

Aktywność ruchowa i objawy ubytkowe jako predyktory zaburzeń metabolicznych w schizofrenii

Physical activity and negative symptoms as predictors of metabolic syndrome in patients with schizophrenia

Veronica Casadei¹, Jan Jaracz¹, Paweł Wójciak¹, Jerzy Moczko², Przemysław Filipiak¹, Kamila Kucharska-Kowalczyk¹, Filip Rybakowski¹

¹Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra Informatyki i Statystyki, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2023; 18, 1–2: 11–18

Adres do korespondencji:

lek. Veronica Casadei
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
e-mail: v.e.casadei@gmail.com

Streszczenie

Wstęp: Głównym założeniem pracy jest ocena zależności między występowaniem zaburzeń metabolicznych a objawami negatywnymi schizofrenii oraz nasileniem aktywności fizycznej.

Materiał i metody: Do grupy badanej włączono 46 dorosłych pacjentów, w tym 24 mężczyzn i 22 kobiety, ze schizofrenią rozpoznaną wg kryteriów ICD-10. Oceny stanu psychicznego dokonano przy użyciu trzech skal: *Skali zespołów pozytywnego i negatywnego schizofrenii (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS)*, *Krótkiej skali objawów negatywnych (Brief Negative Symptom Scale – BNSS)* i *Skali samooceny objawów negatywnych (Self-evaluation of Negative Symptoms – SNS)*. Aktywność fizyczną oceniono, stosując akcelerometrię i mierząc takie parametry, jak: kalorie spalane na godzinę, kalorie spalane na dobę, procent aktywności siedzącej, procent aktywności lekkiej, procent aktywności umiarkowanej, procent aktywności żywej i procent aktywności bardzo żywej. Badano składowe zespołu metabolicznego – profil lipidowy i poziom glikemii na czczo, mierzono obwód talii oraz ciśnienie tętnicze. Posłużono się kryteriami zespołu metabolicznego wg *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)*.

Wyniki: Nie stwierdzono istotnych zależności między badanymi parametrami aktywności fizycznej a zespołem metabolicznym. Wykazano różnice w występowaniu niektórych pojedynczych objawów negatywnych schizofrenii w zależności od obecności składowych zespołu metabolicznego, a także korelacje pomiędzy aktywnością fizyczną a pojedynczymi objawami negatywnymi.

Wnioski: W związku z niespójnością wyników wskazane jest przeprowadzenie dalszych wielośrodkowych badań na dużej liczbie chorych.

Słowa kluczowe: schizofrenia, zespół metaboliczny, objawy negatywne, aktygrafia.

Abstract

Introduction: The main purpose of the study is to assess correlations between presence of metabolic dysfunctions, negative symptoms of schizophrenia and physical activity.

Material and methods: 46 adult patients with schizophrenia diagnosed using ICD-10 criteria were qualified for the research group; the group was composed of 24 men and 22 women. Three scales were used to evaluate mental state: PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), BNSS (Brief Negative Syndrome Scale) and SNS (Self-evaluation of Negative Symptoms). Physical activity was assessed using accelerometry, measuring the following parameters: calories burnt per minute, calories burnt per day, percentage of sedentary activity, percentage of light activity, percentage of moderate activity, percentage of vigorous activity, percentage of very vigorous activity. The components of metabolic syndrome were measured – lipid profile, fasting glucose, waist circumference and blood pressure. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) metabolic syndrome criteria were applied.

Results: There were no significant connections between physical activity and metabolic syndrome. Significant differences in presence of single negative schizophrenia symptoms regarding metabolic syndrome criteria were observed and significant correlations between physical activity and single schizophrenia symptoms were noted.

Conclusions: Considering the disagreements between previous papers, more multicentre research on a large group of patients is needed.

Key words: schizophrenia, metabolic syndrome, negative symptoms, actigraphy.

Wstęp

Schizofrenia jest poważną chorobą psychiczną, która negatywnie wpływa na wiele aspektów funkcjonowania chorego. Jedną z jej konsekwencji jest częstsze niż w populacji ogólnej współwystępowanie chorób układu krążenia i schorzeń metabolicznych oraz skrócenie czasu życia chorych (Ösby i wsp. 2000; Hjorthøj i wsp. 2017). Jedną z głównych przyczyn zwiększonej śmiertelności wśród chorych na schizofrenię jest częste współwystępowanie zespołu metabolicznego (*metabolic syndrome* – MeS) (Sicras-Mainar i wsp. 2015). Z tego powodu podejmowane są próby zidentyfikowania czynników, które zwiększają ryzyko jego wystąpienia, takich jak nasilenie objawów negatywnych (Wichniak i wsp. 2011) oraz ograniczenie aktywności fizycznej (Sun i Jang 2020; Vancampfort i wsp. 2011). Według niektórych badaczy istnieje związek między nasileniem objawów negatywnych a zwiększonym ryzykiem rozwoju MeS (Sicras-Mainar i wsp. 2015), inni wskazują na związki tylko niektórych

kryteriów MeS z wyższymi wynikami w skalach oceny objawów negatywnych (Gurpegui i wsp. 2012; Gjerde i wsp. 2018; Mitchell i wsp. 2013). Dowiedziono także, że ćwiczenia aerobowe wiążą się ze zmniejszeniem nasilenia objawów negatywnych schizofrenii (Schmitt i wsp. 2018).

