



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

WYDZIAŁ LEKARSKI

LEK. WOJCIECH ŁĘŻAK

**Wpływ wybranych leków przeciwdepresyjnych
i przeciwpsychotycznych na występowanie składowych
zespołu metabolicznego oraz na stężenia leptyny,
adiponektyny i iryzyny w kontekście obrazu klinicznego
i aktywności fizycznej pacjentów**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych wykonana w Zakładzie Farmakologii i Toksykologii Katedry Farmakologii Ogólnej, Klinicznej i Toksykologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi pod kierunkiem naukowym:

Promotor: dr hab. n. med. prof. UM Tadeusz Pietras

Zakład Farmakologii Klinicznej I Katedry Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Promotor pomocniczy: dr n. med. Łukasz Mokros

Zakład Farmakologii Klinicznej I Katedry Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Łódź, 2022

Streszczenie

Wprowadzenie

Polekowy Zespół Metaboliczny to jedno z najpoważniejszych działań ubocznych współczesnej psychofarmakoterapii. Dotąd nie udało się zidentyfikować skutecznych sposobów jego zapobiegania, szczególnie, jeśli uwzględnimy specyfikę populacji chorych przyjmujących wspomniane leczenie. Podejmowane są jednak próby identyfikacji „markerów” zaburzeń metabolicznych, mogących być następnie cennym narzędziem w diagnostyce lub leczeniu polekowego Zespołu Metabolicznego (ZM). Celem niniejszej pracy jest ocena, czy leczenie lekami przeciwpsychotycznymi I generacji, lekami przeciwdepresyjnymi oraz lekami przeciwpsychotycznymi II generacji ma związek ze stężeniami adiponektyny, leptyny i iryzyny w surowicy. Uwzględniono przy tym niektóre czynniki mogące mieć pośredni lub bezpośredni wpływ, tj. aktywność fizyczną oraz stan psychiczny pacjentów. Ponadto, poddano ocenie zależności występujące między obecnością i nasileniem składowych Zespołu Metabolicznego, aktywnością fizyczną, stanem psychicznym i stężeniami badanych hormonów.

Materialy i metody

Grupę badaną stanowiło 66 pacjentów szpitala psychiatrycznego z oddziałów stacjonarnych i dziennych. Kryteria włączenia do badania obejmowały m.in. przyjmowanie przez okres co najmniej 2 tygodni w stałej dawce neuroleptyku lub leku przeciwdepresyjnego oraz stabilny stan somatyczny. Podstawowym kryterium wykluczającym było jednoczesne przyjmowanie leku przeciwpsychotycznego II generacji z neuroleptykiem I generacji lub lekiem przeciwdepresyjnym. Zakwalifikowanie pacjenta do badania nie miało wpływu na stosowaną terapię, a jej rodzaj wynikał ze stanu klinicznego pacjenta. Dane kliniczne istotne z punktu widzenia badania zostały uzyskane z historii choroby bieżącego pobytu szpitalnego. Oznaczenia stężeń adiponektyny, leptyny i iryzyny dokonano przy użyciu komercyjnie dostępnych zestawów ELISA. Ustrukturyzowany wywiad mający na celu ocenę niektórych elementów stanu psychicznego pacjentów oraz intensywność aktywności fizycznej został przeprowadzony przy użyciu odpowiednio: kwestionariusza Brief Psychiatric Rating Scale 4.0 oraz Międzynarodowego Kwestionariusza Aktywności Fizycznej w wersji skróconej. Analizy statystycznej dokonano przy użyciu programu STATISTICA 13.1 wraz z pakietem analitycznym. W ocenie zależności uzyskanych w badaniu wyników wykorzystano testy: T-Studenta, χ^2 Pearsona, współczynnik korelacji Pearsona oraz ogólne modele liniowe.

Wyniki ogólnych modeli liniowych przedstawiono jako standaryzowane współczynniki β z 95% przedziałami ufności. Poziom istotności przyjęto dla $\alpha = 0,05$.

