

## Ocena gęstości mineralnej kości u chorych na schizofrenię leczonych lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

### Decrease in mineral bone density in schizophrenic patients treated with 2nd generation antipsychotics

Anna Wyszogrodzka-Kucharska<sup>1,2</sup>, Jolanta Rabe-Jabłońska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centralny Szpital Kliniczny UM w Łodzi  
Dyrektor: lek. med. W. Bieńkiewicz

<sup>2</sup> Klinika Chorób Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej Katedry Psychiatrii UM w Łodzi  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rabe-Jabłońska

#### Summary

Decrease in bone mineral density may lead to osteopenia or osteoporosis. In patients with schizophrenia it may be attributed to medication - related hyperprolactinemia and hypogonadism, low physical activity, smoking, dietary deficiencies, low exposure to sunshine and polydipsia. Many of these factors can be eliminated. Early diagnosis and treatment may decrease the prevalence of osteoporosis amongst people with schizophrenia.

**Aim.** The aim of the study was to evaluate bone mineral density in patients with a diagnosis of schizophrenia treated with second generation antipsychotics in reference to the control group of healthy, non-medicated volunteers.

**Method.** 60 schizophrenic patients were the participants in the study. 26 of them were treated with risperidone, 34 with olanzapine and 38 were healthy, non-medicated volunteers – the control group. Subjects were excluded for any medical condition or other treatment known to cause osteoporosis. The females were all premenopausal. Bone mineral density was determined by dual X-ray absorptiometry (DEXA).

**Results and conclusions.** Patients with schizophrenia suffer from a lower mean bone mineral density in comparison to the control group and there was no significant statistical difference between patients treated with risperidone or those treated with olanzapine.

The BMD was decreased in 37.7% patients (28.3% had osteopenia i 9.4% osteoporosis) and in 15.8% controls (13.2% osteopenia i 2.6% osteoporosis). There was no difference between groups treated with risperidone or olanzapine.

*Słowa klucze:* gęstość mineralna kości, leczenie przeciwpsychotyczne, schizofrenia

*Key words:* bone mineral density, second generation antipsychotics, schizophrenia

Pierwsze badania dotyczące obniżenia gęstości masy kostnej (BMD) u chorych na schizofrenię leczonych neuroleptykami sięgają lat 80. Początkowo określano zawartość mineralną kości (body mineral content, BMC). W grupie pacjentów ze schizofrenią leczonych haloperidolem stwierdzono jej zmniejszenie się o 14% w kościach przedra-

mienia, w porównaniu z grupą kontrolną (bez leków). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy stężeniami wapnia i fosforu w obu grupach [1]. W kolejnym badaniu, u 10 pacjentek z rozpoznaniem schizofrenii, leczonych neuroleptykami klasycznymi, mierząco, stosując metodę DEXA, gęstość masy kostnej w kręgosłupie, szyjce kości udowej, trójkącie Warda oraz w okolicy krętarzowej. Stwierdzono wzrost stężenia prolaktyny, nadmiar nadnerczowego siarczanu dehydroepiandrosteronu, niewielkie zmniejszenie się masy kostnej, które skojarzono z ryzykiem wystąpienia osteoporozy [2].

W 1995 r. Abraham i wsp. [3] opublikowali list do redakcji, w którym zwracali uwagę, że u chorych na schizofrenię czynnikami ryzyka rozwoju osteoporozy są: nikotynizm, polidypsja oraz długotrwałe przyjmowanie neuroleptyków. W liście tym przytoczono badania przeprowadzone w Norristown State Hospital wśród pacjentów geriatrycznych z zaburzeniami psychotycznymi. Najczęstszą diagnozą była schizofrenia (67% pacjentów). Stwierdzono, że 35 spośród 141 (25%) pacjentów miało przynajmniej jedno przebyte złamanie osteoporotyczne. Halbreich i wsp. [4] w tym samym roku przedstawili wyniki badania stosunkowo dużej grupy pacjentów (w porównaniu z liczebnością poprzednich grup badanych) z rozpoznaniem schizofrenii, nawracającej depresji, zaburzeń schizoafektywnych i zaburzeń adaptacyjnych (68 pacjentów), leczonych neuroleptykami lub lekami przeciwdepresyjnymi. U wszystkich pacjentów oceniono za pomocą absorpcjometrii dwufotonowej (dual photon absorptiometry, DPA), gęstość masy kostnej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L2-L4) oraz w szyjce prawej kości udowej. Oznaczano również stężenia prolaktyny, estradiolu, testosteronu w surowicy krwi. U pacjentów z dużą depresją oznaczono stężenie kortyzolu w surowicy i wykonano test supresji deksametazonem. U 8 z 35 badanych mężczyzn stwierdzono prawdopodobnie przebyte złamanie osteoporotyczne (kręgosłup, szyjka kości udowej). U pacjentów płci męskiej stwierdzono również obniżenie gęstości kości, które dodatnio korelowało z poziomem testosteronu; było ono mniej wyraźne u pacjentów płci żeńskiej. Kolejne badanie, przeprowadzone przez Biliciego i wsp. [5] w 2002 r., miało charakter porównawczy i obejmowało 75 pacjentów z diagnozą schizofrenii i 20 zdrowych ochotników. 40 pacjentów przyjmowało klasyczne neuroleptyki, a 35 badanych – leki przeciwpsychotyczne II generacji. Czas leczenia wynosił ok. 14 miesięcy. U wszystkich osób dokonano, metodą DEXA, oceny gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L1-L4). Stwierdzono, że ubytek masy kostnej dotyczył głównie pacjentów przyjmujących neuroleptyki klasyczne, w znacznie mniejszym stopniu osób leczonych lekami przeciwpsychotycznymi II generacji [5].