Ustalenie zależności między objawami negatywnymi i aktywnością fizyczną a ryzykiem rozwoju MeS może poprawić działania profilaktyczne. Można przyjąć hipotezę, że większe nasilenie takich objawów negatywnych, jak anhedonia i awolucja, będzie sprzyjać niskiej aktywności, a to może oznaczać większe ryzyko MeS. Dotychczas opublikowano kilka rekomendacji, które dotyczą tych zagadnień. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (*European Psychiatric Association* – EPA) wskazują na wiele korzyści płynących z aerobowej aktywności fizycznej dla zdrowia psychicznego i somatycznego osób z rozpoznaniem zaburzenia z kręgu schizofrenii (Stubbs i wsp. 2018). Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego dotyczące zarówno niefarmakologicznych metod postępowania w leczeniu objawów negatywnych w schizofrenii, jak i redukcji ryzyka metabolicznego u chorych na schizofrenię przyjmujących leki przeciwpsychotyczne również odnoszą się do roli aktywności fizycznej jako ważnego elementu terapii w tej grupie pacjentów (Samochowicz i wsp. 2021; Wichniak i wsp. 2019).

Celem badań była ocena związku pomiędzy zaburzeniami metabolicznymi a nasileniem objawów negatywnych oraz aktywnością mierzoną za pomocą aktygrafii u hospitalizowanych chorych na schizofrenię w okresie remisji.

Materiał i metody

Badaniem objęto 46 chorych leczonych na oddziale klinicznym z rozpoznaniem schizofrenii wg kryteriów ICD-10, w okresie remisji objawowej definiowanej jako sumaryczny wynik w *Skali zespołów pozytywnego i negatywnego* (PANSS) schizofrenii poniżej 80 punktów. W badaniu wzięło udział 24 mężczyźni oraz 22 kobiety w wieku powyżej 18 lat (średni wiek $37,39 \pm 10,34$ roku). Ustalono następujące kryteria wyłączenia z badań: schorzenia wpływające na ograniczenie sprawności motorycznej (choroby reumatyczne, choroby ortopedyczne i neurologiczne) oraz prowadzące do nasilonych zaburzeń metabolicznych (cukrzyca leczona insulinoterapią, nadciśnienie tętnicze o etiologii innej niż pierwotna, hipercholesterolemia rodzinna). Podstawowe dane demograficzne badanej grupy przedstawiono w tabeli 1. Podczas kwalifikacji do badania przeprowadzono wywiad oraz badanie

Tabela 1. Dane demograficzne

Parametr	
płeć (K/M), n (%)	22 (47,83)/24 (52,17)
wiek (lata)	
średnia (SD)	37,39 (10,34)
min–max	20–74
wykształcenie (lata), n (%)	
1–8	1 (2,17)
9–12	21 (45,65)
> 12	24 (52,17)
stan cywilny, n (%)	
stan wolny	36 (78,26)
żonaty/zamężna	6 (13,04)
rozwódnik/rozwódka	4 (8,7)
obciążenie wywiadu rodzinnego (choroby i zaburzenia psychiczne u wstępnych, zstępnych i rodzeństwa), n (%)	
obciążenie	19 (41,3)
bez obciążenia	27 (58,7)
liczba przepracowanych lat	
średnia (SD)	7,58 (9,17)
min–max	0–42
długość trwania choroby (lata)	
średnia (SD)	13,55 (10,33)
min–max	0,5–36
liczba hospitalizacji	
średnia (SD)	7,21 (15,27)
min–max	1–104

K – kobieta, M – mężczyzna, SD – odchylenie standardowe, n – liczba, min – minimum, max – maksimum

stanu psychicznego i somatycznego chorych. Oceny psychometrycznej dokonano przy użyciu następujących narzędzi badawczych: *Skali zespołów pozytywnego i negatywnego schizofrenii (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS)*, *Krótkiej skali objawów negatywnych (Brief Negative Symptom Scale – BNSS)*, *Skali samooceny objawów negatywnych (Self-evaluation of Negative Symptoms – SNS)*. Dane kliniczne badanej grupy przedstawiono w tabeli 2.

