



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Το ζήτημα της αντίστασης στην ινσουλίνη στους ασθενείς
με σχιζοφρένεια**

Τζάνου Σοφία

Διαιτολόγος-Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μπονώτης Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Μπαργιώτα Αλεξάνδρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας,
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Ποταμιάνος Σπυρίδων, Ομότιμος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2024



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE



DIPLOMA THESIS

The Issue of insulin resistance in patients with schizophrenia

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	ΣΕΛΙΔΕΣ
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	1
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	2
ABSTRACT	3
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ I	6
1.ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	6
1.1 Εισαγωγή-Ορισμός Αντίσταση στην Ινσουλίνη	6
1.2 Αιτιολογία	7
1.3 Επιδημιολογία	8
1.4 Η Παθοφυσιολογία	9
1.5 Αντίσταση στην Ινσουλίνη στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2)	10
1.6 Παχυσαρκία και αντίσταση στην Ινσουλίνη	10
1.7 Μέθοδοι Προσδιορισμού της αντίστασης στην Ινσουλίνη	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ II	14
2.ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ	14
2.1 Εισαγωγή -Ορισμός	14
2.2 Αρνητικά και Θετικά συμπτώματα στη σχιζοφρένεια	15
2.3 Επιδημιολογικά στοιχεία της σχιζοφρένειας	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ III	18
3.ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΜΕ ΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ	18
3.1 Απόκριση στην αντιψυχωτική θεραπεία	18
3.2 Αντίσταση στην ινσουλίνη -Διαβήτης και σχιζοφρένεια	19
3.3 Αντίσταση στην ινσουλίνη -Προδιαβήτης και Διαβήτης ως συννοσηρότητες στην σχιζοφρένεια	20
3.4 Εγκεφαλική αντίσταση στην ινσουλίνη στη σχιζοφρένεια	21
3.5 Κοινές γενετικές βάσεις της αντίστασης στην ινσουλίνη-διαβήτης και σχιζοφρένεια	22
3.5.1 Μεντελική τυχαιοποίηση	22

3.5.2 Αιτιολογική συσχέτιση αντίστασης στην ινσουλίνη με αυξημένο κίνδυνο σχιζοφρένειας-Μηχανιστικές μελέτες	24
3.5.3 Κοινή γενετική βάση αντίστασης στην ινσουλίνη και σχιζοφρένειας	26
3.6 Εμφάνιση της αντίστασης στην ινσουλίνη στη σχιζοφρένεια με ή χωρίς αντιψυχωσικά φάρμακα	28
3.6.1 Αντιψυχωσικά και αντίσταση στην ινσουλίνη στη σχιζοφρένεια	29
3.6.2. Αντίσταση στην ινσουλίνη χωρίς αντιψυχωσικά στη σχιζοφρένεια	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV	32
4. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ	32
4.1 Μεταβολικό σύνδρομο σε ασθενείς με σχιζοφρένεια: Εισαγωγή-Ορισμός	32
4.2 Μεταβολικές παράμετροι της σχιζοφρένειας	33
4.3 Σχιζοφρένεια και κίνδυνος μεταβολικού συνδρόμου	36
4.3.1 Αιτιολογικοί παράγοντες κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο σε ασθενείς με σχιζοφρένεια-Υψηλός επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια	36
4.3.2 Επιδράσεις του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια	39
4.3.4 Περιβάλλον ή ασθένεια	40
4.4 Μη φαρμακολογικοί και σχετιζόμενοι με την ασθένεια παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικών διαταραχών σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.	41
4.5 Τα αντιψυχωσικά ως παράγοντας κινδύνου για το μεταβολικό σύνδρομο	43
4.6 Μεταβολικές επιπλοκές της σχιζοφρένειας και των αντιψυχωσικών φαρμάκων	44
4.7 Αντιψυχωσικά και μεταβολικό σύνδρομο	45
4.8 Αντιψυχωσικά και αύξηση βάρους	46
4.9 Αντιψυχωσικά και Σακχαρώδης Διαβήτης	47
4.10 Αντιψυχωσικά και δυσλιπιδαιμία	49
4.11 Μεταβολικό σύνδρομο-συζήτηση	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ V	51

5. ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΣΧΙΖΟΠΦΡΕΝΕΙΑ	51
5.1 Ορισμός της παχυσαρκίας-Η φυσιολογία της παχυσαρκίας	51
5.2 Παράγοντες κινδύνου παχυσαρκίας στη σχιζοφρένεια	52
5.3 Γενετικοί και άλλοι παράγοντες κινδύνου για την παχυσαρκία στη σχιζοφρένεια	55
5.3.1 Αύξηση βάρους και πρώτης γενιάς αντιψυχωσικά φάρμακα	56
5.3.2 Αύξηση βάρους και δεύτερης γενιάς αντιψυχωσικά φάρμακα	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ VI	59
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	59
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	61

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή μου κ. Μπονώτη Κωνσταντίνο για την πολύτιμη βοήθειά του σε όλη τη μελέτη, για τις κατευθύνσεις που μου έδωσε και την υποστήριξή του καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Ευχαριστώ επίσης του εξαιρετους καθηγητές μου για τη συμβολή τους στην απόκτηση σπουδαίων γνώσεων και εμπειριών, οι οποίες θα με καθοδηγούν εφεξής στην επαγγελματική μου πορεία και όχι μόνο.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την αμέριστη συμπαράστασή τους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σχιζοφρένεια είναι μια σύνθετη ψυχωτική διαταραχή με συνυπάρχουσες καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της αντίστασης στην ινσουλίνη και του διαβήτη τύπου 2 και εν γένει του μεταβολικού συνδρόμου. Ο διαβήτης τύπου 2 και η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι πιο διαδεδομένα σε ασθενείς με σχιζοφρένεια που λαμβάνουν αντιψυχωσικά καθώς και σε ασθενείς που δεν έχουν παρουσιάσει το πρώτο τους ψυχωτικό επεισόδιο σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό.

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένα σύμπλεγμα παραγόντων κινδύνου που περιλαμβάνει παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, δυσανεξία στη γλυκόζη, αντίσταση στην ινσουλίνη και υπέρταση και είναι εξαιρετικά προγνωστικό για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακά νοσήματα. Το προσδόκιμο ζωής των ατόμων με σχιζοφρένεια μειώνεται κατά 20 % με το 60% της αυξημένης θνησιμότητας να οφείλεται σε ασθένειες.

Η ίδια η σχιζοφρένεια μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για το μεταβολικό σύνδρομο και υπάρχει επίσης αυξανόμενη ανησυχία ότι τα αντιψυχωσικά φάρμακα, ιδιαίτερα τα αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς, έχουν μεταβολικές συνέπειες που συμβάλλουν στον κίνδυνο.

Διάφορες διαγνωστικές κατευθυντήριες γραμμές , στοιχεία σχετικά με την επιδημιολογία, την παθοφυσιολογία, του παράγοντες κινδύνου αποτελούν αντικείμενο αυτής της διπλωματικής εργασίας.

