

Związek parametrów metabolicznych z przebiegiem pierwszego epizodu psychozy – badania wstępne

Relationship of metabolic parameters with the course of the first episode of psychosis – preliminary research

Natalia Śmierciak¹, Wirginia Krzyściak², Marta Sz wajca¹, Amira Bryll³,
Tadeusz Popieła³, Paulina Karcz⁴, Maciej Pilecki¹

¹ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Lekarski, Katedra Psychiatrii, Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży

² Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Diagnostyki Medycznej

³ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Lekarski, Katedra Radiologii

⁴ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Nauk o Zdrowiu, Zakład Elektroradiologii

Summary

Objectives. Cardiometabolic syndromes are the most common causes of complications shortening life expectancy in patients treated for mental disorders, especially schizophrenia. However, how much cardiometabolic risk is related to lifestyle, side-effects of treatment or psychosis is not clear. The aim of this study was a prospective assessment of metabolic changes in young, initially somatically healthy patients diagnosed with the first acute episode of psychosis with no prior pharmacological treatment.

Methods. The study involved 15 young patients (average age of 19.95 ± 6.88 years). Analyses (laboratory and clinical) were performed at the time of admission and after 3 and 12 weeks and included morphology, lipid profile, glucose, inflammation markers, blood pressure (BP), and body mass index (BMI). The severity of clinical symptoms was assessed using the *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), and the cognitive functioning was assessed using the *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA). The duration of untreated psychosis (DUP) was also measured.

Results. There was a significant increase in BMI, dyslipidemia, inflammation, and systolic blood pressure after 12 weeks from the start of the treatment, while cortisol level decreased. A negative correlation was observed between PANSS-P (PANSS positive scale) measurements and total cholesterol, PANSS total and low-density lipoprotein, as well as DUP and MoCA. High-density lipoprotein (HDL) correlated positively with DUP, cortisol, monocytes, and white blood cells in the first week.

Conclusions. The results of the study indicate a relationship between the development and treatment of the first acute episode of psychosis and the results of laboratory tests that are indicators of the development of metabolic stress in patients.

Słowa kluczowe: zespół metaboliczny, pierwszy epizod psychozy, dyslipidemia

Key words: metabolic syndrome, first-episode psychosis, dyslipidemia

Wstęp

Pacjenci chorujący na schizofrenię mają od 15 do 20 lat krótszy przewidywany czas życia, czego głównym czynnikiem sprawczym są powikłania sercowo-naczyniowe [1]. Powiązany z ryzykiem sercowo-naczyniowym zespół metaboliczny występuje u pacjentów ze schizofrenią z częstością dwukrotnie większą niż w populacji niepsychiatrycznej [2].

Według literatury przedmiotu stosowanie atypowych neuroleptyków jest jednym z najważniejszych czynników zwiększających ryzyko insulinooporności, dyslipidemii i przyrostu masy ciała, prowadzących do powikłań kardiometabolicznych [3–6]. Negatywne działanie tych leków potęguje szereg innych zmiennych, takich jak brak współpracy w zakresie przestrzegania diety, niezdrowy tryb życia, palenie tytoniu, niska aktywność fizyczna i złe nawyki żywieniowe, szczególnie powszechne wśród pacjentów ze schizofrenią [7–9].

Dane z literatury wskazują, że chociaż skuteczność terapii osób z pierwszym epizodem psychozy za pomocą atypowych leków przeciwpsychotycznych jest porównywalna z leczeniem lekami klasycznymi, to obserwuje się jednak wzrost powikłań sercowo-naczyniowych i metabolicznych wśród tej grupy pacjentów [10]. Nadal nie ustalono, jak wcześnie pojawią się objawy zaburzeń metabolicznych po rozpoczęciu leczenia. Większość autorów skupia się w tym względzie na analizach w grupach pacjentów starszych, często długo leczonych.

Nie rozstrzygnięto, w jakim stopniu zmiany metaboliczne mogą być wynikiem procesu psychotycznego, a ich związek ze stosowanym leczeniem jest jedynie częściowy, a może pozorny. W tym kontekście szczególne znaczenie mają potencjalne związki zmian metabolicznych z czasem trwania nieleczonej psychozy oraz nasileniem objawów. Zagadnienia te nie są przedmiotem systematycznych badań, zwłaszcza w grupie najmłodszych i najkrócej chorujących pacjentów.

Celem niniejszego badania była ocena profilu kardiometabolicznego pacjentów z pierwszym epizodem psychozy i jego zmienności podczas krótkiej 12-tygodniowej obserwacji.

Material i metody

Uczestnicy badania

W badaniu wzięło udział 15 młodych pacjentów (średni wiek $19,95 \pm 6,88$ lat) przyjętych do Oddziałów Stacjonarnych, Oddziału Klinicznego Psychiatrii Dorosłych, Dzieci i Młodzieży Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie ze wstępną diagnozą

ostrych wielopostaciowych zaburzeń psychotycznych (F23) według klasyfikacji ICD-10, postawioną przez lekarza psychiatrę na podstawie badania klinicznego. Dobrana grupa charakteryzowała się względną jednorodnością rasy, wieku i wskaźnika masy ciała.

Kryteriami wykluczenia z badania były: wiek poniżej 15. i powyżej 35. roku życia, obecność jakiegokolwiek diagnozy psychiatrycznej w wywiadzie, wcześniejsze stosowanie leków związanych z ryzykiem insulinooporności, leków przeciwpsychotycznych lub przeciwdepresyjnych, objawy afektywne towarzyszące objawom psychotycznym, występowanie objawów neurologicznych, występowanie chorób sercowo-naczyniowych lub chorób przewlekłych, używanie nikotyny, nadużywanie substancji psychoaktywnych w ciągu 3 miesięcy przed badaniem, niezdolność do wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu, niepełnosprawność intelektualna, hospitalizacja bez zgody lub z powodu orzeczenia sądu. Wystąpienie objawów afektywnych oraz używanie nikotyny jako czynniki potencjalnie wykluczające z badania analizowane było nie tylko w początkowym etapie badania, ale też w ciągu całego jego trwania.

Pacjenci i ich opiekunowie prawni posiadający pełny status prawny wyrazili pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu. Próbkę krwi w pierwszym punkcie czasowym badania zebrano podczas rutynowego pobierania materiału w pierwszych dniach po przyjęciu oraz po 3 i po 12 tygodniach. Pacjentów rekrutowano od stycznia 2017 do września 2018 roku.