Wszyscy badani stosowali leki przeciwpsychotyczne, w tym 46 chorych otrzymywało atypowe leki przeciwpsychotyczne, a 8 chorych leki typowe, 15 badanych było leczonych lekami przeciwdepresyjnymi, 13 pacjentów wymagało leczenia dwoma lub więcej lekami przeciwpsychotycznymi, 15 chorych było leczonych jednocześnie lekami przeciwpsychotycznymi i przeciwdepresyjnymi, 10 badanych jednocześnie lekami przeciwpsychotycznymi i przeciwpadaczkowymi, 3 pacjentów otrzymywało sole litu.

Pacjentów poddano również obiektywnej ocenie aktywności fizycznej poprzez badanie aktygrafem przez 7 następujących po sobie dni. Wynik badania obejmował następujące parametry: kalorie spalane na godzinę, kalorie spalane na dobę, procent aktywności siedzącej (*sedentary*), procent aktywności lekkiej, procent aktywności umiarkowanej, procent aktywności intensywnej (*vigorous*) i procent aktywności bardzo intensywnej (*very vigorous*) (tab. 3). Wykonano także badania laboratoryjne, w tym profil lipidowy i poziom glikemii na czczo, oraz ocenę parametrów, takich jak obwód talii, obwód bioder, wzrost, waga, wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) oraz ciśnienie tętnicze.

Do analizy statystycznej danych użyto programu Statistica. Zastosowano następujące testy statystyczne: korelacja rang Spearmana, test *U* Manna-Whitneya, test ANOVA Kruskala-Wallis, test *H* Kruskala-Wallis, *median test*, test chi-kwadrat oraz analiza porównań wielokrotnych.

Przed badaniem uzyskano zgodę właściwej komisji bioetycznej o numerze 711/20, a następnie świadome zgody wszystkich pacjentów na udział w nim.

Wyniki

Aktywność fizyczna a zespół metaboliczny

Oceniano zależności między wydatkiem energetycznym na godzinę (kcal/h) oraz w ciągu 24 godzin a liczbą występujących objawów MeS. Nie stwierdzono istotnych różnic wydatku energetycznego w grupie chorych bez objawów MeS oraz

Tabela 2. Dane psychometryczne

Skala	Średnia (SD)	Min-max
PANSS całkowity	60,6 (12,7)	37–80
PANSS objawy pozytywne	12,7 (4,3)	7–23
PANSS objawy negatywne	18,6 (6,1)	8–35
PANSS objawy ogólne	29,5 (6,4)	18–43
BNSS	26,7 (12,9)	5–64
SNS	19,7 (8,6)	5–40
leki przeciwpsychotyczne, <i>n</i> (%)		
typowe	1 (2,17)	
atypowe	46 (100)	
inne leki, <i>n</i> (%)		
przeciwdepresyjne	15 (32,61)	
przeciwpadaczkowe	10 (21,74)	
lit	3 (6,52)	
≥ 2 leki przeciwpsychotyczne, <i>n</i> (%)	13 (28,26)	

SD – odchylenie standardowe, min – minimum, max – maksimum, *n* – liczba

Tabela 3. Badania aktygraficzne

Parametr	Średnia (SD)	Min-max
wydatek energetyczny		
kcal/h	57,77 (35,85)	2,88–157,25
kcal/24 h	1134,5 (708,4)	48,9–2948,4
% aktywności		
siedzącej	56,6 (11,16)	37,85–77,73
lekkiej	33,52 (8,08)	18,7–53,2
umiarkowanej	9,89 (6,42)	101–27,68
intensywnej	0,0 (0,0)	0
bardzo intensywnej	0,0 (0,0)	0

kcal/h – kilokalorie na godzinę, kcal/24 h – kilokalorie na dobę, SD – odchylenie standardowe

w grupach z jednym do pięciu obecnymi objawami MeS (test Kruskala-Wallis, odpowiednio: $H(5, n = 46) = 9,86, p = 0,08$; $H(5, n = 46) = 9,68, p = 0,09$). Nie odnotowano także istotnych różnic w zakresie odsetka czasu spędzonego w sposób siedzący, podczas lekkiej i umiarkowanej aktywności pomiędzy poszczególnymi grupami, w których chorzy spełniali od 0 do 5 kryteriów MeS (test Kruskala-Wallis, odpowiednio: $H(5, n = 46) = 8,30, p = 0,14$; $H(5, n = 46) = 6,16, p = 0,29$; $H(5, n = 46) = 6,89, p = 0,23$). Te same parametry w innym modelu porównywano w dwóch grupach: spełniających (≥ 3) kryteria MeS oraz niespełniających kryteriów MeS (< 3). Również w tym przypadku nie stwierdzono żadnych istotnych różnic między grupami (test *U* Manna-Whitneya $p < 0,05$).

