

A metabolikus szindróma, diabetes mellitus és szkizofrénia komorbiditása: elméleti és gyakorlati megfontolások

Réthelyi János dr. ■ Anna-Dalal Sawalhe oh.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

A szkizofrénia rendkívül változatos tüneti képpel járó, általában a fiatal felnőttkorban kezdődő, krónikus lefolyást mutató pszichiátriai betegség, amely világszerte a lakosság 0,8–1%-át érinti. Napjainkban intenzív kutatás irányul a szkizofrén betegek körében megfigyelhető emelkedett szomatikus betegségteherre, ezen belül a metabolikus szindróma és a diabetes gyakori előfordulására. Ebben az összefoglaló tanulmányban a metabolikus szindróma, a diabetes és a szkizofrénia kapcsolatának elméleti és gyakorlati kérdéseit tekintjük át. Epidemiológiai vizsgálatok szerint szkizofrén betegekben a metabolikus szindróma előfordulása 22–66% között van, a diabetes prevalenciája minden korcsoportban többszöröse a nem pszichiátriai populációban megfigyelhető értékeknél. Etiológiai szempontból nem választhatók szét egyértelműen a betegséggel összefüggő, direkt genetikai-biológiai hatások, valamint a környezeti hatások. Az utóbbiak közül kiemelendők a szkizofrénia kezelésében alkalmazott atípusos antipszichotikumok. A szkizofréniahoz társuló prediabetikus állapotok és diabetes klinikai menedzsmentje a pszichiátriai és diabetológiai területen dolgozók szoros együttműködését teszi szükségessé. Ez magába foglalja a metabolikus paraméterek szoros monitorozását, étrendi és életmód-tanácsadást, szükség esetén az antipszichotikus terápia módosítását vagy átállítását. A metabolikus tünetek perzisztálása és diabetes kialakulása esetén alkalmazhatók kiegészítő farmakológiai kezelésként orális antidiabetikumok, fibrátok és statinok. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 505–511.

Kulcsszavak: szkizofrénia, metabolikus szindróma, diabetes, testsúlynövekedés, inzulinrezisztencia

Comorbidity of metabolic syndrome, diabetes and schizophrenia: theoretical and practical considerations

Schizophrenia is a psychiatric disorder characterized by heterogeneous symptoms, affecting 0.8-1% of the population worldwide. It usually begins in early adulthood and demonstrates a chronic course. In recent years research interest has turned to the increased burden of somatic illness in schizophrenia, with special emphasis on metabolic syndrome and diabetes. In this article I review the theoretical and practical aspects of the comorbidity of schizophrenia with metabolic syndrome and diabetes mellitus. Epidemiological studies demonstrate the occurrence of metabolic syndrome between 22% and 66%, while the prevalence of diabetes is at least threefold compared to the non-psychiatric population in all age groups. Etiologically it is not clear to what extent these alterations are caused by direct genetic and biological effects in contrast to environmental factors. Among the latter the role of atypical antipsychotics should be emphasized. Clinical management of prediabetic conditions and diabetes in schizophrenia warrants the close cooperation of professionals working in the areas of psychiatry and diabetology. This cooperation should include close metabolic monitoring, lifestyle and dietary training, moreover careful modification and in some cases switching of antipsychotic medication. Persisting metabolic symptoms or diabetes require treatment with oral antidiabetics, fibrates, and statins. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 505–511.

Keywords: schizophrenia, metabolic syndrome, diabetes, weight gain, insulin resistance

(Beérkezett: 2011. február 8.; elfogadva: 2011. február 22.)