Pozytywną opinię o badaniu wyraziła Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Jagiellońskiego (KBET 122.6120.23.2016), a zgodę na prowadzenie badania w Oddziale Klinicznym Psychiatrii Dorosłych, Dzieci i Młodzieży wydał dyrektor placówki.

Badania laboratoryjne i postępowanie terapeutyczne

Po zakwalifikowaniu uczestników do badania pobierano z nakłucia żył dołu łokciowego 10 mL krwi, używając zamkniętego systemu Sartsted. Pacjenci pozostawali całą noc na czczo, a pobrania dokonywano w godzinach 7–9 rano. Próbki przechowywano w 4°C i transportowano w lodzie. Przygotowanie materiału do badań rozpoczęto nie dłużej niż po 4 godzinach od pobrania. Próbki z widoczną bilirubinemią, hemolizą, lipemią i zmeńnieniem odrzucano. Rutynowe badania laboratoryjne krwi obejmowały morfologię, profil lipidowy: triglicerydy (TG), całkowity poziom cholesterolu (*Total Cholesterol* – TC), lipoproteinę o wysokiej gęstości (*High-density Lipoprotein* – HDL) i lipoproteinę o niskiej gęstości (*Low-density Lipoprotein* – LDL), białko C-reaktywne (*C-reactive protein* – CRP), jonogram (K^+ , Na^+ , Mg^+), glukozę, kortyzol i panel tarczycowy (FT3, FT4, TSH). Rutynowe badania laboratoryjne zostały przeprowadzone w dniu pobrania krwi w Szpitalnym Laboratorium Klinicznym w Krakowie z użyciem automatycznego analizatora Sysmex XN-2000 (Cobe, Japonia) do badania morfologii krwi oraz analizatorów biochemicznych Cobas 6000 i Cobas 8000 (Roche Diagnostics, Mannheim, Niemcy) w celu oceny parametrów biochemicznych i hormonalnych. Wskaźnik masy ciała (BMI) obliczono na podstawie parametrów wzrostu i masy z 3 zestawów wartości. Pomiary ciśnienia tętniczego krwi przeprowadzono

między 6 a 8 rano zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Zebrano dokładne dane demograficzne i kliniczne, w tym: czas trwania i nasilenie objawów psychiatrycznych przed przyjęciem do szpitala, towarzyszące choroby somatyczne, wcześniej stosowana farmakoterapia, a także dane dotyczące leczenia neuroleptykami oraz powikłań podczas pobytu w szpitalu.

Ocena stanu klinicznego

Nasilenie objawów psychiatrycznych oceniono za pomocą *Skali objawów pozytywnych i negatywnych PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)* [11], która opisuje nasilenie objawów pozytywnych (*Skala pozytywna*), negatywnych (*Skala negatywna*) i ogólnej psychopatologii (*Skala ogólnej psychopatologii*) oraz posiada wynik całkowity (*Skala całkowita*). Do objawów pomiaru depresji zastosowano *Inwentarz depresji Becka BDI (Beck Depression Inventory)* [12]. Ocenę funkcji poznawczych przeprowadzono z użyciem *Montrealkiej skali oceny funkcji poznawczych MoCA (Montreal Cognitive Assessment)* [13] we wszystkich punktach czasowych, przy czym polskie wersje podstawowe i równoważne były stosowane naprzemiennie.

W badaniu oparto się na dwóch zmiennych analizujących okres przed podjęciem leczenia. Przeprowadzono ocenę czasu trwania nieleczonej psychozy (*Duration of Untreated Psychosis – DUP*), który oszacowano na podstawie danych z wywiadu, tj. czasu, jaki upłynął od wystąpienia pierwszych objawów psychozy aż do wdrożenia farmakoterapii. Zastosowano również *Skalę przystosowania przedchorobowego PAS (Premorbid Adjustment Scale)* [14], która jest skalą zaprojektowaną do oceny stopnia osiągnięcia zadań rozwojowych w poszczególnych okresach życia pacjenta przed wystąpieniem klinicznych objawów psychozy. PAS składa się z następujących podskal: C – związana z dzieciństwem (*Associated with Childhood*), EA – wczesny wiek młodzieńczy (*Early Adolescence*), LA – późny wiek młodzieńczy (*Late Adolescence*), A – dorosłość (*Adulthood*), G – ogólna (*General*), T – całkowity wynik (*Total*).

Leczenie i stabilność diagnozy

Farmakoterapię przepisano i kontynuowano u wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (American Psychiatric Association) dotyczącymi leczenia ostrej psychozy [15]. W leczeniu stosowano klasyczne i atypowe neuroleptyki w monoterapii, jak i w politerapii. Farmakoterapia była również modyfikowana podczas 3-miesięcznego leczenia. Łącznie w badanej grupie zastosowano 6 różnych neuroleptyków, tj. haloperidol, olanzapinę, rysperydon, kwetiapinę oraz klopazapinę. Dawki terapeutyczne nie przekraczały zalecanych. Oprócz farmakoterapii pacjenci otrzymywali wsparcie psychologiczne.

U 13 pacjentów potwierdzona została diagnoza schizofrenii zgodnie z kryteriami ICD po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Żaden z pacjentów nie został wyłączony z badania z powodu stwierdzenia objawów afektywnych, używania nikotyny lub nielegalnych substancji psychoaktywnych.

Analiza statystyczna

Porównanie zmiennych ilościowych uzyskanych przez trzy powtarzane pomiary przeprowadzono za pomocą analizy wariancji (ANOVA) dla powtarzanych pomiarów (gdy zmienna miała rozkład normalny) lub testu Friedmana (gdy zmienne nie miały rozkładu normalnego). Po wykryciu istotnych statystycznie różnic przeprowadzono analizę *post-hoc* z użyciem testu *t*-Studenta lub testu Wilcozona (w razie braku normalności) w celu zidentyfikowania różnic istotnych statystycznie w badanych grupach. W obu wypadkach zastosowano poprawkę Bonferroniego. Korelacje między zmiennymi ilościowymi analizowano z zastosowaniem współczynników korelacji Pearsona lub Spearmana. Siła zależności została zinterpretowana zgodnie z następującym schematem: $|r| \geq 0,9$ – bardzo silna; $0,7 \leq |r| < 0,9$ – silna; $0,5 \leq |r| < 0,7$ – umiarkowanie silna; $0,3 \leq |r| < 0,5$ – słaba; $|r| < 0,3$ – bardzo słaba (nieistotna). Analiza została przeprowadzona za pomocą programu R, w wersji 3.5.2 [16].

