

Przegląd wyników badań na temat zależności pomiędzy objawami negatywnymi, aktywnością fizyczną i zespołem metabolicznym u chorych na schizofrenię

Correlations between negative symptoms, physical activity and metabolic syndrome in patients with schizophrenia – a literature review

Veronica Casadei, Jan Jaracz, Paweł Wójciak, Filip Rybakowski

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

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2022; 17, 3–4: 125–131

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

U chorych na schizofrenię częściej niż w populacji ogólnej występuje zespół metaboliczny, który jest przyczyną zwiększonej chorobowości i śmiertelności. W pracy dokonano przeglądu literatury poświęconej czynnikom związanym z jego występowaniem. Wiele uwagi poświęcono zależnościom między nasileniem objawów negatywnych schizofrenii, aktywnością chorego oraz obecnością składowych zespołu metabolicznego. W artykule przedstawiono doniesienia naukowe dotyczące badanych dotychczas zależności pomiędzy niektórymi zmiennymi klinicznymi a występowaniem zespołu metabolicznego oraz jego poszczególnymi kryteriami (wg *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*). Omówiono zależności między stosowaniem leków przeciwpsychotycznych a występowaniem zaburzeń metabolicznych, a także rozwój zespołu metabolicznego u chorych na schizofrenię nieleczonych farmakologicznie. Dostępne badania na temat wspomnianych uwarunkowań miały charakter przekrojowy i wykorzystywały subiektywne metody oceny aktywności fizycznej, jako narzędziami posługiwano się głównie skalami i kwestionariuszami, co utrudnia jednoznaczną interpretację wyników. Wnioski z przeprowadzonych badań bywają niekiedy ze sobą sprzeczne i nie pozwalają na opracowanie spójnych zaleceń dotyczących klinicznego postępowania u chorych na schizofrenię z objawami zespołu metabolicznego. Dla pełnego zrozumienia obserwowanych powiązań konieczne są wielośrodkowe badania z wykorzystaniem obiektywnych metod oceny aktywności fizycznej, takich jak accelerometria. Może się to przyczynić do zmniejszenia śmiertelności w grupie osób ze schizofrenią poprzez określenie zasad właściwej profilaktyki i monitorowania zespołu metabolicznego oraz ograniczenie jego konsekwencji dzięki wcześniejszemu podjęciu leczenia.

Słowa kluczowe: schizofrenia, aktywność fizyczna, objawy negatywne, zespół metaboliczny.

Abstract

In schizophrenia patients, metabolic syndrome occurs more often than in the general population, causing increased morbidity and mortality. In this paper, we review data concerning potential causes of metabolic syndrome. The purpose of this study is to highlight various arguments in the discussion about metabolic syndrome in patients with schizophrenia. The importance of the negative symptoms and physical activity as factors which have a significant impact on development of metabolic syndrome components is especially underlined. The scientific reports referring to already studied correlations between metabolic syndrome, its particular criteria (according to the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) and its probable causes are presented. The potential role of antipsychotic medications and the pathogenesis of metabolic abnormalities in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia patients are also discussed. Those issues are frequently mentioned in the debate about the explored phenomena. In previous studies, cross-sectional methodology has been applied and the authors used subjective tools, such as scales and questionnaires, to assess physical activity, which may raise doubts as to the value of such measurements. Results which have been published so far are contradictory and are not sufficient to create consistent guidelines of clinical management of metabolic syndrome in patients with schizophrenia. For better understanding of potential relationships, further multicenter research using objective methods of evaluating physical activity, such as accelerometry, is required. That might contribute to implementing therapeutic programs to decrease mortality among schizophrenia patients.

Key words: schizophrenia, physical activity, negative symptoms, metabolic syndrome.