Objawy negatywne a zespół metaboliczny

Porównano nasilenie objawów psychopatologicznych wg skali PANSS w dwóch grupach chorych: spełniających (≥ 3) kryteria MeS oraz niespełniających kryteriów MeS (< 3). Pacjenci spełniający kryteria MeS wykazywali większe nasilenie lęku (test *U* Manna-Whitneya $Z = -2,64, p = 0,01$) oraz zahamowania ruchowego ($Z = 1,75, p = 0,04$).

Analiza statystyczna wyników skali BNSS wykazała u chorych spełniających kryteria MeS większe nasilenie anhedonii (test *U* Manna-Whitneya $Z = -2,22, p = 0,03$) oraz awolucji ($Z = -2,09, p = 0,04$) w porównaniu z chorymi bez zaburzeń metabolicznych. Nie wykazano natomiast różnic między grupami w zakresie całkowitego nasilenia objawów wg tej skali.

Różnice między osobami spełniającymi kryteria a chorymi bez cech MeS dotyczyły także całkowitego wyniku w skali SNS (test *U* Manna-Whitneya $Z = -2,17, p = 0,03$), którego wartość była większa w grupie osób z MeS, oraz awolucji ($Z = -2,29, p = 0,02$), którego wynik również był wyższy u pacjentów z MeS.

Odnotowano związki pomiędzy poszczególnymi objawami w skali PANSS a niektórymi kryteriami MeS. Większe nasilenie objawów pozytywnych wykazywała grupa z zaburzonym metabolizmem trójglicerydów (test Manna-Whitneya $p = 0,05$). Stwierdzono również bardziej nasilone zaburzenia uwagi (G11) w grupie ze zwiększonym obwodem talii (test Manna-Whitneya $p = 0,02$). Porównywano całkowitą punktację w skali BNSS i jej podskalach u osób z prawidłowym i zmniejszonym stężeniem cholesterolu HDL (*high density lipoprotein*, lipoproteiny o dużej gęstości). Mniejsze stężenie cholesterolu HDL korelowało z wyższą całkowitą punktacją w skali BNSS (test Manna-Whitneya $Z = -2,16, p = 0,03$), a także z wynikami w podskalach anhedonii (test Manna-Whitneya $Z = -2,66, p = 0,01$) oraz awolucji (test Manna-Whitneya $Z = -1,97, p = 0,05$).

Objawy negatywne a aktywność fizyczna

Wykazano kilka zależności pomiędzy pojedynczymi kryteriami skali PANSS a aktywnością fizyczną. Stwierdzono dodatnią korelację między punktacją w kryteriach bierności/apatii, wycofania społecznego oraz braku spontaniczności i płynności w rozmowie (N6) a procentem czasu spędzonego w sposób siedzący (analiza korelacji rang Spearmana $p < 0,05$). Jednocześnie odnotowano ujemne zależności między czterema kryteriami: N3 (słaby kontakt), N4

(bierność/apatia, wycofanie społeczne), N6 (brak spontaniczności i płynności w rozmowie) oraz G16 (czynne unikanie społeczne) a procentem umiarkowanej aktywności fizycznej. Wyższy wynik w obszarze objawów aspołecznych w skali BNSS również wiązał się z mniejszym procentem umiarkowanej aktywności fizycznej (analiza korelacji rang Spearmana $p < 0,05$).

Ponadto wykazano dodatnią zależność między nasileniem napięcia (objawem G4) w skali PANSS a liczbą kalorii spalonych na godzinę ($p < 0,05$) oraz ujemną zależność między podskalą bladość afektywna w skali BNSS a liczbą kalorii spalonych na godzinę (analiza korelacji rang Spearmana $p < 0,05$) oraz liczbą kalorii spalonych na dobę ($p < 0,05$).

Omówienie

Celem badań była ocena zależności między występowaniem zaburzeń metabolicznych a nasileniem objawów negatywnych oraz obiektywnymi parametrami aktywności u chorych na schizofrenię w remisji.