W 2003 r. Abraham i wsp. [6] opublikowali wyniki badania, w którym grupę badaną stanowiło 16 chorych na schizofrenię, 7 przyjmowało neuroleptyki klasyczne, 3 risperidon i 6 – olanzapinę. Leczenie trwało co najmniej 6 miesięcy. U pacjentów oznaczono stężenie prolaktyny, estradiolu i testosteronu w surowicy krwi. U wszystkich pacjentów oceniano, metodą DEXA, gęstość mineralną kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa L1-L4 oraz bliższego odcinka kości udowej lewej. Stwierdzono podwyższone wartości stężeń prolaktyny, które korelowały z obniżonym BMD, szczególnie w bliższym odcinku kości udowej, gdzie dominuje kość korowa. Utrata masy kostnej w kręgosłupie (tu przeważa kość gąbczasta) była mniej zaznaczona.

Jedno z ostatnio opublikowanych badań to praca Beckera i wsp. z 2003 r. [7], dotycząca 26 premenopauzalnych pacjentek z diagnozą schizofrenii; 14 z nich leczono olanzapiną, a 12 – risperidonem przez 24 miesiące. Gęstość mineralną kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa i bliższego odcinka kości udowej oceniano metodą DEXA oraz metodą ilościowej ultrasonografii (quantitative ultrasound, QUS). Wyniki pomiarów densytometrycznych wykazały, że BMD nie różniło się u pacjentek z obu grup. Prędkość fali ultradźwiękowej w obrębie tkanki kostnej była mniejsza w grupie pacjentek leczonych risperidonem, co zdaniem autorów może wskazywać na zwiększone ryzyko rozwoju osteoporozy w tej grupie.

Hummer i wsp. [8], w badaniu, którego wyniki zostaną wkrótce opublikowane, ocenili BMD u 75 pacjentów w wieku 19–50 lat, chorych na schizofrenię. Pacjenci przyjmowali klasyczne neuroleptyki i leki przeciwpsychotyczne II generacji (flupentiksol, flufenazynę, haloperidol, amisulpiryd, sulpiryd, risperidon, klozapinę, olanzapinę, kwetiapinę, sertindol lub zotepinę) przez rok. Wykazano obniżenie się gęstości mineralnej kości, przeważające u mężczyzn, oraz poziomu wątrobowego metabolitu witaminy D – 25(OH)D<sub>3</sub>. Nie wykazano korelacji BMD z podwyższonym stężeniem prolaktyny i z czasem trwania choroby.

Przegląd piśmiennictwa na temat wpływu leków przeciwpsychotycznych na zmianę gęstości kostnej wskazuje, że opublikowane badania dotyczyły zwykle niewielkich grup pacjentów (szczególnie leczonych nowymi lekami) stosowano w nich różne kryteria kwalifikacji do badania (pod względem rozpoznania, czasu leczenia określonymi lekami, stosowanych dawek leków, itd.), różne metody oceny gęstości mineralnej kości, co uniemożliwia dokonanie dobrej metaanalizy.

Istnieje jednak wystarczająco wiele danych, aby przyjąć, że niektóre leki przeciwpsychotyczne powodują obniżenie gęstości masy kostnej i mogą doprowadzać do osteoporozy u leczonych pacjentów. Uważa się, że prawdopodobne są następujące mechanizmy ich działania:

- wywoływanie hiperprolaktynemii prowadzącej do niedoboru estrogenów,
- bezpośrednie hamowanie osteoblastów [9, 10]),
- zaburzenia gospodarki wapniowej o nieznannej etiologii lub wapniowo-fosforanowej, spowodowane zaburzeniami w przemianie witaminy D [11, 12],
- wpływ na wzmożenie aktywności markerów obrotu kostnego (zwiększania mobilizacji wapnia z kości),
- inhibicja aktywności osteoblastów (in vitro).

Wiadomo, że bardziej niekorzystny wpływ na BMD ma politerapia niż monoterapia [13].

Oprócz ryzyka związanego z leczeniem przeciwpsychotycznym, chorzy na schizofrenię obciążeni są dodatkowymi czynnikami ryzyka rozwoju osteoporozy. Są to: współistniejąca często polidypsja, nikotynizm, mała aktywność fizyczna, nieodpowiednia podaż wapnia w diecie, niewystarczająca ekspozycja na światło słoneczne. Prawdopodobnie można zapobiegać osteoporozie lub skutecznie ją leczyć poprzez ograniczanie czynników ryzyka, ale także dzięki lepszemu poznaniu mechanizmu obniżenia gęstości masy kostnej przez niektóre leki przeciwpsychotyczne.