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

A szkizofrénia kifejezést *Eugen Bleuler* német pszichiáter használta először 1908-ban, Berlinben tartott előadása során, majd 1911-ben megjelent, „Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien” (Dementia praecox, avagy a szkizofréniák csoportja) című könyvében. A görög *schizein* (hasadni) és *phrenos* (eredeti jelentése rekesz, később lélek értelemben használták) szavakból alkotott kifejezéssel a szkizofréniában megfigyelhető hasadásra, diszkonnekcióra utalt, amelyet az akkori pszichopatológiai megfigyeléseknek megfelelően Bleuler elsősorban a gondolkodás és érzelmek széteséseként értelmezett. A betegség leírása korábbról származik, Bleulert megelőzően *Emil Kraepelin* 1893-ban a „dementia praecox” kifejezést használta a betegségre, amellyel a gyakran megfigyelhető idő előtti kognitív hanyatlásra utalt. Természetesen a betegség leírása ennél korábbi, középkori és ókori orvosi szövegekben is megtalálható. (Összefoglalásként a szkizofrénia történetéről javasolt: [1].) A szkizofrénia tünettánnak, genetikai hátterének, biológiájának, pszichológiai és szociális vonatkozásainak kutatása, a diszkrét agyi elváltozások agyi képképző módszerekkel történő vizsgálata, valamint gyógyszeres és nem farmakológiai kezelési formáinak kifejlesztése a bleuleri koncepció megjelenése óta eltelt száz évben hatalmas előrelépést hozott a komplex betegségnek a megismerésében. Mai felfogásunk szerint a szkizofréniára leginkább jellemző elváltozások a pozitív tünetek (hallucinációk, téveszmék, dezorganizált viselkedés és gondolkodás), a negatív tünetek (érzelmi elszívárosodás, szociális izoláció, motivációk csökkenése), valamint a kognitív funkciók (figyelem, memória, végrehajtott funkciók, szociális kogníció) romlása [2]. A betegségnek már a korai szakaszában is megfigyelhetők azon hatások, amelyek a krónikus betegség előrehaladásával fokozódnak, mint a munkahelyi és családi funkcióképesség csökkenése, továbbá a gyakori szomatikus komorbiditás. A gyakran előforduló szomatikus kísérő betegségek közül a metabolikus eltéréseket, a 2-es típusú diabetes mellitust (továbbiakban DM), cardiovascularis betegségeket, a krónikus légzőszervi betegségeket és az osteoporosist kell kiemelni [3].

Ennek a tanulmánynak a célja, hogy a szkizofrén betegek körében gyakran megfigyelhető metabolikus eltérések és DM jelenségkörét megvizsgálja. Az eredmények bemutatása során epidemiológiai, etiológiai, farmakológiai és terápiás szempontból járjuk körül a kérdést. A téma jelentőségével már az elmúlt években is megismerkedhetett a pszichiáter és belgyógyász olvasóközönség. 2005-ben konszenzusértekezletet tartott a Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportja és a Pszichiátriai Szakmai Kollégium, amelynek eredményeképpen ajánlásokat fogalmaztak meg „Antipszichotikus terápia és metabolikus szindróma” címen [4], valamint a közelmúltban is kitűnő összefoglalás jelent meg hasonló témában [5]. Ebben az összefoglaló tanulmányban a terápiás ajánlások mellett a szkizofréniában megfigyelhető

metabolikus eltérések epidemiológiájával és patomechanizmusával szeretnénk részletesebben foglalkozni.

A téma orvosi és népegészségügyi jelentőségét az adja, hogy olyan betegcsoportról van szó, amelynek többszörös nehézségekkel, korlátozottsággal kell megküzdenie. Betegségükből adódó pszichés tünetek közösségi beilleszkedésüket, munkavégzésüket nehezítik. Szintén a betegség tünete a hiányos betegségbelátás, amely az orvosi kezeléshez való adherenciát csökkenti. Az emelkedett szomatikus morbiditás, a káros szerhasználat idő előtti halálához vezet a szkizofrén betegek között [6]. Ezen túlmenően a betegek hozzáférése az egészségügyi ellátórendszerhez, illetve a szolgáltatások igénybevétele az átlagosnál alacsonyabb. Végül pedig évszázadokra visszamenően követhető az a folyamat, ahogy a pszichiátriai betegeket, ezen belül a szkizofréniában szenvedőket stigmatizálja, diszkriminálja a társadalom. A kezelés hatására kialakuló testsúlynövekedés csak tovább rontja a betegek stigmatizációját, szociális izoláltságát, illetve a kezeléshez való adherenciájukat [7]. A fentiek tükrében rendkívül fontos kérdés, hogyan tudjuk a szkizofrén betegek többszörösen összefüggő problémáit befolyásolni.