Wstęp

Badania kliniczne wykazały, że 40% pacjentów ze schizofrenią spełnia kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego (*metabolic syndrome* – MeS) (de Hert i wsp. 2006). Wystąpienie MeS ma istotny wpływ na stan zdrowia osób ze schizofrenią – prowadzi do zwiększonej zachorowalności na choroby sercowo-naczyniowe oraz cukrzycę, a w rezultacie do zwiększonej śmiertelności (Ösby i wsp. 2000; Hjorthøj i wsp. 2017).

Mechanizmy tłumaczące to zjawisko są przedmiotem debaty, postuluje się udział wielu czynników. Najczęściej wymienia się działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych oraz niewłaściwy tryb życia (palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, zła higiena snu, brak wysiłku fizycznego i nieprawidłowe odżywianie). Zachowania takie mogą wynikać z nasilonych objawów negatywnych oraz deficytów poznawczych. Rolę w patogenezie MeS mogą odgrywać również czynniki biologiczne, do których zalicza się zaburzenia regulacji immunologicznej, metabolicznej i endokrynej (dysfunkcja osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, nadmiar cytokin prozapalnych i niektórych hormonów, np. leptyny). Zakłada się także możliwość plejotropizmu niektórych genów, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zarówno schizofrenii, jak i MeS (Penninx i Lange 2018).

Niektóre z tych czynników nie poddają się zmianie (np. uwarunkowania genetyczne), inne są potencjalnie modyfikowalne (aktywność fizyczna, objawy negatywne, funkcje poznawcze). Wyjaśnienie wspomnianych zależności może mieć praktyczne znaczenie w formułowaniu programów terapeutycznych dla chorych na schizofrenię. Wciąż nie ma wystarczających dowodów na to, jaka jest waga poszczególnych zmiennych dla wystąpienia zespołu metabolicznego w grupie pacjentów ze schizofrenią. Należy w szczególności rozważyć: aktywność fizyczną, nasilenie objawów negatywnych oraz przyjmowanie leków przeciwpsychotycznych, takich jak olanzapina czy kłozapina (Mitchell i wsp. 2013; Sicras-Mainar i wsp. 2014; Aguilar i wsp. 2012; Khalil 2013).

Kryteria zespołu metabolicznego

Według *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) do kryteriów diagnostycznych MeS zalicza się obecność trzech lub więcej kryteriów spośród następujących: obwód talii powyżej 101,6 cm (mężczyźni) lub 88,9 cm (kobiety), ciśnienie tętnicze powyżej 130/85 mm Hg, stężenie trój-

glicerydów w surowicy powyżej 150 mg/dl, stężenie cholesterolu HDL (*high-density lipoprotein*) w surowicy poniżej 40 mg/dl (mężczyźni) lub 50 mg/dl (kobiety) oraz stężenie glukozy na czczo w surowicy powyżej 100 mg/dl.

Objawy negatywne a zespół metaboliczny

Dowody kliniczne wskazują na związek występowania MeS z nasileniem objawów negatywnych schizofrenii. Sicras-Mainar i wsp. (2014) udowodnili, że częstość MeS była istotnie większa u chorych z objawami negatywnymi. Zależność tę autorzy wyjaśniają faktem, że chorzy z nasilonymi objawami negatywnymi często preferują siedzący tryb życia, przez co ich aktywność fizyczna jest ograniczona. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, dyslipidemii i otyłości jest zgodnie z wynikami tego badania wyższa w grupie pacjentów z negatywnymi objawami schizofrenii. Jednym z najważniejszych ograniczeń tego badania jest jego retrospektywny charakter, który mógł mieć istotny wpływ na jakość danych.

