

# Diabetes a schizofrenie

## Diabetes and Schizophrenia

### Souhrn

Epidemiologické studie prokázaly signifikantně vyšší výskyt diabetu u pacientů se schizofrenií než v běžné populaci. Předpokládá se, že je to způsobeno řadou faktorů. Některé z nich, jako např. společné genetické faktory pro schizofrenii a diabetes, jsou neovlivnitelné, jiné ale ovlivnit lze. Patří k nim zejména antipsychotická medikace a životní styl pacientů. Z tohoto úhlu pohledu se jeví jako více problematická antipsychotika klozapin a olanzapin, naopak za méně riziková se považují amisulprid, aripiprazol, sertindol a ziprasidon. Důležité je na možnost rozvoje diabetu a dalších kardiometabolických komplikací myslet a pravidelně v průběhu léčby schizofrenie sledovat glykemii a další parametry, jako jsou body mass index, lipidemie, krevní tlak a pulz a kromě toho se snažit edukovat pacienty o zdravém životním stylu.

### Abstract

Epidemiological studies confirmed significantly higher prevalence of diabetes in patients with schizophrenia than in general population. It is supposed, that this fact is multifactorial. Some factors, such as genetic factors common for schizophrenia and diabetes, cannot be influenced, on the contrary some of them can be influenced. It is true especially for antipsychotic medication and patients' lifestyle. From this point of view, clozapine and olanzapine are more problematic antipsychotics, on the contrary amisulpride, aripiprazole, sertindole and ziprasidone are supposed to be safer. It is important to be informed about the risk of diabetes and other cardiometabolic complications and to regularly measure fasting glucose and other parameters, such as body mass index, fasting lipids, blood pressure and pulse during the course of schizophrenia treatment and moreover to educate patients about healthy lifestyle.

L. Ustohal<sup>1,2</sup>, I. Stehnová<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> CEITEC MU, Brno

<sup>2</sup> Psychiatrická klinika  
LF MU a FN Brno



MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> CEITEC MU, Brno

<sup>2</sup> Psychiatrická klinika  
LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

Brno 625 00

e-mail: lustohal@fnbrno.cz

### Klíčová slova

schizofrenie – diabetes – antipsychotika

### Key words

schizophrenia – diabetes – antipsychotics

Tato práce vznikla díky projektu „CEITEC – Středoevropský technologický institut“ (CZ.1.05/1.1.00/02.0068) z Evropského fondu regionálního rozvoje a výzkumnému projektu MŠMT ČR (číslo projektu 0021622404).

### Úvod

Schizofrenie je závažné duševní onemocnění, které negativně postihuje řadu psychických funkcí. Navíc pacienti se schizofrenií také trpí ve srovnání s obecnou populací vyšší morbiditou a mortalitou; udává se, že délka jejich života je zkrácena asi o 20 % [1]. Dle metaanalýzy z roku 1997 připadá 60 % náhlých úmrtí u pacientů se schizofrenií na somatické příčiny, zejména na kardiovaskulární onemocnění [2]. Existuje spojení mezi rizikem kardiovaskulárních chorob a metabolickými abnormitami

včetně diabetu mellitu [3]. Rovněž je známo spojení mezi diabetem a schizofrenií. Ale až teprve v poslední době je v literatuře věnována větší pozornost faktorům, které toto spojení způsobují, a také možnostem, jak rozvoji diabetu zabránit nebo jej alespoň včas zjistit a léčit. Bude o nich pojednávat i tento článek.

### Epidemiologie výskytu diabetu u pacientů se schizofrenií

Asociace mezi diabetem a duševními poruchami, především však právě schizofre-

nií, je známa už dlouho. Dle některých údajů se vyskytuje 1,5- až 2krát častěji u pacientů trpících schizofrenií než v běžné populaci [4]. Dle recentní studie Světové zdravotnické organizace je už pouhá přítomnost psychotických příznaků spojena s vyšším rizikem diabetu. Dokonce i jeden psychotický příznak toto riziko signifikantně zvyšuje. U pacientů s diagnózou schizofrenie nebo jiné psychózy byla prevalence diabetu vyšší u těch jedinců, u kterých psychotické příznaky přetrvávaly, což naznačuje, že jejich per-