Epidemiológiai eredmények

Számos epidemiológiai kutatás vizsgálta a metabolikus szindróma és a DM előfordulását szkizofrén betegekben, a világ különböző régióiban, országaiban. A vizsgálatok legtöbbször a Nemzetközi Diabetes Szövetség (IDF) vagy a National Cholesterol Education Program (NCEP) kritériumrendszerét használták, amelyeket részleteikben nem ismertetünk, az 1. táblázatban a metabolikus szindróma alap- és járulékos tüneteit foglaltuk össze. A fontosabb vizsgálatok részletes eredményei a metabolikus szindrómára és DM-re vonatkozóan a 2. táblázatban olvashatók. Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a metabolikus szindróma a szkizofrén betegek 22–66%-ában volt megfigyelhető, amely többszörösét jelenti a korban és nemben illesztett egészséges kontrollcsoportokban megfigyelhető értékeknek. A vizsgálatok többsége észak-amerikai és nyugat-európai páciensek csoportjaiban történt. Figyelemre méltó a nem nyugati országokban a metabolikus szindróma alacsonyabb prevalenciája a szkizofrén betegek között is. A prediabetikus állapotnak tekinthető metabolikus szindróma gyakori előfordulása tükrében nem meglepő, hogy a DM

1. táblázat | A metabolikus szindróma tünettana

Centrális típusú elhízás.
Glükózintolerancia (IGT, diabetes).
Inzulinrezisztencia, hyperinsulinaemia.
Hypertonia.
Dyslipidaemia (csökkent HDL, emelkedett éhezési trigliceridszint).

2. táblázat | A metabolikus szindróma és DM prevalenciája szkizofréniában

Szerzők	Ország	Résztvevők száma	Metabolikus szindróma prevalenciája	DM-prevalencia
<i>Cohn és mtsai</i> [28]	Kanada	84 nő, 156 férfi	44,7%	
<i>Saari és mtsai</i> [29]	Finnország	31	19,4%	
<i>De Hert és mtsai</i> [30]	Belgium	151 nő, 279 férfi	nők: 29,1% férfiak: 28%	
<i>Meyer és mtsai</i> [31]	Amerikai Egyesült Államok	4 nő, 76 férfi	nők: 66,7% férfiak: 28,0%	
<i>Correll és mtsai</i> [32]	Amerikai Egyesült Államok	176	54%	
<i>Srisurapanont és mtsai</i> [33]	Thaiföld	33 nő, 24 férfi	22,8%	
<i>Dixon és mtsai</i> [34]	Amerikai Egyesült Államok	719		14,9%
<i>De Hert és mtsai</i> [35]	Belgium	415		2–25% korcsoportonként

prevalenciája vizsgálatától függően 2–4-szerese szkizofrén betegekben az egészségeseknél megfigyelt értéknek, minden korosztályban. *De Hert és munkatársai* a 15–25 éves korcsoport 2,0%-ánál észleltek DM-et, 9%-ánál csökkent glükóztoleranciát. Ugyanezek az értékek 25% és 38% voltak az 55–65 éves korcsoportban. A különböző vizsgálatok különbségekkel ugyan, de kivétel nélkül a metabolikus szindróma és a DM szignifikáns emelkedését jelzik szkizofréniában.

További eredményekkel egészítik ki az epidemiológiai vizsgálatokat az elmúlt évek naturalisztikus, más néven pragmatikus farmakológiai vizsgálatai. A CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) vizsgálatban 689 szkizofrén beteg adataira támaszkodva a metabolikus szindróma előfordulását férfiakban 36,0%-nak, nőkben 51,6%-nak találták, szemben 19,7 és 21,5%-os előfordulási arányokkal a populációs kontrollcsoportban. A metabolikus szindrómában szenvedő szkizofrén betegek életminőségüket alacsonyabbnak értékelték [8, 9]. Az EUFEST (The European First Episode Schizophrenia Trial) vizsgálatban [10] – amelybe első epizódos szkizofrén betegeket vontak be, azaz betegségük kevesebb mint két éve kezdődött – a 498 páciens (átlagéletkor: 26 év) 17%-a volt túlsúlyos (BMI ≥ 25), az átlag-BMI 22,2 volt. Éhomi hyperglykaemia a betegek 7%-ában, hypercholesterinaemia 23%-ukban, hypertrigliceridaemia 18%-ukban volt regisztrálható. Ezek a részletes eredmények is a szkizofréniában előforduló, a populációs átlag feletti metabolikus tünettanra utalnak.

A metabolikus szindróma, DM és szkizofrénia komorbiditásának etiológiai kérdései

Amint ezt a korábbi eredményekkel bemutattuk, egyértelmű, hogy szkizofrén betegekben a metabolikus szindróma és a DM szignifikánsan gyakrabban fordulnak elő, mint az általános populáció megfelelő korosztályaiban.