Wyniki

Przeanalizowano wyniki 15 pacjentów: 9 kobiet i 6 mężczyzn (średni wiek $19,95 \pm 6,88$ lat). Nie zidentyfikowano statystycznie istotnych różnic wiekowych między mężczyznami i kobietami.

Wyniki PANSS w trzech punktach czasowych przedstawiono w tabeli 1. Po 3 miesiącach leczenia zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn zaobserwowano znacznie niższe wartości PANSS w porównaniu z pozostałymi dwoma punktami czasowymi.

Tabela 1. Wyniki badania w ciągu 12 tygodni obserwacji (różnice między 1., 3. i 12. tygodniem badania) w grupie kobiet i mężczyzn

Parametr		Kobiety (N = 9) śr ± SD	Mężczyźni (N = 6) śr ± SD	p ^a
Wiek		20,22 ± 6,69	19,67 ± 7,06	0,718
Skala pozytywna (P)	1 tydzień	19,89 ± 8,12	25,17 ± 11,14	0,218
	3 tydzień	21,22 ± 11,62	28,67 ± 12,4	0,257
	12 tydzień	11,33 ± 6,3	15,5 ± 9,71	0,498
Skala negatywna (N)	1 tydzień	16,78 ± 9,55	22,83 ± 9,79	0,255
	3 tydzień	16,89 ± 11,57	23,17 ± 14,51	0,308
	12 tydzień	10,56 ± 7,04	15,17 ± 9,6	0,308
Skala ogólnej psychopatologii (G)	1 tydzień	38,44 ± 13,13	47,33 ± 18,13	0,308
	3 tydzień	37,44 ± 18,43	47,83 ± 22,59	0,168
	12 tydzień	20,1 ± 1,45	20,33 ± 1,37	0,771

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Skala całkowita (T)	1 tydzień	75,11 ± 30,23	95,33 ± 38,85	0,168
	3 tydzień	75,56 ± 41,49	99,67 ± 49,44	0,168
	12 tydzień	42 ± 13,69	51 ± 19,87	0,308

p^a – brak normalności rozkładu w grupach, test Manna–Whitneya

Średnie wyniki oceny uzyskane z użyciem *Skali przystosowania przedchorobowego PAS* zawiera tabela 2.

Tabela 2. Wyniki PAS

PAS	Śr. ± SD
Skala C (dzieciństwo)	0,59 ± 0,13
Skala EA (wczesna adolescencja)	0,55 ± 0,16
Skala LA (późna adolescencja)	0,55 ± 0,21
Skala A (dorosłość)	0,24 ± 0,36
Skala G (ogólna)	0,6 ± 0,08
Skala T (całkowita)	2,65 ± 0,57

Średnia wartość DUP u badanych wynosiła 3,23 ± 3,26 miesiąca. Wartości BDI były znacząco różne między pierwszą obserwacją (23,93 ± 13,1) a wynikami w trzecim tygodniu badania (15,33 ± 11,34), które następnie spadły w 12. tygodniu do wartości 7,93 ± 6,52 ($p < 0,001$, test Wilcoxon dla par z poprawką Bonferroniego).

Wartości MoCA u pacjentów były znacząco wyższe (21,07 ± 2,74) po 3 miesiącach w porównaniu z okresem przyjęcia (13,73 ± 2,79; $p < 0,001$, test t dla par).

Zaobserwowano znaczące zmiany parametrów laboratoryjnych, które podsumowano w tabeli 3.

Tabela 3. Wyniki parametrów rutynowo diagnozowanych na Oddziale Psychiatrii Dzieci i Młodzieży

Parametr	1. tydzień śr ± SD	3. tydzień śr ± SD	12. tydzień śr ± SD	p ^a
WBC [1000/ μ L] ^b	6,86 ± 1,83	7,17 ± 2,14	8,98 ± 3,47	0,062
RBC [mln/ μ L]	4,81 ± 0,35	4,69 ± 0,33	4,3 ± 0,46	0,004 1t, 3t > 12t
HGB [g/dL]	14,04 ± 1,05	13,69 ± 1,27	13,56 ± 2,85	0,013 NA
HCT [%]	41,63 ± 2,59	40,21 ± 3,13	39,29 ± 3,67	0,072
MCV [fL]	87,17 ± 4,05	86,44 ± 4,13	87,04 ± 3,88	0,374
MCH [pg]	29,55 ± 1,59	29,62 ± 1,6	29,91 ± 2,06	0,671
MCHC [g/dL]	34,02 ± 1,25	34,31 ± 1,33	34,16 ± 2	0,607

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

PLT [1000/ μ L]	251,33 \pm 55,27	223,6 \pm 52,97	221,57 \pm 58,48	0,121
RDW-SD [fL]	41,13 \pm 2,21	40,4 \pm 2,9	39,92 \pm 2,44	0,223
RDW-CV [%]	12,96 \pm 0,79	12,83 \pm 0,91	12,81 \pm 0,76	0,498
PDW [fL]	13,09 \pm 1,71	12,39 \pm 1,48	12,86 \pm 1,52	0,315
MPV [fL]	10,55 \pm 0,8	10,33 \pm 0,73	10,34 \pm 1,01	0,564
P-LCR [%]	29,61 \pm 7,1	27,89 \pm 6,4	27,81 \pm 6,65	0,536
NEU [1000/ μ L]	3,78 \pm 1,6	3,51 \pm 1,68	4,72 \pm 3,58	0,807
LYM [1000/ μ L]	2,36 \pm 0,94	2,29 \pm 0,86	2,51 \pm 1,03	0,502
Monocyty [1000/ μ L]	0,58 \pm 0,18	0,63 \pm 0,27	0,78 \pm 0,38	0,044 NA
TG [mmol/L] ^b	1,05 \pm 0,4	1,27 \pm 0,41	1,83 \pm 0,62	< 0,001 12t > 3t, 1t
LDL [mmol/L] ^b	2,32 \pm 0,78	2,76 \pm 1,11	3,12 \pm 0,99	< 0,001 12t > 1t
TC [mmol/L] ^b	4,11 \pm 1,18	4,83 \pm 1,22	5,17 \pm 1,12	< 0,001 12t, 3t > 1t
GLU [mmol/L]	5,1 \pm 1,24	5,19 \pm 0,52	5,12 \pm 0,68	0,319
TSH μ IU/mL	2,5 \pm 0,92	2,67 \pm 0,97	2,72 \pm 1	0,198
HDL mmol/L ^b	1,59 \pm 0,38	1,44 \pm 0,32	1,1 \pm 0,37	< 0,001 1t, 3t > 12t
CRP [mg/L] ^b	3,2 \pm 6,32	5,82 \pm 11,53	7,21 \pm 13,96	0,028 NA
Masa ciała [kg]	62,93 \pm 11,16	65,39 \pm 11,33	67,39 \pm 12,77	0,001 12t, 3t > 1t
BMI [kg/m ²]	22,29 \pm 3,01	23,27 \pm 3,15	24 \pm 3,9	0,001 12t, 3t > 1t
Kortyzol [μ g/dL]	15,99 \pm 4,6	14,88 \pm 4,6	13,98 \pm 4,44	0,001 1t > 3t > 12t
SBP [mmHg]	121,87 \pm 9,65	124,6 \pm 7,44	135,4 \pm 10,4	0,001 12t > 3t, 1t
DBP [mmHg]	82,4 \pm 9,19	83,13 \pm 11,21	87 \pm 8,49	0,288