Wyniki

Stwierdzono istotnie statystycznie niższe stężenia iryzyny w grupie pacjentów przyjmujących LPP2 niż u pacjentów przyjmujących LPD/LPP1 (odpowiednio: $39,07 \pm 17,93$ ng/ml i $51,25 \pm 29,96$ ng/ml, $p=0,048$). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie korelacji między intensywnością leczenia i stężeniami badanych adipokin. Uzyskano istotną statystycznie zależność rodzaju stosowanej psychofarmakoterapii z występowaniem otyłości brzusznej ($\chi^2=4,321$, $p=0,04$) oraz ze stopniem intensywności aktywności fizycznej ($\chi^2=5,130$, $p=0,02$). W grupie pacjentów stosujących LPP2 stwierdzono istotnie statystycznie wyższe niż w grupie LPD/LPP1 wartości pomiarów tętna (odpowiednio: $88,94 \pm 11,50$ i $75,94 \pm 14,14$, $p<0,001$), obwodu brzucha (odpowiednio: $104,84 \pm 16,26$ cm i $96,00 \pm 18,13$ cm, $p=0,044$) oraz współczynnika talia-biodra (WHR) (odpowiednio: $0,97 \pm 0,08$ i $0,91 \pm 0,09$, $p=0,005$). Pacjenci spełniający kryteria rozpoznania ZM w porównaniu do pacjentów, którzy wspomnianych kryteriów nie spełniali wykazywali istotnie statystycznie wyższe stężenia leptyny (odpowiednio: $43,64 \pm 27,20$ ng/ml i $24,41 \pm 23,57$ ng/ml, $p<0,01$) i niższe stężenia adiponektyny (odpowiednio: $3,49 \pm 1,50$ $\mu\text{g/ml}$ i $6,83 \pm 4,72$ $\mu\text{g/ml}$, $p<0,001$). Stwierdzono ponadto, że wzrost stężenia adiponektyny był związany ze spadkiem wartości WHR ($\beta=-0,470$, $p<0,001$), a wzrost stężenia leptyny- wzrostem wartości wskaźnika BMI ($\beta=0,559$, $p<0,001$). Odnotowano istotnie statystycznie niższe wartości stężenia leptyny w grupie pacjentów, która przejawiała co najmniej wystarczającą aktywność fizyczną w porównaniu z tymi, którzy nie spełniali powyższego warunku (odpowiednio: $21,36 \pm 20,69$ ng/ml i $37,29 \pm 27,82$ ng/ml, $p=0,021$). Stwierdzono również, że im większa przeciętna ilość czasu spędzanego siedząc, tym wyższe stężenia leptyny ($R=0,294$, $p=0,02$), natomiast im większą łączną ilość aktywności fizycznej w ciągu tygodnia przejawiali pacjenci, tym odnotowywano mniejsze stężenia glukozy ($R=-0,262$, $p=0,04$).

Wnioski

Stężenia iryzyny różnią się u pacjentów przyjmujących wybrane, różne grupy leków psychotropowych. Mniejsze stężenia iryzyny obserwuje się u pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji w porównaniu z pacjentami przyjmującymi leki przeciwdepresyjne lub przeciwpsychotyczne pierwszej generacji. Intensywność stosowanej psychofarmakoterapii nie ma związku ze stężeniami badanych adipokin. Model leczenia, tj.

rodzaj zastosowanej psychofarmakoterapii i jej intensywność, jest związany z przejawianą przez pacjentów ilością aktywności fizycznej i, w ograniczonym zakresie, z parametrami metabolicznymi pacjentów. Obraz kliniczny zaburzenia psychicznego jest związany z aktywnością fizyczną wśród pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne. Istnieje również związek między poszczególnymi aspektami aktywności fizycznej pacjentów z niektórymi parametrami metabolicznymi i ze stężeniami leptyny.

Streszczenie w języku angielskim

Introduction

Medication-induced Metabolic Syndrome is considered to be one of the most serious side-effects of modern psychopharmacotherapy. There has been no success in identifying effective prophylactic measures so far, especially considering the characteristics of the population receiving the aforementioned treatment. However, research attempts are made to identify the so-called “markers” of metabolic disorders, which could prove to be a valuable diagnostic or therapeutic tool for medication-induced Metabolic Syndrome (MS). The aim of this study was to assess whether treatment with first-generation antipsychotics, antidepressants and second-generation antipsychotics is related to adiponectin, leptin and irisin serum concentrations. Several factors that may have a direct or indirect influence were taken into account, i.e. physical activity and patient’s mental status. Moreover, relationships between presence and intensity of Metabolic Syndrome components, physical activity, mental status and investigated hormones concentrations were analysed.