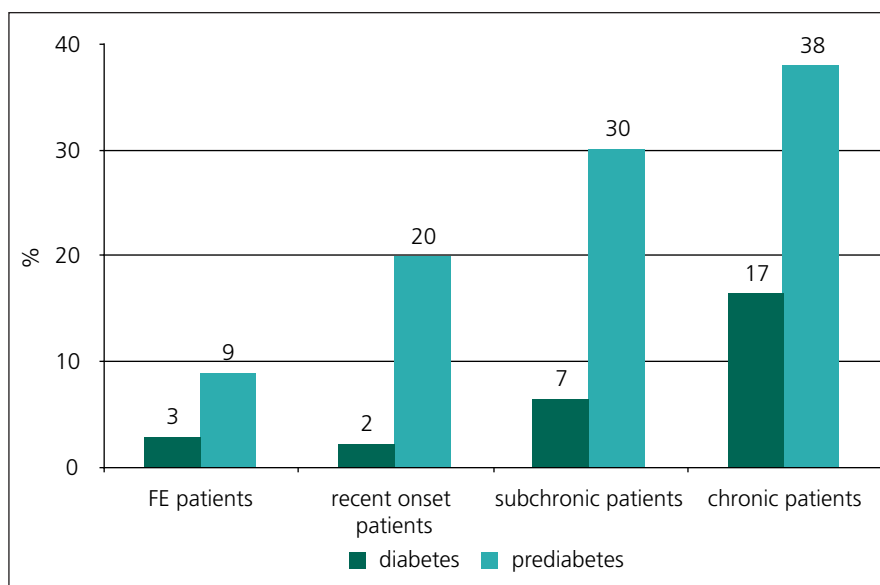
zistence v průběhu času by mohla hrát ústřední roli [5]. Ve studii z roku 2006 se De Hert et al zaměřili na prevalenci diabetu a prediabetických abnormalit v průběhu onemocnění schizofrenií. Pacienty rozdělili do čtyř skupin podle délky trvání schizofrenie (DTS): na pacienty s první epizodou (FE patients; DTS < 1,5 roku), pacienty s nedávným začátkem schizofrenie (DTS mezi 1,5 roku a 10 lety), subchronické pacienty (DTS mezi 10 a 20 lety) a chronické pacienty (DTS > 20 let). Prevalence diabetu u pacientů s první epizodou byla 3,0 %, u pacientů s nedávným začátkem schizofrenie 2,3 %, u pacientů se subchronickou schizofrenií 6,6 % a u pacientů s chronickou schizofrenií 16,5 % (graf 1) [6].

Ve stejné studii se autoři také zaměřili na prevalenci diabetu u pacientů se schizofrenií dle věku ve srovnání s běžnou populací. Ve věku 15–25 let byla zjištěna prevalence diabetu pětikrát vyšší u pacientů než v běžné populaci. Se zvyšujícím se věkem docházelo k dramatickému a lineárnímu růstu absolutního rozdílu mezi pacienty a běžnou populací v prevalenci diabetu z 1,6 % ve věkovém pásmu 15–25 až k 19,2 % v pásmu 55–65 let (graf 2) [6].

V další studii, z loňského roku, zjistili Coclami a Cross mezi 800 pacienty s duševní poruchou 10,2% výskyt diabetu mellitu, z toho 28 % 1. typu a 72 % 2. typu. Z duševních poruch byla nejčastější schizofrenie. Pacienti s diabetem 1. typu byli v době začátku schizofrenie mladší a doba neléčené psychózy u nich byla kratší než v případě 2. typu. Existence diabetu (bez ohledu na typ) se ukázala jako negativní prediktor výsledku léčby schizofrenie [7].