Objawy negatywne a obecność zespołu metabolicznego

Choć do badania włączono pacjentów w remisji (PANSS ≤ 80), zaobserwowano, że chorzy spełniający kryteria MeS wykazywali większe nasilenie zahamowania ruchowego (G7) oraz lęku (G2) w skali PANSS. Szczególnie pierwszy z powyższych objawów, pomimo klasyfikacji jako objaw ogólny psychopatologii, wykazuje związek z objawami ubytkowymi. Objawy MeS były powiązane także z nasileniem objawów negatywnych, takich jak anhedonia i awolucja oceniane za pomocą skali BNSS oraz awolucja w skali SNS. U chorych, u których w obrazie klinicznym występują zaburzenia potrzeby działania oraz dążenia do realizacji celów życiowych, co z kolei może wynikać z niemożności przeżywania pozytywnych emocji, istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia MeS (Strauss i wsp. 2014). W przypadku nasilonej awolucji chory zaniedbuje swoje potrzeby intelektualne, fizyczne, społeczne i finansowe. Skutkiem tego jest niehigieniczny tryb życia, nieodpowiednia dieta oraz brak aktywności fizycznej. Awolucja jest uznawana za kluczowy objaw negatywny (Strauss i wsp. 2021).

Autorzy wykazali, że oceniana bezpośrednio aktywność wiąże się z większym nasileniem takich objawów negatywnych, jak bierność/apatia, wycofanie społeczne brak

spontaniczności i płynności w rozmowie oraz czynne unikanie społeczne wg skali PANSS.

Sicras-Mainar i wsp. (2015) wskazują, że obecność objawów negatywnych predysponuje do rozwoju MeS u osób ze schizofrenią. Na tej podstawie autorzy sugerują, że spowodowany obecnością objawów negatywnych siedzący tryb życia sprzyja wystąpieniu MeS.

Badania obejmujące 428 chorych na schizofrenię wykazały, że obecność objawów negatywnych zarówno na początku badania, jak i po 2 latach obserwacji wiązała się z mniejszą wydolnością sercowo-oddechową, gorszą jakością diety oraz mniejszym stężeniem cholesterolu HDL, a także z większymi wartościami obwodu w pasie, BMI oraz hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) (Storch Jakobsen i wsp. 2018).

Wszystkie istotne zależności między wynikami w skalach lub ich poszczególnymi kryteriami a zaburzeniami lipidowymi przemawiały za stwierdzeniem, że im bardziej nasilone były objawy negatywne, tym częściej podwyższony był poziom trójglicerydów i tym częściej stężenie cholesterolu HDL było zbyt małe, tj. częściej występowały niekorzystne zmiany metaboliczne dotyczące lipidów.

W jednym z badań wykazano odwrotną zależność między poziomem trójglicerydów a nasileniem objawów negatywnych oraz wynikiem całkowitym w skali PANSS oraz dodatnią zależność między stężeniem cholesterolu HDL a objawami negatywnymi (Chen i wsp. 2014). W innym modelu (z uwzględnieniem płci) potwierdzono tylko dodatnią zależność między większym nasileniem objawów negatywnych a większym stężeniem cholesterolu HDL (Chen i wsp. 2014).

Inne badania pokazują, że nasilenie objawów negatywnych nie wiąże się z większym ryzykiem występowania objawów MeS. Wang i wsp. (2020) zaobserwowali, że fenotypowo otyli chorzy na schizofrenię mieli mniej nasilone objawy negatywne oceniane w skali PANSS. Potwierdzono w ten sposób wyniki badań opublikowanych wcześniej, wg których u chorych na przewlekłą schizofrenię mniejsze nasilenie objawów negatywnych wiązało się z wyższymi wartościami BMI. Zależności te autorzy tłumaczą odwrotną zależnością między wartościami BMI a nasileniem anhedonii i aspołeczności, ale nie awolucji (Mezquida i wsp. 2018).

Gjerde i wsp. (2021) również wykazali, że u kobiet z pierwszym epizodem schizofrenii większe stężenie cholesterolu HDL wiązało się z mniejszym nasileniem objawów negatywnych ocenianych w skali PANSS, jednak zależność ta

wystąpiła tylko u kobiet. Wójciak i wsp. (2020) opisali zależność pomiędzy większym stężeniem cholesterolu HDL a nasileniem objawów negatywnych ocenianych w skalach PANSS i BNSS, która występowała tylko u kobiet. Niektóre badania nie potwierdziły związku między poziomem trójglicerydów oraz cholesterolu całkowitego a wynikiem w skali PANSS (Hermes i wsp. 2011). Szczegółowa analiza danych wykazała również większe nasilenie awolucji i anhedonii, a także całkowitego wyniku w skali BNSS u chorych z większym stężeniem cholesterolu HDL.

Autorzy innego doniesienia (Alonso i wsp. 2022) stwierdzili natomiast zależność między nasileniem objawów schizofrenii a poszczególnymi objawami MeS. Całkowity wynik w skali PANSS przyczyniał się do wyższego poziomu glukozy na czczo i większego obwodu talii, biorąc pod uwagę parametry po rocznej obserwacji. Z kolei w innym modelu zauważono wpływ całkowitego wyniku w skali PANSS na mniejsze stężenie cholesterolu HDL, wyższy poziom glukozy, wyższe ciśnienie skurczowe i większy obwód talii.