^a NP – brak normalności rozkładu w co najmniej jednym pomiarze, test Friedmana + wyniki post-hoc (test Wilcoxon dla par powiązanych z korektą Bonferroniego); p – rozkład normalny we wszystkich pomiarach, ANOVA dla powtarzanych pomiarów analizy post-hoc (test t-Studenta dla par powiązanych z korektą Bonferroniego); t – tydzień obserwacji.

^b Wyniki CRP, lipidogramu i WBC są częścią badania dotyczącego roli śródbłonka w obwodowej niewydolności naczyniowej u pacjentów z FEP [17].

Stężenia TC, TG i LDL były istotnie wyższe po 3 tygodniach i po 3 miesiącach po przyjęciu do szpitala. Stężenie CRP wzrastało aż do 12. tygodnia, kiedy osiągnęło najwyższą wartość. Wartości innych parametrów, takich jak masa ciała i BMI, były znacznie niższe w pierwszym tygodniu niż w pozostałych dwóch punktach czasowych. Przeciwną zależność liniową wykazano dla poziomu kortyzolu i TSH.

W trakcie badania uzyskano statystycznie istotny wzrost wartości skurczowego ciśnienia krwi (*Systolic Blood Pressure* – SBP) w trzech punktach czasowych. Wartości w pierwszym tygodniu były istotnie niższe niż w trzecim tygodniu i trzecim miesiącu badania (tab. 3).

Jak przedstawiono w tabeli 4, wartość DUP korelowała istotnie i negatywnie ze skalą oceny poznawczej MoCA w pierwszym tygodniu badania. Pozytywne istotne korelacje występowały również między DUP i BDI, skalą EA (wczesna adolescencja) i skalą G (ogólną) PAS. BDI także istotnie i dodatnio korelowało z poziomami HDL. Istotną dodatnią korelację stwierdzono też między poziomem SBP i HDL w pierwszym punkcie badania.

Tabela 4. Związek między oceną psychologiczną, obserwacją kliniczną a wynikami badań laboratoryjnych w pierwszym tygodniu badania

Zmienna	r	p
DUP		
Skala G (ogólna)	0,593	0,020
MoCA	-0,781	0,001
BDI	0,872	< 0,001
Skala EA (wczesna adolescencja)	0,653	0,008
HDL		
BDI (Beck)	0,657	0,008
Skala EA (wczesna adolescencja)	0,603	0,017
Skala G (ogólna)	0,527	0,043
SBP (ciśnienie skurczowe)	0,606	0,022
LDL		
Skala LA (późna adolescencja)	0,617	0,014
Skala T (całkowita)	0,691	0,004
TC		
Skala T (całkowita)	0,680	0,005

W pierwszym tygodniu po diagnozie istniała silna dodatnia korelacja między *Skalą pozytywną* P-PANSS TC, a także między *Skalą całkowitą* T-PANSS a LDL. Odnotowano statystycznie istotne dodatnie korelacje między LDL i LA w skali PAS oraz między podskalami T i G PAS w pierwszym tygodniu badania. Podskala PAS-T również wykazała istotną dodatnią korelację z TC.

Istotne dodatnie zależności uzyskano między DUP a poziomem kortyzolu w pierwszym, trzecim i dwunastym tygodniu badania. Poziom kortyzolu korelował istotnie

i umiarkowanie z poziomem białych krwinek (WBC) w 1. tygodniu oraz z poziomem HDL w 12. tygodniu. Poziom kortyzolu w 12. tygodniu był znacznie niższy niż w 1. tygodniu.

Zaobserwowano istotną dodatnią korelację między poziomem DUP i stężeniem monocytów w surowicy oraz między poziomem kortyzolu i WBC. Wystąpiła dodatnia korelacja między poziomem glukozy i hematokrytu oraz liczbą krwinek czerwonych i BMI.

Korelacje między objawami klinicznymi i psychologicznymi a rutynowo przeprowadzanymi testami laboratoryjnymi, takimi jak TC, LDL i poziom monocytów, przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Wybrane istotne korelacje między rutynowo wykonywanymi testami laboratoryjnymi a objawami klinicznymi w poszczególnych punktach czasowych

Zmienna	1. tydzień		3. tydzień		12. tydzień	
	R	p	R	p	R	p
Skala PANSS T						
LDL ^a	0,657	0,008	0,528	0,043	-	-
TC ^a	0,678	0,005	-	-	-	-
Monocyty	-0,686	0,005	-	-	-	-
Skala PANSS N						
Monocyty	-0,744	0,001	-	-	-	-
Skala PANSS P						
LDL ^a	0,612	0,015	-	-	-	-
TC ^a	0,731	0,002	-	-	-	-
Monocyty	-0,53	0,042	-	-	-	-
Skala PANSS G						
LDL ^a	0,631	0,012	0,607	0,016	-	-
TC ^a	0,681	0,005	-	-	-	-
Monocyty	-0,61	0,016	-	-	-	-
MoCA						
TG	-	-	0,62	0,014	-	-
LDL	-	-	-	-	-	-
HDL	-	-	-	-	-	-
TC	-	-	-	-	-	-
WBC						
TC	0,664	0,007	-	-	-	-
MONO	0,663	0,007	-	-	-	-
CRP ^a	0,617	0,019	-	-	-	-

