

Zespół metaboliczny u pacjentów, wobec których zastosowano izolacyjny środek zabezpieczający, leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi

Metabolic syndrome in patients who have been subjected to isolation security measures and treated with atypical antipsychotics

Przemysław Cynkier¹, Inga Markiewicz¹, Grzegorz Kudlak²,
Dorota Antoniak¹, Janusz Heitzman¹

¹Klinika Psychiatrii Sądowej, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

²Instytut Profilaktyki Społecznej i Resocjalizacji, Uniwersytet Warszawski w Warszawie

Summary

Aim. The main aim of the study was to assess the incidence of metabolic syndrome and its individual components in patients subject to a confinement measure, treated with antipsychotics in mono – or polytherapy. Additional objectives included the analysis of associations between the occurrence of metabolic syndrome and patients' age, psychiatric diagnosis, overweight or obesity, and the presence of addictions to psychoactive substances.

Method. The study involved 61 patients of the Department of Forensic Psychiatry, including 9 women and 52 men, subject to a confinement measure from September 2019 to August 2021. All parameters of metabolic syndrome and BMI were measured twice, at the beginning of the stay at the Department and after six months of treatment with atypical antipsychotics. Appropriate statistical comparative analyses were then performed.

Results. There was no relationship between the occurrence of metabolic syndrome and the age of the subjects, medical diagnosis, addiction to psychoactive substances, including smoking. It has not been confirmed that the chronic use of atypical antipsychotics with parallel prophylactic and health-promoting effects in conditions of confinement leads to the development of metabolic syndrome and worsens its symptoms, apart from a marked increase in waist circumference and an increase in BMI.

Conclusions. Systematic measurements of BMI and waist circumference during treatment with atypical antipsychotics may be accurate tools in assessing the risk of metabolic syndrome. Long-term confinement hospitalizations should include psychoeducational interventions aimed at minimizing metabolic complications of pharmacotherapy.

Słowa kluczowe: zespół metaboliczny, atypowe leki przeciwpsychotyczne, izolacyjny środek zabezpieczający

Key words: metabolic syndrome, atypical antipsychotics, confinement measure

Wstęp

Zespół metaboliczny to konstelacja powiązanych ze sobą objawów [1], które zwiększają ryzyko rozwoju miażdżycy, chorób sercowo-naczyniowych, stanów przedcukrzycowych oraz cukrzycy [2]. Poza chorobami układu krążenia i oddechowego to właśnie choroby metaboliczne najczęściej dotyczą osoby z poważnymi zaburzeniami psychicznymi [4–6]. Zespół metaboliczny jest również związany ze zwiększoną śmiertelnością [7]. Częstość występowania tego zespołu na świecie jest zróżnicowana i wynosi od kilkunastu procent do około 30% procent w różnych populacjach [7]. W Polsce dotyka on około 20% dorosłej populacji [8], a jego częstość rośnie wraz z wiekiem [3, 9]. W wypadku osób starszych przyjmujących leki przeciwpsychotyczne niekiedy ta zależność musi wystąpić, gdyż osoby te cechuje mniejsza wrażliwość na metaboliczne powikłania terapii neuroleptycznej [10]. Wśród pacjentów leczonych psychiatrycznie rozpowszechnienie zespołu metabolicznego waha się w granicach 30–50% [11–13], a więc jest prawie dwukrotnie wyższe niż w populacji ogólnej [5].

W celach diagnostycznych można wykorzystać kryteria opracowane przez IDF (International Diabetes Federation) w 2005 roku. Zespół metaboliczny można stwierdzić przy współwystępowaniu otyłości brzusznej (trzewnej, centralnej) oraz 2 spośród 4 pozostałych elementów, takich jak: (1) podwyższone stężenie triglicerydów lub leczenie triglicydemii, (2) obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL lub leczenie tego zaburzenia lipidowego, (3) podwyższone wartości ciśnienia tętniczego lub leczenie nadciśnienia tętniczego oraz (4) nieprawidłowa glikemia na czczo [10, 14, 15]. W 2009 roku IDF (International Diabetes Federation), AHA (American Heart Association) i NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) wspólnie przedstawili nowe ujednolicone kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego [2, 16, 17]. Do zdiagnozowania zespołu jest wymagana obecność trzech dowolnych kryteriów spośród pięciu. Najnowsza koncepcja diagnostyczna z 2022 roku opiera się m.in. na pomiarze poziomu cholesterolu nie-HDL [18].

Zauważono, że odsetek chorych z zespołem metabolicznym jest kilkakrotnie wyższy wśród osób z nadwagą, a jeszcze wyższy w grupie osób otyłych, toteż do monitorowania stanu pacjentów wykorzystuje się *Indeks masy ciała* (BMI) [19]. Za podstawową składową zespołu metabolicznego uznaje się otyłość brzuszną, którą można rozpoznać nawet przy prawidłowym BMI [20]. W populacji ogólnej oprócz otyłości do najczęstszych składowych zespołu zalicza się nadciśnienie tętnicze (92%) oraz obniżony poziom cholesterolu frakcji HDL (70%) [21].

Z badań przeprowadzonych w 2009 roku przez Wysokińskiego i Florkowskiego [13] wynika, że u osób przyjmujących leki przeciwpsychotyczne najczęstszymi elementami zespołu były: otyłość brzuszna (77%), hipertriglicydemia (43%) oraz obniżone stężenie HDL (47%), rzadziej występowało nadciśnienie tętnicze (27%) i nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo (20%). Otyłość lub nadwagę stwierdzono u 80% badanych. Inne badanie

Wysokińskiego i wsp. z 2012 roku [22] potwierdza, że u osób przyjmujących atypowe leki przeciwpsychotyczne średnie wartości BMI, obwodu talii, poziomu HDL, poziomu trójglicerydów przekraczały wartości graniczne dla zespołu metabolicznego (najbardziej występowały podwyższone ciśnienie tętnicze krwi i podwyższony poziom glukozy).

Według dostępnych doniesień nie ma istotnej różnicy, jeśli chodzi o ryzyko powikłań metabolicznych przy stosowaniu leków klasycznych i atypowych. Jedynie stosowanie dwóch różnych leków atypowych zwiększa częstość ujawniania się zespołu metabolicznego [23]. Do leków przeciwpsychotycznych, które uważa się za najbezpieczniejsze, zalicza się amisulpryd, aripiprazol i zyprazydon. Leki, które wiążą się z umiarkowanym ryzykiem zaburzeń metabolicznych, to kwetiapina, rysperydon i sertindol. Najbardziej niekorzystnego wpływu na profil lipidowy, ryzyko zachorowania na cukrzycę i wzrost masy ciała należy się spodziewać przy przyjmowaniu kłozapiny i olanzapiny [24, 25]. W wypadku stosowania dwóch ostatnich leków problem wzrostu masy ciała dotyczy ponad 30% leczonych, dla rysperydonu i kwetiapiny jest to 15–25%, a dla zyprazydonu i aripiprazolu tylko 7–10%. Nie notowano wzrostu masy ciała przy zażywaniu sertindolu [26–29]. Średni przyrost masy ciała w ciągu pierwszych kilku miesięcy stosowania leków przeciwpsychotycznych ocenia się na 2–9 kg w zależności od rodzaju leku. Nie stwierdzono natomiast zależności między przyrostem masy ciała a wysokością dawki leku [30, 31]. W odniesieniu do kłozapiny lub olanzapiny roczny przyrost masy ciała szacuje się na ponad 10 kg, dla rysperydonu i kwetiapiny zaś na 2–3 kg [32]. Przyjmowanie aripiprazolu i zyprazydonu skutkuje przyrostem masy ciała w granicach 1 kg. Leki te przyczyniają się do wzrostu masy ciała głównie u osób z niskim (do 23 kg/m²) BMI [32, 33]. Inne badania pokazują, że aripiprazol może nawet powodować redukcję tkanki tłuszczowej i pośrednio zmniejszać ryzyko kardiometaaboliczne [34]. W grupie pacjentów leczonych przeciwpsychotycznie nadciśnienie tętnicze występuje u około 20% badanych [35].

