkben az éhgyomri glükóz értékek nem emelkedtek a 12 hetes kezelés során, azonban a szénhidrát háztartás zavarát, vagyis az inzulinrezisztenciát az OGTT-ben az emelkedett inzulinszintek már jelezték (1. ábra). Ezen anyagcsereváltozások összességében az inzulinrezisztenciával függnek össze és jelezhetik, hogy az atípusos antipszichotikumok metabolikus hatása az inzulinrezisztenciával függhet össze¹¹. Ismert, hogy az inzulinrezisztenciából metabolikus szindróma alakulhat ki, amely II. típusú DM, valamint mikrovaszkuláris és makrovaszkuláris szövődményeken át hipertenzióhoz, atherosclerosishoz, ischémiás szívbetegséghez és stroke-hoz vezethet¹, növelve ezzel a

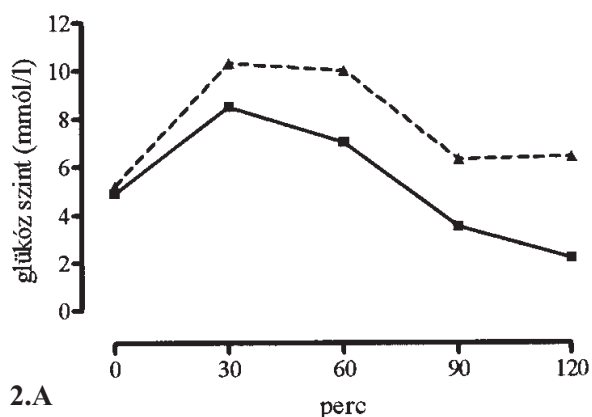
1. ábra
A glükóz- és inzulinszintek orális glükóztolerancia tesztben a kezelés 0. és 56. napján.
(A) 20 mg/nap olanzapint szedő betegben
(B) 4 mg/nap risperidont szedő betegben



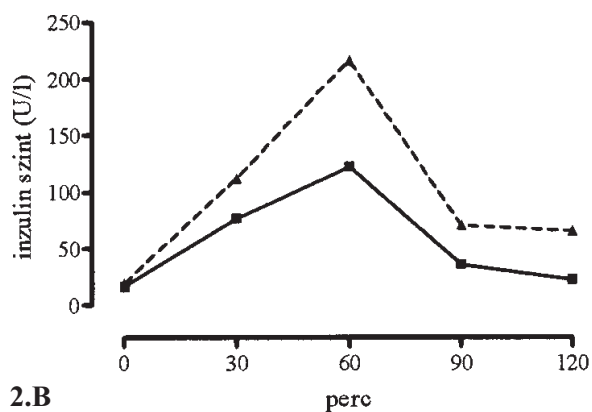
1.A



1.B



2.A



2.B

1. táblázat. A betegek triglicerid és koleszterin/HDL szintjének változása atípusos antipszichotikum kezelés mellett

Beteg	Terápia	Triglicerid szint (mmol/l)		Koleszterin/HDL	
		0. nap	84. nap	0. nap	84. nap
1	olanzapin 20 mg/nap	2,7	4,0	3,4	5,6
2	olanzapine 15 mg/nap	1,6	2,1	3,1	6,4
3	risperidone 4 mg/nap	1,0	1,2	2,7	3,1
4	risperidone 3 mg/nap	1,4	1,5	3,2	3,7

mentális betegségben szenvedő betegek kardiovaszkuláris morbiditását és mortalitását.

Esetsorozatunk alapján szükségesnek látszik a lipid- és cukorháztartás paramétereinek rendszeres ellenőrzése atípusos antipszichotikumot szedő betegekben. Az esetleges eltérések belgyógyászati kezelésével illetve az antipszichotikus terápia módosításával megelőzhetjük az anyagcsere kislést (DM, ketoacidózis) Az anyagcsere monito-

rozás protokolljával kapcsolatban már fogalmazódtak meg irányelvek¹, kidolgozásához azonban még több prospektív vizsgálatra van szükség.

Levelezési cím:

*Prof. Dr. Degrell István
DEOEC Pszichiátriai Tanszék
4032, Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
52-431957, e-mail: degrell@dote.hu*

IRODALOM

- Birkás D, Palik É. Pszichotróp szerek és következményes metabolikus szindróma. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 2003; 5: 21-32
- Mukherjee S, Decina P, Bocola V, et al. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996; 37: 68-73
- Ryan MC, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome. *Life Sci* 2002; 71: 239-257
- Charatan FB, Bartlett NG. The effect of chlorpromazine (largactil) on glucose tolerance. *J Ment Sci* 1955; 101: 351-353
- McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH. Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 273-281
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686-1696
- Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, et al. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 205-219
- Lebovitz HE. Metabolic consequences of atypical antipsychotic drugs. *Psychiatr Q* 2003; 74: 277-290
- Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, et al. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 561-566
- Udvardy M, Káplár M. A II. típusú diabetes mellitus. In: *Klinikai Endokrinológia* (Ed. Leövey A), Medicina, Budapest; 2001, 829-855
- Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 337-345
- Ebenbichler CF, Laimer M, Eder U, et al. Olanzapine induces insulin resistance: results from a prospective study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1436-1439
- Wirshing DA, Pierre JM, Erhart SM, et al. Understanding the new and evolving profile of adverse drug effects in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26: 165-190