Aktywność fizyczna a zespół metaboliczny

W opisywanym badaniu autorzy nie potwierdzili hipotezy, by występowanie MeS u osób ze schizofrenią miało związek z mniejszą aktywnością fizyczną, ocenianą w ostatnich dniach przed wypisem ze szpitala. W literaturze można znaleźć kilka prac prezentujących przeciwne wnioski. Sun i Jang (2020) udowodnili, że większa aktywność fizyczna oceniana za pomocą narzędzi ewaluacji trybu życia Kanga wiąże się z niższym ryzykiem rozwoju MeS. W innej pracy wykazano związek występowania objawów MeS z gorszą wydolnością fizyczną u osób ze schizofrenią (Vancampfort i wsp. 2011). Autorzy niniejszej pracy nie wykazali zależności między codzienną aktywnością a występowaniem objawów metabolicznych, jednak należy podkreślić, że w badaniu oceniano jedynie aktywność w trakcie hospitalizacji.

Aktywność fizyczna a objawy negatywne

W badaniu nie potwierdzono zależności między całkowitymi wynikami w skalach PANSS, BNSS i SNS a parametrami aktywności fizycznej. Potwierdzono natomiast związek nasilenia bierności/apatii, wycofania społecznego (N4) oraz braku spontaniczności i płynności w rozmowie (N6) w skali PANSS z dominującą aktywnością siedzącą. Jednocześnie wykazano odwrotną zależność między tymi wynikami a mniejszymi

wartościami aktywności umiarkowanej (żaden z badanych nie wykazał aktywności intensywnej lub bardzo intensywnej).

Autorzy wcześniejszych badań z użyciem aktygrafu wykazali, że wyższa punktacja w skali xPANSS wiązała się z mniejszą aktywnością fizyczną, szczególnie dotyczyło to nasilenia objawów negatywnych (Wichniak i wsp. 2011). Vancampfort i wsp. (2015) wykazali, że objawy negatywne wiążą się ze zmniejszoną autonomiczną motywacją (*autonomous motivation*) do podejmowania aktywności fizycznej. Zbieżne wyniki uzyskali Rashid i wsp. (2019).

Jedną z przyczyn różnic w wynikach badań jest przypuszczalnie znacząco odmienna metodologia, którą posłużyli się autorzy poszczególnych prac. Różnice te dotyczyły charakterystyki badanej grupy (chorzy z pierwszym epizodem, chorzy przewlekłe), doboru metod badawczych (skala PANSS, BNSS, SANS) oraz sposobów pomiaru aktywności (aktygrafia, metody kwestionariuszowe).

Obecnie dominuje pogląd, że neurobiologiczne podłoże objawów negatywnych stanowi hipofunkcja neuronów dopaminergicznych w korze mózgowej oraz strukturach mezolimbicznych (Correll i Schooler 2020). Nie można wykluczyć, że również w patogenezie MeS uczestniczą zaburzenia przekąźnictwa dopaminergicznego. Mniejsza liczba receptorów D1, D3 i D4 w szlaku mezkortykalanym związanym z korą przedczołową może się łączyć z niedostateczną aktywnością układu dopaminergicznego, prowadząc do wystąpienia objawów negatywnych. Dodatkowo zmniejszone przekąźnictwo glutaminianergiczne i serotoninericzne może stanowić element tego procesu (Galderisi i wsp. 2015). Nie bez znaczenia jest także nieprawidłowe działanie układu nagrody u chorych na schizofrenię. Anhedonia, będąca wynikiem upośledzonego przekąźnictwa dopaminergicznego, może z jednej strony zaburzać satysfakcję płynącą z aktywności fizycznej, a z drugiej – wpływać na przyjemność związaną ze spożywaniem posiłków.

Podłoże biologiczne MeS jest złożone. Interesujący w tym kontekście jest fakt, że zaburzenia przekąźnictwa dopaminy w układzie nerwowym wpływają na regulację wydzielania i ekspresji insuliny, co przyczynia się do powstawania MeS. U zdrowych ochotników obserwuje się zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, glikowanej hemoglobiny oraz insulinooporność w wyniku zmniejszonego przekąźnictwa dopaminergicznego (Nash 2017). Z kolei chorzy z pierwszym epizodem schizofrenii wykazują cechy nietolerancji glukozy (Yang i wsp. 2020). Doniesienia oparte