U części chorych na schizofrenię lub CHAD jeszcze przed wdrożeniem leczenia przeciwpsychotycznego identyfikuje się oporność na insulinę [32]. Istnieje hipoteza, że leki te nie tyle powodują cukrzycę, ile mogą przyczynić się do szybszego jej rozwoju [36, 37]. Jedne badania wskazują, że pod względem ryzyka rozwoju cukrzycy leki atypowe tylko nieznacznie różnią się od klasycznych neuroleptyków [38]. Z innych natomiast wynika, że u 58% pacjentów leczonych lekami atypowymi dochodzi do rozwoju cukrzycy, a w wypadku chorych leczonych klasycznymi neuroleptykami odsetek ten jest mniejszy o 9% [36]. Cukrzyca u osób przyjmujących atypowe leki przeciwpsychotyczne najczęściej rozwija się w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. U około 25% nie towarzyszy jej jednak otyłość ani nadwaga [37]. Cukrzycę stwierdza się u 12–36% leczonych kłozapiną i u 21–35% leczonych olanzapiną [39, 40]. Mniejsze ryzyko powstania tego powikłania towarzyszy leczeniu kwetiapiną lub rysperydonem [5, 41].

Wśród osób przyjmujących przewlekłe atypowe neuroleptyki częstość występowania dyslipidemii to prawie 60% [42]. Istotny wzrost stężenia trójglicerydów oraz obniżenie poziomu cholesterolu frakcji HDL obserwuje się u pacjentów leczonych kłozapiną i olanzapiną, natomiast terapie krótko – i długoterminowe za pomocą zyprazydonu i aripiprazolu prowadzą do normalizacji profilu lipidowego [43]. Meyer [44] ocenił stężenie lipidów po roku stosowania rysperydonu i olanzapiny i wykazał

istotny wzrost trójglicerydów (o 104,8 mg/dl) u osób leczonych olanzapiną i znacznie mniejszy (o 31,7 mg/dl) po rysperydonie. Ponadto olanzapina powoduje większą redukcję frakcji HDL [12].

Zaburzenia somatyczne u chorych na schizofrenię mogą być wynikiem nie tylko oddziaływania leków, ale też niekorzystnego przebiegu samego procesu psychotycznego, obecności objawów pozytywnych, negatywnych, deficytów poznawczych oraz impulsywności i dysregulacji emocjonalnej [45]. Niski poziom świadomości zdrowotnej [46] przyczynia się do niedostatecznego korzystania z opieki medycznej, a nawet jej unikania [4, 5]. Osoby z poważnymi zaburzeniami psychicznymi nie zawsze przestrzegają diety, sięgają po produkty niskiej jakości bądź używają substancji psychoaktywnych [47–49]. Nie potwierdzono natomiast jednoznacznie, aby palenie papierosów przez chorych na schizofrenię przyjmujących leki przeciwpsychotyczne miało bezpośredni związek z nieprawidłowymi wartościami parametrów metabolicznych [13, 50].

Cel pracy

Zasadniczym celem pracy była ocena częstości występowania zespołu metabolicznego oraz poszczególnych jego składowych wśród pacjentów, wobec których zostało rzezony przez sąd izolacyjny środek zabezpieczający, leczonych lekami przeciwpsychotycznymi w mono- lub politerapii. Pozostałe cele obejmowały analizę związków między występowaniem zespołu metabolicznego a: (1) wiekiem pacjentów, (2) rozpoznaniem medycznym, (3) nadwagą lub otyłością, (4) obecnością uzależnień od narkotyków i alkoholu, (5) paleniem papierosów.

Postawiono następujące hipotezy:

Hipoteza 1: Występowanie zespołu metabolicznego ma związek ze starszym wiekiem, diagnozą zaburzeń ze spektrum schizofrenii, nadwagą i otyłością, uzależnieniem od alkoholu i narkotyków i paleniem papierosów.

Hipoteza 2: Przewlekłe stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych ma związek z rozwinięciem się zespołu metabolicznego, a także nasileniem jego parametrów u tych osób, u których zespół ten istniał jeszcze przed długotrwałym leczeniem.

Material

Do badania włączono 61 pacjentów Kliniki Psychiatrii Sądowej, w tym 9 kobiet i 52 mężczyzn, wobec których stosowano izolacyjny środek zabezpieczający w okresie od września 2019 do sierpnia 2021 roku. Rozpoznanie ustalono zgodnie z kryteriami diagnostycznymi klasyfikacji ICD-10. U wszystkich badanych prowadzono leczenie lekiem przeciwpsychotycznym atypowym w mono – lub politerapii.

Metody badania

U pacjentów określano następujące parametry: wzrost, ciężar ciała, obwód talii. Wzrost mierzono za pomocą miernika wysokości z dokładnością do 1 cm. Pomiaru

ciężaru ciała dokonywano z użyciem wagi sprężynowej, ustawionej stabilnie poziomo, z dokładnością do 1 kg. Do zmierzenia obwodu talii (na poziomie połowy odległości między dolnym żebrzem a grzebieniem biodrowym) posłużyła nierozciągliwa taśma pomiarowa. Pomiar ciśnienia tętniczego krwi prowadzono u pacjentów w pozycji siedzącej, przed godziną 8.00. Ocena parametrów laboratoryjnych (stężenie glukozy, trójglicerydów, frakcji HDL) przeprowadzono na podstawie analizy biochemicznej krwi żyłnej, pobranej z żyły odłokciowej, na czczo, przed godziną 8.00. Stężenie glukozy oznaczano referencyjną metodą enzymatyczną z heksokinazą, zużycie manalizatora CobasIntegra 400 plus firmy Roche i odczynnika Glucose HK Gen. 3 (GLUC 3) firmy Roche. Poziom trójglicerydów oznaczano metodą enzymatyczną kolorymetryczną, z wykorzystaniem analizatora CobasIntegra 400 plus firmy Roche i odczynnika Triglycerides (TRIGL) firmy Roche. Stężenie frakcji HDL cholesterolu oznaczano jednorodną kolorymetryczną metodą enzymatyczną, zużyciem analizatora CobasIntegra 400 plus firmy Roche i odczynnika HDL-Cholesterol Gen.4 (HDLC4) firmy Roche.

