

# Metabolický syndróm a kardiovaskulárne riziko u pacientov liečených antipsychotikami

L. Vavrušová

## Súhrn

O obezite a s ňou spojeným „metabolickým syndrómom“ sa v poslednej dobe hovorí ako o „epidémii 21. storočia“. S pojmom metabolického syndrómu sa stretávame čoraz častejšie aj v psychiatrii v ére antipsychotickej liečby. Metabolický syndróm predstavuje zhluk porúch a patria do neho obezita (abdominálna, intraabdominálna alebo centrálna), tzv. aterogénna dyslipidémia, porucha glukózovej tolerancie, inzulínová rezistencia (hyperinzulinémia) a hypertenzia. Metabolický syndróm je silným prediktorom vzniku diabetes mellitus, kardiovaskulárnych ochorení, ako aj tukovej choroby pečene. Nealkoholová tuková choroba pečene je charakterizovaná prítomnosťou steatózy pečene a/alebo prítomnosťou zápalovej aktivity a fibrózy. Jej prevalencia je približne 30 % populácie, prevalencia steatohepatitídy je 2 – 3 %. Rizikovou skupinou sú najmä obézni pacienti s metabolickým syndrómom. Liečba sa zameriava na redukciu hmotnosti a úpravu životného štýlu, ktoré sa ukazujú ako kľúčové faktory zníženia inzulínovej rezistencie. Doplňujúcou by mala byť medikamentózna liečba pridružených zložiek metabolického syndrómu – obezity, diabetes mellitus, hypertenzie a hyperlipidémie a tukovej choroby pečene.

## Kľúčové slová

antipsychotiká – metabolický syndróm – tuková choroba pečene – silymarín

## Summary

**Metabolic syndrome and cardiovascular risk in patients treated with antipsychotics.** Obesity and the associated ‘metabolic syndrome’ have recently been referred to as the “21st Century Epidemic”. Metabolic syndrome occurs more and more frequently in association to antipsychotic treatment. Metabolic syndrome consists of abdominal obesity, so called ‘atherogenic dyslipidemia’, hypertension, altered glucose tolerance and insulin resistance. Metabolic syndrome is a risk factor in the development of diabetes mellitus, cardiovascular disorders as well as fatty liver disease. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by steatosis, and/or by inflammatory activity and fibrosis: steatohepatitis (NASH). Weight reduction and lifestyle changes are the core treatment approaches that should be complemented with concomitant treatment of the individual metabolic syndrome components.

## Keywords

antipsychotics – metabolic syndrome – fatty liver disease – silymarin

## ÚVOD

Metabolický syndróm predstavuje klaster porúch a patria do neho: obezita (synonymá: viscerálna, abdominálna, intraabdominálna alebo centrálna), tzv. aterogénna dyslipidémia (pokles HDL a/alebo vzostup TAG), porucha glukózovej tolerancie, inzulínová rezistencia (hyperinzulinémia) a hypertenzia. Metabolický syndróm je silným prediktorom vzniku diabetes mellitus 2. typu a rôznych kardiovaskulárnych ochorení. Aby sa zlepšila detekcia a odhad prevalencie tohto syndrómu, vytvorilo WHO pracovné kritériá pre metabolický syndróm [1]. Inzulínová rezistencia, zvýše-

né hodnoty glykémie nalačno a dve alebo viac z nasledujúcich:

1. pomer pás/boky: > 0,90 (u mužov), > 0,85 (u žien) alebo body mass index  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ,
2. hladina triacylglyceridov  $\geq 1,7 \text{ mmol/l}$  alebo HDL < 0,9 mmol/l (u mužov), < 1,0 mmol/l (u žien),
3. tlak krvi  $\geq 140/90 \text{ mmHg}$  (alebo liečená hypertenzia),
4. mikroalbuminúria.

Heiskanen et al [5] zistili, že frekvencia metabolického syndrómu bola oproti kontrolnej skupine 2 – 4krát vyššia v skupine pacientov so schizofréniou,

ktorí boli liečení typickými alebo atypickými antipsychotikami.

## Antipsychotiká a priberanie na hmotnosti

Antipsychotiká ako skupina liekov môžu zvyšovať hmotnosť, pričom jednotlivé lieky ovplyvňujú hmotnosť v rôznom rozsahu. Celkovo sú však pacienti so schizofréniou vystavení riziku rozvoja niektorých charakteristík metabolického syndrómu [2].