na modelach zwierzęcych dostarczają dowodów na to, że hamowanie przekąźnictwa dopaminergicznego wiąże się ze zwiększoną tendencją do poszukiwania i spożywania pokarmu, co powoduje wzrost masy ciała, a w konsekwencji otyłość. Zwiększenie stężenia insuliny w ośrodkowym układzie nerwowym skutkuje wzrostem ilości transportera dopaminy w błonie presynaptycznej, przez co wychwyty zwrotny dopaminy rośnie, a jej stężenie w szczelinie synaptycznej maleje (Nash 2017). W genezie MeS u chorych na schizofrenię istotne jest zarówno działanie leków przeciwpsychotycznych, powodujące wzrost BMI i nieprawidłowości w profilu lipidowym, jak i objawy negatywne przyczyniające się do unikania aktywności fizycznej i prowadzące do siedzącego trybu życia (Sicras-Mainar i wsp. 2015). Co więcej, odnotowano, że nasilenie objawów negatywnych i pozytywnych wiąże się z insulinoopornością (Chen i wsp. 2013). W jednym z badań Lin i wsp. (2021) dowiedli, że wzrost BMI wiązał się z nasileniem objawów pozytywnych schizofrenii, natomiast nie stwierdzono takiego związku w odniesieniu do objawów negatywnych. Należy podkreślić, że badanie dotyczyło chorych z pierwszym epizodem schizofrenii nieleczonych dotąd lekami przeciwpsychotycznymi. Według autorów objawy pozytywne w początkowym stadium choroby, będące wyrazem hiperaktywności dopaminergicznej (związanej zwłaszcza z receptorami D2), nie tylko wiążą się z większym przyrostem masy ciała, lecz także są predyktorem lepszych wyników leczenia w przyszłości (Lin i wsp. 2021).

Ważnym czynnikiem modulującym funkcję neuronów dopaminergicznych w obszarze mezolimbicznym jest również leptyna – hormon sytości odgrywający rolę w powstawaniu otyłości i insulinooporności (Nurjono i wsp. 2014; Faggioni i wsp. 2001; Otero i wsp. 2005; Panariello i wsp. 2012). Dodatkowo leptyna zmienia aktywność tych neuronów w polu brzusznej nakrywki śródmózgowia, który to obszar jest istotny dla rozwoju objawów schizofrenii (Nurjono i wsp. 2014; DiLeone 2009). Dostępne są doniesienia o wpływie leków przeciwpsychotycznych na wzrost poziomu leptyny, a wyniki niektórych badań przemawiają za korelacją między wyższym poziomem leptyny a mniej nasilonymi objawami psychotycznymi. Biorąc jednak pod uwagę hipotezę, że w związku ze swoim działaniem w układzie dopaminergicznym leptyna może się przyczyniać do powstawania objawów psychotycznych, znaczenie kliniczne tych mechanizmów w schizofrenii nie jest jasne (Nurjono i wsp. 2014).

Wnioski

Podsumowując – uzyskane wyniki wskazują, że u chorych na schizofrenię po uzyskaniu remisji nasilenie objawów negatywnych wiąże się z niekorzystnymi następstwami metabolicznymi. Korelacja pomiędzy nasileniem objawów negatywnych a mierzoną obiektywnie aktywnością stanowi zewnętrzną walidację konstruktów objawów negatywnych. Teoretycznie oddziaływanie objawów negatywnych na ryzyko rozwoju MeS mogłoby się wiązać z małą aktywnością ruchową, jednak w badanej grupie nie zaobserwowano zależności między parametrami aktygraficznymi a objawami metabolicznymi.