Ennek okai viszont már nem teljesen egyértelműek, régi vita tárgyát képezik [11]. Ahogy krónikus betegségek esetében általában, a kérdés a betegség saját genetikai és az ezzel összefüggő biológiai hatásainak, valamint a környezeti hatásoknak a hozzájárulása a tünetek kialakulásához. A két faktor egyidejű hatása általánosan elfogadott, ugyanakkor vita övezi ezek arányait. Az alábbiakban külön tárgyaljuk a lehetséges direkt genetikai-biológiai hatásokat, a környezeti hatások közül külön foglalkozunk az életformával és étrenddel, valamint a szkizofrénia gyógyszeres terápiájával összefüggő hatásokkal.

Direkt genetikai-biológiai hatások

A korábbi fejezetben utaltunk rá, hogy a metabolikus szindróma előfordulása a szkizofrénia indulásánál, az úgynevezett első epizód szkizofréniában is megnövekszik. A betegség unikális hatásainak bizonyítását metódikai problémák nehezítik, ehhez ugyanis antipszichotikum-naiv (antipszichotikumot korábban soha nem szedett) betegek metabolikus paramétereinek vizsgálatára van szükség. A kezdeti vizsgálatok ellentmondásos eredményeket mutattak éhomi hyperinsulinaemia, centrális elhízás, hypercortisolaemia tekintetében [12]. Az elmúlt években több, drog-naiv szkizofrén csoport adatait feldolgozó tanulmány is megjelent, igaz, továbbra is kis esetszámokkal. (Hazai körülmények között és az itthoni gyógyszerelési szokások miatt szinte megoldhatatlan ilyen vizsgálatok elvégzése.)

Spelman és munkatársai [13] 38 drog-naiv első epizódos szkizofréniában szenvedő beteget hasonlítottak megegyező nagyságú illesztett kontrollcsoporthoz. A metabolikus alapparaméterekben (éhomi vércukor, lipidek, leptin) nem találtak különbséget a két csoport között, ugyanakkor a szkizofrén betegek 10,5%-ában volt kimutatható csökkent glükóztolerancia, és szignifikáns különbség mutatkozott az éhomi inzulin-, kortizol- és a postprandialis inzulinszintek között. Indiai

szerzők [14] 44 antipszichotikum-naív beteget hasonlítottak korosztályos kontrollokhoz. (Az átlagéletkor 33,3 év volt, tehát a betegek között nem csak fiatalok voltak; ez utal az indiai egészségügy, illetve a kulturális szokások eltérő voltára, vélhetően a hagyományosabb társadalomban nem minden pszichotikus tüneteket mutató beteg részesül azonnal gyógyszeres kezelésben.) Hasonlóan az előző vizsgálathoz, itt is magasabb éhezési inzulin- és kortizolszinteket találtak, valamint csökkent IGF-1-szintet. Még értelmezésre váró eredménye ugyanennek a kutatócsoportnak [15], hogy antipszichotikus kezelés hatására az IGF-1- és kortizolszintek is normalizálódnak. *Van Nimwegen és munkatársai* [16] 7 drog-naív beteg izotópos vizsgálatában azt találták, hogy az inzulin hatására történő perifériás glükózfelvétel megegyezik azzal, amit egészséges kontrollszemélyekben mértek. Ugyanakkor az inzulin nem csökkentette a májban történő glükoneogenezist, ami magasabb endogén glükóztermelést eredményezett, mindez emelkedett hepaticus inzulinrezisztenciát jelent. Összefoglalva: az eredmények emelkedett inzulinrezisztenciára utalnak, elsősorban a májban, amely az antipszichotikumok hatásától független.

Amennyiben elfogadjuk, hogy szkizofréniában olyan direkt hatások jelentkeznek, amelyek a metabolikus szindróma kialakulását okozzák, nem meglepő, hogy ezek a betegség tüneteinek manifeszt megjelenésekor is megfigyelhetők. Mai tudásunk szerint a szkizofréniá pszichiátriai tünettájának kialakulása előtt 1–3 évvel diszkrét, a magatartásban, percepcióban, motivációban jelentkező változások lépnek fel, amelyeket a később kialakuló szkizofréniá prodromájának nevezünk. Feltételezhetjük, hogy a betegségre jellemző molekuláris folyamatok mind központi idegrendszeri, mind metabolikus szinten már korábban elindulnak.

