

# DEBELOST PRI BOLNIKIH Z DUŠEVNIMI MOTNJAMI

***Daša Troha Jurekovič***

## UVOD

Povišano telesno težo ugotavljajo pri skoraj polovici bolnikov, ki prejemajo antipsihotična zdravila (1). Dvig telesne teže je pogosto vzrok za nesodelovanje bolnika pri zdravljenju duševne motnje (2). Bazične in klinične raziskave so v zadnjih desetih letih odkrile nekaj pomembnih mehanizmov s tega področja. V prispevku bomo skušali osvetliti vzroke za dvig telesne teže pri bolnikih z duševnimi motnjami; obravnavali bomo posamezne dejavnike tveganja (vrsta duševne motnje, spol, vrsta in odmerek antipsihotika) in predlagali terapevtske ukrepe.

## VRSTA DUŠEVNE MOTNJE

Dvig telesne teže je lahko posledica prejemanja različnih psihotropnih zdravil – predvsem antipsihotikov (AP), pa tudi tri- in tetracikličnih antidepresivov ter litija (3,4,5). Večina študij proučuje vplive AP na porast telesne teže bolnikov s shizofrenijo. Ob uporabi AP pri drugih, zlasti afektivnih duševnih motnjah pa ugotavljajo, da so bolniki z bipolarno motnjo bolj nagnjeni k naraščanju telesne teže. Seveda pa je pri njih težko izključiti dodatne vplive antidepresivov in litija.

V splošni populaciji je debelost nekoliko pogostejša pri ženskah; enako velja za bolnike, ki prejemajo AP. V tej skupini ugotavljajo debelost (20% višji indeks telesne mase, ITM) pri 36% bolnic in 15% bolnikov, hudo debelost (30% višji ITM) pa pri 23% bolnic in 8,6% bolnikov (1).

## VRSTA IN ODMEREK AP

Psihotropna zdravila, ki spreminjajo nevrotransmisijo serotonina, pogosto vplivajo na vnos hrane in na spremembe telesne teže (2). Povečanje serotoninske transmisije zmanjša vnos hrane in s tem tudi telesno težo. Nasprotno pa zaviranje serotoninske transmisije poveča vnos hrane in poveča telesno težo. Ni še povsem jasno, kateri podtip serotoninskih receptorjev je ključni pri regulaciji apetita. Najverjetneje sta udeležena vsaj dva:  $5\text{-HT}_{1C}$  in  $5\text{-HT}_2$ .

Pri regulaciji telesne teže sodeluje tudi histaminski sistem. Povezava med dvigom telesne teže, uporabo antihistaminskih zdravil in starejšimi (klasičnimi) AP, npr. tioridazinom in klorpromazinom, je bila ugotovljena tudi pri ljudeh (2). Doslej so smatrali, da je serotoninski vpliv na telesno težo pomembnejši od histaminskega. Tako ima klasični AP haloperidol, ki manj vpliva na porast telesne teže, šibkejšo afiniteto za serotoninske receptorje v primerjavi z novejšimi, atipičnimi AP (klozapinom, risperidonom, sertindolom, olanzapinom). Novejša študija (2) pa je pokazala, da so med posameznimi atipičnimi AP pomembne razlike: klozapin in olanzapin sta povezana s pomembno večjim dvigom telesne teže kot risperidon in sertindol, ki sta primerljiva s haloperidolom. Te razlike med atipičnimi AP so v korelaciji z njihovimi afinitetami za histaminske  $H_1$  receptorje.

Učinek AP na dvig telesne teže razlagajo tri skupine hipotez: vpliv AP na regulacijo apetita, na metabolizem in na endokrini sistem.