Opierając się na danych z literatury przedmiotu [22, 26–28] mówiących o tym, że wśród osób przyjmujących prawie wszystkie atypowe leki przeciwpsychotyczne otyłość brzuszna występuje w bardzo znacznym odsetku (ok. 80%), oraz uwzględniając ograniczoną liczbę badanych pacjentów, uznano, że w celu uzyskania bardziej rzetelnych i miarodajnych ocen dynamiki parametrów zespołu metabolicznego (wpływu leków) optymalne będzie posłużenie się kryteriami diagnostycznymi zespołu metabolicznego z 2005 roku, a nie późniejszymi, które i tak najprawdopodobniej wyeksponowałyby znaczenie otyłości brzusznej w diagnostyce tego zaburzenia somatycznego. Przyjęto zatem następujące wartości graniczne składowych zespołu: otyłość brzuszna została zdefiniowana jako obwód talii dla kobiet ≥ 80 cm i dla mężczyzn ≥ 94 cm. Niezbędne było stwierdzenie obecności co najmniej 2 spośród 4 pozostałych czynników, takich jak: (1) stężenie trójglicerydów ≥ 150 mg/dl ($>1,7$ mmol/l) lub leczenie trójglicerydemii, (2) stężenie cholesterolu frakcji HDL <40 mg/dl ($<1,0$ mmol/l mg/dl) dla mężczyźni <50 mg/dl ($<1,3$ mmol/l) dla kobiet lub leczenie tego zaburzenia lipidowego, (3) podwyższone wartości ciśnienia tętniczego skurczowego (≥ 130 mm Hg) bądź rozkurczowego (≥ 85 mm Hg) lub leczenie rozpoznanego nadciśnienia tętniczego, (4) nieprawidłowa glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl ($\geq 5,6$ mmol/l) lub rozpoznana cukrzyca typu 2. [10, 13, 16]. Jedynie trzy osoby przyjmowały leki hipoglikemizujące i zarazem spełniały wymienione wyżej kryteria.

Wskaźnik masy ciała (BMI) obliczano jako masę ciała w kilogramach podzieloną przez kwadrat wzrostu w metrach (kg/m^2), przy czym: normalna masa ciała – BMI <25 kg/m^2 , nadwaga – BMI 25–30 kg/m^2 , otyłość – BMI ≥ 30 kg/m^2 .

Pomiary wszystkich parametrów zostały przeprowadzone dwukrotnie: w I terminie (od kilku dni do miesiąca od chwili przyjęcia do kliniki) oraz w II terminie (po półrocznym zażywaniu atypowych leków przeciwpsychotycznych).

Analizy statystyczne

Do analiz statystycznych wykorzystano pakiet IBM SPSS Statistics 28. Za jego pomocą przeprowadzono analizę podstawowych statystyk opisowych wraz z testem

Shapiro-Wilka, test *t*-Studenta dla prób zależnych i niezależnych oraz analizy w tabelach krzyżowych wraz z testem niezależności chi kwadrat. Jako poziom istotności uznano $\alpha = 0,05$. W celu zweryfikowania założenia, że atypowe leki przeciwpsychotyczne wpływają na parametry zespołu metabolicznego zarówno u osób, które mają rozpoznanie tego zespołu, jak i u tych, które mimo przyjmowania leków takiego rozpoznania nie mają, wykonano serię dwuczynnikowych analiz wariancji w schemacie mieszanym 2 (zespół metaboliczny: zdiagnozowany vs. niezdiagnozowany) x 2 (termin badań: I vs. II), gdzie zmiennymi zależnymi były: BMI, obwód talii, glikemia na czczo, trójglicerydy, HDL, RR skurczowe i RR rozkurczowe.

Wyniki

W badaniu uczestniczyło 9 kobiet (15%) i 52 mężczyzn (85%). W tabeli 1 przedstawiono rozkład wartości następujących cech: wzrostu, ciężaru ciała, obwodu talii, BMI, RR skurczowego i rozkurczowego, glikemii, trójglicerydów i frakcji HDL w dwóch terminach pomiarów.

Tabela 1. Podstawowe statystyki opisowe badanych zmiennych wraz z testem Shapiro-Wilka (n=61)

	M	Me	SD	Sk.	Kurt.	Min.	Maks.	W	p
Wzrost (cm)	175,25	176,00	8,14	0,02	1,04	151,00	197,00	0,98	0,444
Ciężar w I t. (kg)	86,31	84,00	16,14	0,49	0,07	58,00	135,00	0,97	0,147
BMI w I t. (kg/m ²)	28,14	27,70	4,66	0,51	-0,31	18,77	39,13	0,97	0,107
Obwód talii w I t. (cm)	102,15	100,00	13,82	-0,03	-1,07	71,00	127,00	0,96	0,064
RR skurczowe w I t. (mmHg)	118,92	118,00	16,97	1,86	7,06	96,00	199,00	0,87	<0,001
RR rozkurczowe w I t. (mmHg)	78,49	80,00	10,10	-0,01	-0,83	60,00	98,00	0,97	0,171
Glikemia na czczo w I t. (mg/dl)	92,45	91,00	10,79	0,78	0,70	73,00	128,00	0,95	0,016
Trójglicerydy w I t. (mg/dl)	152,36	134,00	75,70	0,89	0,08	56,00	348,00	0,91	<0,001
HDL w I t. (mg/dl)	44,03	42,00	11,48	0,45	-0,47	25,00	74,00	0,97	0,114
Ciężar w II t. (kg)	87,07	87,00	16,66	0,43	-0,20	59,00	132,00	0,97	0,186
BMI w II t. (kg/m ²)	28,57	28,44	5,09	0,69	0,52	20,41	44,25	0,96	0,030
Obwód talii w II t. (cm)	103,61	105,00	14,52	0,02	-1,04	79,00	135,00	0,96	0,077
RR skurczowe w II t. (mmHg)	120,38	118,00	13,76	0,74	0,98	91,00	160,00	0,96	0,031
RR rozkurczowe w II t. (mmHg)	80,11	80,00	9,69	0,10	-0,53	60,00	100,00	0,98	0,609
Glikemia na czczo w II t. (mg/dl)	94,13	91,50	11,11	0,47	-0,58	76,00	120,00	0,96	0,032
Trójglicerydy w II t. (mg/dl)	164,62	139,00	82,30	0,97	0,52	36,00	393,00	0,91	<0,001
HDL w II t. (mg/dl)	44,48	43,00	11,19	0,11	-0,83	24,00	67,00	0,97	0,201

Wynik testu Shapiro-Wilka w wypadku części zmiennych okazał się istotny statystycznie (ich rozkłady istotnie odbiegały od rozkładu normalnego). Należy jednak

zwrócić uwagę, że skośność rozkładu większości zmiennych nie przekraczała umownej wartości bezwzględnej równej 2, czyli rozkłady były asymetryczne w nieznacznym stopniu. W obu terminach badań do parametrów, których średnie wartości przekraczały wartości graniczne dla zespołu metabolicznego, należały tylko obwód talii (śr. 102 cm i 103 cm) oraz poziom trójglicerydów (śr. 152 mg/dl i 165 mg/dl). Pozostałe średnie wartości dla badanej grupy nie odbiegały od normy.

W I terminie badań kryteria zespołu metabolicznego zostały spełnione u 25 pacjentów (40%). Nieprawidłowe wartości parametrów dotyczyły: obwodu talii – 25 osób (100%), RR skurczowego – 7 osób (28%), RR rozkurczowego – 9 osób (36%), poziomu glikemii – 9 osób (36%), poziomu trójglicerydów – 21 osób (84%), poziomu HDL – 20 osób (80%).

W II terminie zespół metaboliczny występował u 29 pacjentów (48%). W tej grupie nieprawidłowe wartości parametrów dotyczyły: obwodu talii – 29 osób (100%), RR skurczowego – 10 osób (34%), RR rozkurczowego – 14 osób (48%), poziomu glikemii – 18 osób (62%), poziomu trójglicerydów – 24 osoby (83%), poziomu HDL – 22 osoby (76%).