### **Cel pracy**

1. Porównanie średnich wartości gęstości mineralnej kości pomiędzy grupami PS – chorych na schizofrenię, i K – grupie kontrolnej oraz w podgrupach: leczonych risperidonem i olanzapiną.
2. Porównanie częstości występowania nieprawidłowych wyników (osteopenia, osteoporoza) w grupach PS i K oraz podgrupach: leczonych risperidonem i olanzapiną.
3. Porównanie częstości występowania osteopenii i osteoporozy u obu płci w badanych grupach.

### **Grupy badane**

Grupę PS stanowiło 60 chorych na schizofrenię, w wieku 20–50 lat, (średni wiek =  $31,1 \pm 8,6$ ), w tym 36 kobiet (średni wiek =  $31,0 \pm 8,6$ ) oraz 24 mężczyzn (średni wiek =  $31,2 \pm 8,7$ ). Czas trwania choroby wynosił od 0,30 do 19 lat, średni czas trwania choroby =  $4,0 \pm 4,0$ . Średni czas leczenia w grupie badanej wynosił  $20,3 \pm 15,5$  miesiąca. Pacjenci byli leczeni risperidonem ( $n=26$ ) (średni wiek  $31,5 \pm 9,1$ ), średnio przez  $24,7 \pm 19,2$  miesiąca, lub olanzapiną ( $n=34$ ) (średni wiek  $30,7 \pm 8,3$ ), średnio przez  $17,0 \pm 11,3$  miesiąca. W podgrupie leczonych risperidonem było 16 kobiet (średnia wieku =  $32,4 \pm 9,2$ ) i 10 mężczyzn (średnia wieku =  $30,0 \pm 9,1$ ), wśród leczonych olanzapiną było 20 kobiet (średnia wieku =  $29,8 \pm 8,1$ ) i 14 mężczyzn (średnia wieku =  $32,0 \pm 8,7$ ). Grupę kontrolną – K stanowiło 38 zdrowych osobników, w wieku 20–49 lat (średni wiek =  $31,7 \pm 8,0$ ), w tym 21 kobiet (średni wiek =  $32,0 \pm 9,0$ ) oraz 17 mężczyzn (średni wiek =  $31,4 \pm 6,8$ ). Nie istniały istotne statystycznie różnice między grupami badanymi w zakresie wyżej wymienionych parametrów.

### **Metody**

U wszystkich badanych oceniono gęstość mineralną kości, na podstawie badania densytometrycznego, metodą absorpcjometrii wiązek promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii (DEXA), w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L2-L4).

Badanie densytometryczne wykonano używając aparatu Lunar, model Prodigy, SN 64159 firmy GE Medical Systems.

### **Analiza statystyczna wyników**

Dla parametrów wyrażonych w skali przedziałowej (ciągłych) podano minimum i maksimum, obliczono średnią, medianę, odchylenie standardowe. Sprawdzono normalność rozkładów za pomocą testu Shapiro-Wilka. W przypadku rozkładów, które nie różniły się w sposób istotny od rozkładów normalnych, na poziomie istotności  $p=0,05$ , średnie porównano za pomocą testu t-Studenta dla prób niezależnych. W razie niespełnienia założeń o normalności rozkładów lub danych w skali porządkowej do porównania użyto testu U Manna-Whitneya.

Dla parametrów wyrażonych w skali nominalnej zbadano strukturę i częstości występowania danych klas. Do porównania grup oraz badania zależności zastosowano test  $\chi^2$ . Jeśli warunki stosowania testu  $\chi^2$  nie były spełnione, to w przypadku tablicy czteropolowej do porównania dwóch częstości i badania zależności użyto testu dokładnego Fishera.

### Wyniki

Istotnie statystycznie częściej obniżona gęstość mineralna kości występowała w grupie PS, w porównaniu z grupą K ( $p < 0,05$ ), przede wszystkim u kobiet z grupy PS, w porównaniu z kobietami z grupy K ( $p < 0,05$ ) – tabela 1.

Tabela 1

Porównanie średnich wartości BMD w grupach PS i K

	PS					K					p
	zakres		Me	$\bar{x} \pm SD$		zakres		Me	$\bar{x} \pm SD$		
Ogółem	0,742	1,526	1,166	1,164	0,150	0,926	1,510	1,225	1,237	0,126	<0,05
Kobiety	0,869	1,526	1,166	1,170	0,153	1,073	1,510	1,227	1,247	0,112	<0,05
Mężczyźni	0,742	1,451	1,167	1,153	0,149	0,926	1,410	1,221	1,226	0,144	ns
Porównanie	kobiety – mężczyźni ns					kobiety – mężczyźni ns					

Wykazano statystycznie istotną różnicę pomiędzy średnimi wartościami Z-score odcinka L2-L4 kręgosłupa u badanych z grup PS i K ( $p < 0,01$ ), znacząco więcej niskich wartości Z-score stwierdzono przede wszystkim u kobiet z grup PS, w porównaniu z grupą K – ( $p < 0,01$ ) – tabela 2.