Λέξεις Κλειδιά: αντίσταση στην ινσουλίνη, σχιζοφρένεια, μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία, αντιψυχωσικά φάρμακα

ABSTRACT

Schizophrenia is a complex psychotic disorder with co-occurring conditions, including insulin resistance and type 2 diabetes and the metabolic syndrome in general. Type 2 diabetes and its precursors i.e. insulin resistance are more prevalent in patients with schizophrenia receiving antipsychotics as well as in patients naïve to their first episode of psychosis compared to the general population.

Metabolic syndrome is a cluster of risk factors that includes obesity, dyslipidemia, glucose intolerance, insulin resistance, and hypertension and is highly predictive of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. Life expectancy of people with schizophrenia is reduced by 20% with 60% of excess mortality due to physical illness.

Schizophrenia itself may be a risk factor for metabolic syndrome, and there is also growing concern that antipsychotic drugs, particularly second-generation antipsychotics, have metabolic consequences that contribute to the risk.

Various diagnostic guidelines, data on epidemiology, pathophysiology, risk factors are the subject of this thesis.

Key words: insulin resistance, schizophrenia, metabolic syndrome, obesity, antipsychotics

Εισαγωγή

Η σχιζοφρένεια είναι μια εξουθενωτική νευροψυχιατρική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από έναν συνδυασμό σημείων και συμπτωμάτων που συνεπάγεται αλλά δεν περιορίζεται σε ψευδαισθήσεις, αυταπάτες, αποδιοργανωμένη ομιλία, αποδιοργανωμένες συμπεριφορές και αρνητικά άλλα συμπτώματα. Οι βασικοί πυλώνες της θεραπείας της σχιζοφρένειας παραμένουν τα αντιψυχωσικά φάρμακα. Αν και ο επιπολασμός της σχιζοφρένειας σε όλη τη ζωή είναι 1%, η διάγνωση της σχιζοφρένειας έχει τεράστιες αρνητικές συνέπειες συμπεριλαμβανομένης της ανεργίας, της κοινωνικής απομόνωσης, του στιγματισμού και της πρόωρης θνησιμότητας. Η σχιζοφρένεια έχει συζητηθεί ως μια διαταραχή των αλληλεπιδράσεων γονιδίου-περιβάλλοντος που περιλαμβάνει πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων γενετικών, περιβαλλοντικών, ψυχοκοινωνικών και ψυχολογικών παραγόντων αλλά και νευρολογικές διαταραχές.

Η επίτευξη πλήρους ύφεσης των συμπτωμάτων είναι μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στα άτομα με σχιζοφρένεια. Αν και έχουν δείξει υψηλό βαθμό σταθερότητας στην κατάσταση της νόσου και τα συμπτώματά τους τείνουν να είναι σταθερά με την πάροδο του χρόνου, ωστόσο αυτή η βελτίωση αντισταθμίστηκε από έναν αυξανόμενο αριθμό θανάτων από χρόνιες σωματικές ασθένειες που θα μπορούσαν να προληφθούν. Η εισαγωγή αντιψυχωσικών φαρμάκων βελτίωσε τα συμπτώματα. Ωστόσο τα οφέλη των φαρμάκων αυτών συγκαλύπτονται από τις δυσάρεστες παρενέργειές τους και ιδιαίτερα την αύξηση βάρους και τις μεταβολικές διαταραχές. Τα αντιψυχωσικά γενικά πιστεύεται ότι συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο σωματικών ασθενειών συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, της δυσλιπιδαιμίας, του σακχαρώδη διαβήτη και των καρδιαγγειακών παθήσεων.

Έτσι η ευαισθησία στο μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί επείγουσα ανησυχία σε άτομα με σχιζοφρένεια. Το μεταβολικό σύνδρομο υποδηλώνει μια ομαδοποίηση παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και δρα ως προγνωστικός παράγοντας του θανάτου από καρδιαγγειακά νοσήματα. Η καρδιαγγειακή νόσος ευθύνεται για την πιο διαδεδομένη αιτία πρόωρης θνησιμότητας μεταξύ των ατόμων όλων των ηλικιών με σχιζοφρένεια. Τα άτομα με σχιζοφρένεια διατρέχουν 4,4 φορές τον κίνδυνο κεντρικής παχυσαρκίας, 2,7 τον κίνδυνο υπερτριγλυκεριδαιμίας, 1,4 φορές τον κίνδυνο υπέρτασης και 1,99 τον κίνδυνο διαβήτη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Ο υψηλός

επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου μεταξύ των ατόμων με σχιζοφρένεια αποδίδεται σε χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τη νόσο και τις επιλογές του τρόπου ζωής. Η αρνητική ψυχική υγεία επηρεάζει τις γνώσεις τους για τη σωματική υγεία και οδηγεί σε καθιστική ζωή, έλλειψη σωματικής άσκησης, ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες, επιλογές γρήγορου φαγητού με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και την κακή διατροφή. Τα παραπάνω είναι αποτελέσματα της ελάχιστης κοινωνικής υποστήριξης, του χαμηλού εισοδήματος, του περιορισμού στην πρόσβαση στη γενική ιατρική περίθαλψη και της αυξημένη χρήσης τσιγάρου ως μέθοδο θεραπείας.

Επιπλέον, εκτός από τους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο, η συσχέτιση της αντιψυχωσικής θεραπείας με το μεταβολικό σύνδρομο έχει επισημανθεί στον πληθυσμό της σχιζοφρένειας. Σχεδόν όλα τα αντιψυχωσικά σχετίζονται με μεταβολικές διαταραχές και ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου μεταξύ των ατόμων με σχιζοφρένεια αυξάνεται σταθερά σε σχέση με τη θεραπεία με τα αντιψυχωσικά φάρμακα. Καθώς η αντίσταση στην ινσουλίνη και η παχυσαρκία αναγνωρίζονται ως σημαντικοί αιτιολογικοί παράγοντες για το μεταβολικό σύνδρομο αποτελούν τις πιο ευρέως συζητούμενες παραμέτρους σε άτομα με σχιζοφρένεια που αντιμετωπίζονται με αντιψυχωσικά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

1. Αντίσταση στην ινσουλίνη

1.1 Εισαγωγή- Ορισμός αντίστασης στην ινσουλίνη.

Ο όρος αντίσταση στην ινσουλίνη αναφέρεται στην κατάσταση κατά την οποία η δράση της ινσουλίνης ανεπαρκεί και δεν επιτυγχάνει να επιτελέσει τις μεταβολικές απαιτήσεις του σώματος. Όλοι οι υποδοχείς ινσουλίνης μπορούν να γίνουν ανθεκτικοί στην ινσουλίνη. Το ήπαρ, οι σκελετικοί μύες και ο λιπώδης ιστός αποτελούν τα βασικά σημεία που παρατηρείται η αντίσταση αυτή. Η αντίσταση στην ινσουλίνη καλύπτει ένα πολυσύνθετο κλινικό, παθοφυσιολογικό και μοριακό φάσμα, ως εκ τούτου δεν υπάρχει ευρέως αποδεκτός ορισμός. Πέραν του συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη που περιεγράφηκε πρώτη φορά από τον Reaven¹ και εμπεριέχει την διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη, την δυσλιπιδαιμία και την αρτηριακή υπέρταση, έχει προκύψει μια οντότητα που φαίνεται να επιδρά σε κάθε μεταβολικό σύστημα με πολυποίκιλες εκδηλώσεις. Μια σειρά παθήσεων συνδέονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η ινσουλίνη αντιπροσωπεύει μια από τις σημαντικότερες αναβολικές ορμόνες στον ανθρώπινο οργανισμό και η δράση της σε διάφορους ιστούς είναι ποικίλη και σύνθετη. Για το λόγο αυτό έχει διατυπωθεί ένας ευρύς ορισμός για τον όρο αντίσταση στην ινσουλίνη ως η «μη φυσιολογική βιολογική απάντηση σε μια δεδομένη συγκέντρωση ινσουλίνης». Ωστόσο, όταν αναφερόμαστε στον όρο αντίστασης στην ινσουλίνη, εννοούμε την μειωμένη ευαισθησία των οργάνων και κυρίως των μυών, στη δράση της ινσουλίνης όσον αφορά στην ομοιοστασία της γλυκόζης.