Wskaźnik masy ciała

W jednym z badań wykazano, że mniejsze nasilenie objawów negatywnych u chorych na schizofrenię leczonych olanzapiną lub kłozapiną w okresie poprawy wiązało się z większymi wartościami wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI). Dotyczyło to zwłaszcza kryterium motywacja/przyjemność, anhedonia i aspołeczność w *Krótkiej skali objawów negatywnych*. Przyczyną tego zjawiska było prawdopodobnie niewłaściwe funkcjonowanie układu nagrody. Nie stwierdzono zależności między nasileniem objawów negatywnych ocenianych w *Skali objawów pozytywnych i negatywnych* (PANSS, itemy od N1 do N7 ze *Skali objawów pozytywnych i negatywnych*) a BMI. Autorzy podkreślili ograniczenia badania, którymi były: niespecyficzna ocena zdrowia somatycznego i przyjemności podczas jedzenia, niewielka grupa badawcza, charakter przekrojowy badania, nieanalizowanie niektórych czynników mogących mieć wpływ na BMI (Mezquida i wsp. 2018).

Podobne wyniki przedstawili autorzy badania przeprowadzonego w Chinach, którego celem było porównanie nasilenia objawów negatywnych w dwóch grupach chorych na schizofrenię: otyłych i z prawidłową masą ciała. W grupie pacjentów z otyłością nasilenie objawów negatywnych było mniejsze w porównaniu z chorymi

z prawidłową masą ciała. Sugeruje to, że zaburzenia metabolizmu są ujemnie skorelowane z nasileniem objawów negatywnych. Choć przyczyny tego zjawiska nie są poznane, to autorzy pracy proponują trzy sposoby jego wyjaśnienia. Po pierwsze leki przeciwpsychotyczne poprzez zmniejszenie nasilenia objawów negatywnych nasilają zaburzenia metaboliczne, po drugie objawy negatywne mogą być powiązane ze specyficznymi nieprawidłowościami metabolizmu lipidów, po trzecie powiązania te mają podłoże w funkcjonowaniu układu nagrody, które jest zaburzone u osób z rozpoznaniem schizofrenii w związku z dysfunkcją transmisji dopaminy. W grupie pacjentów z nasilonymi objawami negatywnymi obserwuje się zmniejszoną zdolność dążenia do otrzymania nagrody, w przeciwieństwie do chorych ze schizofrenią i towarzyszącą otyłością, u których mechanizm działania układu nagrody, którą jest m.in. jedzenie, jest zaburzony w mniejszym stopniu (Wang i wsp. 2020; Radua i wsp. 2015; Kirschner i wsp. 2016). W innym badaniu wykazano, że w grupie osób chorych na schizofrenię otyłość wiązała się z niższym wynikiem w skali PANSS (Gurpegi i wsp. 2012).

Chen i wsp. (2014) udowodnili ujemną korelację między całkowitym wynikiem w skali PANSS a BMI. Zespół ten badał również związki pomiędzy podskalami PANSS a zmianami metabolicznymi. Odnotowano ujemną korelację między objawami pozytywnymi oraz negatywnymi a BMI. W drugim modelu, w którym wzięto pod uwagę wpływ płci pacjentów, tylko dwie zależności zostały potwierdzone dla całej grupy badawczej: ujemna między całkowitym wynikiem w skali PANSS a BMI oraz ujemna między objawami negatywnymi a BMI.

Lipidy

Wyniki badań gospodarki lipidowej wskazują, że większe stężenie cholesterolu HDL wiązało się z większym nasileniem objawów negatywnych w PANSS u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii. Nie stwierdzono natomiast zależności pomiędzy stężeniem lipidów w surowicy, BMI i objawami pozytywnymi w PANSS (Gjerde i wsp. 2018). W innej pracy opisano dodatnią zależność między nasileniem objawów negatywnych schizofrenii a stężeniem cholesterolu HDL. Zależności te dotyczyły tylko kobiet chorych na schizofrenię (Wójciak i wsp. 2020). Według innego badania stężenie trójglicerydów w surowicy oraz stężenie cholesterolu całkowitego nie korelowały z wynikiem

w skali PANSS (Hermes i wsp. 2011). Z kolei Chen i wsp. (2014) opisali odwrotną zależność pomiędzy całkowitym wynikiem w skali PANSS i nasileniem zespołu negatywnego a stężeniem trójglicerydów. Większe stężenie cholesterolu HDL wiązało się z większym nasileniem objawów negatywnych. Natomiast w modelu statystycznym uwzględniającym płeć pacjentów potwierdzono tylko dodatnią zależność między objawami negatywnymi a stężeniem cholesterolu HDL.