Tabela 2

Porównanie średnich wartości Z-score (L2-L4) w grupach PS i K

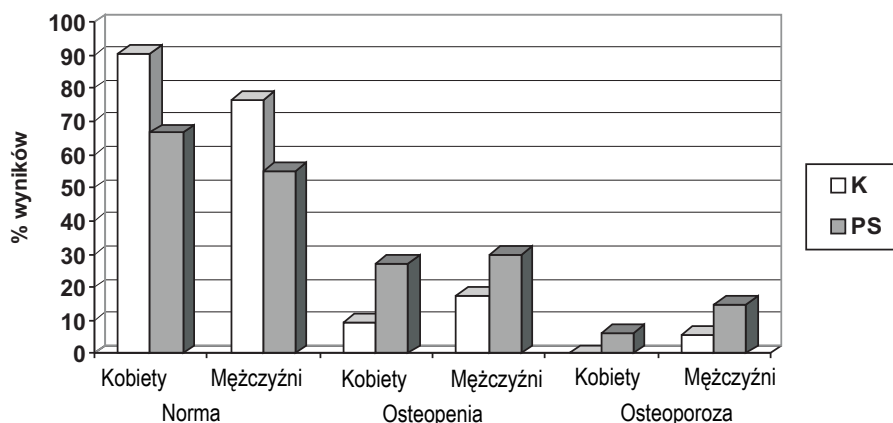
	PS					K					p
	zakres		Me	$\bar{x} \pm SD$		zakres		Me	$\bar{x} \pm SD$		
Ogółem	-4,20	2,20	-0,40	-0,52	1,19	-2,40	2,40	0,30	0,19	0,99	<0,01
Kobiety	-2,80	2,20	-0,20	-0,34	1,14	-1,10	2,40	0,50	0,47	0,80	<0,01
Mężczyźni	-4,20	1,50	-0,70	-0,81	1,24	-2,40	1,50	0,00	-0,15	1,12	ns
Porównanie	kobiety – mężczyźni ns					kobiety – mężczyźni ns					

Wyniki densytometrii podzielono na prawidłowe i nieprawidłowe. Do wyników nieprawidłowych zaliczono te, w których stwierdzono występowanie osteopenii lub osteoporozy. W grupie K uzyskano 15,8% wyników nieprawidłowych (13,2% osteopenia i 2,6% osteoporoza), w grupie PS 37,7% nieprawidłowych (28,3% osteopenia i 9,4% osteoporoza) – różnica istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ). Na ten wynik rzutowało istotnie statystycznie częstsze występowanie osteopenii i osteoporozy u kobiet z grupy PS niż z grupy K ( $p < 0,05$ ) – tabela 3 i rysunek 1.

Tabela 3

**Rozkład prawidłowych i nieprawidłowych wyników densytometrii w grupach K i PS**

	Norma				Osteopenia				Osteoporoza				p
	PS		K		PS		K		PS		K		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Ogółem	33	62,3	32	84,2	15	28,3	5	13,2	5	9,4	1	2,6	<0,05
Kobiety	22	66,7	19	90,5	9	27,3	2	9,5	2	6,1	0	0,0	<0,05
Mężczyźni	11	55,0	13	76,5	6	30,0	3	17,6	3	15,0	1	5,9	ns
Kobiety – mężczyźni p													K ns; PS ns



Rys. 1 Rozkład prawidłowych i nieprawidłowych wyników densytometrii w grupach K i PS

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie średnich wartości Z-score w okolicy L2-L4 kręgosłupa oraz BMD pomiędzy podgrupami leczonymi risperidonem i olanzapiną (tabela 4 i 5).

Tabela 4

**Porównanie średnich wartości BMD u pacjentów z podgrup RIS i OLA**

	PS					K					p
	zakres		Me	$\bar{x} \pm SD$		zakres		Me	$\bar{x} \pm SD$		
RIS	0,869	1,526	1,175	1,171	0,138	0,926	1,510	1,225	1,237	0,126	0,05
OLA	0,742	1,482	1,160	1,158	0,161						0,05
RIS kobiety	0,869	1,526	1,182	1,172	0,168	1,073	1,510	1,227	1,247	0,112	ns
OLA kobiety	0,931	1,482	1,160	1,169	0,147						ns
RIS mężczyźni	1,038	1,292	1,167	1,171	0,071	0,926	1,410	1,221	1,226	0,144	ns
OLA mężczyźni	0,742	1,451	1,179	1,141	0,186						ns
p	kobiety – mężczyźni: RIS ns; OLA ns					RIS – OLA: ns; kobiety ns; mężczyźni ns					

Tabela 5

**Porównanie średnich wartości Z-score (L2-L4) u pacjentów z podgrup RIS i OLA**

	PS					K					p
	Zakres		Me	$\bar{x} \pm SD$		Zakres		Me	$\bar{x} \pm SD$		
RIS	-1,80	2,20	-0,30	-0,32	1,01	-2,40	2,40	0,30	0,19	0,99	0,05
OLA	-4,20	2,00	-0,70	-0,65	1,30						0,01
RIS kobiety	-1,80	2,20	-0,15	-0,16	1,13	-1,10	2,40	0,50	0,47	0,80	ns
OLA kobiety	-2,80	2,00	-0,70	-0,47	1,16						0,01
RIS mężczyźni	-1,60	0,60	-0,65	-0,60	0,74	-2,40	1,50	0,00	-0,15	1,12	ns
OLA mężczyźni	-4,20	1,50	-0,80	-0,95	1,50						ns
p	kobiety – mężczyźni: RIS ns; OLA ns					IS – OLA: ns; kobiety ns; mężczyźni ns					

W podgrupie leczonych risperidonem 36,4% badanych uzyskało nieprawidłowe wyniki densytometrii (36,4% osteopenia), natomiast w podgrupie leczonych olanzapiną – 38,7% badanych (22,6% osteopenia i 16,1% osteoporoza) – tabela 6 i rysunek 2.