¹ Ο Gerald Reaven ήταν πρωτοπόρος στην έρευνα για την ινσουλίνη, οι ανακαλύψεις του οποίου αποτέλεσαν την βάση της έννοιας του μεταβολικού συνδρόμου. Του πιστώνεται η ανάπτυξη της πρώτης ποσοτικής μεθόδου για τη μέτρηση της πρόσληψης της γλυκόζης με τη μεσολάβηση της ινσουλίνης στον άνθρωπο (1970). Χρησιμοποίησε αυτό το εργαλείο για να αποδείξει τη σημασία της αντίστασης στην ινσουλίνη στις ανθρώπινες ασθένειες, κυρίως στον διαβήτη τύπου 2. Έδειξε επίσης τον ρόλο της ινσουλίνης στις καρδιαγγειακές παθήσεις σε άτομα που δεν έχουν διαβήτη. Ο Reaven παρουσίασε για πρώτη φορά το πλαίσió του για το σύνδρομο X, το ρόλο της αντίστασης στην ινσουλίνη στην ανθρώπινη ασθένεια σε μια διάλεξη το 1988, όταν έλαβε το μετάλλιο Banting για επιστημονικά επιτεύγματα, την υψηλότερη διάκριση που απονέμεται από την Αμερικανική Ένωση Διαβήτη. Η πάθηση θα γίνει αργότερα γνωστή ως μεταβολικό σύνδρομο. (Gerald “Jerry” Reaven: The Father of insulin resistance, BMJ, 13 March 2018)

Όταν υπάρχει αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης υπάρχει και ανάλογη απάντηση υπερέκκρισης και επακόλουθης υπερινσουλιναιμίας. Ο όρος «σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη» χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια ομάδα διαταραχών και κλινικών εκδηλώσεων. Ενώ ο όρος «μεταβολικό σύνδρομο» επικεντρώνεται στην ταυτοποίηση ατόμων με αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Παρόλα αυτά δεν πρέπει να θεωρείται ότι η παρουσία ελαττωμένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη είναι ισοδύναμο με το μεταβολικό σύνδρομο ή νόσο. Η εξέλιξη της αντίστασης στην ινσουλίνη μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολικό σύνδρομο, μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και διαβήτη τύπου 2 [1].

1.2 Αιτιολογία

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι κατά κύριο λόγο μια επίκτητη κατάσταση που σχετίζεται με το υπερβολικό σωματικό λίπος, αν και εντοπίζονται και γενετικά αίτια. Και ενώ οι αιτιολογίες της αντίστασης της ινσουλίνης μπορεί να είναι επίκτητες, κληρονομικές ή μεικτές, η μεγάλη πλειοψηφία των ανθρώπων με αντίσταση στην ινσουλίνη έχουν επίκτητη αιτιολογία [2]. Επίκτητες αιτιολογίες αντίστασης στην ινσουλίνη αφορούν σε:

- Αυξημένη σπλαχνική παχυσαρκία που σχετίζεται με έκτοπη εναπόθεση λίπους και υπερχειλίση από τα αποθέματα υποδόριου λίπους
- Διαδικασία της γήρανσης
- Φυσική αδράνεια
- Διατροφική ανισορροπία
- Φάρμακα (γλυκοκορτικοειδή, αντι-αδρενεργικά, αναστολείς πρωτεάσης, άτυπα αντιψυχωσικά και ορισμένες εξωγενείς ινσουλίνες)
- Λιποτοξικότητα από περίσσεια κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων)

Εκτός από την κληρονομικότητα των ανωτέρω αιτιολογιών για αντίσταση στην ινσουλίνη, υπάρχουν αρκετά γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη [3]. Οι Γενετικές αιτιολογίες αντίστασης στην ινσουλίνη αφορούν σε :

- Μυοτονική δυστροφία
- Αταξία-τελαγγειεκτασία
- Σύνδρομο Alstrom

- Σύνδρομο Werner
- Λιποδυστροφία
- Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- Αντίσταση στην ινσουλίνη τύπου A: χαρακτηρίζεται από σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη που προκαλείται από ανωμαλίες του γονιδίου του υποδοχέα ινσουλίνης
- Αντίσταση στην ινσουλίνη τύπου B: Χαρακτηρίζεται ως σοβαρή εξασθένηση της δράσης της ινσουλίνης που προκαλείται από την παρουσία αυτοαντισωμάτων υποδοχέα ινσουλίνης με επακόλουθη μη φυσιολογική ομοιόσταση γλυκόζης, υπερανδρογονισμό ωοθηκών και μέλαινα ακάνθωση.

1.3 Επιδημιολογία

Η επιδημιολογική αξιολόγηση της αντίστασης στην ινσουλίνη μετريέται τυπικά σε σχέση με τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου ή του συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη. Τα κριτήρια που προτείνονται από το Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης για τη χοληστερίνη για την θεραπεία ενηλίκων της εθνικής έρευνας δείχνουν ότι το σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη είναι ευρέως διαδεδομένο.

Ανάλυση που πραγματοποιήθηκε από το 2003 των δεδομένων της Εθνικής Έρευνας για την εξέταση Υγείας και Διατροφής (NHANES) έδειξε ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη επηρεάζει περίπου το 22% των ενηλίκων των Ηνωμένων Πολιτειών άνω των 20 ετών. Πιο πρόσφατη ανάλυση των δεδομένων NHANES το 2021 διαπίστωσε ότι το 40% των ενηλίκων στις ΗΠΑ ηλικίας 18-44 ετών είναι ανθεκτικοί στην ινσουλίνη. Ενώ τα ποσοστά παχυσαρκίας έχουν αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δυο δεκαετίες, αυτή η ταχεία αύξηση του επιπολασμού δεν συνδέθηκε μόνο με αυξημένη παχυσαρκία. Η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και η περιορισμένη σωματική δραστηριότητα αύξησαν επίσης την αντίσταση στην ινσουλίνη [4].

Ενώ σημειώθηκε ταχεία αύξηση της παχυσαρκίας και του διαβήτη τύπου 2 στα παιδιά, δεν έχει ακόμη επιτευχθεί σύνδεση σχετικά με τα διαγνωστικά κριτήρια του παιδιατρικού πληθυσμού για την αντίσταση στην ινσουλίνη. Από δημογραφική

άποψη, η αντίσταση στην ινσουλίνη επηρεάζει όλες τις φυλές και τις εθνικότητες , με περιορισμένα δεδομένα για σύγκριση μεταξύ ομάδων [3].