Metabolický potenciál hmotnosti závisí od lokalizácie tuku. Veľké množstvo intraabdominálneho tuku má typické nežiaduce metabolické konsekv-

cie. Jedna skupina výskumných pracovníkov zistila, že schizofrenici (či už sa jedná o pacientov s prvou epizódou alebo o pacientov, ktorí užívajú lieky dlhodobo) majú 3-krát viac intraabdominálneho tuku ako kontroly vybrané podľa veku, pohlavia a životného štýlu, a 6-mesačná liečba či už olanzapínom alebo risperidonom – aj keď zvýšila body mass index (BMI) – neovplyvnila signifikantne zásoby viscerálneho tuku [10]. Naopak, Zhang et al [11] ukázali, že intraabdominálne zásoby tuku sú u Číňanov s prvou epizódou schizofrenie s kontrolami podobné, ale po 10 týždňoch liečby risperidonom alebo chlorpromazínom sa zásoby abdominálneho tuku signifikantne zvýšili. Všetky spomenuté štúdie mali metodologické problémy, napríklad Zhang et al [11] použili ako kontrolnú skupinu vekovo starších jedincov (množstvo intraabdominálneho tuku sa zvyšuje s vekom), nesledovali systematicky spôsob stravovania a pohybovú aktivitu.

## SCHIZOFRÉNIA A DIABETES MELLITUS

Etiológia zvýšenej prevalence diabetes mellitus II. typu pri psychiatrických poruchách nie je známa, ale môže súvisieť so zvyšovaním hmotnosti pri liečbe určitými antipsychotikami. Tento záver bolo možné spraviť na základe dát získaných z observačných epidemiologických sledovaní, kazuistik a nerandomizovaných skrížených štúdií. Avšak nič nie je také jednoduché, ako sa zdá. Dve prospektívne štúdie, v ktorých sa sledovali pacienti s prvou epizódou schizofrenie, ktorí neboli nikdy liečení antipsychotikami, mali glykémiu nalačno bez signifikantnej zmeny po 10 týždňoch liečby risperidonom, ako aj po 52 týždňoch liečby klopazínom alebo chlorpromazínom [7,11].

Ďalej možno uvažovať o tom, že vyšší pomer diabetes mellitus 2. typu zistený u schizofrenikov môže byť funkciou samotného psychického ochorenia. Napríklad, prvostupňoví príbuzní schizofrenikov, ktorí nemajú psychické ochorenie, majú vyšší pomer diabetes

mellitus II. typu (19 vs 30 %), čo poukazuje na genetickú súvislosť medzi dvomi spomenutými ochoreniami [8]. Porucha glukózového metabolizmu, hyperinzulinémia a vysoké hladiny stresového hormónu kortizolu boli zistené už v období pred érou antipsychotík u viac ako 15 % osôb s prvou epizódou schizofrenie.

## NEALKOHOLOVÁ TUKOVÁ CHOROBA PEČENE

Nealkoholová tuková choroba pečene je charakterizovaná prítomnosťou steatózy pečene a/alebo prítomnosťou zápalovej aktivity a fibrózy. Jej prevalencia je približne 30 % populácie, prevalencia steatohepatitídy je 2 – 3 %. Rizikovou skupinou sú najmä obézni pacienti s metabolickým syndrómom.

Liečba sa zameriava na redukciu hmotnosti a úpravu životného štýlu, ktoré sa ukazujú ako kľúčové faktory zníženia inzulínovej rezistencie. Doplnujúcou by mala byť medikamentózna liečba pridružených zložiek metabolického syndrómu – diabetes mellitus, hypertenzie a hyperlipidémie [6].

## LIEKOVÉ POŠKODENIE PEČENE

Liekové poškodenie pečene (LPP) alebo poškodenie pečene (jej funkcie alebo štruktúry), ktoré je zapríčinené podaním lieku pacientovi, patrí k závažným komplikáciám medikamentózneho liečby. Častejšie sa vyskytuje v novorodeneckom a staršom veku, najmä u pacientov v ťažkom stave užívajúcich súčasne väčší počet liekov [4].

Liekové poškodenie pečene (LPP) zahŕňa široké spektrum klinických stavov a ochorení pečene, ktorých spoločným menovateľom je etiopatogenetický vzťah k podávanému lieku.

Poznáme lieky takmer vždy vyvolávajúce poškodenie pečene, ktorého vznik závisí najmä od dávky lieku podanej pacientovi (lieky s predpovedateľnou, obligatórnou hepatotoxicitou pri dosiahnutí toxickéj dávky). Väčšina liekov však vyvoláva závažné poškodenie pečene zriedkavo, u zvlášť predisponovaných jedincov (napr. genetický polymorfiz-

mus, alergia, klinický stav pacienta, lieková interakcia) – lieky s nepredpovedateľnou, fakultatívnou hepatotoxicitou, ktorá priamo závisí od podanej dávky. Etiopatogenéza liekového poškodenia pečene je presnejšie známa len v malom počte prípadov. Doposiaľ opísané etiopatogenetické mechanizmy sú prevažne toxického (poškodenie liekom alebo metabolitmi) alebo imunopatologického charakteru (najčastejšie alergia, autoimunita). Výsledkom je vznik ochorení s rozmanitým klinickým obrazom a odlišnou prognózou.

Pri tukovej chorobe pečene aj pri liekovom poškodení pečene je – okrem ďalších opatrení – podanie hepatika (napríklad silymarín, kyselina urzodeoxycholová, fosfatidylcholín, S-adenozylmetionín a podobne), čo môže urýchliť zotavenie a ovplyvniť progresiu chronického ochorenia pečene. Vždy treba konzultovať príslušného odborníka (hepatológa).