W I terminie badań przeprowadzono analizy dotyczące występowania zespołu metabolicznego w odniesieniu do wieku, rozpoznania medycznego, uzależnień, nadwagi i otyłości oraz palenia papierosów. W II terminie żaden pacjent nie używał papierosów (zgodnie z obowiązującymi przepisami na oddziale o wzmocnionym stopniu zabezpieczenia obowiązuje zakaz palenia papierosów).

Wiek pacjentów mieścił się w przedziale od 27 do 73 lat (śr. 49,5 roku, odchylenie standardowe – 12,2 lat). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą z zespołem metabolicznym i bez tego zespołu, które wiązałyby się z wiekiem badanych ($t = -0,53$; $p = 0,599$, d Cohena = 0,14).

Wyodrębniono dwie grupy diagnostyczne: pacjentów z zaburzeniami ze spektrum schizofrenii (schizofrenią, zaburzeniami schizotypowymi, zaburzeniami schizoafektywnymi) oraz innymi diagnozami (CHAD, zaburzeniami urojeniowymi, organicznymi zaburzeniami urojeniowymi, upośledzeniem umysłowym, zaburzeniami preferencji seksualnych, organicznymi zaburzeniami nastroju, egzogennymi zaburzeniami psychotycznymi). W pierwszej grupie znalazło się 47 osób, spośród których u 20 (43%) występował zespół metaboliczny. Do drugiej grupy należało 14 pacjentów, w tym 5 (36%) z zespołem metabolicznym. Nie stwierdzono znamiennej różnicy między dwiema grupami diagnostycznymi ze względu na obecność zespołu metabolicznego (chi kwadrat = 0,21; $p = 0,762$).

Ponad połowa badanych (35 osób – 57%) była uzależniona od różnych substancji psychoaktywnych, z czego 20 (57%) nie miało rozpoznania zespołu metabolicznego, a u 15 (43%) były obecne jego objawy. Spośród pacjentów, którzy nie wykazywali żadnych uzależnień (26 osób – 43%), zespół występował u 10 (39%). Nie stwierdzono, aby rozpoznanie zespołu metabolicznego zależało od współwystępowania jakiegokolwiek z uzależnień (chi kwadrat = 0,12; $p = 0,796$).

Prawidłowy ciężar ciała miało 18 pacjentów (30%), nadwagę – 23 (38%), a otyłość – 20 (32%). W pierwszej grupie 16 osób (89%) nie miało zespołu metabolicznego. W grupie z nadwagą u 10 osób (44%) obecne były objawy zespołu, a wśród osób

otyłych zespół występował u 13 badanych (65%). Stwierdzono znamiennej statystycznie związek między BMI a diagnozą zespołu metabolicznego (chi kwadrat = 11,47; $p = 0,003$). Dokładny rozkład wartości z tego zakresu obrazuje tabela 2.

Tabela 2. Zależność między diagnozą zespołu metabolicznego a wartościami BMI badanych (n=61)

	BMI < 25 (kg/m ²)		25 < BMI < 30 (kg/m ²)		BMI > 30 (kg/m ²)		Ogółem		χ ² (2)	p
	N	%	N	%	N	%	N	%		
Brak diagnozy MeS	16	88,9%	13	56,5%	7	35,0%	36	59,0%	11,47	0,003
Diagnoza MeS	2	11,1%	10	43,5%	13	65,0%	25	41,0%		
Ogółem	18	100%	23	100%	20	100%	61	100%		

Przed przyjęciem do kliniki 22 pacjentów paliło papierosy (36%), a połowa z nich miała zespół metaboliczny (50%). Wśród niepalących (39 osób – 64%) zespół ten występował u 14 badanych (36%). Nie stwierdzono, aby występowanie zespołu metabolicznego miało związek z paleniem papierosów (chi kwadrat = 1,16; $p = 0,416$).

Spośród wszystkich badanych wyodrębniono 23 osoby (38%), u których zespół metaboliczny był diagnozowany w obu terminach badań. U 30 pacjentów (49%) mimo przyjmowania atypowych leków przeciw psychotycznych nie było podstaw do takiego rozpoznania. Porównano średnie wartości parametrów zespołu metabolicznego oraz BMI dla obu wyodrębnionych grup w I i II terminie, co przedstawia tabela 3.

Tabela 3. Statystyki opisowe testowanych efektów analizy wariancji dotyczącej wpływu przyjmowania leków między dwoma terminami badań (n=53)

			M	SD	N
BMI (kg/m ²)	I termin	Brak zespołu metabol.	25,73	3,84	30
		Zespół metaboliczny	30,39	4,37	23
		Ogółem	27,75	4,66	53
	II termin	Brak zespołu metabol.	25,71	4,05	30
		Zespół metaboliczny	31,48	4,69	23
		Ogółem	28,22	5,18	53
Obwód talii (cm)	I termin	Brak zespołu metabol.	93,67	11,47	30
		Zespół metaboliczny	110,70	10,71	23
		Ogółem	101,06	13,95	53
	II termin	Brak zespołu metabol.	94,63	12,23	30
		Zespół metaboliczny	113,00	11,35	23
		Ogółem	102,60	14,91	53

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

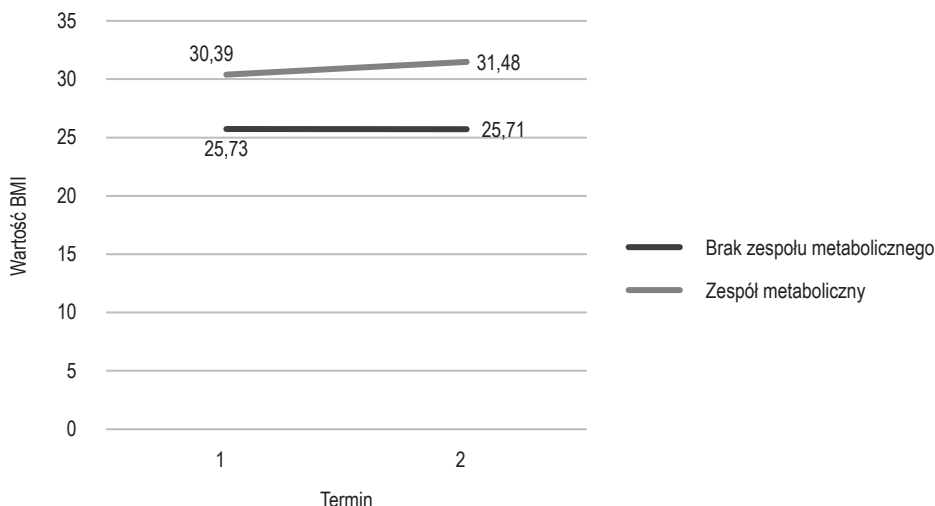
RR skurczowe (mmHg)	I termin	Brak zespołu metabol.	114,27	14,72	30
		Zespół metaboliczny	121,91	11,35	23
		Ogółem	117,58	13,78	53
	II termin	Brak zespołu metabol.	114,00	10,61	30
		Zespół metaboliczny	124,91	13,52	23
		Ogółem	118,74	13,04	53
RR rozkurczowe (mmHg)	I termin	Brak zespołu metabol.	73,50	9,69	30
		Zespół metaboliczny	83,65	7,51	23
		Ogółem	77,91	10,10	53
	II termin	Brak zespołu metabol.	76,07	8,82	30
		Zespół metaboliczny	82,22	9,04	23
		Ogółem	78,74	9,35	53
Glikemia na czczo (mg/dl)	I termin	Brak zespołu metabol.	87,37	7,65	30
		Zespół metaboliczny	101,22	18,53	23
		Ogółem	93,38	15,03	53
	II termin	Brak zespołu metabol.	87,57	6,80	30
		Zespół metaboliczny	109,22	31,77	23
		Ogółem	96,96	23,88	53
Trójglicerydy (mg/dl)	I termin	Brak zespołu metabol.	110,33	52,65	30
		Zespół metaboliczny	213,61	68,67	23
		Ogółem	155,15	78,81	53
	II termin	Brak zespołu metabol.	117,10	54,20	30
		Zespół metaboliczny	224,52	74,83	23
		Ogółem	163,72	83,05	53
HDL (mg/dl)	I termin	Brak zespołu metabol.	50,43	9,03	30
		Zespół metaboliczny	36,61	11,17	23
		Ogółem	44,43	12,09	53
	II termin	Brak zespołu metabol.	52,07	8,63	30
		Zespół metaboliczny	35,91	8,08	23
		Ogółem	45,06	11,60	53