1.4 Η Παθοφυσιολογία

Τα τρία κύρια σημεία αντίστασης στην ινσουλίνη είναι ο σκελετικός μυς, το ήπαρ και ο λιπώδης ιστός. Σε κατάσταση χρόνιου πλεονάσματος θερμίδων , οι ιστοί του σώματος γίνονται ανθεκτικοί στη σηματοδότηση της ινσουλίνης. Οι σκελετικοί μύες είναι μια μεγάλη δεξαμενή για την κυκλοφορία της γλυκόζης, που αντιπροσωπεύει έως και το 70% της διάθεσης γλυκόζης. Το άμεσο αποτέλεσμα της μυϊκής αντίστασης στην ινσουλίνη είναι η μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από τον μυϊκό ιστό. Η γλυκόζη διοχετεύεται από τους μυς στο ήπαρ, όπου λαμβάνει χώρα η de novo λιπογένεση (DNL). Με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, το ήπαρ αναπτύσσει επίσης αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα υψηλότερα ποσοστά DNL αυξάνουν την περιεκτικότητα σε τριγλυκερίδια στο πλάσμα και δημιουργούν ένα περιβάλλον υπερβολικής ενέργειας υποστρώματος , το οποίο αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη σε όλο το σώμα, συμβάλλοντας στην εναπόθεση λιπιδίων μέσα και γύρω από τα σπλαχνικά όργανα [6].

Οι μηχανισμοί ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη ποικίλουν ανάλογα με την κλινική οντότητα στην οποία συνυπάρχουν. Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να οφείλεται σε αυτοαντισώματα στον υποδοχέα της ινσουλίνης όπως στο σύνδρομο τύπου Β αντίστασης στην ινσουλίνη ή σε μεταλλάξεις στον υποδοχέα της ινσουλίνης. Στις περισσότερες ωστόσο περιπτώσεις οι μηχανισμοί είναι σύνθετοι και αφορούν πολλαπλά μονοπάτια στην ενδοκυττάρια μετάδοση του μηνύματος της ινσουλίνης καθώς και την αλληλεπίδραση μεσολαβητών, μεταβολικών ή ορμονικών όπως συμβαίνει στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, στο μεταβολικό σύνδρομο και την παχυσαρκία.

1.5 Αντίσταση στην ινσουλίνη στον Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2).

Ενώ τα περισσότερα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη και επακόλουθη υπερινσουλιναιμία δε θα αναπτύξουν έκδηλη υπεργλυκαιμία, τα άτομα αυτά βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 (ΣΔΤ2). Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ένας ισχυρός και ανεξάρτητος πρώιμος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης ΣΔΤ2. Για να αναπτυχθεί ΣΔΤ2 με έκδηλη υπεργλυκαιμία και όλα τα επακόλουθα αυτής όπως νεφροπάθεια και νευροπάθεια, πρέπει το άτομο με αντίσταση στην ινσουλίνη να μην μπορεί να συντηρήσει τον απαραίτητο βαθμό αντισταθμιστικής υπερινσουλιναιμίας, έτσι ώστε να διατηρηθεί η φυσιολογική ομοιόσταση της γλυκόζης.

Μελέτες με αντλίες ινσουλίνης και μηχανισμούς ομοιόστασης της γλυκόζης έχουν παράσχει ποσοτικές ενδείξεις ότι η πρόοδος από την φυσιολογική στην διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη συνδέεται με την ανάπτυξη σοβαρού βαθμού αντίστασης στην ινσουλίνη. Σύμφωνα με έρευνα η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα των νορμοβαρών και παχύσαρκων ασθενών με ΣΔΤ2 και ήπια έως μέτρια υπεργλυκαιμία νηστείας. Η διατήρηση της φυσιολογικής ομοιόστασης της γλυκόζης εξαρτάται από τρεις μηχανισμούς. α. καταστολή της ενδογενούς (κυρίως ηπατικής) παραγωγής γλυκόζης, β. αύξηση της σπλαχνικής (ήπαρ, γαστρεντερικό σύστημα) πρόσληψης γλυκόζης και γ. αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη στους μυς και το ήπαρ είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα του ΣΔΤ2. Υπό βασικές συνθήκες η ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη εκδηλώνεται με υπερπαραγωγή γλυκόζης και σε υπερινσουλιναιμία νηστείας όπου η ηπατική παραγωγή γλυκόζης είναι καθοριστικός παράγοντας της πρωινής υπεργλυκαιμίας στα άτομα με ΣΔΤ2.

1.6 Παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη

Υπάρχει μια γραμμική θετική συσχέτιση μεταξύ του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) και της αντίστασης στην ινσουλίνη αν και παρατηρείται ευρεία διασπορά σε οποιοδήποτε σημείο αναφοράς έτσι ώστε μόνο το 20-30% της διακύμανσης στην ευαισθησία στην ινσουλίνη να εξηγείται με το BMI. Εάν τεθεί ως όριο το $BMI > 25$,

60% των ατόμων έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ αν θέσουμε ως όριο την περιφέρεια μέσης >88 εκατοστά για τις γυναίκες ή >102 εκατοστά στους άνδρες το 68% έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη.

Τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη και μεταβολικές διαταραχές. Παρόλο που η παχυσαρκία από μόνη της προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη εν μέρει λόγω των παραγόντων που εκκρίνονται από τα λιποκύτταρα, ο βαθμός αντίστασης αυτής δεν είναι πάντα ικανός να επηρεάσει τους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου. Η επιπρόσθετη γενετική προδιάθεση στην αντίσταση στην ινσουλίνη ενισχύει την βαρύτητα του συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη. Η σημασία του συνδυασμού γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων καταδεικνύεται από την μελέτη μη διαβητικών απογόνων δυο γονέων με ΣΑΔΤ2. Η ευαισθησία στην ινσουλίνη όταν είχαν φυσιολογικό BMI ήταν παρόμοια με αυτή ατόμων χωρίς πρώτου βαθμού συγγενείς με ΣΔΤ2. Όταν όμως αυξήθηκε ο βαθμός παχυσαρκίας τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό ΣΔΤ2 είχαν πιο έκδηλη αντίσταση στην ινσουλίνη σε σύγκριση με τους μάρτυρες ίδιου σωματικού βάρους.

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η παχυσαρκία προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως. Ο τύπος της κατανομής λίπους, παράγοντες που εκκρίνονται από τα λιποκύτταρα και πιθανόν γενετικές διαταραχές φαίνεται να συμβάλλουν.