A fentiekből következő izgalmas kérdés, hogy léteznek-e közös genetikai hatások a szkizofréniá és a DM hátterében. (Összefoglaló tanulmánynak javasolt *Lin és Shuldiner* munkája [17].) Több olyan genetikai locus és kandidáns gén van, amelyek szerepe mindkét betegség patomechanizmusában felmerült. A legújabb teljes-genom-asszociációs vizsgálatok szkizofréniá esetében a 6p21 locusra [18], a major hisztokompatibilitási kom-

plex (MHC) jelentőségére mutattak rá, amelynek asszociációja a DM-mel régóta ismert.

Életforma és étkezési szokások

A környezeti hatások közül az életforma és étkezési szokások egyértelműen befolyásolják a metabolikus szindróma és a DM kialakulását. Ezek egyben a betegségek módosítható rizikófaktorait jelentik, amelyek megfelelő tanácsadással befolyásolhatók. *De Hert és munkatársai* összefoglaló tanulmánya alapján [19, 20] az egészségtelen étrend és mozgásszegény életmód gyakrabban fordul elő szkizofrén betegek körében, korosztályos egészséges kontrollokhoz hasonlítva. Mindezek a tényezők nem teljesen függetlenek a szkizofréniá pszichés tüneteitől, mivel szoros együttjárást mutatnak a negatív tünetekkel, a motivációk csökkenésével és a szociális izolációval.

Az antipszichotikumok metabolikus mellékhatásai

A szkizofréniá kezelésében primeren alkalmazott gyógyszerek, az antipszichotikumok eltérő mértékben okoznak metabolikus eltéréseket farmakológiai tulajdonságaiknak megfelelően. Az antipszichotikumok konvencionális, úgynevezett típusos csoportjánál is megfigyelhetők voltak testsúlynövekedés és egyéb metabolikus mellékhatások, de ez ritkábban fordult elő és nem jelentettek szignifikáns problémát a szkizofréniá kezelésében. A szkizofréniában használt gyógyszerek második csoportja, az atípusos antipszichotikumok nem tekinthetők egységes csoportnak, mivel molekuláris szerkezetükben és farmakológiai tulajdonságaikban is jelentős különbségeket mutatnak. A klinikai gyakorlatban bevezetésüket követően nagy változást jelentettek, mivel alkalmazásuk mellett nem fordulnak elő magas arányban extrapiramidális mellékhatások, ebben a tekintetben érvényes lehet egy csoportnak tekinteni őket.

A 3. táblázatban a leggyakrabban használt atípusos antipszichotikumok metabolikus mellékhatásokat okozó tulajdonságait foglaltuk össze. Látható, hogy a ziprasidon kivételével mindegyik atípusos antipszichotikum okoz

3. táblázat | Atípusos antipszichotikumok metabolikus mellékhatásai

Antipszichotikum neve	Testsúlynövelő hatás 4–10 hetes kezelés hatására (kg-ban) [21, 36]	Testsúlynövelő hatás	Metabolikus szindrómát okozó/diabetogén hatás
Clozapin	4,45	+++	++
Olanzapin	4,15	+++	++
Risperidon	2,1	++	?
Amisulprid	0,8	++	?
Quetiapin	1,4	++	?
Aripiprazol	0,6	+-	n. a.
Ziprasidon	0,1	--	n. a.

valamilyen fokban testsúlynövekedést. Az Amerikai Egyesült Államok gyógyszerészeti hatósága (Food and Drug Administration, FDA) valamennyi atípusos antipszichotikummal kapcsolatban „diabetes warnin-got”, azaz diabetogén hatásra vonatkozó figyelmeztetést adott ki. A CATIE és EUFEST vizsgálatok eredményei, valamint metaanalitikus adatok alapján [21] a legnagyobb fokban testsúlynövekedést, hyperlipidaemiát és hyperglykaemiát az olanzapin és a clozapin okoznak.