### Vpliv AP na regulacijo apetita

Že zgodnje študije so opozorile na pomen lateralnega hipotalamusa (LH) v tej zvezi. Leibowitz in sodelavci (6) so raziskovali vpliv kateholaminov, ki pri podganah suprimirajo apetit. Ugotovili so, da različni AP (haloperidol, klorpromazin, flufenazin in pimoizid) ta učinek preprečijo. Avtorji so menili,

da regulacija apetita poteka v LH. Študije (1) kažejo tudi na vlogo dopamina pri regulaciji apetita. Lokalno injiciranje dopamina v LH podgane zmanjšuje hranjenje. Za ta vpliv so verjetno odgovorni receptorji  $D_2$ . Klasični AP sulpirid, ki je selektiven antagonist teh receptorjev, je ob lokalni aplikaciji povzročil izrazit dvig apetita. Antihistaminska zdravila stimulirajo apetit tudi pri ljudeh.

AP torej lahko stimulirajo apetit preko delovanja na  $D_2$ ,  $5HT_{1B}$ ,  $H_1$  in  $H_2$  receptorje v LH. AP, ki se močneje vežejo na histaminske in/ali serotoninske receptorje (klorpromazin, tiordazin, klozapin, olanzapin, risperidon, kvetiapin, sertindol), verjetno delujejo na dvig telesne teže preko teh mehanizmov. Pri bolj potentnih AP (haloperidol, flufenazin, pimozyd) pa sklepajo na večji pomen hiperprolaktinemije.

Raziskave na živalih pa kažejo, da se AP vpletajo tudi v delovanje kratko delujočih (holecistokinin, glukagon) in dolgo delujočih peptidov (leptin, inzulin), ki modulirajo hranjenje.

### **Vpliv AP na metabolizem**

Znana je vloga inzulina pri dvigu telesne teže bolnikov, ki prejemajo AP. Poročajo o moteni toleranci za glukozo in posledični hiperglikemiji (1).

### **Vpliv AP na endokrini sistem**

Povišana koncentracija prolaktina vpliva na dvig telesne teže (mehanizmi tega delovanja še niso znani). Koncentracijo prolaktina pa zvišujejo zlasti AP z močnejšo afiniteto za dopaminske  $D_2$  receptorje (haloperidol, pimozyd). Poleg prolaktina so v regulacijo telesne teže vpleteni še številni drugi hormoni, npr. androgeni in estradiol. Pri ženskah, ki jemljejo AP, so ugotavljali poleg hiperprolaktinemije še znižane vrednosti estradiola in progesterona in zvišane vrednosti testosterona, pri moških pa poleg hiperprolaktinemije znižane vrednosti testosterona. AP torej vplivajo na dvig telesne teže tudi preko endokrinega sistema (1).

Seveda pa AP najbrž pri istem bolniku vplivajo na povečanje telesne teže preko več mehanizmov hkrati. Tako domnevajo (1), da večina AP (morda z izjemo klozapina, olanzapina in kvetiapina) istočasno povzroča hiperprolaktinemijo, zmanjšano občutljivost na inzulin, neravnovesje steroidnih hormonov in povečanje apetita. Direktna stimulacija nevronov, ki so vpleteni v hranjenje, je verjetno posledica delovanja AP na aminergične receptorje. Ta učinek je izrazitejši pri nizko potentnih in novejših, atipičnih AP.

Glede na številne mehanizme, preko katerih AP lahko povzročijo dvig telesne teže, bi lahko sklepali, da je ta stranski učinek (sicer različno izražen) skupen vsem AP. V literaturi pa je najti poročila o molindonu (AP, ki pri nas ni registriran), ki naj bi obratno povzročal znižanje telesne teže (7).

## **Odmerek AP**

Odnos med odmerkom AP in velikostjo dviga telesne teže je dokaj nejasen. Velikost odmerka je namreč odvisna od vrste in resnosti duševne motnje, ki pa lahko neposredno vplivata na telesno težo. Rezultati študij sicer nakazujejo večji porast teže pri višjih odmerkih, vendar ne posebno prepričljivo. Obstajajo tudi podatki, ki kažejo obraten odnos (1).