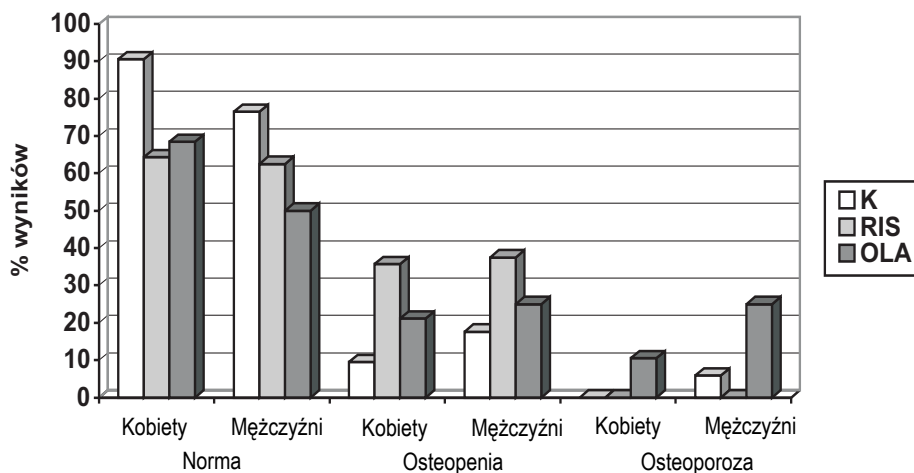
Tabela 6

**Rozkład prawidłowych i nieprawidłowych wyników densytometrii w podgrupach RIS i OLA**

	Norma				Osteopenia				Osteoporoza				p	
	PS		K		PS		K		PS		K			K-PS
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
RIS	14	63,6	32	84,2	8	36,4	5	13,2	0	0,0	1	2,6	<0,05	
OLA	19	61,3			7	22,6			5	16,1			<0,05	
Kobiety RIS	9	64,3	19	90,5	5	35,7	2	9,5	0	0,0	0	0,0	ns	
Kobiety OLA	13	68,4			4	21,1			2	10,5			ns	
Mężczyźni RIS	5	62,5	13	76,5	3	37,5	3	17,6	0	0,0	1	5,9	ns	
Mężczyźni OLA	6	50,0			3	25,0			3	25,0			ns	
p	kobiety – mężczyźni: RIS ns; OLA ns				RIS – OLA: ns; kobiety ns; mężczyźni ns									

**Omówienie i dyskusja**

Przeprowadzone badanie wykazało, że u pacjentów chorych na schizofrenię, leczonych lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej występowała osteopenia i osteoporoza: w grupie kontrolnej u 15,8% badanych (13,2% osteopenia i 2,6% osteoporoza), a w grupie chorych na schizofrenię u 37,7% (28,3% osteopenia i 9,4% osteoporoza). Według danych z piśmiennictwa częstość występowania osteopenii w zbliżonej wiekowej grupie (30–40 lat) wynosi 12–15%, a osteoporozy – 0,6% [14]. Uzyskane wyniki w grupie chorych wielokrotnie przekraczają przytaczane wartości. Zbliżone wyniki uzyskali Hummer i wsp. [8] – stwierdzili osteopenię u 33,3% kobiet i u 45,6% mężczyzn, osteoporozę u 10,5% mężczyzn leczonych neuroleptykami klasycznymi lub lekami nowej generacji.



Rys. 2. Rozkład prawidłowych i nieprawidłowych wyników densytometrii w podgrupach RIS i OLA

W opisywanym badaniu stwierdzono również, że obniżona gęstość mineralna kości istotnie statystycznie częściej występowała u chorych na schizofrenię, w porównaniu z odpowiednią wiekowo grupą zdrowych. Wykazano, że istotnie statystycznie częściej obniżone BMD występowało przede wszystkim u kobiet z grupy PS, w porównaniu z kobietami z grupy K ( $p < 0,05$ ). Stwierdzono także statystycznie istotną różnicę pomiędzy średnimi wartościami Z-score (L2-L4) u badanych z grupy PS i K; istotnie częściej obniżone wartości Z-score występowały przede wszystkim u kobiet z grupy PS, w porównaniu z kobietami z grupy K ( $p < 0,01$ ), co rzutowało na wyniki całych analizowanych grup.

W podgrupie leczonych risperidonem u 36,4% badanych stwierdzono osteopenię; nie wykryto osteoporozy. Osteopenia występowała równie często u obu płci (u 35,7% kobiet i 37,5% mężczyzn). W podgrupie leczonych olanzapiną 38,7% badanych miało nieprawidłowe wyniki (22,6% osteopenia i 16,1% osteoporoza). Osteopenia występowała prawie podobnie często u obu płci (u 21,1% kobiet i 25,0% mężczyzn), natomiast osteoporoza ponaddwukrotnie częściej u mężczyzn (u 10,5% kobiet i 25,0% mężczyzn). Nie wykazano istotnej statystycznej różnicy pomiędzy grupami leczonymi różnymi lekami. Brak istotności statystycznej może wynikać z niewielkiej liczebności badanych, uzyskane wyniki wymagają więc potwierdzenia w znacznie liczniejszych grupach.