### Faktory vedoucí k rozvoji diabetu u pacientů se schizofrenií

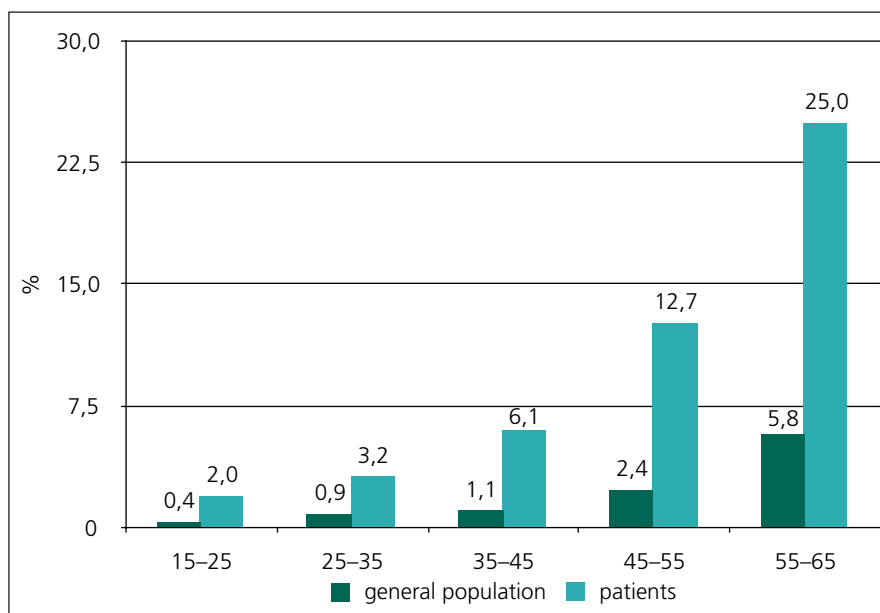
Faktorů spolupodílejících se na rozvoji diabetu u pacientů se schizofrenií je několik a platí pro ně, že se vzájemně ovlivňují a potencují. Leucht et al dělí faktory přispívající k vyšší morbiditě (a to nejen diabetem) do čtyř skupin. Do první skupiny řadí faktory spojené se schizofrenií, kam patří důsledky pozitivních i negativních příznaků a také kognitivního deficitu. Např. díky paranoiditě se pacienti mohou vyhýbat lékařským vyšetřením, díky negativním příznakům mohou v ko-



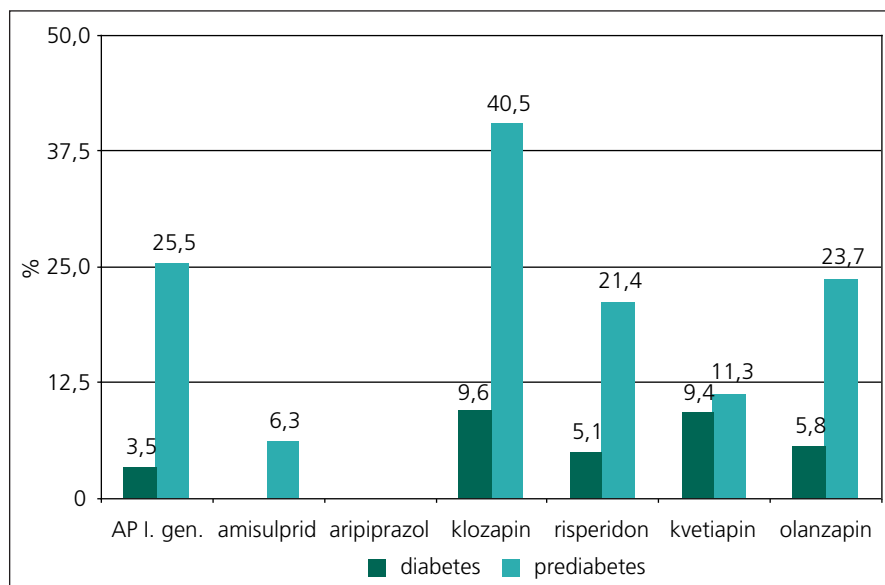
**Graf 1. Prevalence diabetu a prediabetu v průběhu schizofrenie (upraveno dle [6]).** FE patients – pacienti s první epizodou (doba trvání schizofrenie < 1,5 roku); recent onset patients – pacienti s nedávným začátkem schizofrenie (doba trvání schizofrenie mezi 1,5 rokem až 10 lety); subchronic patients – subchroničtí pacienti (doba trvání schizofrenie mezi 10 a 20 lety); chronic patients – chroničtí pacienti (doba trvání schizofrenie > 20 let)

nečném důsledku vyhledávat lékařskou pomoc také méně a díky kognitivnímu deficitu nemusí být schopni poskytnout relevantní údaje o svých potížích a dodržet správné léčebné postupy. Vlivem negativních příznaků u nich rovněž dochází ke změnám životního stylu, který se stává mnohem pasivnější, pacienti nemají do-

statek tělesných aktivit, což vede k obezitě a jejím komplikacím. Do druhé skupiny Leucht et al řadí iatrogenní faktory, především vliv antipsychotické medikace, který bude podrobněji probíráno dále. Do třetí skupiny pak náleží faktory spjaté se systémem, především se zdravotnickým, ale také sociálním. Pacienti se schizofre-