Ορμόνες όπως η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη συνδέουν την παχυσαρκία με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη. Η λεπτίνη παράγεται από τα λιποκύτταρα και η έκκρισή της είναι ανάλογη του λιπώδους ιστού. Είναι υπεύθυνη για την <<ενημέρωση>> τον υποθάλαμο για την ποσότητα αποθηκευμένου λίπους. Μελέτες στον άνθρωπο και στα ζώα έχουν δείξει ότι η ανεπάρκεια και η αντίσταση στην λεπτίνη συνδέονται με την παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αδιπονεκτίνη, κυτταροκίνη που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα, μειώνει τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων του αίματος και συνδέεται με καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο στον σακχαρώδη διαβήτη. Μια σειρά από παρατηρήσεις υποδεικνύουν ότι η αδιπονεκτίνη διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και στον επακόλουθο ΣΔΤ2. Χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης συσχετίζονται περισσότερο με το βαθμό αντίστασης στην

ινσουλίνη και την υπερινσουλιναιμία παρά με τον βαθμό παχυσαρκίας και διαταραγμένης ανοχής στην γλυκόζη.

Η σπλαχνική εναπόθεση λίπους αποκαλούμενη επίσης κοιλιακή ή κεντρική παχυσαρκία, προσδίδει διαφορετικές μεταβολικές ιδιότητες στον λιπώδη ιστό από αυτές του υποδόριου λίπους. Το σπλαχνικό λίπος παρουσιάζει αντίσταση στην αντιλιπολυτική δράση της ινσουλίνης με αποτέλεσμα την αποδέσμευση υπερβολικών ποσών ελεύθερων λιπαρών οξέων. Η περίσσεια κυκλοφορόντων ελεύθερων λιπαρών οξέων οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη στο ήπαρ και στους μύες. Στο ήπαρ, υπό το καθεστώς των αυξημένων επιπέδων κυκλοφορόντων ελευθέρων λιπαρών οξέων, αυξάνεται η νεογλυκογένεση ενώ στους μύες παρεμποδίζεται η από την ινσουλίνη μεσολαβούμενη πρόσληψη γλυκόζης.

Το πλεόνασμα λίπους από μόνο του συμβάλλει στην αντίσταση στην ινσουλίνη στο επίπεδο των λιποκυττάρων. Όταν τα λιποκύτταρα γίνουν πολύ μεγάλα καθίστανται ανίκανα να αποθηκεύσουν επιπλέον ποσότητες λιπιδίων. Το λίπος τότε συσσωρεύεται στους μύες, στο ήπαρ και στα β-κύτταρα του παγκρέατος, γεγονός το οποίο συμβάλλει στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη σε αυτά τα όργανα. Η κεντρικού τύπου παχυσαρκία προκαλεί υψηλά επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία και η σπλαχνική εναπόθεση λίπους αναφέρεται ως λιποτοξική. Η ενδοκυττάρια αυξημένη μετατροπή σε κορτιζόλη δημιουργεί ένα φαύλο κύκλο ο οποίος ενισχύει την κεντρικού τύπου παχυσαρκία και συμβάλλει στην αντίσταση στην ινσουλίνη.

1.7 Μέθοδοι προσδιορισμού της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Ο όρος ινσουλινοαντοχή υποδηλώνει την ύπαρξη αντιρροπιστικά υψηλών επιπέδων ινσουλίνης πλάσματος προκειμένου να διατηρηθεί η φυσιολογική ομοιόσταση της γλυκόζης. Ο όρος χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τους Himsworth και Kerr το 1939 για να περιγράψουν την μειωμένη κατανάλωση γλυκόζης μετά από χορήγηση ινσουλίνης που παρατήρησαν σε παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς.

Η δράση της ινσουλίνης χαρακτηρίζεται από δοσοεξαρτώμενο κορεσμό της ικανότητάς της να αυξήσει την κατανομή της γλυκόζης στους ιστούς του ανθρώπινου οργανισμού. Η μέγιστη επίδραση της ινσουλίνης ορίζεται ως «απόκριση» ενώ η

συγκέντρωση της ινσουλίνης που απαιτείται για το ήμισυ της μέγιστης απάντησης ορίζεται ως «ευαισθησία».

Η ανάπτυξη τεχνικών για την ανίχνευση ευαισθησίας ή αντίστασης στην ινσουλίνη είναι μεγάλης σημασίας γιατί παρέχουν την δυνατότητα να διερευνηθούν κατάλληλα η επιδημιολογία, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, η έκβαση της φαρμακευτικής παρέμβασης και η κλινική πορεία ασθενών με αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η ποσοτική αξιολόγηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και η δυνατότητα να προσδιορισθούν ακριβώς ποια είναι τα όρια ώστε να ορισθεί κάποιο άτομο ως ανθεκτικό στην ινσουλίνη έχει αποδειχθεί πολύ δύσκολη. Αυτό συμβαίνει καθώς η ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη ποικίλει σημαντικά μεταξύ των ατόμων και εξαρτάται από παράγοντες όπως η εθνικότητα, η ηλικία, το στάδιο της εφηβείας, το σωματικό βάρος και η κατανομή του λιπώδους ιστού.

Ο ορισμός της αντίστασης στην ινσουλίνη παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των ερευνητών και υπάρχει πληθώρα διαφορετικών ορισμών. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας η τιμή του δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη (Si) που είναι χαμηλότερη από το 25% του πληθυσμού μπορεί να θεωρηθεί ως αντίσταση στην ινσουλίνη. Από την άλλη η ευρωπαϊκή ομάδα μελέτης της αντίστασης στην ινσουλίνη καθόρισε ως αντίσταση στην ινσουλίνη κάθε τιμή Si μικρότερη του 10% ενός πληθυσμού νορμοβαρών, μη παχύσαρκων, μη διαβητικών ατόμων καυκάσιας καταγωγής

Τα προβλήματα που υπάρχουν για την αξιολόγηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη είναι α) τα όρια της «φυσιολογικής» ευαισθησίας στην ινσουλίνη, β) οι εθνικές και γενετικές παραλλαγές μεταξύ των πληθυσμών που μελετώνται, γ) η απουσία άλλων παραγόντων που συμβάλλουν στην αντίσταση στην ινσουλίνη όπως η παχυσαρκία, το άγχος, η ηλικία και δ) υπάρχει ο προβληματισμός για το εάν τα απλουστευμένα πρότυπα αξιολόγησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη έχουν επαρκή βιολογική ακρίβεια.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

2. Σχιζοφρένεια

2.1 Εισαγωγή-Ορισμός

Ο όρος σχιζοφρένεια ετυμολογικά προέρχεται από τις αρχαίες λέξεις «σχίζειν» (διαχωρισμός) και «φρένα» (μυαλό, λογική). Ο όρος, με τον οποίο δηλώνεται ο διχασμός των φρένων ή αλλιώς του μυαλού, εισήχθη από τον Ελβετό ψυχολόγο Eugen Bleuler, το 1911, σε αντικατάσταση του όρου πρώιμη άνοια (dementia praecox) του Krepelin.