Największy spadek BMD stwierdzono u mężczyzn leczonych olanzapiną, prawdopodobnie dlatego, że u leczonych nią kobiet nie dochodzi do zaburzeń hormonalnych, a estrogeny pełnią ochronną funkcję w stosunku do kości.

Podsumowując, można powiedzieć, że u chorych na schizofrenię leczonych lekami przeciwpsychotycznymi II generacji (równie często u mężczyzn jak i kobiet) występowała obniżona gęstość mineralna kości, w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami. Należy przypuszczać, że niskie BMD może być spowodowane nieosiągnięciem szczy-



towej masy kostnej u młodych pacjentów ze schizofrenią (20–30 lat) lub utratą tkanki kostnej u starszych pacjentów. Przy niskiej gęstości mineralnej kości i zadziaaniu dodatkowych czynników ryzyka może powstawać osteoporoza. W naszym badaniu osteoporoza występowała częściej u mężczyzn niż u kobiet z grupy PS (15,0% vs 6,1%) – była to jednak różnica nieistotna statystycznie.

Mechanizm powstawania zmian osteoporotycznych podczas leczenia olanzapiną wymaga dalszych wyjaśnień. U leczonych olanzapiną (szczególnie mężczyzn) częściej niż w podgrupie leczonych risperidonem stwierdzano osteoporozę. Można założyć, że powstawanie zmian kostnych ma związek z gromadzeniem się oksydowanych lipidów i lipoprotein w organizmie, zarówno w krążeniu ustrojowym, jak i w kościach [15]. Wiadomo, że oksydacja lipidów i lipoprotein zwiększa się również z wiekiem. Prawdopodobnie leczenie olanzapiną dodatkowo wzmacnia ten efekt. Substancje te odkładają się w kościach, podobnie jak w ścianach naczyń tętniczych. Powoduje to zaburzenie równowagi pomiędzy kościotworzeniem a resorpcją oraz redukcję BMD. Wydaje się, że zmiany te mogą być silniej wyrażone u mężczyzn. W badaniu niższe średnie BMD występowało u mężczyzn aniżeli u kobiet leczonych olanzapiną. Kobiety leczone tym lekiem mają prawidłową syntezę estrogenów i osłonę hormonalną kości. Być może zwiększona ilość tkanki tłuszczowej u tych pacjentek zawyża wartość BMD oraz dostarcza substratów do syntezy estrogenów. Niestety, w literaturze światowej nie ma doniesień na temat mechanizmu powstawania osteoporozy u pacjentów leczonych olanzapiną, stąd postawione hipotezy wymagają dalszych wyjaśnień.

Należy uznać, że współistnienie chorób somatycznych u pacjentów chorych na schizofrenię jest bardzo wysokie [16]. Również stanowią oni grupę ryzyka rozwoju osteoporozy, której mechanizm powstawania jest wieloczynnikowy. Mogą przyczyniać się do niej obecnie szeroko stosowane leki przeciwpyschotyczne II generacji o różnym mechanizmie działania. Dzieje się tak poprzez wywoływanie hiperprolaktynemii i wtórnego hipogonadyzmu (stan sztucznej menopauzy) w przypadku stosowania risperidonu i najprawdopodobniej w wyniku zaburzeń regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej i lipidowej w przypadku terapii olanzapiną. Zaburzenia te nakładają się na działanie innych czynników ryzyka rozwoju osteoporozy w tej grupie: odmiennego od osób zdrowych stylu życia, nieprawidłowych nawyków żywieniowych, małej aktywności fizycznej, małej ekspozycji na światło słoneczne, palenia papierosów, przyjmowania innych leków mogących powodować zmiany kostne [17, 18].

### Wnioski

1. Ponaddwukrotnie częściej stwierdzono obniżoną gęstość mineralną kości (osteopenię lub osteoporozę) u chorych na schizofrenię (37,7%), w porównaniu z grupą kontrolną (15,8%).
2. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania obniżonej gęstości mineralnej kości pomiędzy podgrupami leczonych risperidonem i olanzapiną.
3. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania osteopenii i osteoporozy w zależności od płci w badanych grupach.

## Снижение минеральной плотности кости у больных шизофренией, леченных противопсихотическими лекарствами

### Содержание

Снижение минеральной плотности костей может приводить к появлению остеопении и остеопороза. У больных шизофренией до этого состояния могут причиняться принимаемые ими противопсихотические лекарства (вызывающие гиперлактинемию и гипогонадизм). У больных наблюдается малая физическая активность, курение табака, неправильная диета, редкое пребывание на солнце (нарушения обмена витамина Д) и полидипсия. Ограничение или даже элиминация указанных выше факторов риска, ранняя диагностика и лечение могут уменьшить количество случаев остеопороза среди больных шизофренией.