Podsumowując – objawy negatywne mogą być związane z większym ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego, choć analizy związków dla poszczególnych kryteriów MeS wskazują raczej na protekcyjne działanie objawów negatywnych – korelacja z niskim BMI, małym stężeniem trójglicerydów i dużym stężeniem cholesterolu HDL.

Objawy negatywne i aktywność fizyczna

Intuicja kliniczna podpowiada, że zmniejszona aktywność fizyczna i tendencja do siedzącego trybu życia u chorych na schizofrenię może być efektem nasilonych objawów negatywnych. W badaniach Rashida i wsp. (2019) zastosowano skalę PANSS do oceny objawów negatywnych oraz *Globalny kwestionariusz aktywności fizycznej*. Autorzy wykazali, że nasilenie objawów wytwórczych wiązało się z większym zaangażowaniem w różne formy aktywności fizycznej, natomiast obecność objawów negatywnych powodowała, że chorzy więcej czasu spędzali nieaktywnie. Stwierdzenie niskiej aktywności fizycznej u chorych z objawami negatywnymi powinno zdaniem autorów skłaniać do modyfikacji programów terapeutycznych w celu jej poprawy (Rashid i wsp. 2019; Win i wsp. 2015). Jeden z zespołów badawczych wykonał aktyografię, aby zbadać dzienną aktywność oraz sen zdrowych osób i pacjentów ze schizofrenią leczonych olanzapiną lub risperidonem. Badanie wykazało, że 24-godzinna aktywność była niższa w grupie pacjentów ze schizofrenią i spędzali oni więcej czasu w łóżku (zdrowe osoby $454,4 \pm 48,2$ minuty, chorzy leczeni olanzapiną $595,4 \pm 70,5$ minuty, chorzy leczeni risperidonem $585,2 \pm 62,1$ minuty, $p < 0,001$). Również średnia dzienna 10-godzinna aktywność była w tej grupie niższa. Mniejsza aktywność chorych wiązała się z większym nasileniem objawów negatywnych oraz objawów depresji (Wichniak i wsp. 2011).

Zarówno mniejsza aktywność fizyczna, jak i gorsza sprawność aerobowa zostały odnotowa-

ne u osób z pierwszym epizodem schizofrenii. Objawy negatywne były związane z mniejszą aktywnością fizyczną (Nyboe i wsp. 2016).

Vancampfort i wsp. (2011) badali, do jakiego stopnia obecność MeS ogranicza wydolność i aktywność fizyczną u chorych na schizofrenię. Do oceny wydolności fizycznej zastosowano test 6-minutowego marszu, a aktywność oceniano za pomocą *Kwestionariusza oceny aktywności fizycznej Beacke'a* (*Baecke Physical Activity Questionnaire*). Chorzy z objawami MeS uzyskali gorsze wyniki w teście 6-minutowego marszu, wykazywali także mniejsze zaangażowanie w aktywność sportową oraz zajęcia ruchowe w czasie wolnym. W obu grupach nie odnotowano natomiast istotnych różnic w nasileniu objawów negatywnych. Zwiększone BMI i mniejsza aktywność fizyczna chorych z MeS są hipotetycznymi czynnikami niższej wydolności fizycznej w tej grupie.

Związek objawów negatywnych z funkcjonowaniem odnotowano również wśród pacjentów nieprzyjmujących leków przeciwpsychotycznych. Opisano odwrotną zależność między nasileniem objawów negatywnych a wszystkimi domenami funkcjonowania. Do oceny funkcjonowania użyto *Skali jakości życia Heinrichs-Carpentera* (Fervaha i wsp. 2014). Udowodniono, że objawy negatywne schizofrenii mogą mieć większy wpływ na funkcjonowanie niż objawy pozytywne. Najbardziej znaczący wydaje się związek pomiędzy podskala objawów negatywnych PANSS a podstawowym funkcjonowaniem, a także zmianą w funkcjonowaniu wskutek leczenia. Do oceny funkcjonowania zastosowano wyselekcjonowane kryteria *Skali jakości życia Heinrichs-Carpentera*. Autorzy pominęli niektóre domeny funkcjonowania, aby uniknąć pokrywania się z objawami negatywnymi (Rabinowitz i wsp. 2012).