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

DUP						
Kortyzol	0,838	< 0,001	0,749	0,001	0,626	0,012
Monocyty	0,635	0,011	0,722	0,002	-	-
HDL	-	-	0,614	0,015	0,566	0,035
MoCA	-0,781	0,001	-0,645	0,009	-	-
BDI	0,872	< 0,001	0,873	< 0,001	0,524	0,045
Kortyzol						
WBC	0,515	0,049	-	-	-	-
HDL	-	-	-	-	0,804	0,001

^a Wyniki CRP, lipidogramu i WBC są częścią badania dotyczącego roli śródbłonna w obwodowej niewydolności naczyniowej u pacjentów z FEP [14].

Dyskusja

Niniejsze prospektywne badanie dotyczyło oceny ryzyka kardiometabolicznego u młodych pacjentów ze zdiagnozowanym FEP. Zaobserwowano zauważalną poprawę zarówno stanu klinicznego, jak i wyników PANSS u młodych kobiet i mężczyzn z FEP. Jest to zgodne z wynikami Segarry i wsp. [18]. Stwierdzono znaczące interakcje dotyczące poszczególnych podskal związanych z pozytywnymi, negatywnymi i ogólnymi objawami skali PANSS, z wyraźniejszą poprawą wśród mężczyzn niż wśród kobiet. Wyniki te pokrywają się z wynikami Garcii-Bueno i wsp. [19], Langa i wsp. [20] oraz Kinson i wsp. [21].

W omawianym badaniu eksplorowano także związki między przystosowaniem przedchorobowym a markerami kardiometabolicznymi na początku dekomensacji psychotycznej. Wykazano, że im gorsze wyniki uzyskali pacjenci we wszystkich czterech okresach wiekowych w *Skali przystosowania przedchorobowego* (PAS), tym większe obserwowano pogorszenie wskaźników w profilu lipidowym. Im bardziej pacjenci wycofywali się z relacji, im gorzej funkcjonowali poza rodziną generacyjną i nie byli w stanie nawiązać bliskich relacji społeczno-seksualnych, tym odnotowywano głębsze pogorszenie wskaźników metabolicznych na początku dekomensacji psychotycznej. Wskazuje to na znaczenie edukacji prozdrowotnej i diagnostycznego monitorowania wskaźników metabolicznych w tej grupie pacjentów właściwie od pierwszych tygodni leczenia. Nasze badania pokazują również znaczenie dostosowania psychospołecznego dla poziomu cholesterolu LDL, zwłaszcza w późnym okresie dojrzewania, tj. w szczególnym okresie rozwoju człowieka, okresie wysokiej sensytywności i wrażliwości.

Wyniki te można interpretować na dwa sposoby. Użyta miara może opisywać obecność objawów prodromalnych w obszarach relacji społecznych u badanych pacjentów. W tym kontekście obserwowany wynik może być interpretowany podobnie jak związki z DUP. Może on też wskazywać na znaczenie relacji społecznych od

wczesnego dzieciństwa dla zdrowia w grupie osób z pierwszym epizodem psychozy. Nieprzystosowanie psychospołeczne może pogarszać wskaźniki kardiometaboliczne na poziomie behawioralnym (np. niska aktywność fizyczna, palenie, zła dieta) oraz biologicznym (np. reakcja na stres). Społeczna izolacja i samotność są powszechnym źródłem chronicznego stresu [22] powodującego wzrost ciśnienia krwi [23], aktywację osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA) [24], współczulnego układu nerwowego [25] oraz przyczyniającego się do rozwoju miażdżycy tętnic wieńcowych [26]. W obliczu stresu organizm stara się przystosować do zaistniałych warunków, m.in. przez enzymatyczne reakcje stopniowo usuwające reaktywne formy tlenu lub azotu. Sprawnie działające układy antyoksydacyjne komórek ulegają w tej sytuacji wzmocnieniu, by wyrównać wewnątrzkomórkowe poziomy NADPH i zredukowanego glutationu. Nadekspresja genów prozapalnych i enzymów antyoksydacyjnych, tj. m.in. dysmutazy ponadtlenkowej SOD, stanowią odpowiedź, która w przybliżeniu obrazuje strategię przeciwzapalną i nakierowaną na zwalczanie stresu oksydacyjnego (usuwanie powstających pierwotnie, w wyniku metabolizmu tlenowego, form rodnikowych tlenu i azotu). Przewlekły stres społeczny powoduje wzmożoną leukocytozę, oporność na glukokortykoidy, podwyższoną ekspresję genów prozapalnych i indukuje stres oksydacyjny w OUN i tkankach obwodowych [27]. Wskazuje się również na istotną interakcję między izolacją społeczną a reaktywnością cholesterolu na stres (większa izolacja społeczna jest związana z większą odpowiedzią cholesterolu całkowitego/HDL na stres) [28].

Bez względu na kierunek interpretacji otrzymane wyniki świadczą o związkach między stanem somatycznym a kontekstem społecznym, w którym funkcjonują pacjenci z pierwszym epizodem psychotycznym.

Wyjaśnieniem obserwowanych zmian profilu lipidowego w omawianym badaniu może być fakt, że wysoki poziom LDL promuje tworzenie utlenionych form tych lipoprotein i prowadzi do powstawania blaszki miażdżycowej. Nettis i wsp. [29] uzyskali podobne (jak w omawianym badaniu) średnie stężenia LDL u pacjentów z FEP. Zaobserwowaliśmy jednak znaczącą różnicę w poziomach TG. Koreluje to z wartościami LDL, których średnie stężenia były znacznie niższe w pierwszym punkcie badania w porównaniu z punktem trzecim. Wyniki te potwierdzają średnie stężenia LDL z badania Nettis i wsp. [29]. Stężenia HDL zmieniały się również w czasie w statystycznie istotny sposób, wykazując odwrotnie liniowy związek z LDL i TC. Gjerde i wsp. [30] wykazali średnie wartości HDL wynoszące $1,39 \pm 0,40$ mmol/L na początku psychozy, które zmniejszyły się do $1,32 \pm 0,37$ mmol/L po 12 tygodniach, podobnie jak nasze wyniki.