Oświadczenie

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Alonso Y, Miralles C, Algora MJ i wsp. Risk factors for metabolic syndrome in individuals with recent-onset psychosis at disease onset and after 1-year follow-up. *Sci Rep* 2022; 12: 11386.
- Chen S, Broqueres-You D, Yang G i wsp. Relationship between insulin resistance, dyslipidaemia and positive symptom in Chinese antipsychotic-naïve first-episode patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2013; 210: 825-829.
- Chen SF, Hu TM, Lan TH i wsp. Severity of psychosis syndrome and change of metabolic abnormality in chronic schizophrenia patients: Severe negative syndrome may be related to a distinct lipid pathophysiology. *Eur Psychiatry* 2014; 29: 167-171.
- Correll CU, Schooler NR. Negative symptoms in schizophrenia: A review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020; 16: 519-534.
- DiLeone RJ. The influence of leptin on the dopamine system and implications for ingestive behavior. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: S25-29.
- Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J* 2001; 15: 2565-2571.
- Galderisi S, Merlotti E, Mucci A. Neurobiological background of negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 265: 543-558.
- Gjerde PB, Dieset I, Simonsen CE 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* 2018; 197: 253-260.
- Gjerde PB, Simonsen CE, Lagerberg TV i wsp. Sex-specific effect of serum lipids and body mass index on psychotic symptoms, a cross-sectional study of first-episode psychosis patients. *Front Psychiatry* 2021; 12: 723158.
- Gurpegui M, Martínez-Ortega JM, Gutiérrez-Rojas L i wsp. Overweight and obesity in patients with bipolar disorder or schizophrenia compared with a non-psychiatric sample. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 37: 169-175.
- Hermes E, Nasrallah H, Davis V i wsp. The association between weight change and symptom reduction in the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res* 2011; 128: 166.
- Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ i wsp. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2017; 4: 295-301.
- Lin SH, Tseng HH, Tsai HC i wsp. Positive symptoms in antipsychotic-naïve schizophrenia are associated with increased body mass index after treatment. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2021; 19: 155-159.
- Mezquida G, Savulich G, Garcia-Rizo C i wsp. Inverse association between negative symptoms and body mass index in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2018; 192: 69-74.
- Mitchell AJ, Vancampfort D, de Herdt A i wsp. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull* 2013; 39: 295-305.
- Nash AI. Crosstalk between insulin and dopamine signaling: A basis for the metabolic effects of antipsychotic drugs. *J Chem Neuroanat* 2017; 83-84: 59-68.
- Nurjono M, Neelamekam S, Lee J. Serum leptin and its relationship with psychopathology in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 50: 149-154.
- Ösby U, Correia N, Brandt L i wsp. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm County, Sweden. *Schizophr Res* 2000; 45: 21-28.
- Otero M, Lago R, Lago F i wsp. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Lett* 2005; 579: 295-301.
- Panariello F, Polsinelli G, Borlido C i wsp. The role of leptin in antipsychotic-induced weight gain: genetic and non-genetic factors. *J Obes* 2012; 2012: 572848.
- Rashid NAA, Nurjono M, Lee J. Clinical determinants of physical activity and sedentary behaviour in individuals with schizophrenia. *Asian J Psychiatr* 2019; 46: 62-67.
- Samochowiec J, Szulc A, Bienkowski P i wsp. Polish Psychiatric Association consensus statement on non-pharmacological methods in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Psychiatr Pol* 2021; 55: 719-742.
- Schmitt A, Maurus I, Rossner MJ i wsp. Effects of aerobic exercise on metabolic syndrome, cardiorespiratory fitness, and symptoms in schizophrenia include decreased mortality. *Front Psychiatry* 2018; 9: 690.
- Sicras-Mainar A, Maurino J, Ruiz-Beato E i wsp. Prevalence of metabolic syndrome according to the presence of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 51-57.
- Storch Jakobsen A, Speyer H, Nørgaard H i wsp. Associations between clinical and psychosocial factors and metabolic and cardiovascular risk factors in overweight patients with schizophrenia spectrum disorders – Baseline and two-years findings from the CHANGE trial. *Schizophr Res* 2018; 199: 96-102.
- Strauss GP, Bartolomeo LA, Harvey PD. Avolition as the core negative symptom in schizophrenia: relevance to pharmacological treatment development. *NPJ Schizophr* 2021; 7: 16.
- Strauss GP, Waltz JA, Gold JM. A review of reward processing and motivational impairment in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2014; 40 (suppl 2): s107-116.
- Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M i wsp. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *Eur Psychiatry* 2018; 54: 124-144.

29. Sun MJ, Jang MH. Risk factors of metabolic syndrome in community-dwelling people with schizophrenia. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 6700.
30. Vancampfort D, de Hert M, Stubbs B i wsp. Negative symptoms are associated with lower autonomous motivation towards physical activity in people with schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2015; 56: 128-132.
31. Vancampfort D, Sweers K, Probst M i wsp. Association of the metabolic syndrome with physical activity performance in patients with schizophrenia. *Diabetes Metab* 2011; 37: 318-323.
32. Wang J, Zhang Y, Liu Z i wsp. Schizophrenia patients with a metabolically abnormal obese phenotype have milder negative symptoms. *BMC Psychiatry* 2020; 20: 410.
33. Wichniak A, Dudek D, Heitzman J i wsp. Metabolic risk reduction in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: recommendations of the Polish Psychiatric Association. *Psychiatr Pol* 2019; 53: 1191-1218.
34. Wichniak A, Skowerska A, Chojnacka-Wójtowicz J i wsp. Actigraphic monitoring of activity and rest in schizophrenic patients treated with olanzapine or risperidone. *J Psychiatr Res* 2011; 45: 1381-1386.
35. Wójciak P, Domowicz K, Rybakowski JK. Metabolic indices in schizophrenia: Association of negative symptoms with higher HDL cholesterol in female patients. *World J Biol Psychiatry* 2020; 22: 552-556.
36. Yang W, Zheng L, Zheng B i wsp. A meta-analysis of abnormal glucose metabolism in first-episode drug-naive schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2020; 32: 46-54.