Wyniki jednego z badań, w którym posłużono się *Międzynarodowym kwestionariuszem aktywności fizycznej*, wskazują na związek całkowitego czasu spędzanego w pozycji siedzącej z BMI, obwodem talii oraz stężeniem glukozy w surowicy u pacjentów ze schizofrenią. Ponadto mniej aktywni chorzy prezentowali więcej objawów negatywnych i deficytów poznawczych, co wiązało się z wyższym ryzykiem rozwinięcia MeS. U osób o niskiej aktywności częściej stwierdzano objawy pozapiramidowe w trakcie stosowania leków przeciwpsychotycznych (Vancampfort i wsp. 2012).

Podobne wyniki uzyskali Sharpe i wsp. (2006) oraz Scheewe i wsp. (2013), którzy udowodnili niski wydatek energetyczny u młodych osób ze schizofrenią. Autorzy podkreślali, że siedzący tryb życia jest niezależnym czynnikiem ryzyka

podwyższonego BMI u tych chorych (Vancampfort i wsp. 2012).

Autorzy jednego z kohortowych, retrospektywnych badań potwierdzili zależność pomiędzy aktywnością fizyczną a MeS jedynie w analizie jednoczynnikowej. W analizie wieloczynnikowej nie wykazano takiego związku. Retrospektywny charakter pracy oraz zastosowanie *Międzynarodowego kwestionariusza aktywności fizycznej* jako jedynego narzędzia do oceny tego parametru, bez jakiegokolwiek obiektywnej kontroli, są prawdopodobnie istotnymi ograniczeniami tego badania. Konstrukcja badania mogła wpłynąć na mniejszą częstość występowania MeS. W trakcie długiego czasu obserwacji wielu pacjentów zmarło i w części przypadków nie ujawniono przyczyny zgonu (Lee i wsp. 2018).

Również Yoca i wsp. (2020) nie stwierdzili istotnej zmiany w zakresie aktywności fizycznej w grupie chorych na schizofrenię z MeS i bez MeS. Podobnie jak w jednym z wcześniej wymienionych badań autorzy oceniali aktywność fizyczną za pomocą metody subiektywnej – *Międzynarodowego kwestionariusza aktywności fizycznej*. Za czynnik mający największy wpływ na częstość występowania MeS uznali oni stopień odżywienia. Ponadto nie stwierdzili korelacji pomiędzy MeS a farmakoterapią, w tym rodzajem leku przeciwpsychotycznego, czasem leczenia oraz stosowaną dawką.

W innym badaniu, którym objęto chorych na schizofrenię i zaburzenia schizoafektywne, potwierdzono zależność między siedzącym trybem życia a nadwagą i otyłością. Podobna korelacja nie wystąpiła z wynikiem w skali PANSS lub w jej podskalach. Siedzący tryb życia został zmierzony metodą akcelerometrii, która polega na ciągłym pomiarze przyspieszenia indukowanego ruchem w trzech płaszczyznach. Jedynie punktacja dotycząca niepokoju i napięcia różniła się znacząco. Brak zależności autorzy tłumaczą ekstremalną tendencją do siedzącego trybu życia uczestników badania, co wywołało tzw. efekt sufity (Janney i wsp. 2013).

Aktywność fizyczna nie tylko ma korzystny wpływ na ogólny stan i funkcje poznawcze chorych na schizofrenię, lecz także może prowadzić do zmniejszenia nasilenia objawów schizofrenii. Częstość występowania MeS wydaje się wzrastać u tych chorych na schizofrenię, u których objawy negatywne są związane z siedzącym trybem życia i brakiem aktywności fizycznej (Łopuszko i wsp. 2019).