Κατά τη Διεθνή Ταξινόμηση Νοσημάτων (ICD-10) η σχιζοφρένεια ορίζεται ως η διαταραχή στην οποία κυριαρχούν οι διαστρεβλώσεις της σκέψης και της αντίληψης με το συναισθημα να είναι κυρίως απρόσφορο ή αμβλύ. Στην πορεία της νόσου πιθανώς να προκύψουν ελλείμματα στις γνωστικές λειτουργίες, οι οποίες στην αρχή της νόσου δε φαίνεται να παραβλάπτονται. Το άτομο που νοσεί αισθάνεται ότι οι σκέψεις, τα συναισθήματα και οι πράξεις του είναι γνωστά σε άλλους είτε επιβάλλονται από τρίτους. Αισθάνεται ως το επίκεντρο των δράσεων που συμβαίνουν στο περιβάλλον του δίνοντας συνήθως ερμηνείες που μετατρέπονται σε ακλόνητες πεποιθήσεις και παίρνουν τη μορφή παραληρητικών ιδεών. Η διαταραχή σκέψης φανερώνεται μέσω διαστρέβλωσης της πραγματικότητας, η διαταραχή της διάθεσης εκδηλώνεται με αμφιθυμία και απρόσφορες συναισθηματικές απαντήσεις και η διαταραχή της συμπεριφοράς εκδηλώνεται μέσω απαθούς απόσυρσης ή παράδοξης δραστηριότητας [7].

Στους ασθενείς με σχιζοφρένεια περιφερικά και ήσσονα ζητήματα της καθημερινότητας έρχονται στην επιφάνεια, συνδέονται μεταξύ τους και ενισχύουν τις παραληρητικές σκέψεις του ασθενή ενώ άλλα στοιχεία που είναι πιο κατάλληλα για την ορθή ερμηνεία απωθούνται. Ο λόγος διαταράσσεται τόσο στη δομή όσο και στο περιεχόμενο. Στην πλειονότητα των ασθενών ανιχνεύονται και διαταραχές της αντίληψης με επικρατέστερες τις ακουστικές ψευδαισθήσεις. Τόσο η ηλικία έναρξης όσο και ο επιπολασμός της διαταραχής ποικίλει στα δυο φύλα με τις γυναίκες να νοσούν λίγο αργότερα από τους άνδρες. (Oxford Ψυχιατρική Βασικές αρχές, 2020)

Σύμφωνα με το εγχειρίδιο ταξινόμησης ψυχικών διαταραχών και διαταραχών συμπεριφοράς ICD-10 για τη διάγνωση της σχιζοφρένειας θα πρέπει να περιγράφεται τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα:

1. Ηχώ σκέψης
2. Παραληρητικές ιδέες
3. Ακουστικές ψευδαισθήσεις που σχολιάζουν ή μιλούν για τον ασθενή
4. Επίμονες παραληρητικές ιδέες άλλου τύπου πολιτισμικά μη αποδεκτές

Ή δυο από τα κάτωθι:

1. Επίμονες ψευδαισθήσεις παντός τύπου οι οποίες συνοδεύονται από παροδικές παραληρητικές ιδέες χωρίς συναισθηματικό στοιχείο
2. Ανακοπές ή παρεμβολές σκέψης
3. Κατατονική συμπεριφορά
4. Αρνητικά συμπτώματα
5. Έντονη αλλαγή στη συμπεριφορά με κυρίαρχη την απόσυρση και την μείωση ενδιαφερόντων.

Τα ανωτέρω συμπτώματα θα πρέπει να υφίστανται για τουλάχιστον ένα μήνα. Συνήθως στη διαταραχή αυτή υπάρχει μια περίοδος που ονομάζεται πρόδρομη και κατά την οποία κυριαρχούν η απώλεια ενδιαφερόντων και το άγχος. Το κριτήριο της χρονικής διάρκειας (ένας μήνας) αναφέρεται στην ύπαρξη των ψυχωτικών συμπτωμάτων.

2.2 Αρνητικά και θετικά συμπτώματα στη σχιζοφρένεια

Κατά τους Donald W. Black και τη Nancy C. Andreasen τα συμπτώματα στη σχιζοφρένεια χωρίζονται σε δυο μεγάλες ομάδες: τα θετικά και τα αρνητικά συμπτώματα. Ως θετικά ορίζονται τα συμπτώματα που δεν έπρεπε να υπάρχουν, για παράδειγμα οι ακουστικές ψευδαισθήσεις, ενώ αρνητικά είναι αυτά που απουσιάζουν, για παράδειγμα συναισθηματική άμβλυνση[8]. Σύμφωνα με το DSM-5 στη σχιζοφρένεια δυο αρνητικά συμπτώματα είναι ιδιαίτερα εμφανή. Η συναισθηματική επιπέδωση ή αμβλύτητα και η αβουλία. Επίσης στα αρνητικά συμπτώματα περιλαμβάνονται η αλογία, δηλαδή ο πτωχός σε περιεχόμενο λόγος και η μειωμένη κοινωνική δραστηριότητα. Επίσης σύμφωνα με τον Crow (Crow, 1985) [9] υπάρχει ο

διαχωρισμός της σχιζοφρένειας σε δυο τύπους. Στον πρώτο τύπο παρουσιάζεται οξεία έναρξη κυρίως με θετικά συμπτώματα, καλή ανταπόκριση στην αντιψυχωσική θεραπεία και την λειτουργικότητα σε περιόδους ύφεσης να παραμένει σχετικά καλή . Ο δεύτερος τύπος παρουσιάζει ύπουλη έναρξη με τα αρνητικά συμπτώματα να κυριαρχούν, μικρότερη ανταπόκριση στην αντιψυχωσική αγωγή και δυσμενέστερη έκβαση με την λειτουργικότητα να επηρεάζεται περισσότερο. (Harrison et al, 2018) [10].

2.3 Επιδημιολογικά στοιχεία της σχιζοφρένειας

Την τελευταία δεκαετία έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στην κατανόηση των επιδημιολογικών στοιχείων της νόσου. Ο επιπολασμός της νόσου ανέρχεται περίπου στο 1% (1 άτομο στα 100 αναπτύσσει τη νόσο). Ίσως η πιο ολοκληρωμένη έρευνα προέρχεται από τη Φινλανδία , όπου σύμφωνα με τα κριτήρια του συστήματος DSM-V υπολογίστηκε ότι η εκτιμώμενη επικράτηση είναι 0,87% για τη σχιζοφρένεια και 0,32% για την σχιζοσυναισθηματική διαταραχή.[11] Για πολλά χρόνια κυριαρχούσε η άποψη ότι η συχνότητα εμφάνισης της σχιζοφρένειας ήταν σταθερή τόσο γεωγραφικά όσο και χρονικά. Μελέτες έδειξαν ωστόσο ότι οι τιμές για τη συχνότητα της σχιζοφρένειας κυμαίνονται μεταξύ 7,7 και 43,0 ανά 100.000 άτομα , ποσοστό που εμφανίζει σχεδόν πενταπλάσια διαφορά.

Όσο αφορά στο γένος και στην ηλικία ενώ δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφορά στο ποσοστό εμφάνισης μεταξύ των δύο φύλων, η έναρξη των συμπτωμάτων είναι πιο πρόωμη στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες , γεγονός που τους κάνει πιο ευάλωτους. Συγκεκριμένα η εμφάνιση κορυφώνεται στην ηλικία μεταξύ 15 έως και 35 ετών με το 50% των περιπτώσεων να εκδηλώνεται πριν την ηλικία των 25, ενώ για τις γυναίκες η νόσος εκδηλώνεται μεταξύ της ηλικίας 29-32 έτη. Επιπλέον έχει παρατηρηθεί ότι τα συμπτώματα είναι εντονότερα στους άνδρες , πιθανώς λόγω αυξημένης ευαισθησίας του εγκεφάλου τους σε νεύρο αναπτυξιακές διαταραχές (Doran , 2013).