Materials and methods

The study group consisted of 66 in- and out-patients of a psychiatric hospital. Inclusion criteria comprised i.a. the continuous therapy of at least 2 week with fixed dose of antipsychotic or antidepressant medication and a stable somatic condition. The main exclusion criterion was concomitant treatment with a second-generation antipsychotic and a first-generation antipsychotic or antidepressant agent. Patient’s enrolment did not influence the course of the treatment, and the course itself was adjusted to the patient’s mental status. Clinical data relevant to the study were obtained from the medical record of the current hospital stay. Adiponectin, leptin and irisin serum concentrations were measured using commercially available ELISA kits. A structured interview aimed at assessing selected components of mental status and physical activity intensity was conducted using the Brief Psychiatric Rating Scale 4.0v and International Physical Activity Questionnaire (short version), respectively. The statistical analysis was performed using STATISTICA 13.1 with analytic package. Connections between collected data were verified by means of statistical tests: T-Student, Pearson’s χ^2 , Pearson’s correlation quotient and general linear models. Results of general linear models were presented as standardized β parameters with 95% Confidence Intervals. Level of significance was defined as $\alpha = 0,05$.

Results

Irisin levels in the group of patients being treated with Second-Generation Antipsychotics (SGA) were statistically significantly lower than in the group of patients being

treated with First-Generation Antipsychotics or antidepressants (FGA-AD) ($39,07 \pm 17,93$ ng/ml and $51,25 \pm 29,96$ ng/ml respectively, $p=0,048$). There was no significant correlation between treatment intensity and studied adipokines' serum concentrations. A statistically significant relationship between the type of pharmacotherapy used and abdominal obesity ($\chi^2=4,321$, $p=0,04$) and with the intensity of physical activity ($\chi^2=5,130$, $p=0,02$) has been found. In the SGA-treated group the heart rate (HR) ($88,94 \pm 11,50$ and $75,94 \pm 14,14$ respectively, $p<0,001$), waist circumference ($104,84 \pm 16,26$ cm i $96,00 \pm 18,13$ cm respectively, $p=0,044$) and waist-to-hip ratio ($0,97 \pm 0,08$ and $0,91 \pm 0,09$ respectively, $p=0,005$) were significantly higher than in the FGA-AD-treated group. Patients meeting the criteria for the MS diagnosis had significantly higher leptin concentrations compared to those not meeting the mentioned criteria ($43,64 \pm 27,20$ ng/ml and $24,41 \pm 23,57$ ng/ml respectively, $p<0,01$), as well as lower adiponectin concentrations ($3,49 \pm 1,50$ μ g/ml and $6,83 \pm 4,72$ μ g/ml respectively, $p<0,001$). It was also found that the increase in adiponectin concentration was associated with the decrease of WHR ($\beta=-0,470$, $p<0,001$) while the increase in leptin concentration was associated with the increase of BMI ($\beta=0,559$, $p<0,001$). Leptin concentrations were also statistically significantly lower in the group of patients who showed at least significant physical activity as opposed to those who did not meet the above condition ($21,36 \pm 20,69$ ng/ml and $37,29 \pm 27,82$ ng/ml respectively, $p=0,021$). It was also found that longer average time spent sitting correlates with higher leptin concentrations ($R=0,294$, $p=0,02$) whilst higher physical activity level was correlated with lower glucose level ($R=-0,262$, $p=0,04$).

Conclusions

Irisin concentrations vary in patients treated with certain and different psychotropic drug groups. Lower irisin concentrations are observed in patients treated with second-generation antipsychotics compared to patients treated with antidepressants or first-generation antipsychotics. The intensity of introduced psychopharmacotherapy is not associated with levels of adipokines studied herein. The treatment model, i.e. the type of introduced psychopharmacotherapy and its intensity is associated with the level of physical activity performed by patients and, to some extent, with their metabolic parameters. The clinical picture of a mental disorder is associated with physical activity among patients treated with antipsychotics or antidepressants. There is also an association between certain aspects of patients' physical activity and a number of their metabolic parameters and leptin concentrations.