Celem pracy Papiol i wsp. (2021) była ocena wpływu aktywności fizycznej na ryzyko wy-

stąpienia schizofrenii. Autorzy nie wykazali takiej zależności. Aktywność fizyczna sama w sobie prawdopodobnie nie może zapobiec pierwszemu epizodowi schizofrenii. Jednoczynnikowa analiza z i bez korekcji BMI sugeruje nawet związek umiarkowanej lub zwiększonej aktywności fizycznej z wyższym ryzykiem schizofrenii. Trzeba mieć jednak na uwadze, że badanie opierało się na subiektywnej ocenie aktywności fizycznej, co może być potencjalnym ograniczeniem. Autorzy sugerują, że ich analizie umyka zależność między aktywnością fizyczną i negatywnymi objawami schizofrenii oraz zaburzeniami funkcji poznawczych, ponieważ to obecność objawów pozytywnych (często związanych ze zwiększoną aktywnością fizyczną) decydowała o przynależności do próby badawczej.

Niedawno Polskie Towarzystwo Psychiatryczne opracowało rekomendacje dotyczące nefarmakologicznych metod leczenia objawów negatywnych u chorych na schizofrenię. Podkreślono, że aktywność fizyczna odgrywa ważną rolę w terapii schizofrenii jako komplementarna część leczenia wraz z farmakoterapią i może istotnie wpływać na zmniejszenie nasilenia objawów negatywnych (Samochowiec i wsp. 2021). Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego dotyczące postępowania mającego na celu redukcję objawów zespołu metabolicznego u pacjentów ze schizofrenią także odnoszą się do problemu aktywności fizycznej. Zaznaczono, że objawy negatywne przyczyniają się do mniejszej motywacji do podjęcia ćwiczeń fizycznych, dlatego warto, by w procesie brał udział przeszkolony personel (Wichniak i wsp. 2019; Tumił i wsp. 2019).

Dyskusja

Objawy negatywne są częstą składową obrazu klinicznego schizofrenii i w wielu przypadkach są istotną przyczyną upośledzenia funkcjonowania chorych. Stanowią one heterogenną grupę objawów. Nie wyklucza się, że każdy objaw może mieć odmienne podłoże biologiczne. Ich występowanie wiąże się z niedostatecznym przekazywaniem dopaminergicznym w szlakach mezo-kortykalnych prowadzących do kory przedczołowej. Zmniejszona aktywność układu dopaminergicznego może być spowodowana zmniejszoną liczbą receptorów D1, D3 i D4. Do występowania objawów negatywnych może się przyczyniać również hipofunkcja układu glutaminianergicznego oraz serotoninerpicznego (Galderisi i wsp. 2015).

Z praktyki klinicznej wynika, że skuteczność farmakoterapii w przypadku objawów negatywnych jest mniejsza w porównaniu z wpływem na objawy pozytywne, takie jak urojenia czy omamy. Zespół metaboliczny występuje u znacznego odsetka chorych na schizofrenię, także tych nieleczonych farmakologicznie. Jego uwarunkowania są złożone, a jedną z przyczyn może być wpływ zaburzeń neuroprzekazywania dopaminergicznego na regulację wydzielania i ekspresji insuliny. Objawy negatywne powodują liczne zmiany w zachowaniu chorego, m.in. obniżenie aktywności i unikanie aktywności ruchowej. Siedzący tryb życia jest jednym z czynników ryzyka MeS. Ważne znaczenie ma tu układ nagrody, którego aktywność u chorych na schizofrenię jest zmniejszona. Efektem obniżenia przekazywania dopaminergicznego jest anhedonia, która może powodować m.in. brak satysfakcji z aktywności fizycznej, ale także brak przyjemności związanej ze spożywaniem pokarmów. Z kolei niektóre leki przeciwpsychotyczne powodują u wielu chorych wzrost BMI i zaburzenia gospodarki lipidowej, ale jednocześnie zmniejszają nasilenie objawów, w tym w niewielkim stopniu także objawów negatywnych, mogąc sprzyjać poprawie aktywności.