## *ŽIVLJENSKI STIL BOLNIKOV*

Bolniki z duševnimi motnjami živijo v splošnem manj zdravo kot splošna populacija. Njihova prehrana je pogosto preveč kalorična, vsebuje preveč maščob in premalo balastnih snovi. V vsakdanjem življenju so fizično manj aktivni, saj so pogosto invalidsko upokojeni ali brezposelni. Prosti čas pa preživljajo bolj pasivno kot povprečno prebivalstvo (8,9,10).

## *OBRAVNAVA BOLNIKOV S POVIŠANO TELESNO TEŽO*

Najbolj učinkovita metoda je preprečevanje (11). Bolnike in njihove svojce je potrebno opozoriti na možnost porasta telesne teže. Hkrati je smiselno dati navodila glede ustrezne prehrane in telesne aktivnosti. Priporočajo kontrolo teže ob vsakem ambulantnem pregledu. Če teža narašča, v nekaterih primerih pomaga znižanje odmerka AP. Upoštevati je treba tudi možnost, da bolnikova teža narašča zaradi povečanega vnosa hrane ob depresivnosti in/ali anksioznosti.

Preprečevanje je smiselno tudi zato, ker telesna teža najbolj poraste v prvih mesecih zdravljenja z AP. V literaturi najdemo naslednje dejavnike tveganja za dvig telesne teže (1): ženski spol, nagnjenost k čezmernemu hranjenju v stresni situaciji, narcisistične osebnostne poteze, debelost v osebni in/ali družinski anamnezi in nihanja telesne teže v obdobju odraslosti, večja od 6,5 kg.

V današnjem obdobju je na voljo tudi uspešno zdravljenje debelosti z zdravili. Na voljo sta v glavnem dve skupini zdravil: zaviralci skladiščenja maščob, npr. fenfluramin (zmanjšujejo apetit, zavirajo absorbcijo hrane ali sintezo maščobnih kislin) in pospeševalci razgradnje maščob, npr. metformin. Pri bolnikih z duševnimi motnjami pa ta zdravila še niso dovolj preizkušena (1, 12).

## ZAKLJUČEK

Povečana telesna teža pri bolnikih z duševno motnjo (zlasti kronično) je eden od pomembnih razlogov za slabše sodelovanje pri zdravljenju, posebej za opuščanje zdravil. Negativno vpliva na njihovo samospoštovanje in kvaliteto življenja (11). Ne le podatki iz literature, tudi izkušnje iz klinične prakse kažejo, da lahko spoznanja o pomenu primerne telesne teže ustrezno nadgradimo z ukrepanjem. Predvsem edukacija in podpora bolniku pomagata, da ohrani svoje telesno ravnovesje in hkrati nadaljuje z ustreznim zdravljenjem, ki je pogoj za doseg in vzdrževanje remisije duševne motnje.

## LITERATURA

1. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:3-16.
2. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999;60:358-63.
3. Green AI, Patel JK, Gaisman RA, et al. Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action. *Gen Hosp Psychiatry* 2000;22:224-35.
4. Kelly DL et al. Weight gain in adolescents treated with risperidone and conventional antipsychotics over six months. *J Clin Adolesc Psychopharmacol* 1998;8:151-9.
5. Sachs GS, Guille C. Weight gain associated with use of psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 21):16-9.
6. Leibowitz SF. Neurochemical systems of the hypothalamus. Control of feeding and drinking behavior and water-electrolyte excretion. In: Morgane P, Panksepp J, eds. *Handbook of the hypothalamus*. Vol. 3. New York: Marcel Dekker Inc., 1980;299-438.
7. Ganguli R. Weight gain associated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 21):20-4.
8. Kendrick T. Cardiovascular and respiratory risk factors and symptoms among general practice patients with long-term mental illness. *Br J Psychiatry* 1996;169:733-9.
9. Holmberg SK, Kane C. Health and self-care practices of persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1999; 50:827-9.
10. Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med* 1999;29:697-701.

11. Keks NA. Minimizing the non-extrapyramidal side-effects of antipsychotics. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:18-24.
12. Wadden TA. Obesity. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive textbook of psychiatry /VI/*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996: 1481-91.