Stwierdzono istotny statystycznie efekt interakcji dla pomiaru BMI. U badanych bez zespołu metabolicznego nie doszło do zwiększenia ich BMI pod wpływem przyjmowanych leków. Z kolei w grupie badanych z diagnozą zespołu metabolicznego nastąpił statystycznie istotny wzrost ich BMI pod wpływem stosowanych leków ($p = 0,007$). Wynik ten przedstawia wykres 1.

Zaobserwowano istotny efekt główny w wypadku I i II terminu badania u osób z zespołem metabolicznym, gdy zmienną zależną był obwód talii. W obu terminach stwierdzono istotną statystycznie różnicę w obwodzie pasa między badanymi z zespołem i bez tego zespołu. Badani z diagnozą zespołu metabolicznego mieli istotnie większy obwód talii w obu terminach badań (oba $p < 0,001$). Odnotowano także statystycznie znamienne różnicę między wynikami w obu terminach, ale tylko dla badanych z zespołem metabolicznym (większy obwód talii w II terminie: $p = 0,010$). Porównanie wartości pozostałych analizowanych parametrów między I a II terminem badań w grupie z zespołem metabolicznym nie wykazało statystycznie istotnego zróżnicowania.

W grupie pacjentów, u których nie zdiagnozowano przez cały okres farmakoterapii zespołu metabolicznego, nie potwierdzono statystycznie istotnych różnic w wartościach parametrów zespołu oraz BMI między I a II terminem badań. Badani z diagnozą zespołu mieli istotnie wyższe RR skurczowe w porównaniu z RR skurczowym osób bez tej diagnozy, tak w I terminie badań ($p = 0,044$), jak i w II terminie ($p = 0,002$). Taki sam wzór wyników zaobserwowano dla RR rozkurczowego – w I terminie badania z zespołem metabolicznym mieli wyższe RR rozkurczowe w porównaniu z RR rozkurczowym badanych bez zespołu ($p < 0,001$); analogiczna sytuacja wystąpiła w II terminie ($p = 0,016$).

Wystąpił również efekt główny zespołu metabolicznego dla glikemii, poziomów trójglicerydów i HDL. Porównania parami wskazują, że badani z diagnozą zespołu metabolicznego mieli wyższy poziom trójglicerydów i glikemii od badanych bez zespołu metabolicznego zarówno w I, jak i w II terminie badania (wszystkie $p < 0,001$). Z kolei pod względem HDL badani z zespołem metabolicznym mieli istotnie niższy jego poziom w porównaniu z HDL u badanych bez tego zespołu. Grupy te różniły się



Wykres 1. Wyniki dla BMI w zależności od terminu badania i zespołu metabolicznego vs. brak zespołu metabolicznego

między sobą zarówno w I, jak i w II terminie badań (oba $p < 0,001$). Całość analiz obrazuje tabela 4.

Tabela 4. Wyniki analizy ANOVA 2x2 w schemacie mieszanym dotyczącej wpływu przyjmowania leków w dwóch terminach badań i zespołu metabolicznego na parametry zespołu metabolicznego (n = 53)

		SS	df	F	p	η^2
BMI (kg/m ²)	Termin	7,52	1	4,40	0,041	0,08
	Zespół metaboliczny	708,26	1	21,01	<0,001	0,29
	Termin x zespół metaboliczny	8,01	1	4,69	0,035	0,08
Obwód talii (cm)	Termin	69,65	1	8,13	0,006	0,14
	Zespół metaboliczny	8155,36	1	31,81	<0,001	0,38
	Termin x zespół metaboliczny	11,65	1	1,36	0,249	0,03
RR skurczowe (mmHg)	Termin	48,63	1	0,37	0,546	0,01
	Zespół metaboliczny	2242,19	1	11,82	0,001	0,19
	Termin x zespół metaboliczny	69,46	1	0,53	0,471	0,01
RR rozkurczowe (mmHg)	Termin	8,34	1	0,19	0,666	0,00
	Zespół metaboliczny	1730,11	1	15,33	<0,001	0,23
	Termin x zespół metaboliczny	104,23	1	2,35	0,132	0,04
Glikemia na czczo (mg/dl)	Termin	437,69	1	1,48	0,230	0,03
	Zespół metaboliczny	8204,18	1	23,63	<0,001	0,32
	Termin x zespół metaboliczny	396,03	1	1,34	0,253	0,03
Trójglicerydy (mg/dl)	Termin	2034,67	1	1,10	0,299	0,02
	Zespół metaboliczny	288975,05	1	49,42	<0,001	0,49
	Termin x zespół metaboliczny	111,91	1	0,06	0,807	0,00
HDL (mg/dl)	Termin	5,72	1	0,24	0,628	0,00
	Zespół metaboliczny	5850,00	1	39,89	<0,001	0,44
	Termin x zespół metaboliczny	35,31	1	1,47	0,231	0,03

Wśród osób, które w I terminie badań przyjmowały leki w monoterapii i miały wówczas zespół metaboliczny, 16 pacjentów (94%) nieprzypadkowo miało go również w II terminie. Badani bez rozpoznania zespołu w I terminie w 74% (17 osób) nie mieli go także w II terminie (χ^2 kwadrat=18,28; $p<0,001$). Prawie 88% badanych (7 osób), którzy mieli rozpoznanie zespołu metabolicznego w I terminie i przyjmowali wtedy leki w politerapii, miało go również w II terminie. Przy tej formie terapii wszyscy, którzy nie mieli diagnozy zespołu metabolicznego w I terminie, nie mieli go też w II terminie (13 osób) (χ^2 kwadrat=17,06; $p<0,001$). Wśród osób przyjmujących leki w monoterapii w II terminie te, które nie miały rozpoznania zespołu metabolicznego (68%; 13 osób), nie miały go również w I terminie badań. U 14 osób potwierdzano

to rozpoznanie (87,5%) w obu terminach badań ($\chi^2=11,09;p=0,002$). Wszyscy pacjenci korzystający w II terminie badań z politerapii w obu terminach mieli rozpoznanie zespołu metabolicznego i zależność ta była istotna statystycznie ($\chi^2=26;p<0,001$).