Liczne dowody wskazują, że neurony dopaminergiczne mają działanie regulacyjne w procesie wydzielania insuliny oraz modyfikują jej działanie w układzie nerwowym. Insulina z kolei ma wpływ na wychwytywanie zwrotnego dopaminy w synapsach. Jedną z przyczyn objawów negatywnych jest niedobór dopaminy w mezo-kortykalnym szlaku dopaminergicznym związanym z korą przedczołową mózgu. Zmniejszenie przekazywania w układzie dopaminergicznym, także u osób zdrowych, powoduje zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, glikowanej hemoglobiny oraz insulinooporność. Nietolerancja glukozy jest obserwowana również u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii, którzy nie stosują leków przeciwpsychotycznych. Badania na modelach zwierzęcych wskazują, że hamowanie przekazywania dopaminergicznego (DA) powoduje zwiększenie poszukiwania pokarmów, co z kolei może spowodować przyrost masy ciała i otyłość. Zwiększenie stężenia insuliny w mózgu wiąże się ze zwiększeniem ilości transportera dopaminy w błonie presynaptycznej, co prowadzi do zwiększenia wychwytywania zwrotnego i zmniejszenia stężenia dopaminy w szczelinie synaptycznej OUN (Nash 2017).

Zależności te potwierdzają wyniki badań, które wskazują, że nasilenie objawów pozytywnych jest negatywnie skorelowane z insulinoopornością (Chen i wsp. 2013).

W debacie naukowej pojawiają się wątpliwości co do związku objawów negatywnych z powstawaniem MeS i jego znaczenia u chorych na schizofrenię. Wyniki omówionych badań wskazują, że zależności te nie zostały przekonująco wyjaśnione. Sicras-Mainar i wsp. (2014) w pełni potwierdzają tę korelację, jednak niektóre z wymienionych powyżej prac przeczą zależnościom między pojedynczymi komponentami zespołu metabolicznego a objawami negatywnymi. Argumentem przemawiającym za istnieniem takiego związku jest fakt, że siedzący tryb życia i rzadsze podejmowanie aktywności fizycznej wiążą się z nasileniem objawów negatywnych i mogą się przyczyniać do zwiększonej częstości występowania MeS. Objawy negatywne mogą również wpływać na motywację do poszukiwania pomocy w kwestiach zdrowia, a tym samym niekorzystnie oddziaływać na ogólny stan somatyczny chorych (Sicras-Mainar i wsp. 2014). Warto też podkreślić, że zmniejszenie neuroprzekaznictwa dopaminergicznego, jak wcześniej wspomniano, przyczynia się do powstawania objawów negatywnych, a jednocześnie wiąże się z insulinoopornością oraz zaburzeniami lipidowymi, które to czynniki stanowią składowe MeS.

Większość badań koncentrujących się na czynnikach mających wpływ na rozwój MeS wśród chorych na schizofrenię ma znaczące ograniczenia, takie jak retrospektywny lub przekrojowy charakter, stosowanie subiektywnych metod czy też nieliczne grupy badanych. W związku z powyższym celowe wydaje się projektowanie i realizowanie dalszych badań niemających takich ograniczeń. Szczególny nacisk należy położyć na wykorzystanie akcelerometrii jako metody obiektywnej w ocenie aktywności osób ze schizofrenią.

Lepsze poznanie mechanizmów powstawania MeS w grupie pacjentów ze schizofrenią mogłoby się przyczynić do właściwej profilaktyki, monitorowania odpowiednich parametrów, szybszego wykrywania i leczenia, a w konsekwencji do zmniejszenia śmiertelności wśród tych chorych.