Potencjalne działanie przeciwmiażdżycowe HDL wiąże się nie tylko ze stymulacją transportu cholesterolu z komórek, ale także z aktywnością przeciwzapalną, przeciwutleniającą, przeciwzkrzepową i rozkurczową. Pomimo opisanych licznych antyapoptotycznych efektów HDL wysokie stężenia w osoczu nie zawsze (i nie u wszystkich pacjentów) chronią przed rozwojem zmian miażdżycowych. Te badania, jak i wyniki dodatniej korelacji HDL z TC, monocytami i kortyzolem uzyskane przez autorów niniejszego badania, sugerują, że nie wszystkie cząstki HDL mają działanie ochronne. Zapalenie prowadzi do znaczących modyfikacji cząsteczek HDL, charakteryzujących

się brakiem enzymów przeciwutleniających, paraoksanazy-1 i peroksydazy glutationowej, które hamują utlenianie LDL. Zaburzenia metabolizmu lipidów podczas długiego trwania reakcji obronnej organizmu nabierają charakteru przewlekłej odpowiedzi zapalnej objawiającej się podwyższonym poziomem CRP i innych cytokin (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), które stanowią tak zwane wtórne przekaźniki sygnału zaangażowane w regulację prozapalnej ekspresji genów [31].

Uzyskany wynik kortyzolu i jego odwrotnie proporcjonalny związek z CRP to kolejne ważne obserwacje tego badania. Poziom kortyzolu w pierwszym tygodniu obserwacji był odwrotnie proporcjonalny do CRP, markera stanu zapalnego, wyciszającego proces zapalny na początku choroby. W punkcie końcowym obserwacji odnotowano podwyższony poziom CRP, gdy stwierdzono liniowy spadek poziomu kortyzolu. Podwyższony poziom kortyzolu w schizofrenii może się wiązać z nadmierną zachorowalnością i śmiertelnością w grupie rozwijającej zespół metaboliczny [32]. Hiperkortyzolizm prowadzi do nadciśnienia tętniczego, otyłości ośrodkowej i zaburzeń metabolizmu lipidów. Spadek poziomu kortyzolu w czasie można również wytłumaczyć działaniem neuroleptyków drugiej generacji, które obniżają poziom kortyzolu we krwi [33, 34]. W omawianym badaniu zaobserwowano statystycznie istotny wzrost poziomu CRP, który osiągnął wartości referencyjne ustalone dla zdrowej populacji (< 5 mg/L), nasilając stan zapalny u pacjentów. Wyniki uzyskane w niniejszym badaniu dostarczają dowodów na podstawową rolę stanu zapalnego w inicjowaniu i postępie powikłań sercowo-naczyniowych we wczesnych stadiach schizofrenii.

Badanie wykazało wzrost bezwzględnej masy ciała i BMI. Ważny wpływ na to może też mieć bardziej siedzący tryb życia w szpitalu. Przyrost masy ciała i BMI, choć stosunkowo niewielki w rozpatrywanym przedziale czasu, jest niepokojącym zjawiskiem.

Stwierdzono związek między wzrostem BMI podczas leczenia przeciwpsychotycznego a częściową poprawą funkcjonowania poznawczego. Podobne obserwacje pojawiają się w literaturze przedmiotu [35]. Opisane efekty mogą być związane ze stosowaniem farmakoterapii. Badania sugerują, że głównie atypowe leki przeciwpsychotyczne poprawiają funkcje poznawcze u pacjentów z psychozą. Wynika to z ich mechanizmu działania na układ dopaminergiczny, noradrenergiczny i serotoninerdyczny [36]. Uwalnianie serotoniny ma szczególne znaczenie, ponieważ blokuje receptor 5HT, indukując w ten sposób zarówno przyrost masy ciała [37], jak i poprawę funkcji poznawczych [38]. Istotny jest także zmieniony metabolizm glukozy z powodu upośledzonej sygnalizacji insulinowej, współwystępujący z poprawą kliniczną podczas farmakologicznego leczenia schizofrenii [39]. Przyrost masy ciała sprzyja zwiększonemu napływowi insuliny, co z kolei poprawia funkcje poznawcze [40].

Mechanizm leżący u podstaw zwiększonej masy ciała i zmian metabolicznych u pacjentów psychotycznych otrzymujących neuroleptyki drugiej generacji obejmuje zmiany w metabolizmie glukozy i lipidów jako zjawiska współwystępujące. Jeden z głównych mechanizmów wyjaśniających powstawanie zarówno krótko-, jak i długoterminowej otyłości indukowanej przez SGA (*Small for Gestational Age*) jest związany z blokadą podwzgórzowej histaminy-1 (H1), serotoniny 2A i 2C (5HT2A, 5HT2C), receptorów adrenergicznych α , muskarynowych M3 i dopaminergicznych D2 odpowiedzialnych za zwiększony apetyt [41, 42].

Mechanizmy prowadzące do dyslipidemii wciąż nie są całkowicie jasne. Jednym z potencjalnych szlaków prowadzących do rozregulowania metabolicznego przez zwiększenie poziomu TG i cholesterolu w surowicy jest hamowanie hydrolizy TG i wpływ na wzrost wydzielania TG w wątrobie [5]. Jak wskazano w literaturze przedmiotu, udział receptorów aktywowanych proliferatorem peroksyosomów (*Peroxisome Proliferator-activated Receptors* – PPAR) w kontroli metabolizmu kwasów tłuszczowych oraz regulacji ich transportu i metabolizmu jest prawdopodobnym mechanizmem zaangażowanym w zaburzenie równowagi lipidowej [43]. Podkreślono także rolę sterolowych białek wiążących elementy regulatorowe (*Sterol Regulatory Element-binding Proteins* – SREBP). Białka te (głównie SREBP-1 i SREBP-2) odgrywają znaczącą rolę w biosyntezie lipidów. Z dostępnej literatury wiadomo, że atypowe neuroleptyki zakłócają szlaki biochemiczne, zwiększając ekspresję genów białek SREBP-1 i SREBP-2, i powodują w ten sposób akumulację lipidów w wątrobie i zwiększoną syntezę lipidów [44].