Az atípusos antipszichotikumok metabolikus mellékhatásai valószínűsíthetően két vagy három molekuláris útvonalon alakulhatnak ki [22]. A testsúlynövelő hatást az étvágy fokozódásán keresztül okozzák, amelynek molekuláris mechanizmusa a hisztamin-1 (H1) és a szerotonin-2C (5HT2C) receptorok blokádja a hypothalamicus étvágy szabályozó központokban. A H1 és 5HT2C receptorok szerepét állatkísérletes modellek is megerősítették, valamint ez a mechanizmus megmagyarázza, hogy az atípusos antipszichotikumok közül miért az olanzapin és a clozapin – a fenti receptorok hatékony antagonistái – rendelkeznek a legerősebb testsúlynövelő hatással. Az elmúlt évek kutatásai hívták fel a figyelmet arra, hogy az atípusos antipszichotikumok egy másik molekuláris úton is mellékhatásokhoz vezethetnek, amely nem feltétlenül jár együtt testsúlynövekedéssel. Ennek lényege a gyógyszerek alkalmazása esetén a trigliceridszint gyors emelkedése és a következményes inzulinrezisztencia, majd hyperinsulinaemia. A jelenségért felelős receptort, amely feltehetően a zsírszöveten, izomszöveten és hepaticus sejteken is megtalálható, nem sikerült még azonosítani, ezért hipotetikus receptor X-nek szokták nevezni. A mellékhatásoknak ez a másik útvonala a metabolikus paraméterek monitorozásának fontosságára hívja fel a figyelmet. Említést érdemel még az atípusos antipszichotikumok targetjei közül a muszkarin-3 (M3) receptor, amely az atípusos antipszichotikumok mellett nagyon ritkán kialakuló diabeteses ketoacidosis magyarázatául szolgálhat. Eleve kialakult inzulinrezisztencia és hyperinsulinaemia mellett a pancreas M3 receptorainak blokádja az inzulin-szekréció gyors csökkenését okozhatja, ami ketoacidosis kialakulásához vezethet.

Metabolikus szindróma és DM klinikai menedzsmentje szkizofréniában

A szkizofrén betegek metabolikus tüneteinek és DM-jének kezelése komoly kihívás jelent az egészségügyi rendszer számára. Tartós eredmény csak a pszichiátriai és diabetológiai szakmák párbeszéde és együttműködése esetén várható, amely csökkentheti az ellátási rendszer fragmentációját. Külön probléma, hogy a szkizofrén betegek egy része a kognitív funkció romlása miatt nem fog tudni megbirkózni a (magyar) egészségügy akadályaiival, útvesztőivel. Más betegek éppen paranoid tüneteik miatt gyanakvással fogják fogadni, ha pszichiáter kezelőorvosuk más szakemberekhez küldi őket. (A szerző több olyan szkizofrén beteget gondoz, akik nem hajlandók a belgyógyászati szakrendelést felkeresni.)

A metabolikus tünetek folyamatát az 1. ábra foglalja össze [11]. Az első lépés a metabolikus paraméterek (testsúly, haskörfogat, éhomi glükóz, lipidek) felmérése az antipszichotikus terápia indításánál és a későbbiekben ezek folyamatos monitorozása. Fontos adatot jelenthet a családi anamnézis. Metabolikus szindróma észlelése esetén az első lehetőség az életforma- és étrendi tanácsadás, amelynek hatását 3 hónappal később ellenőrizni kell. Az atípusos antipszichotikumok mellékhatás-mechanizmusairól korábban elmondottak alapján az izolált hypertriglyceridaemia is intő jel, és felveti a további lépések szükségességét. A következő lépés az antipszichotikus medikáció dózisának csökkentése, vagy az antipszichotikum cseréje. Ezzel tudjuk a legjobban befolyásolni a metabolikus mellékhatásokat, ugyanakkor ennek határt szab a páciens pszichiátriai állapota, farmakológiai anamnézise, adherenciája. Bizonyos esetekben az antipszichotikus gyógyszerelés módosítása súlyos relapsushoz vezethet.

A metabolikus szindróma adott tüneteinek, a hypertóniának, dyslipidaemiának a kezelése történhet a standard kezelési formákkal, azaz antihipertenzívumokkal, fibrátokkal és statinokkal. Az akut metabolikus dekompenzáció, ketoacidosis szkizofrén betegekben sürgős belgyógyászati hospitalizációt tesz szükségesé. Krónikus DM esetén standard diabetológiai ellátásban kell

Metabolikus paraméterek monitorozása:

- testsúly
- magasság
- haskörfogat
- vérnyomás
- éhomi glükóz
- éhomi TGC
- éhomi HDL

Életmód- és étkezési tanácsadás. Közösségi pszichiátriai programok.