Oświadczenie

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Aguilar E, Coronas R, Caixàs A. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia and antipsychotic treatment. *Med Clin (Barc)* 2012; 139: 542-546.
2. 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.
3. 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.
4. de Hert MA, van Winkel R, van Eyck D i wsp. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res* 2006; 83: 87-93.
5. Fervaha G, Foussias G, Agid O i wsp. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2014; 29: 449-455.
6. Galderisi S, Merlotti E, Mucci A. Neurobiological background of negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 265: 543-558.
7. Gjerde PB, Dieset I, Simonsen C 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.
8. 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.
9. 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: 166-170.
10. 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.
11. Janney CA, Ganguli R, Richardson CR i wsp. Sedentary behavior and psychiatric symptoms in overweight and obese adults with schizophrenia and schizoaffective disorders (WAIST Study). *Schizophr Res* 2013; 145: 63-68.
12. Khalil R. The metabolic syndrome and schizophrenia: A comorbidity or an association? *J Pharmacol Pharmacother* 2013; 4: 174-175.
13. Kirschner M, Hager OM, Bischof M i wsp. Deficits in context-dependent adaptive coding of reward in schizophrenia. *NPJ Schizophr* 2016; 2: 16020.
14. Lee AMH, Ng CG, Koh OH i wsp. Metabolic syndrome in first episode schizophrenia, based on the National Mental Health Registry of Schizophrenia (NMHR) in a General Hospital in Malaysia: a 10-year retrospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15: 933.
15. Łopuszko A, Lebiecka Z, Rudkowski K i wsp. Wysiłek fizyczny jako terapia wspomagająca w leczeniu schizofrenii. *Psychiatria* 2019; 16: 33-43.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Nyboe L, Moeller MK, Vestergaard CH i wsp. Physical activity and anomalous bodily experiences in patients with first-episode schizophrenia. *Nord J Psychiatry* 2016; 70: 514-520.

20. 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.
21. Papiol S, Schmitt A, Maurus I i wsp. Association between physical activity and schizophrenia: results of a 2-sample mendelian randomization analysis. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 441-444.
22. Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci* 2018; 20: 63-73.
23. Rabinowitz J, Levine SZ, Garibaldi G i wsp. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: Analysis of CATIE data. *Schizophr Res* 2012; 137: 147-150.
24. Radua J, Schmidt A, Borgwardt S i wsp. Ventral striatal activation during reward processing in psychosis: a neurofunctional meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 1243-1251.
25. 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.
26. Samochowiec J, Szulc A, Bieńkowski 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.
27. Scheewe TW, van Haren NEM, Sarkisyan G i wsp. Exercise therapy, cardiorespiratory fitness and their effect on brain volumes: A randomised controlled trial in patients with schizophrenia and healthy controls. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 675-685.
28. Sharpe JK, Stedman TJ, Byrne NM i wsp. Energy expenditure and physical activity in clozapine use: Implications for weight management. *Aust N Z J Psychiatry* 2006; 40: 810-814.
29. 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* 2014; 11: 51-57.
30. Tumiel EK, Lew-Starowicz M, Wichniak A i wsp. Non-pharmacological interventions for the treatment of cardiometabolic risk factors in people with schizophrenia – a systematic review. *Front Psychiatry* 2019; 10: 566.
31. Vancampfort D, Probst M, Knapen J i wsp. Associations between sedentary behaviour and metabolic parameters in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2012; 200: 73-78.
32. 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.
33. Wang J, Zhang Yulong, Liu Z i wsp. Schizophrenia patients with a metabolically abnormal obese phenotype have milder negative symptoms. *BMC Psychiatry* 2020; 20: 410.
34. 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.
35. 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.
36. Win AM, Yen LW, Tan KH i wsp. Patterns of physical activity and sedentary behavior in a representative sample of a multi-ethnic South-East Asian population: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2015; 15: 318.
37. 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.
38. Yoca G, Anil Yağcıoğlu AE, Eni N i wsp. A follow-up study of metabolic syndrome in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2020; 270: 611-618.