W II terminie badań kłozapol przyjmowało 4 pacjentów (7%), a zespół metaboliczny występował u 3 z nich (75%) ($\chi^2=1,29;p=0,338$). W grupie pacjentów przyjmujących olanzapinę (34; 56%) zespół metaboliczny był obecny u 15 (44%) ($\chi^2=0,36;p=0,611$). Leczonych rysperydonem było 22 badanych (36%), a zespół stwierdzono u 8 (36%) ($\chi^2=1,72;p=0,286$). Z kwetiapiny korzystało 12 osób (20%), a dwie na trzy miały zespół metaboliczny ($\chi^2=2,19;p=0,200$). Aripiprazol przyjmowało 13 pacjentów (21%), a zespół był obecny w 30% przypadków ($\chi^2=1,86;p=0,219$). Nie potwierdzono znamiennej statystycznie zależności między obecnością zespołu metabolicznego a stosowaniem poszczególnych leków przeciwpsychotycznych.

Omówienie

Badanie pacjentów objętych środkiem zabezpieczającym w formie stacjonarnej było ukierunkowane na ocenę wpływu atypowych leków przeciwpsychotycznych na ich stan somatyczny. Analizy statystyczne porównujące wartości parametrów związanych z zespołem metabolicznym w trakcie półrocznej farmakoterapii ujawniły, że rozkład części z nich istotnie odbiegał od rozkładu normalnego, ale wartości te były asymetryczne jedynie w nieznacznym stopniu. Tylko obwód talii oraz poziom trójglicerydów wyraźnie odbiegały od normy, co można tłumaczyć tym, że oba te parametry są najczęstszymi ze składowych zespołu metabolicznego [13, 22].

Pomiary podczas I terminu badań wykazały, że zespół metaboliczny w tej grupie chorych był obecny z częstością typową dla osób leczonych psychiatrycznie – 40% [5, 11–13], a zatem dwukrotnie wyższą niż w polskiej populacji [8]. Nie potwierdzono, aby zespół metaboliczny miał związek z wiekiem badanych, co prawdopodobnie wynikało z faktu, że badaną grupę tworzyły przede wszystkim osoby nieco starsze (ok. 50 lat) i grupa ta była raczej jednorodna pod względem tej zmiennej.

Wymieniane w literaturze przedmiotu obciążenia psychologiczno-społeczne oraz cechy procesu psychotycznego typowe dla pacjentów ze spektrum schizofrenii [45] sugerowały, że to w tej grupie chorych zespół metaboliczny będzie częstszy niż w wypadku innych diagnoz. Badanie nie potwierdziło tego założenia, co należy wiązać z tym, że część pacjentów jeszcze przed pobytem w klinice miała orzeczony środek zabezpieczający, w którego trakcie prawdopodobnie zminimalizowano czynniki ryzyka zespołu metabolicznego związane ze stylem życia.

Uzależnienia traktowane są jako czynniki zagrożenia różnymi schorzeniami somatycznymi w grupie osób zaburzonych psychicznie [49], czego obecne badanie w odniesieniu do zespołu metabolicznego nie potwierdziło. Nie można jednak pominąć tej okoliczności, że uczestnicy badania jeszcze przed jego rozpoczęciem pozostawali w długotrwałej wymuszonej abstynencji od substancji psychoaktywnych (pobyty w innych ośrodkach psychiatrycznych, aresztach śledczych). Niepokojąca okazała

się częstość współwystępowania u nich diagnozy różnych rodzajów uzależnień, co dotyczyło ponad połowy pacjentów. Prowadzenie terapii odwykowej oraz utrzymywanie abstynencji od różnych substancji psychoaktywnych wydaje się bardzo ważnym elementem ochronnym przed powikłaniami somatycznymi. Nie ustalono również, aby istniała zależność między paleniem papierosów a występowaniem zespołu metabolicznego, co jest zgodne z wynikami badań Wysokińskiego i Florkowskiego z 2009 roku [13].

Częstość występowania zespołu metabolicznego w II terminie badań wzrosła o 8%, lecz nadal mieściła się w granicach przewidzianych dla pacjentów przyjmujących atypowe leki przeciwpsychotyczne [5, 13]. U wszystkich osób z zespołem metabolicznym w obu terminach badań odnotowano nieprawidłowy obwód talii, co wynikało z przyjętych kryteriów diagnostycznych [14]. Rozkład częstości występowania pozostałych parametrów zespołu w obu terminach był jednakowy. Najczęściej identyfikowano hipertriglicydemię (w obu terminach prawie taki sam poziom), nieco rzadziej obniżony poziom HDL (w II terminie spadek częstości o 4%), rzadziej hiperglikemię (w II terminie wzrost o 26%), a najrzadziej podwyższone ciśnienie tętnicze rozkurczowe (w II terminie wzrost o 12%) oraz skurczowe (w II terminie wzrost o 6%). Konstelacja składowych zespołu metabolicznego różniła się od danych z piśmiennictwa [22] wyłącznie w zakresie częstości występowania hiperglikemii, co najpewniej wynikało z przyjętych kryteriów diagnostycznych zespołu metabolicznego, które eksponują otyłość brzuszna, a ta traktowana jest jako jeden z czynników etiologicznych insulinooporności.

Uwagę zwracało to, że częstość występowania poszczególnych parametrów była znacząco wyższa od opisywanej w literaturze przedmiotu (poziomu trójglicerydów, HDL, glikemii), co można wyjaśnić tym, że u wszystkich badanych potwierdzono otyłość brzuszna, która przyczynia się do rozwoju innych powikłań somatycznych. Należy przypuszczać, że z zastosowaniem kryteriów z 2009 roku (trzy elementy z pięciu) odsetek poszczególnych składowych byłby znacząco niższy.

W ciągu półrocznego leczenia atypowymi neuroleptykami zespół metaboliczny utrzymywał się u co trzeciego z badanych. W tym samym czasie u prawie połowy pacjentów, mimo systematycznego przyjmowania leków, nie doszło do powstania zespołu. Analizy statystyczne porównujące wartości wszystkich kryteriów zespołu i BMI pomiędzy tymi grupami, a także między terminami badań, wykazały istotny efekt interakcji w zakresie BMI. W grupie z diagnozą zespołu metabolicznego już podczas I terminu wykazano statystycznie istotny związek między BMI a zespołem metabolicznym. Jednocześnie zaobserwowano statystycznie znamienne wzrost tego parametru pod wpływem leczenia. Sugeruje to, że regularna ocena właśnie tego elementu ma znaczenie nie tylko w procesie diagnozy zespołu metabolicznego u osób przyjmujących atypowe leki przeciwpsychotyczne, ale również w monitorowaniu jego przebiegu. Znaczenie BMI dla tej grupy chorych potwierdziły wyniki analiz z I terminu badań, kiedy ujawniono istotny związek między nadwagą oraz otyłością a zespołem metabolicznym (odpowiednio 44% i 65%).

Te wyniki korelują z analizami przeprowadzonymi w obrębie grupy badanych bez diagnozy zespołu metabolicznego, która była poddana półrocznej farmakoterapii – nie

doszło u nich do istotnego wzrostu tego wskaźnika. Warto zauważyć, że na początku badań prawidłowy ciężar ciała znamienne statystycznie wiązał się z nieobecnością zespołu metabolicznego. Znaczenie BMI w ocenie zmian metabolicznych u chorych leczonych atypowymi neuroleptykami zostało potwierdzone w licznych publikacjach, które jednoznacznie wskazują na przyczynianie się tej kategorii leków do nadwagi i otyłości [23, 26, 28]. Opisywane tutaj badanie również dowodzi, że BMI w wypadku osób leczonych atypowymi neuroleptykami może być prostym narzędziem wykorzystywanym w celach diagnostycznych lub w profilaktyce zespołu metabolicznego. Do odnotowanych zmian w wartościach BMI nawiązują analizy obwodu talii. Jedynie w grupie badanych z diagnozą zespołu metabolicznego na przestrzeni półrocznego leczenia doszło do istotnego wzrostu tego parametru. Nie chodzi zatem o jakąkolwiek otyłość czy nadwagę, ale o stwierdzenie otyłości brzusznej wśród pacjentów. Pomiaru obu tych elementów podczas wyboru leku przeciwpsychotycznego mogą się okazać trafnymi predyktorami zespołu metabolicznego.