Μελέτες που αφορούν τους περιβαλλοντικούς παράγοντες έδειξαν ότι στις αστικές περιοχές παρουσιάζουν πιο υψηλά ποσοστά εμφάνισης της νόσου. Η πιθανή εξήγηση αφορά στην ύπαρξη περισσότερου άγχους στα αστικά κέντρα. Επιπλέον τα

άτομα που νοσούν μετακινούνται στα αστικά κέντρα προς αναζήτηση θεραπείας αλλά και διατήρηση της ανωνυμίας τους. (Heinz, 2014) [12]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ

3.ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΜΕ ΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ-

3.1Απόκριση στην αντιψυχωσική θεραπεία [13]

Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης, ωστόσο ο μηχανισμός πίσω από αυτή τη συσχέτιση παραμένει άγνωστος. Πολλές μελέτες προσπάθησαν να εντοπίσουν τους καθοριστικούς παράγοντες στην αντίστασης στην ινσουλίνη (IR) στη σχιζοφρένεια , με στοιχεία που υποδηλώνουν ότι δεν μπορεί να εξηγηθεί πλήρως από τη διάρκεια της νόσου, τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων, τις επιδράσεις της φαρμακευτικής αγωγής , την παχυσαρκία ή την ενεργοποίηση του άξονα του ορμονικού στρες και άλλοι παράγοντες αλληλεπίδρασης είναι πιθανοί. Ενώ μελέτες συσχέτισης σε όλη την οικογένεια και το γονιδίωμα έχουν υποδείξει μια κοινή γενετική ευαισθησία μεταξύ της σχιζοφρένειας και του μη φυσιολογικού μεταβολισμού της γλυκόζης δεν έχει διερευνηθεί παρόλα αυτά μια άμεση σχέση μεταξύ του γενετικού κινδύνου σχιζοφρένειας και της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Μια έρευνα εξετάζει τη συσχέτιση μεταξύ του IR , του πολυγονιδιακού κινδύνου σχιζοφρένειας και των αποτελεσμάτων θεραπείας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια πρώτου επεισοδίου, χωρίς αντιψυχωσικά , ενώ ελέγχονται ο τρόπος ζωής , οι δημογραφικοί και οι κλινικοί παράγοντες.

Η έρευνα έγινε στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Marques de Valdecilla στην Ισπανία σε 58 ασθενείς με σχιζοφρένεια που δεν είχαν προσβληθεί από αντιψυχωσικά και σε 58 άτομα μη προσβεβλημένα από τη νόσο. Οι βαθμολογίες πολυγονιδιακού κινδύνου σχιζοφρένειας (PRS) υπολογίστηκαν με βάση 108 σημαντικούς τύπους σχιζοφρένειας σε όλο το γονιδίωμα. Η ενημερωμένη αξιολόγηση μοντέλου ομοιόστασης χρησιμοποιήθηκε για να συναχθεί η IR , η λειτουργία β-κυττάρων και η ευαισθησία στην ινσουλίνη από κλινικές μετρήσεις των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης στον ορό νηστείας. Η αλλαγή αντιψυχωσικού φαρμάκου τουλάχιστον μια φορά κατά τη διάρκεια των αρχικών 12 μηνών θεραπείας χρησιμοποιήθηκε ως ευεργετικό μέτρο έκβασης μακροπρόθεσμης θεραπείας. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι ο πολυγονιδιακός κίνδυνος σχιζοφρένειας συσχετίζεται σημαντικά με την αντίσταση σε ινσουλίνη σε ασθενείς πρώτου επεισοδίου ανεξάρτητα από επιλεγμένους

δημογραφικούς και κλινικούς παράγοντες. Αυτό το αποτέλεσμα υποδεικνύει ότι το IR είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της σχιζοφρένειας παρά δευτερογενές αποτέλεσμα των αναδυόμενων συμπτωμάτων και υποστηρίζει την υπόθεση ότι τα πολλαπλά γονίδια ευαισθησίας μπορεί να ασκούν ποικίλα αποτελέσματα που συνυπάρχουν μεταξύ των δύο καταστάσεων. Από την άλλη πλευρά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν πιθανή συσχέτιση του IR με μειωμένη ανταπόκριση στην αντιψυχωσική θεραπεία. Συνεπώς οι ασθενείς με σχιζοφρένεια που παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να αποτελούν μια ξεχωριστή υποομάδα ασθενών και να απαιτούν εξατομικευμένη θεραπεία.

3.2 Αντίσταση στην ινσουλίνη-διαβήτη και σχιζοφρένεια.

Η σχιζοφρένεια είναι μια σοβαρή ψυχιατρική διαταραχή που σχετίζεται με σοβαρές βλάβες στη συνολική λειτουργικότητα του ατόμου και της οικογένειας. Η ποιότητα ζωής τόσο για τα άτομα που νοσούν όσο και για τα μέλη της οικογένειας επηρεάζεται αρνητικά από το άγχος, την οικονομική κατάσταση και τη διαταραχή της καθημερινής ζωής που προκαλούνται από τη διαταραχή της σχιζοφρένειας. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας , περίπου 24 εκατομμύρια άτομα διαγιγνώσκονται παγκοσμίως με σχιζοφρένεια. [14]

Τα άτομα που νοσούν με σχιζοφρένεια παρουσιάζουν συνήθως ποικίλες συνυπάρχουσες καταστάσεις συμπεριλαμβανομένης της αντίστασης στην ινσουλίνη (τα προσβεβλημένα άτομα δεν ανταποκρίνονται σωστά στην ινσουλίνη) , του προδιαβήτη και του διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2). Η συννοσηρότητα της σχιζοφρένειας και του ΣΔΤ2 έχει συσχετισθεί , με μελέτες να αναφέρουν υψηλότερο επιπολασμό ΣΔΤ2 , προδιαβήτη και αντίστασης στην ινσουλίνη σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.[15] Ο προδιαβήτης και ο διαβήτης τύπου 2 μπορεί να αναπτυχθεί ως αποτέλεσμα της λήψης αντιψυχωσικών και ιδίως αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς όπως (ολανζαπίνη, κλοζαπίνη, ρισπεριδόνη κ.α) , ουσίες οι οποίες χορηγούνται κυρίως για την θεραπεία ψυχωσικών διαταραχών όπως η σχιζοφρένεια και η διπολική διαταραχή [16, 17] Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και έχουν το πρώτο τους επεισόδιο ψύχωσης , έχουν επίσης παρουσιάσει μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης προδιαβήτη και διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με τον γενικότερο πληθυσμό που αντιστοιχεί στην ηλικία τους. [18] Σύμφωνα με αυτή την παρατήρηση

ο υψηλότερος κίνδυνος διαβήτη τύπου 2 στη σχιζοφρένεια μπορεί να μην σχετίζεται με παρενέργειες που προκαλούνται από τη χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων. Επιπλέον μελέτες έχουν αποτυπώσει μια σημαντική συσχέτιση της σχιζοφρένειας με αυξημένες πιθανότητες εκδήλωσης διαβήτη τύπου 2 στους γονείς . Παρόλα αυτά η συσχέτιση μεταξύ σχιζοφρένειας και ΣΔΤ2 είναι πολυσύνθετη και πολύπλοκη. Οι γενετικοί παράγοντες , οι περιβαλλοντικοί και η χρήση αντιψυχωσικών πιθανώς να συμβάλλουν στην κοινή συννοσηρότητα αυτών των δυο ασθενειών και των παθολογιών τους.[19]