**Graf 2. Prevalence diabetu v jednotlivých věkových pásmech u pacientů se schizofrenií a v běžné populaci (upraveno dle [6]).** general population – běžná populace; patients – pacienti se schizofrenií



Graf 3. Výskyt diabetu při léčbě jednotlivými antipsychotiky (upraveno dle [9]).

nií jsou velmi často nezaměstnaní, náleží nebo se dostávají mezi nejnižší socioekonomické vrstvy, někdy nemají ani zdravotní pojištění. Konečně do čtvrté skupiny řadí faktory spjaté s lékaři, kteří mnohdy u pacientů se schizofrenií dostatečně nesledují somatický stav, a tělesné komorbidity tak nejsou včas odhaleny a léčeny [8].

Scheen a De Hert v přehledu z roku 2007 předpokládají, že zvýšená prevalence diabetu u schizofrenie je multifaktoriální. Jsou zde přítomny jak faktory genetické, tak i environmentální, jako je kupříkladu již zmíněný nezdravý životní styl. Mnoho pacientů se schizofrenií má pozitivní rodinnou anamnézu na výskyt diabetu 2. typu (až 50 %), je fyzicky málo aktivních a stravuje se nezdravě. Autoři navrhují dělit faktory do tří vzájemně se ovlivňujících skupin: na faktory spojené s nezdravým životním stylem, s vlastní nemocí (schizofrenií, případně schizoafektivní poruchou) a faktory spjaté s antipsychotickou medikací. Důsledky nezdravého životního stylu a medikace ještě dále dělí na ty související s přírůstkem hmotnosti a na přírůstek hmotnosti nezávislé. Všechny zmiňované faktory pak vedou k inzulinové rezistenci a narušení sekrece inzulínu, což zase způsobuje zvýšení glykémie nalačno a narušení glukózové tolerance zaznamenané orálním glukózovým tolerančním testem (oGTT), což může finálně vést až k rozvoji diabetu [9].

Dle v současnosti přijímané hypotézy lze společný výskyt schizofrenie a dia-

betu mellitu 2. typu alespoň zčásti vysvětlit společnými genetickými faktory. Zatím se však nedaří přesně identifikovat konkrétní geny, výsledky genetických studií jsou rozporuplné. Lin a Shuldiner navrhuje používat v genetických studiích raději endofenotypy obou nemocí, např. hladiny adiponektinu u diabetu a narušení pracovní paměti u schizofrenie, které jsou ve větší míře přímo ovlivněny geny, než samotné nemoci [10].

Velká pozornost je věnována vlivu antipsychotik na rozvoj diabetu. Obecně rizikovější jsou některá antipsychotika druhé generace než antipsychotika první generace. Avšak ani antipsychotika první generace nelze brát za jednodušší skupinu. Vyšší diabetogenní potenciál mají nízkopotentní antipsychotika, jako je chlorpromazin, než vysokopotentní, jako je například haloperidol (z hlediska rizika extrapyramidových nežádoucích účinků je tomu opačně) [11]. V případě antipsychotik druhé generace se za nejvíce riziková co do nežádoucích metabolických účinků včetně diabetogenního potenciálu řadí klozapin a olanzapin. Méně rizikovými (respektive středně rizikovými) se jeví kvetiapin a risperidon, za ještě méně (či minimálně) riziková antipsychotika se dle současných poznatků považují amisulprid, aripiprazol, sertindol a ziprasidon [3,9,12]. Ve studii na 415 pacientech s diagnózou schizofrenie nebo schizoafektivní poruchy byl zjištěn diabetes u 26 z nich a prediabetes u 97. Procentuálně

bylo nejvíce případů diabetu zaznamenáno při podávání klozapinu (u 9,6 % pacientů užívajících tento lék), naopak žádný případ nebyl zaznamenán při podávání amisulpridu a aripiprazolu. Jak ale autoři dodávají, na rozvoji diabetu se mohly podílet i další faktory než jen léčba antipsychotiky (graf 3) [9].