**Задание.** Поставлено задание оценки минеральной плотности костей у больных шизофренией, леченных различными противопсихотическими лекарствами II генерации и сравнение полученных результатов с таковыми же в контрольной группе здоровых лиц.

**Метод.** Группа больных шизофренией состояла из 60 человек, из которых 26 было лечено респеридоном и 34 леченных оланзепином. Контрольную группу составляло 38 здоровых, нелеченных. У всех исследованных проведен структурный анамнез, медицинское обследование, исключены лица, у которых по поводу иных болезней или же лечения мог появиться остеопороз. В исследование включены только женщины в периоде перед менопаузой. Минеральная плотность костей была определена на основе денситометрического метода абсорпциометрии пучков рентгеновских лучей с двойной энергией (DEXA) в поясничном отрезке позвоночника (L2–L4).

**Результаты и обсуждение.** В ходе исследований установлено существенно статистически более частое снижение минеральной плотности кости у больных шизофренией в сравнение с контрольной группой. Не найдено статистически существенного различия между группами пациентов, принимающих различные противопсихотические лекарства II генерации.

У 37,7% больных шизофренией найдено снижение минеральной плотности костей (28,3% – остеопения и 9,4% – остеопороз). В контрольной группе обнаружены в 15,8% исследуемые показатели, а именно в 13,2% остеопения и 2,6% остеопороз. Не отмечено различий между группами пациентов, принимающими респеридон или же оланзепин.

## Senkung der Knochenmineraldichte bei Schizophrenkranken, die mit antipsychotischen Mitteln 2. Generation behandelt werden

### Zusammenfassung

Die Senkung der Knochenmineraldichte kann zur Entstehung von Osteopenie und Osteoporose führen. Bei Schizophrenkranken können dazu die Einnahme von antipsychotischen Mitteln (verursachen Hyperprolaktinämie, Hypogonadismus), geringe physikalische Aktivität, Zigarettenrauchen, eine nicht entsprechende Diät, geringe Exposition auf Sonnenlicht (Störungen im Vitamin - D3 - Stoffwechsel) und Polidypsie beitragen. Die Begrenzung oder Elimination der genannten Risikofaktoren, eine frühe Diagnostik und Behandlung können die Verbreitung der Osteoporose unter den Schizophrenkranken verringern.

**Ziel.** Die Beurteilung der Knochenmineraldichte bei Schizophrenkranken, die mit antipsychotischen Mitteln 2. Generation behandelt werden und der Vergleich der erzielten Ergebnisse mit den aus der Kontrollgruppe - bei den gesunden Personen.

**Methode.** Die untersuchten Gruppen bildeten: 60 Schizophrenkranke, darunter 26 mit Risperidon und 34 mit Olanzapin behandelte Personen und 38 gesunde, nicht behandelte

Personen. Bei allen Untersuchten wurde eine vereinheitlichte Anamnese, ärztliche Untersuchung durchgeführt und es wurden die Personen ausgeschlossen, bei denen sich wegen anderer Krankheiten oder wegen Behandlung Osteoporose entwickeln konnte. Zur Studie wurden nur Frauen in der prämenopausalen Zeit aufgenommen. Die Knochenmineraldichte wurde aufgrund der densytometrischen Untersuchung mit der Methode der Absorptiometrie der Bündel der Röntgenstrahlung mit doppelter Energie (DEXA) in dem lumbalen Wirbelsäuleteil (L2-L4) beurteilt.

**Schlussfolgerungen und Besprechung.** Die statistisch bedeutend gesunkene Knochenmineraldichte trat in der Gruppe der Schizophrenkranken im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Es wurde kein statistisch bedeutender Unterschied zwischen den Gruppen der Patienten gezeigt, die unterschiedliche antipsychotische Mittel 2. Generation einnehmen.

Bei 37,7% Schizophrenkranker wurde die Senkung der Knochenmineraldichte festgestellt (28,3% Osteopenie und 9,4% Osteoporose), und in der Kontrollgruppe bei 15,8% (13,2% Osteopenie und 2,6% Osteoporose). Es wurde kein Unterschied zwischen den Patienten gezeigt, die Risperidon oder Olanzapin einnehmen.

### La diminution de la densité des minéraux dans les os des schizophrènes pendant la thérapie des antipsychotiques de la II<sup>ème</sup> génération

#### Résumé

La diminution de la densité des minéraux dans les os cause l'ostéopenie et l'ostéoporose. Chez les schizophrènes cette diminution peut résulter de la thérapie des antipsychotiques (qui causent aussi l'hyperprolactinémie et l'hypogonadisme), de la petite activité physique, du nicotinisme, du régime alimentaire inconvenante, de la petite exposition au soleil (troubles du métabolisme de la vitamine D), de la polydipsie. Tous ces facteurs du risque peuvent être réduits ou éliminés. Le diagnostic précoce et la thérapie adéquate de l'ostéoporose peuvent aussi influencer sur sa fréquence chez les patients schizophrènes.

**Objectif.** Analyser la densité des minéraux dans les os des schizophrènes suivant les diverses thérapies antipsychotiques de la II<sup>ème</sup> génération et la comparer avec celle des personnes saines.