Farmakoterapia może być też czynnikiem decydującym o obserwowanych zmianach ciśnienia tętniczego (*Blood Pressure* – BP). Chociaż wpływ nietypowych neuroleptyków na poziom BP nie jest w pełni zrozumiały, wiadomo, że receptory dopaminy D2, które są głównymi celami tych leków w ośrodkowym układzie nerwowym, są również obecne na narządach obwodowych niezbędnych do regulacji ciśnienia. Blokada receptorów D1 i D2 obecnych w nerkach przez atypowe neuroleptyki może być zatem jednym z mechanizmów prowadzących do rozwoju nadciśnienia [45, 46]. Wyniki tego badania potwierdzają założenia dotyczące związku atypowych neuroleptyków ze wzrostem wartości BP. Jednak z wyjątkiem HDL nie stwierdzono istotnej zależności między wzrostem BP a parametrami biochemicznymi (lipidogram, CRP) w określonych punktach czasowych. Brak związku między wzrostem ciśnienia tętniczego a wskaźnikami stanu zapalnego (CRP), masą ciała i BMI, lipidogramem i kortyzolem potwierdza wcześniejsze obserwacje dotyczące wpływu atypowych neuroleptyków na BP przez ich interakcję z receptorami obwodowymi.

Wnioski

Uzyskane wyniki wskazują na obecność szeregu złożonych zależności metabolicznych związanych z rozwojem objawów schizofrenii i przebiegiem jej leczenia. Zależności te obserwuje się w pierwszych dniach leczenia i zmieniają się one dynamicznie w kolejnych tygodniach farmakoterapii.

Biorąc pod uwagę ogromne obciążenie chorobami sercowo-naczyniowymi i wczesną śmiertelność w schizofrenii, badania przesiewowe, a następnie profilaktyka i leczenie powikłań metabolicznych w tej populacji na wczesnym etapie choroby wydają się uzasadnione.

Ograniczenia

Badanie ma kilka ważnych ograniczeń, w tym stosunkowo krótki czas trwania badania i niewielką liczebność próby, co nie pozwoliło m.in. na analizy dotyczące wpływu farmakoterapii na badane parametry. W badaniu posłużono się wskaźnikiem

BMI, a nie oceną obwodu talii jako bardziej wymiernym wskaźnikiem otyłości. Badani mieli też niskie wyjściowe BMI, co mogło wpłynąć na wyniki. W badaniu nie uwzględniono grupy kontrolnej, co powoduje, że otrzymanych wyników nie można analizować w odniesieniu do np. pacjentów z innymi diagnozami psychiatrycznymi przyjmującymi podobne leczenie farmakologiczne.

Piśmiennictwo

1. Azad MC, Shoesmith WD, Mamun M, Abdullah AF, Naing DK, Phanindranath M i wsp. *Cardiovascular diseases among patients with schizophrenia*. Asian J. Psychiatr. 2016; 19: 28–36.
2. Penninx BWJH, Lange SMM. *Metabolic syndrome in psychiatric patients: Overview, mechanisms, and implications*. Dialogues Clin. Neurosci. 2018; 20(1): 63–73.
3. Guest PC. *Insulin resistance in schizophrenia*. Adv. Exp. Med. Biol. 2019; 1134: 1–16.
4. Chen CH, Shyue SK, Hsu CP, Lee TS. *Atypical antipsychotic drug olanzapine deregulates hepatic lipid metabolism and aortic inflammation and aggravates atherosclerosis*. Cell Physiol. Biochem. 2018; 50(4): 1216–1229.
5. Yan H, Chen JD, Zheng XY. *Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced hypertriglyceridemia*. Psychopharmacology (Berl.) 2013; 229(1): 1–7.
6. DuMouchel W, Fram D, Yang X, Mahmoud RA, Grogg AL, Engelhart L i wsp. *Antipsychotics, glycemic disorders, and life-threatening diabetic events: A Bayesian data-mining analysis of the FDA adverse event reporting system (1968–2004)*. Ann. Clin. Psychiatry 2008; 20(1): 21–31.
7. Blouin M, Tremblay A, Jalbert ME, Venables H, Bouchard RH, Roy MA i wsp. *Adiposity and eating behaviors in patients under second generation antipsychotics*. Obesity (Silver Spring) 2008; 16(8): 1780–1787.
8. Feng M, Sparkman NL, Sui N, Li M. *A drug-drug conditioning paradigm reveals multiple antipsychotic-nicotine interactions*. J. Psychopharmacol. 2017; 31(4): 474–486.
9. Gurusamy J, Gandhi S, Damodharan D, Ganesan V, Palaniappan M. *Exercise, diet and educational interventions for metabolic syndrome in persons with schizophrenia: A systematic review*. Asian J. Psychiatr. 2018; 36: 73–85.
10. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. *New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: A systematic review and meta-analysis*. Lancet 2003; 361(9369): 1581–1589.
11. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia*. Schizophr. Bull. 1987; 13(2): 261–276.
12. Beck T, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. *An inventory for measuring depression*. Arch. Gen. Psychiatry 1961; 4: 561–571.
13. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I i wsp. *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment*. J. Am. Geriatr. Soc. 2005; 53(4): 695–699.
14. Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ. *Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia*. Schizophr. Bull. 1982; 8(3): 470–484.
15. Hadjulic M, Margariti M, Lazaridou M, Angelidis GF, Fotopoulos V, Markaki L i wsp. *Clinical guidelines for the management of schizophrenia: Pharmacological and psychological interventions (III)*. Psychiatriki 2018; 29(4): 303–315.