Antipszichotikus terápia:

- dózisának csökkentése
- módosítása

Gyógyszeres terápia:

- antihipertenzívum
- fibrátok
- statinok
- metformin
- pioglitazon?

1. ábra | Metabolikus tünetek kezelése szkizofrén betegek körében

részesíteni a pácienseket. Az elmúlt években számos próbálkozás történt az atípusos antipszichotikumok mellett kialakuló testsúlynövekedés és prediabetikus állapotok gyógyszeres kezelésére, még a DM kialakulása előtt. Több klinikai vizsgálatban tesztelték a metformin hatását a testsúlynövekedésre [23, 24, 25, 26]. Az eredmények vegyesek voltak, ugyanakkor a gyógyszer biztonságossága, tolerálhatósága és testsúlysemlegessége miatt a jövőben valószínűleg fontos szerepe lesz ebben a betegcsoportban. Egy újabb orális antidiabetikum, a tiazolidindion-csoportba tartozó pioglitazon szkizofréniában történő alkalmazásáról még csak szórványos eredmények, esettanulmányok állnak rendelkezésre [27].

Következtetés

Újra hangsúlyozhatjuk, hogy a szkizofrén betegek metabolikus eltéréseinek kezelése komplex, nehéz feladat. Az egyik oldalon a pszichés állapot stabilitását kell szem előtt tartani, a másik oldalon a metabolikus eltérések hosszú távú negatív hatásaira szükséges odafigyelni. E két oldal egyensúlyban tartásával biztosíthatjuk csak pácienseink tartós mentális és szomatikus egészségét, társadalmi reintegrációját, stigmatizációjának csökkenését.

Irodalom

- [1] Stone, M. H.: Szkizofréniák és előzményeinek története. In: A szkizofréniák tankönyve. Eds: Lieberman, J. A., Stroup, T. S., Perkins, D. O. The American Psychiatric Publishing, Washington DC, London, 2006, 1–16.
- [2] Van Os, J., Kapur, S.: Schizophrenia. *Lancet*, 2009, 374, 635–645.
- [3] Leucht, S., Burkard, T., Henderson, J. és mtsai: Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr. Scand.*, 2007, 116, 317–333.
- [4] Bitter I., Jermendy Gy.: Antipszichotikus terápia és metabolikus szindróma – A Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportja és a Pszichiátriai Szakmai Kollégium konszenzusértékezte. *Psychiatria Hungarica*, 2005, 40, 312–315.
- [5] Mód L.: Az antipszichotikumok hisztaminerg mellékhatásai. *Adherencia és Pszichiátria*, 2010, 1, 7–13.
- [6] Fleischacker, W. W., Cetkovich-Bakmas, M., De Hert, M. és mtsai: Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. *J. Clin. Psychiatry*, 2008, 69, 514–519.
- [7] Kurtzthaler, I., Fleischacker, W. W.: The clinical implications of weight gain in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 2001, 62, 32–37.
- [8] McEvoy, J. P., Meyer, J. M., Goff, D. C. és mtsai: Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr. Res.*, 2005, 80, 19–32.
- [9] Meyer, J. M., Nasrallah, H. A., McEvoy, J. P. és mtsai: The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophr. Res.*, 2005, 80, 9–18.
- [10] Kahn, R. S., Fleischacker, W. W., Boter, H. és mtsai: Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*, 2008, 371, 1085–1097.
- [11] Meyer, J. M., Stahl, S. M.: The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.*, 2009, 119, 4–14.
- [12] Ryan, M. C., Collins, P., Thakore, J. H.: Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 2003, 160, 284–289.
- [13] Spelman, L. M., Walsh, P. I., Sharifi, N. és mtsai: Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet. Med.*, 2007, 24, 481–485.
- [14] Venkatasubramanian, G., Chittiprol, S., Neelakantachar, N. és mtsai: Insulin and insulin-like growth factor-1 abnormalities in antipsychotic-naïve schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 2007, 164, 1557–1560.
- [15] Venkatasubramanian, G., Chittiprol, S., Neelakantachar, N. és mtsai: Effect of antipsychotic treatment on insulin-like growth factor-1 and cortisol in schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr. Res.*, 2010, 119, 131–137.
- [16] Van Nimwegen, L. J., Storosum, J. G., Blumer, R. M. és mtsai: Hepatic insulin resistance in antipsychotic naïve schizophrenic patients: stable isotope studies of glucose metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93, 572–577.
- [17] Lin, P. I., Shuldiner, A. R.: Rethinking the genetic basis for comorbidity of schizophrenia and type 2 diabetes. *Schizophr. Res.*, 2010, 123, 234–243.
- [18] Stefansson, H., Ophoff, R. A., Steinberg, S. és mtsai: Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 2009, 460, 744–747.
- [19] De Hert, M., Schreurs, V., Vancampfort, D. és mtsai: Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry*, 2009, 8, 15–22.
- [20] Von Hausswolff-Juhlin, Y., Bjartveit, M., Lindstrom, E. és mtsai: Schizophrenia and physical health problems. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*, 2009, 438, 15–21.
- [21] Leucht, S., Corves, C., Arbter, D. és mtsai: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*, 2009, 373, 31–41.
- [22] Stahl, S. M., Mignon, L., Meyer, J. M.: Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr. Scand.*, 2009, 119, 171–179.
- [23] Baptista, T., Rangel, N., Fernandez, V. és mtsai: Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: a multicentric, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr. Res.*, 2007, 93, 99–108.
- [24] Baptista, T., Martinez, J., Lacruz, A. és mtsai: Metformin for prevention of weight gain and insulin resistance with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial. *Can. J. Psychiatry*, 2006, 51, 192–196.
- [25] Wu, R. R., Zhao, J. P., Guo, X. F. és mtsai: Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naïve first-episode schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry*, 2008, 165, 352–358.
- [26] Wu, R. R., Zhao, J. P., Jin, H. és mtsai: Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, 299, 185–193.
- [27] Edlinger, M., Ebenbichler, C., Rettenbacher, M. és mtsai: Treatment of antipsychotic-associated hyperglycemia with pioglitazone: a case series. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2007, 27, 403–404.
- [28] Cohn, T., Prud'homme, D., Streiner, D. és mtsai: Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can. J. Psychiatry*, 2004, 49, 753–760.
- [29] Saari, K. M., Lindeman, S. M., Viilo, K. M. és mtsai: A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the

- Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *J. Clin. Psychiatry*, 2005, 66, 559–563.
- [30] *De Hert, M. A., van Winkel, R., Van Eyck, D. és mtsai:* Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr. Res.*, 2006, 83, 87–93.
- [31] *Meyer, J., Loh, C., Leckband, S. G. és mtsai:* Prevalence of the metabolic syndrome in veterans with schizophrenia. *J. Psychiatr. Pract.*, 2006, 12, 5–10.
- [32] *Correll, C. U., Frederickson, A. M., Kane, J. M. és mtsai:* Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J. Clin. Psychiatry*, 2006, 67, 575–583.
- [33] *Srisurapanont, M., Likhitsathian, S., Boonyanaruthee, V. és mtsai:* Metabolic syndrome in Thai schizophrenic patients: a naturalistic one-year follow-up study. *BMC Psychiatry*, 2007, 7, 14.
- [34] *Dixon, L., Weiden, P., Delahanty, J. és mtsai:* Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr. Bull.*, 2000, 26, 903–912.
- [35] *De Hert, M., van Winkel, R., Van Eyck, D. és mtsai:* Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health*, 2006, 2, 14.
- [36] *Allison, D. B., Casey, D. E.:* Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J. Clin. Psychiatry*, 2001, 62, 22–31.

(Réthelyi János dr.,
Budapest, Balassa u. 6., 1083
e-mail: rethelyi@psych.sote.hu)

Tisztelt Olvasónk!

Kórházak, egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok
szakmai és továbbképző programjait,
az egészségüggyel, az orvostudománnyal
kapcsolatos **pályázatok felhívásait,**
ösztöndíj-felhívásait és
a kórházak, az egészségügyi intézmények
pályázati hirdetményeit
kedvezményes áron tudjuk közölni lapunkban.

Szódíj: 25 Ft + áfa
Előfizetőink hirdetéseit
70 szó terjedelemben térítésmentesen
jelentetjük meg.

A hirdetés megrendelhető e-mailen,
a Budai.Edit@akkr.hu címen.

A számla kiegyenlítése átutalással vagy
a kiadó által küldött csekk befizetésével lehetséges.