**Méthode.** 60 schizophrènes dont 26 suivant la thérapie de risperidone et 34 – d'olanzapine et le groupe de 38 personnes saines. Tous sont examinés pour exclure l'ostéoporose résultant d'autres facteurs que cités ci-dessus. Toutes les personnes analysées ce sont les femmes à l'âge juste avant ménopause. Leur densité des minéraux d'os est mesurée à l'aide des rayons X doubles (DEXA) – on mesure la densité de L2-L4.

**Résultats et discussion.** La densité diminuée fortement est notée chez les schizophrènes. On n'observe pas de différences valables statistiquement entre les patientes suivant les diverses thérapies des antipsychotiques de la II<sup>ème</sup> génération. Chez 37,7% de schizophrènes on observe la diminution de la densité d'os (chez 28,3% - ostéopenie, chez 9,4% – ostéoporose), tandis que seulement chez 15,8% de femmes du groupe de contrôle (13,2% – ostéopenie, 2,6% – ostéoporose). Les patientes traitées de risperidone et d'olanzapine ne diffèrent point.

#### Piśmiennictwo

1. Baastrup PC, Christiansen C, *Transbil I. Calcium metabolism in schizophrenic patients on long-term neuroleptic therapy.* Neuropsychobiol. 1980; 6: 56–59.
2. Ataya K, Mecerado A, Kartaginer J, Abbasi A. i in. *Bone density and reproductive hormones in patients with neuroleptic-induced hyperprolactinemia.* Fertil. Steril. 1988; 50: 876–881.
3. Abraham G, Friedman RH, Verghese C, de Leon J. *Osteoporosis and schizophrenia: can we limit known risk factors?* Soc. Biol. Psychiatry 1995; 38: 1171–1172.

4. Halbreich U, Rojansky N, Palter S, Hreshchyshyn M, Kreeger J, Bakhai Y, Rosan R. *Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients*. Psychosom. Med. 1995; 57: 485–491.
5. Bilici M, Cakirbay H, Guler M, Tosun M. *Classical and atypical neuroleptics and bone mineral density in patients with schizophrenia*. Int. J. Neurosc. 2002; 112(7): 817–828.
6. Abraham G, Halbreich U, Friedman RH, Josiassen RC. *Bone mineral density and prolactin associations in patients with chronic schizophrenia*. Schizophr. Res. 2003; 59(1): 17–18.
7. Becker D, Liver O, Mester R, Rapoport M, Weizman A, Weiss M. *Risperidone, but not olanzapine decreases bone mineral density in female premenopausal schizophrenia patients*. J. Clin. Psychiatry 2003; 64(7): 761–766.
8. Hummer M, Malik P, Gasser RW, Hofer A, Kemmler G, Naveda RC, Rottenbacher M, Fleischhacker WW. *Osteoporosis in patients suffering from schizophrenia*. [w druku].
9. Climent-Lacroix P, Ormady C, Lepescheux L. *Osteoblasts are a new target for prolactin: analysis of bone formation in prolactin receptor knockout mice*. Endocrinol. 1999; 140: 96–105.
10. Coss D, Yang L, Kuo CB, Xu X, Luben RA, Walker AM. *Effects of prolactin on osteoblast alkaline phosphatase on bone formation in the developing rat*. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2000; 279(6): 1216–1225.
11. Abraham EJ, Villalobos C, Frawley SL. *Effects of cellular interactions on calcium dynamics on prolactin-secreting cells*. Endocrinol. 1997; 139(6): 2988–2993.
12. Adler RA, Farrell ME, Dess WP, Krieg RJ, MacLeod RM. *Hypercalcuria in a new rat model of hyperprolactinemia*. Metabol. 1991; 40(3): 292–296.
13. Kelly EJ, Reiss JP, Drinkwater DT, Faiman C. *Bone mineral density, sex hormones, and long-term use of neuroleptics agents in men*. Endocrinol. Pract. 1997; 3: 209–213.
14. Arden NK, Spector TD, red. *Osteoporoza, aktualny stan wiedzy*. Warszawa: Wydawnictwo Medyczne Borgis; 2000.
15. Parhami F. *Possible role of oxidized lipids in osteoporosis: could hyperlipidemia be a risk factor?* Prostagland. Leukotr. Essent. Fatty Acids 2003; 68: 373–378.
16. Green AJ, Canuso CM, Brenner MJ, Wójcik JD. *Detection and management of comorbidity in patients with schizophrenia*. Psychiatr. Clin. N. Am. 2003; 26, (1): 543–551.
17. Halbreich U, Palter S. *Accelerated osteoporosis in psychiatric patients: possible pathophysiological processes*. Schizophr. Bull. 1996; 3: 447–454.
18. Meaney AM, O Keane V. *Reduced bone mineral density in patients with schizophrenia receiving prolactin raising anti-psychotic medication*. J. Psychopharmacol. 2003; 17(4): 455–458.

Otrzymano: 18.10.2004

Zrecenzowano: 27.12.2004

Przyjęto do druku: 17.06.2005

Adres: Anna Wyszogrodzka-Kucharska  
Klinika Chorób Afektywnych  
i Psychiatrii Młodzieżowej Katedry Psychiatrii UM  
92-216 Łódź, ul. Czechosłowacka 8/10