Z porównania pozostałych parametrów zespołu metabolicznego (RR, glikemii, HDL, trójglicerydów) między I a II terminem badań wynikało, że w grupie z zespołem nie doszło do ich pogorszenia. Należy to tłumaczyć nie tyle brakiem wpływu atypowych leków przeciwpsychotycznych na stan somatyczny pacjentów, ile pewnymi specyficznymi warunkami hospitalizacji psychiatrycznej w ramach środka zabezpieczającego, które minimalizują te negatywne wpływy. Na ogół długotrwałe detencje dają możliwość przynajmniej częściowego wyeliminowania tych czynników, które są uznawane za przyczyniające się do pogorszenia stanu somatycznego, a które mają związek z samym przebiegiem zaburzeń psychicznych [45]. W warunkach detencji pacjenci podlegają kontrolowanej farmakoterapii. Mają zapewnioną regularną kontrolę stanu somatycznego, a także odpowiednią opiekę różnych specjalistów [4, 5]. Ta grupa pacjentów psychiatrycznych ma możliwość korzystania z długotrwałej odpowiednio zbilansowanej diety oraz aktywności fizycznej dostosowanej do ich warunków somatycznych. Te elementy uznawane są za obniżające ryzyko powikłań metabolicznych oraz sercowo-naczyniowych [47–49]. Wydaje się, że równie ważna jest konsekwentnie prowadzona psychoedukacja, której celem jest wykształcenie u pacjentów nawyków prozdrowotnych (zalecenia dietetyczne, znaczenie aktywności fizycznej, dbałość o stan psychiczny i fizyczny). Szeroko zakrojone oddziaływania są zatem istotne w profilaktyce powikłań somatycznych farmakoterapii [46, 47], co znalazło odzwierciedlenie w analizach poszczególnych parametrów wśród pacjentów bez zespołu metabolicznego. Mimo przyjmowanych leków nie doszło u nich do pogorszenia wyników. Można założyć, że odpowiednie warunki hospitalizacji mogą dla pewnej grupy pacjentów stanowić ochronę przed rozwojem zespołu metabolicznego, ale też ochronić osoby z zespołem metabolicznym przed nasileniem jego objawów.

Dość konsekwentne utrzymywanie się objawów zespołu w jednej grupie pacjentów i ich brak w drugiej, przy podobnych warunkach pobytu w szpitalu, może przemawiać za tym, że somatyczne powikłania leczenia atypowymi neuroleptykami mogą wynikać z pewnych cech pacjentów – skłonności do rozwoju powikłań metabolicznych (bez względu na mono – czy politerapię utrzymywanie się diagnozy zespołu w obu terminach u prawie wszystkich badanych). Brak znamienych statystycznie zależności między

stosowaniem poszczególnych atypowych leków przeciwpsychotycznych a obecnością zespołu metabolicznego przemawia za tym, że praktycznie nie ma bezpiecznego środka, który eliminowałby zagrożenie powikłaniami metabolicznymi.

Wnioski

1. Nie stwierdzono związku między występowaniem zespołu metabolicznego a starszym wiekiem badanych, diagnozą medyczną, uzależnieniami od alkoholu i narkotyków oraz paleniem papierosów.
2. Nie potwierdzono, aby przewlekłe stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych przy jednocześnie prowadzonych oddziaływaniach profilaktycznych i prozdrowotnych w warunkach izolacyjnego środka zabezpieczającego prowadziło do rozwoju zespołu metabolicznego, a także powodowało nasilenie jego objawów, poza wyraźnym wzrostem obwodu talii, a także BMI.
3. Systematyczne pomiary BMI oraz obwodu talii podczas terapii atypowym lekiem przeciwpsychotycznym mogą być trafnymi narzędziami w ocenie ryzyka zespołu metabolicznego.
4. Długotrwałe hospitalizacje w ramach izolacyjnego środka zabezpieczającego powinny uwzględnić oddziaływania psychoedukacyjne ukierunkowane na minimalizowanie powikłań metabolicznych farmakoterapii.

Piśmiennictwo

1. Kramkowska M, Czyżewska K. *Zespół metaboliczny – historia, definicje, kontrowersje*. Forum Zaburzeń Metabolicznych 2014; 5: 6–15.
2. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. *Definition, classification and diagnosis of diabetes, pre-diabetes and metabolic syndrome*. Can. J. Diabetes 2018; 42(1): 10–15.
3. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikainen R, Saarinen PI, Hintikka J. *Metabolic syndrome in schizophrenia*. J. Clin. Psychiatry. 2001; 64(5): 575–579.
4. Rabe-Jabłońska J. *Występowanie, chorobowość i śmiertelność z powodu zespołu metabolicznego u chorych na schizofrenię. Ograniczenia terapeutyczne i wybór właściwego leku przeciwpsychotycznego*. Psychiatria 2006; 3(4):148–153.
5. Dudek D. *Zespół metaboliczny u pacjentów ze schizofrenią*. Forum Zaburzeń Metabolicznych 2010; 1(3): 123–130.
6. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, De Hert M. *Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative metaanalysis of first episode, untreated and treated patients*. Schizophr. Bull. 2013; 39(2): 295–305.
7. Kalinowski P, Mianowana M. *Zespół metaboliczny cz. II: Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce i na świecie*. J. Educ. Health Sport 2016;6(4):466–480.
8. Szurkowska M, Szafraniec K, Gilis-Januszewska A, Pach D, Krzentowska A, Szybiński Z i wsp. *Prevalence of the metabolic syndrome and its components in adult inhabitants of Krakow*. Przegl. Lek. 2006; 63: 733–737.