Antipsychotika mohou ovlivňovat přísun energie a její výdej (ovšem spolu s dalšími faktory), inzulinovou rezistenci, a to přímo nebo prostřednictvím změny tělesné hmotnosti či rozložením tělesného tuku, a konečně mohou také ovlivňovat činnost  $\beta$  buněk [9]. Existují určité důkazy pro hypotézu, že klozapin a olanzapin se přímo negativně podílejí na glukózovém metabolismu bez ohledu na ovlivnění tělesné hmotnosti a změny rozložení tuku, a to právě omezením kapacity  $\beta$  buněk produkovat inzulín [13,14,9]. Na zvířecích modelech (konkrétně na psech) bylo zjištěno, že antipsychotika mají diabetogenní potenciál i bez přítomnosti psychózy [15]. Navíc se opět na zvířecích modelech (tentokrát na potkanech) ukazuje, že klozapin a olanzapin mohou snížit cholinergně stimulovanou sekreci inzulínu blokadou muskarinových M2 receptorů, což může být další faktor přispívající k rozvoji diabetu u pacientů léčených (některými) antipsychotiky [16]. Každopádně lze říci, že na rozvoji diabetu působením antipsychotik se podílí řada mechanismů. Mezi takto postiženými pacienty lze rozlišovat dvě skupiny. U jedné, větší skupiny, dochází k typičtějším rozvoji, při kterém se uplatňuje zvýšení tělesné hmotnosti, depozita abdominálního tuku a další obvyklé rizikové faktory. Lze spekulovat, že u těchto pacientů hraje roli zvýšená inzulinová rezistence. Přesto však je u nich rozvoj diabetu rychlejší než u jedinců bez psychické poruchy s dalšími srovnatelnými rizikovými faktory [9,13]. Druhá skupina je podstatně menší. U ní dochází k rychlému rozvoji diabetu hned po nasazení antipsychotik a také častěji k rozvoji ketoacidózy, která je případně může až ohrozit na životě. Pacienti s ketoacidózou jsou mladší, méně častěji mají nadváhu a převažují mezi nimi ženy. Předpokládá se, že zde dochází k narušení sekrece inzulínu. Stav je po vysazení antipsychotik reverzibilní, což ukazuje spíše na narušení funkce  $\beta$  buněk než jejich vlastní destrukci [9,14].

### Klinická doporučení

Z výše uvedeného je zřejmé, že u pacientů se schizofrenií je prevalence výskytu diabetu z různých příčin vyšší, a ukazuje se, že je také vyšší riziko dalších kardiometabolických komplikací, které alespoň částečně připadají na vrub antipsychotické léčbě [6]. Podle toho je třeba v klinické praxi postupovat. Především je nezbytné si uvědomit, že se mění role psychiatrů či obecně lékařů předepisujících antipsychotika. Je nutné, aby tito lékaři monitorovali kardiometabolické nežádoucí účinky antipsychotik a fungovali přinejmenším jako facilitátoři další péče o pacienty se schizofrenií [11].

Například dle Newcomera by se u pacientů před nasazením antipsychotik či těsně po něm a pak pravidelně v průběhu léčby měla sledovat hmotnost, body mass index (BMI), obvod pasu, lipidový soubor nalačno (celkový cholesterol, LDL a HDL cholesterol, triglyceridy), glykemie nalačno a/nebo po zátěži glukózou (případně postprandiálně) a také krevní tlak [17].

Dle Barnetta et al by před zahájením nebo změnou terapie, ale i u pacientů na již zavedené antipsychotické terapii měla být zvážena osobní a rodinná anamnéza, neovlivnitelné rizikové faktory pro metabolické a kardiovaskulární choroby (jako např. pohlaví a věk) a ovlivnitelné rizikové faktory (BMI, krevní tlak a pulz, lipidemie, glykemie, kouření, abúzus alkoholu a drog a také antipsychotická léčba). Při výběru optimální antipsychotické terapie pro konkrétního pacienta by měla být vzata v úvahu účinnost, klinický obraz poruchy, předešlá terapie, pacientovy preference, jeho adherence k léčbě, komorbidity, dostupné lékové formy, věk pacienta a metabolická rizika spjatá s jednotlivými antipsychotiky. Současně by pacient měl být edukován o zdravém životním stylu (vhodném zvýšení fyzické aktivity, snížení příjmu kalorií) a potenciálních účincích léčby. V průběhu terapie by měla být sledována osobní a rodinná anamnéza (před léčbou a pak jednou ročně), BMI (před léčbou, po 4, 8, 12 týdnech, po 6 měsících a pak 2krát ročně), krevní tlak a pulz (před léčbou, po 12 týdnech,

po 6 měsících a pak 2krát ročně), glykemie a lipidový profil nalačno (před léčbou, po 12 týdnech, po 6 měsících a pak 2krát ročně) [3].