16. R Core Team. *A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria 2014. <http://www.R-project.org/> (dostęp: 1.05.2021).
17. Śmierciak N, Krzyściak W, Sz wajca M, Szczęsny-Mały siak E, Kij A, Chłopic ki S, Pilecki M. *Związek poprawy objawów klinicznych u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy i jej związek ze spadkiem ogólnoustrojowej dostępności tlenu azotu. Badanie pilotażowe*. Psych. Pol. 2021; 55(3): 541–554.
18. Segarra R, Ojeda N, Zabala A, García J, Catalán A, Eguiluz JI i wsp. *Similarities in early course among men and women with a first episode of schizophrenia and schizopreniform disorder*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2012; 262(2): 95–105.
19. García-Bueno B, Bioque M, Mac-Dowell KS, Barcones MF, Martínez-Cengotitabengoa M, Pina-Camacho L i wsp. *Pro-/anti-inflammatory dysregulation in patients with first episode of psychosis: Toward an integrative inflammatory hypothesis of schizophrenia*. Schizophr. Bull. 2014; 40(2): 376–387.
20. Lang XE, Zhu D, Zhang G, Du X, Jia Q, Yin G i wsp. *Sex difference in association of symptoms and white matter deficits in first-episode and drug-naive schizophrenia*. Transl. Psychiatry 2018; 8: 281.
21. Kinson RM, Hon C, Lee H, Abdin EB, Verma S. *Stigma and discrimination in individuals with first episode psychosis; one year after first contact with psychiatric services*. Psychiatry Res. 2018; 270: 298–305.
22. Steptoe A, Kivimäki M. *Stress and cardiovascular disease: An update on current knowledge*. Annu. Rev. Public Health 2013; 18(34): 337–354.
23. Hawkey LC, Thisted RA, Masi CM, Cacioppo JT. *Loneliness predicts increased blood pressure: 5-year cross-lagged analyses in middle-aged and older adults*. Psychol. Aging 2010; 25(1): 132.
24. Cacioppo JT, Cacioppo S, Cole SW, Capitanio JP, Goossens L, Boomsma DI. *Loneliness across phylogeny and a call for comparative studies and animal models*. Perspect. Psychol. Sci. 2015; 10(2): 202–212.
25. Gavrilovic L, Spasojevic N, Dronjak S. *Chronic individual housing-induced stress decreased expression of catecholamine biosynthetic enzyme genes and proteins in spleen of adult rats*. Neuroimmunomodulation 2010; 17(4): 265–269.
26. Manuck SB, Clarkson TB, Lusso FM, Taub DM, Miller EW. *Social stress and atherosclerosis in normocholesterolemic monkeys*. Science 1983; 220(4598): 733–735.
27. Xia N, Li H. *Loneliness, social isolation, and cardiovascular health*. Antioxid. Redox Signal. 2018; 28(9): 837–851.
28. Grant N, Hamer M, Steptoe A. *Social isolation and stress-related cardiovascular, lipid, and cortisol responses*. Ann. Behav. Med. 2009; 37(1): 29–37.
29. Nettis MA, Pergola G, Kolliakou A, O'Connor J, Bonaccorso S, David A i wsp. *Metabolic-inflammatory status as predictor of clinical outcome at 1-year follow-up in patients with first episode psychosis*. Psychoneuroendocrinology 2019; 99: 145–153.
30. Gjerde PB, Dieset I, Simonsen C, Hoseth EZ, Iversen T, Lagerberg TV i wsp. *Increase in serum HDL level is associated with less negative symptoms after one year of antipsychotic treatment in first-episode psychosis*. Schizophr. Res. 2017; 197: 253–260.
31. Mamaeva MG, Demko I, Salmina AB, Sobko EA, Malinovskaya NA, Kraposhina AYu i wsp. *Clinical and pathogenetic peculiarities of development of endothelial dysfunction*. Klin. Med. (Mosk) 2016; 94(2): 113–120.
32. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R. *Metabolic syndrome in people with schizophrenia: A review*. World Psychiatry 2009; 8(1): 15–22.

33. Cohrs S, Röher C, Jordan W, Meier A, Huether G, Wuttke W i wsp. *The atypical antipsychotics olanzapine and quetiapine, but not haloperidol, reduce ACTH and cortisol secretion in healthy subjects.* Psychopharmacology (Berl) 2006; 185(1): 11–18.
34. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Wu GY, Shen YC. *Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: Association with psychopathology and response to antipsychotics.* Neuropsychopharmacology 2005; 30(8): 1532–1538.
35. Rui L, Yuan M, Frantz D, Shoelson S, White MF. *SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2.* J. Biol. Chem. 2002; 277(44): 42394–42398.
36. Serretti A, Ronchi DD, Lorenzi C, Berardi D. *New antipsychotics and schizophrenia: A review on efficacy and side effects.* Current Medicinal Chemistry 2014; 11(3): 343–358.
37. Panariello F, De Luca V, Bartolomeis A. *Weight gain, schizophrenia and antipsychotics: New findings from animal model and pharmacogenomic studies.* Schizophr. Res. Treatment 2011; 2011: 459284.
38. Schmitt JAJ, Wingen M, Ramaekers JG, Evers EA, Riedel WJ. *Serotonin and human cognitive performance.* Curr. Pharm. Des. 2006; 12(20): 2473–2486.
39. Girgis RR, Javitch JA, Lieberman JA. *Antipsychotic drug mechanisms: Links between therapeutic effects, metabolic side effects and the insulin signaling pathway.* Mol. Psychiatry 2008; 13(10): 918–929.
40. Shemesh E, Rudich A, Harman-Boehm I, Cukierman-Yaffe T. *Effect of intranasal insulin on cognitive function: A systematic review.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012; 97(2): 366–376.
41. He M, Deng C, Huang XF. *The role of hypothalamic H1 receptor antagonism in antipsychotic-induced weight gain.* CNS Drugs 2013; 27(6): 423–434.
42. Mukundan A, Faulkner G, Cohn T, Remington G. *Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems.* Cochrane Database Syst. Rev. 2010; (12): CD006629.
43. Nasrallah HA. *Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: Insights from receptor-binding profiles.* Mol. Psychiatry 2008; 13(1): 27–35.
44. Cai HL, Tan Q, Jiang P, Dang RL, Xue Y, Tang MM i wsp. *A potential mechanism underlying atypical antipsychotics-induced lipid disturbances.* Transl. Psychiatry 2015; 5(10): e661.
45. Hussain T, Lokhandwala MF. *Renal dopamine receptors and hypertension.* Exp. Biol. Med. (Maywood) 2003; 228(2): 134–142.
46. Contreras F, Fouilloux C, Bolívar A, Simonovis N, Hernández-Hernández R, Armas-Hernandez MJ i wsp. *Dopamine, hypertension and obesity.* J. Hum. Hypertens. 2002; 16(Suppl 1): S13–S17.

Adres: Maciej Pilecki
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Katedra Psychiatrii, Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży
31-501 Kraków, ul. Kopernika 21 A
e-mail: maciej.pilecki@uj.edu.pl

Otrzymano: 23.11.2019
Zrecenzowano: 17.01.2020
Otrzymano po poprawie: 17.02.2020
Przyjęto do druku: 17.03.2020