9. Sacks FM. *Metabolic syndrome: Epidemiology and consequences*. J. Clin. Psychiatry 2004; 65(18): 3–12.
10. Wysokiński A. *Wpływ leków przeciwpsychotycznych na występowanie zespołu metabolicznego*. Psychiatr. Psychol. Klin. 2014; 14(4): 290–295.
11. De Hert MA, Winkel van R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A i wsp. *Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication*. Schizophr. Res. 2006; 83(1): 87–93.
12. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. *Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs*. J. Clin. Psychiatry 2006; 67(4): 575–583.
13. Wysokiński A, Florkowski A. *Występowanie zespołu metabolicznego oraz częstość palenia papierosów u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami typu schizofrenii – doniesienie wstępne*. Psychiatria 2009; 6(1): 26–35.
14. Krawczyk M, Ziółkowska A. *Zespół metaboliczny. Cz. 1. Rys historyczny i patomechanizmy*. Żywnie i Metabolizm 2011; 38(5): 364–372.
15. Sobieraj P, Dębka K, Krasnodębski P, Lewandowski J, Mrozikiewicz-Rakowska B, Czupryniak L. *Zespół metaboliczny – koncepcja bezużyteczna klinicznie?* Kardiologia w Praktyce 2016; 10(2): 7–15.
16. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA i wsp. *Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity*. Circulation 2009; 120(16): 1640–1645.
17. Goldenberg R, Punthakee Z. *Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome*. Can. J. Diabetes 2013; 37(1): 8–11.
18. Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, Baska A, Burchardt P, Chlebus K i wsp. *Zespół metaboliczny – nowa definicja i postępowanie w praktyce. Stanowisko PTNT, PTLO, PTL, PTH, PTMR, PTMSZ, Sekcji Prewencji i Epidemiologii PTK, „Klubu 30” PTK oraz Sekcji Chirurgii Metabolicznej i BariatrycznejTChP*. Lekarz POZ 2022; 3: 147–168.
19. Park Y, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. *The metabolic syndrome: Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994*. Arch. Intern. Med. 2003; 163(4): 427–436.
20. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet P. *The metabolic syndrome*. Lancet 2005; 365(9468): 1415–1428.
21. Brzuskiwicz P, Grzymisławski M, Swora-Cwynar E, Bogdański P. *Ocena stanu odżywienia i sposobu żywienia w zespole metabolicznym*. Forum Zaburzeń Metabolicznych 2014; 5(3): 100–107.
22. Wysokiński A, Kowman M, Kłoszewska I. *The prevalence of metabolic syndrome and framingham cardiovascular risk scores in adult inpatient taking antipsychotics – A retrospective medical records review*. Psychiatr. Danub. 2012; 24(3): 314–322.
23. Ko Y, Soh M, Kang S, Lee J. *The prevalence of metabolic syndrome in schizophrenic patients using antipsychotics*. Clin. Psychopharmacol. Neurosci. 2013; 11(2): 80–88.
24. Heitzman J. *Leki przeciwpsychotyczne a zaburzenia metaboliczne*. Farmakoter. Psych. Neurol. 2011; 27(1): 37–42.

25. Olfson M, Marcus SC, Corey-Lisle P, Tuomari AV, Hines P, L'Italien GJ. *Hyperlipidemia following treatment with antipsychotic medications*. Am. J. Psychiatry. 2006; 163(10): 1821–1825.
26. Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP, Shear CL, Lakshminarayanan M, Casey DE i wsp. *Estimating the consequences of antipsychotic-induced weight gain on health and mortality rate*. Psychiatry Res. 2001; 101(3): 277–288.
27. Allison DB, Casey DE. *Antipsychotic-induced weight gain: A review on the literature*. J. Clin. Psychiatry. 2001; 62(7): 22–31.
28. Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, Marcus R, Safferman AZ i wsp. *Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: Safety and tolerability in short-term, placebo controlled trials*. Schizophr. Res. 2003; 61(2–3): 123–136.
29. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG i wsp. *Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: A placebo controlled 26-week study*. J. Clin. Psychiatry. 2003; 64(9): 1048–1056.
30. Sliwa JK, Fu D, Bossie CA, Turkoz I, Alphas L. *Body mass index and metabolic parameters in patients with schizophrenia during long-term treatment with paliperidone palmitate*. BMC Psychiatry 2014; 14:52. doi: 10.1186/1471-244X-14-52.
31. Rzewuska M. *Zaburzenia metaboliczne związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych u chorych na schizofrenię*. Psychiatr. Pol. 2007; 41(4): 457–472.
32. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M i wsp. *Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: Implications for increased mortality in patients with schizophrenia*. J. Clin. Psychiatry 2004; 65(7): 4–18.
33. Ostrowska L. *Otyłość – przyczyny, sposoby postępowania – problem kliniczny w psychiatrii*. Farmakoter. Psych. Neurol. 2011; 27(1): 21–28.
34. Sobiś J, Kunert Ł, Rykaczewska-Czerwińska M, Świętochowska E, Gorczyca P. *The effect of aripiprazole on leptin levels of patients with chronic schizophrenia and a comparison of leptin, acute phase protein, and cytokine levels with regard to body mass and body composition indexes*. Endokrynol. Pol. 2022; 73(1): 35–42.
35. DE Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I i wsp. *Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care*. World Psychiatry 2011; 10(1): 52–77.
36. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. *Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 2002; 159(4): 561–566.
37. Wichniak A, Dudek D, Heitzman J, Kapłon-Cieślicka A, Mamcarz A, Samochowiec J i wsp. *Redukcja ryzyka metabolicznego u chorych na schizofrenię przyjmujących leki przeciwpsychotyczne – zalecenia Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego*. Psychiatr. Pol. 2019; 53(6): 1191–1218.
38. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RI, Woodward M, Ismail K. *First- vs. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: Systematic review and meta-analysis*. Br. J. Psychiatry. 2008; 192(6): 406–411.
39. Haupt DW, Newcomer JW. *Hyperglycemia and antipsychotic medications*. J. Clin. Psychiatry 2001; 62(27): 15–26.
40. Cohen D. *Atypical antipsychotics and new onset diabetes mellitus. An overview of the literature*. Pharmacopsychiatry 2004; 37(1): 1–11.
41. DE Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Winkel van R. *Metabolic syndrome in people with schizophrenia: A review*. World Psychiatry 2009; 8(1): 15–22.

42. Hirigo AT, Teshome T, AberaGitore W, Worku E. *Prevalence and associated factors of dyslipidemia among psychiatric patients on antipsychotic treatment at Hawassa University Comprehensive Specialized Hospital*. Nutr. Metab. Insights 2021; 14:11786388211016842. doi: 10.1177/11786388211016842.
43. Meyer JM. *Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipids*. J. Clin. Psychiatry 2001; 62(27): 27–34.
44. 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(5): 425–433.
45. Liu NH, Daumit GL, Dua T, Aquila R, Charlson F, Cuijpers P i wsp. *Excess mortality in persons with severe mental disorders: A multilevel intervention framework and priorities for clinical practice, policy and research agendas*. World Psychiatry 2017; 16(1): 30–40.
46. Tumiel E, Wichniak A, Jarema M, Lew-Starowicz M. *Nonpharmacological interventions for the treatment of cardiometabolic risk factors in people with schizophrenia – A systematic review*. Front. Psychiatry 2019; 10:566. doi: 10.3389/fpsy.2019.00566.
47. Wichniak A, Skowerska A, Chojnacka-Wójtowicz J, Taflński T, Wierzbicka A, Jernajczyk W i wsp. *Actigraphic monitoring of activity and rest in schizophrenic patients treated with olanzapine or risperidone*. J. Psychiatr. Res. 2011; 45(10): 1381–1386.
48. Wichniak A, Waliniowska E, Wierzbicka A, Czasak K, Musińska I, Szatkowska E i wsp. *Jakość snu i senność w ciągu dnia w zaburzeniach psychotycznych z kręgu schizofrenii w trakcie leczenia lekami przeciwpsychotycznymi*. Psychiatr. Pol. 2009; 43(2): 193–202.
49. Vancampfort D, Firth J, Correll CU, Solmi M, Siskind D, De Hert M i wsp. *The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: A meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials*. World Psychiatry 2019; 18(1): 53–66.
50. McCreadie RG; Scottish Schizophrenia Lifestyle Group. *Diet, smoking, and cardiovascular risk in people with schizophrenia: Descriptive study*. Br. J. Psychiatry 2003; 183:534–539.

Adres: Przemysław Cynkier
Klinika Psychiatrii Sądowej
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
e-mail: pnj.cynk@gmail.com

Otrzymano: 7.02.2023
Zrecenzowano: 26.03.2023
Otrzymano po poprawie: 8.04.2023
Przyjęto do druku: 24.04.2023