V loňském roce provedli De Hert et al systematické zhodnocení doporučených postupů pro skrínig a monitorování kardiometabolických rizik u schizofrenie. Zhodnotili celkem 18 takovýchto doporučení, z nichž čtyři byly dle jejich názoru dobré kvality. Na základě svého přehledu navrhují, aby u pacientů s normálními hodnotami sledovaných parametrů na začátku léčby byla zhodnocena anamnéza a pak měřena váha, výška, vypočítáno BMI, měřen krevní tlak, glykemie a lipidový soubor nalačno a pacienti byli edukováni o vhodném životním stylu. Dít by se tak mělo na začátku léčby a v případě, že byla nasazena farmakoterapie, také po 6 týdnech a po 12 týdnech a v každém případě (i bez eventuálního nasazení farmakoterapie) pak nejméně jednou ročně [18].

### Závěr

Diabetes se vyskytuje u pacientů se schizofrenií několikrát častěji než v běžné populaci. Je to způsobeno řadou faktorů, z nichž některé lze ovlivnit a jiné nikoli. K těm neovlivnitelným patří společně genetické faktory pro schizofrenii a diabetes. K těm ovlivnitelným náleží volba vhodného antipsychotika (některá antipsychotika totiž mají poměrně výrazné negativní metabolické účinky včetně diabetogenních, týká se to především klozapinu a olanzapinu), opatrnost je nezbytná zejména u pacientů z kardiometabolického hlediska rizikových. Na druhou stranu je třeba, aby léčba schizofrenie byla co nejúčinnější, protože reziduální příznaky mohou v konečném důsledku k rozvoji diabetu či jiného tělesného onemocnění také přispět, jak dokazuje i výše zmiňovaná studie WHO [5]. Důležitá je i edukace pacientů o zdravém životním stylu a pravidelné monitorování glykemie, ale i parametrů dalších metabolických a kardiovaskulárních chorob, jako je tělesná hmotnost, resp. BMI, lipidemie, krevní tlak a pulz.

### Literatura

1. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry* 1991; 36(4): 239–245.
2. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 502–508.
3. Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, Farooqi A, Gadsby R, Heald A et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. *J Psychopharmacol* 2007; 21(4): 357–373.
4. Rouillon F, Sorbara F. Schizophrenia and diabetes: epidemiological data. *Eur Psychiatry* 2005; 20(Suppl4): S345–S348.
5. Nuevo R, Chatterji S, Fraguas D, Verdes E, Naidoo N, Arango C et al. Increased risk of diabetes mellitus among persons with psychotic symptoms: results from the WHO World Health Survey. *J Clin Psychiatry* 2011; 72(12): 1592–1599.
6. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Mental Health* 2006; 2: 14.
7. Coclam T, Cross M. Psychiatric co-morbidity with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *East Mediterr Health J* 2011; 17(10): 777–783.
8. Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116(5): 317–333.
9. Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab* 2007; 33(3): 169–175.
10. Lin PI, Shuldiner AR. Rethinking the genetic basis for comorbidity of schizophrenia and type 2 diabetes. *Schizophr Res* 2010; 123(2–3): 234–243.
11. Kane JM, Correll CU. Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(9): 1115–1124.
12. Medved V, Jovanovic N, Knapić VP. The comorbidity of diabetes mellitus and psychiatric disorders. *Psychiatr Danub* 2009; 21(4): 585–588.
13. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; 19 (Suppl 1): 1–93.
14. Bergman RN, Ader M. Atypical antipsychotics and glucose homeostasis. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(4): 504–514.
15. Ader M, Kim SP, Catalano KJ, Ionut V, Hucking K, Richey JM, et al. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease: a placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs. *Diabetes* 2005; 54(3): 862–871.
16. Johnson DE, Yamazaki H, Ward KM, Schmidt AW, Lebel WS, Treadway JL et al. Inhibitory effects of antipsychotics on carbachol-enhanced insulin secretion from perfused rat islets. Role of muscarinic antagonism in antipsychotic-induced diabetes and hyperglycemia. *Diabetes* 2005; 54(5): 1552–1558.
17. Newcomer JW. Metabolic syndrome and mental illness. *Am J Manag Care* 2007; 13 (Suppl): S170–S177.
18. De Hert M, Vancampfort D, Correll CU, Mercken V, Peuskens J, Sweers K et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *Br J Psychiatry* 2011; 199(2): 99–105.