Silymarín je komplexná aktívna látka, extrakt zo *Silymarinum marianum* L, jednoročnej rastliny, ktorá sa pre liečebné účely pestuje už od dávnovku. Farmakologickými štúdiami sa preukázalo, že silymarín pôsobí pri steatóze a cirhóze pečene ako „zametač“ (scavenger) voľných radikálov, antioxidant, ďalej protizápalovo, imunomodulačne, ako chelát železa a má aj stabilizačné účinky na bunkovú membránu a preukázanú schopnosť selektívne stimulovať proliferáciu hepatocytov. Súčasné znalosti o úlohe oxidačného stresu v patogenéze poškodenia pečene nás oprávňujú predpokladať, že farmakologické vlastnosti silymarínu majú veľký terapeutický význam [3].

Saller et al [9] publikovali systematický prehľad klinických dôkazov týkajúcich sa účinnosti silymarínu. Spracovali 65 publikovaných prác, v ktorých sa vyskytli kľúčové slová ako silymarín, silibin, silicristin v spojení s klinickou štúdiou. 19 z publikovaných prác spĺňalo kritérium pre dvojito-slepú alebo jedno-ducho-slepú štúdiu. Autori zistili, že pri poškodení pečene, v porovnaní s placebom, v skupine liečenej silymarínom

došlo k zníženiu plazmatickej koncentrácie aspartát-aminotransferázy ( $p = 0,01$ ) – ale nie alkalickéj fosfatázy. Pri cirhóze pečene bola celková mortalita v skupine liečenej silymarínom 16,1 %, kým v skupine, kde sa podávalo placebo, bola mortalita 20,5 % (NS), ďalej bola mortalita v súvislosti s pečeňou 10,0 % pri liečbe silymarínom a 17,3 % pri podávaní placebo ( $p = 0,01$ ). Výskyt komplikácií na konci sledovaní bol menší pri liečbe silymarínom ako v skupine na placebe ( $p = 0,06$ ). V závere prehľadu autori uvádzajú, že po zvážení rizika a benefitu je použitie silymarínu ako podpornej liečby poškodenia pečene a cirhózy Child A – opodstatnené.

Hoci v súčasnosti prebieha intenzívny výskum antikancerogénneho účinku silymarínu (rakovina konečníka, prostaty či iných parenchýmových orgánov) s aplikáciou až niekoľkokogramových denných terapeutických dávok, v humánných klinických štúdiách v indikácii ochrany pečene, v ktorých boli dosiahnuté relevantné klinické výstupy (redukcia morbidity, mortality, zlepšenie laboratórnych markerov pečeňových funkcií...), sa používali v priemere denné terapeutické

dávky 400 – 600 mg/deň, čo zodpovedá dávkovaniu 5,7 – 8,6 mg/kg/deň u človeka s hmotnosťou 70 kg [9].

## ZÁVER

Tuková choroba pečene je častou komplikáciou pri metabolickom syndróme, diabetes mellitus, obezite a tejto komplikácii je treba venovať v bežnej klinickej praxi veľkú pozornosť. Treba konzultovať príslušného odborníka a podávať pacientom hepatiká. Okrem toho je nevyhnutná úprava životného štýlu pacienta. Vzhľadom na potrebu dlhodobej liečby psychických ochorení vždy zvažujeme pomer rizika a prospechu.

## Literatúra

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of WHO consultation. *Diab Med* 1998; 15(7): 539–553.
2. American Diabetic Association. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(2): 596–601.
3. Berger J, Kowdley KV. Is silymarin hepatoprotective in alcoholic liver disease? *J Clin Gastroenterol* 2003; 37(4): 278–279.
4. Glasa J, Glasová H. Liekové poškodenie pečene v ambulancii praktického lekára. *Via Pract* 2008; 5(4/5): 178–181.

5. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R et al. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(5): 575–579.

6. Koller T. Diagnostika a manažment pacientov s nealkoholovou tukovou chorobou pečene. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2007; 61(2): 96–102.

7. Lieberman J, Phillips M, Gu H et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naive first-episode schizophrenia: a 52 week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(5): 995–1003.

8. Mukherjee S, Schnur DB, Reddy R. Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. *Lancet* 1989; 1(8636): 495.

9. Saller R, Brignoli R, Melzer J et al. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch Komplementmed* 2008; 15(1): 9–20.

10. Thakore JH, Vlahoos J, Martin A et al. Increased visceral fat distribution in drug naive and drug free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(1): 137–141.

11. Zhang ZJ, Yao ZJ, Liu W et al. Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels: magnetic resonance imaging study of previously untreated people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 58–62.

MUDr. Lívia Vavrušová, PhD.

Psychiatrická klinika SZU a FNŠP  
Bratislava-Ružinov  
vavrusova@nspr.sk