Πολλοί παράγοντες κινδύνου μπορεί να συμβάλλουν στη σύνδεση μεταξύ σχιζοφρένειας και διαβήτη τύπου 2. Μελέτες δείχνουν ότι οι γενετικοί παράγοντες και οι τύποι αφορούν τις δυο διαταραχές [20]. Επίσης, ο προδιαβήτης και ο ΣΔΤ2 μπορεί να αναπτυχθούν ως παρενέργειες ορισμένων ψυχωτικών παραγόντων. Την τελευταία δεκαετία η μεγαλύτερη εφαρμογή μελετών συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα επέτρεψε στους ερευνητές να αξιολογήσουν πιθανές συνδέσεις μεταξύ ανθρωπίνων γενετικών παραλλαγών και κινδύνου ασθένειας. Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν στην διερεύνηση του κατά πόσο η σύνδεση μεταξύ των δυο ασθενειών είναι αιτιολογική.

Η κατανόηση της γενετικής βάσης για την ευαισθησία στον ΣΔΤ2 σε ασθενείς με σχιζοφρένεια είναι ιδιαίτερα σημαντική στο κλινικό πλαίσιο όπου οι στρατηγικές περιλαμβάνουν ψυχωτική θεραπεία και τη διαχείριση ασθενών με σχιζοφρένεια και συν νοσηρότητες.

3.3 Αντίσταση στην ινσουλίνη-Προδιαβήτης και Διαβήτη ως συννοσηρότητες στην σχιζοφρένεια.

Οι Ryan et al [21] σε μια αξιωματική μελέτη αξιολόγησαν την ανοχή στη γλυκόζη νηστείας σε νεαρούς ασθενείς με μέση ηλικία τα 33 έτη που βίωναν το πρώτο επεισόδιο σχιζοφρένειας. Πριν την έναρξη της θεραπείας της σχιζοφρένειας ποσοστό μεγαλύτερο του 15% εμφάνισε διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη νηστεία σε σύγκριση με το 0% των υγιών ατόμων. Τα ποσοστά επίπτωσης που αναφέρθηκαν για διαβήτη τύπου 2 ήταν επίσης δυο έως τέσσερις φορές υψηλότερα σε ασθενείς με σχιζοφρένεια από ότι στο γενικό πληθυσμό. Επίσης, ένα πλήθος παραγόντων, όπως η καταγωγή, η ηλικία, η γεωγραφική περιοχή έχουν αναγνωρισθεί ως βασικοί παράγοντες που συμβάλλουν στις μεγάλες διακυμάνσεις που παρατηρούνται στα ποσοστά εμφάνισης ΣΔΤ2 σε περιπτώσεις σχιζοφρένειας. [22]

Οι Subramaniam et al² πραγματοποίησαν μια σύγχρονη μελέτη στη Σιγκαπούρη η οποία περιλάμβανε ένα δείγμα 194 ασθενών με σχιζοφρένεια που δεν είχαν λάβει θεραπεία. (155 άνδρες και 39 γυναίκες με μέση ηλικία τα 55 έτη) . Οι ασθενείς αυτοί κατανεμήθηκαν ανάλογα με την ηλικία και τα ποσοστά διαβήτη τους ήταν περίπου δυο φορές υψηλότερα από το γενικό πληθυσμό της Σιγκαπούρης. Συγκεκριμένα 17,3% έναντι 9,6% στα 40-49 έτη και 50,0% έναντι 21,8% στα 50-59 έτη. Τα αποτελέσματα αυτά φανερώνουν ότι ο διαβήτης είναι ιδιαίτερα πιο συχνός σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με σχιζοφρένεια σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Επίσης αξιοσημείωτο είναι ότι ο κίνδυνος ΣΔΤ2 είναι ιδιαίτερα αυξημένος σε νεαρούς άνδρες ασθενείς με σχιζοφρένεια , συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που έχουν λάβει θεραπεία και εμφάνισαν το πρώτο τους επεισόδιο ψύχωσης σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Επιπλέον έχει παρατηρηθεί ότι ο ΣΔΤ2 μπορεί να αναπτυχθεί γρήγορα μετά την αρχική διάγνωση της σχιζοφρένειας. Μεταξύ μιας υποομάδας ατόμων που βίωσαν το πρώτο τους ψυχωτικό επεισόδιο πριν λάβουν αντιψυχωσική θεραπεία, μπορούσαν ήδη να ανιχνευθούν δείκτες για ΣΔΤ2 , δηλαδή υψηλή γλυκόζη και ινσουλίνη πλάσματος νηστείας, αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και μειωμένη ανοχή στην γλυκόζη. [24] Τα τελευταία , λοιπόν, χαρακτηριστικά δεν αντιπροσωπεύουν απαραίτητα τις παρενέργειες ορισμένων αντιψυχωσικών φαρμάκων. Αποδεικνύεται ότι οι μηχανισμοί που συνθέτουν τον αυξημένο κίνδυνο αντίστασης στην ινσουλίνη, προδιαβήτη ή ΣΔΤ2 μεταξύ των ασθενών με σχιζοφρένεια είναι πολυπαραγοντικοί , με γενετικούς παράγοντες κινδύνου, τρόπου ζωής και ορισμένα φάρμακα συμπεριλαμβανομένων ορισμένων αντιψυχωσικών.

3.4. Εγκεφαλική αντίσταση στην ινσουλίνη στη σχιζοφρένεια.

Η ινσουλίνη είναι μια βασική ορμόνη που διατηρεί την ομοιόσταση της γλυκόζης και της ενέργειας σε όλο το σώμα. Έτσι ο εγκέφαλος είναι ένα ευαίσθητο στην ινσουλίνη όργανο που επηρεάζεται μεταβολικά και λειτουργικά από την ινσουλίνη. Επιπλέον η ινσουλίνη ελέγχει την πρόληψη τροφής και ρυθμίζει τη γνωστική ικανότητα του εγκεφάλου, ιδιαίτερα τη μνήμη.[25] Έτσι, η μείωση της δράσης της ινσουλίνης λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη του εγκεφάλου και της

² Subramaniam M, Chong SA, Pek E. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. Can J Psychiatry. 2003;48:345–7.

υπερινσουλιναιμίας μπορεί πιθανώς να βλάψει τα γνωστικά συστήματα και ως εκ τούτου να συμβάλλει στη γνωστική εξασθένηση.[26]

Μελέτες από μεταθανάτιες εξετάσεις ασθενών με σχιζοφρένεια έχουν δείξει μειωμένη έκφραση των υποδοχέων ινσουλίνης και των μορίων σηματοδοσίας τους στους μετωπιαίους φλοιούς του εγκεφάλου.[27] Αποτυπώνεται σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη του εγκεφάλου στη σχιζοφρένεια. Παρόλα αυτά λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει τον ρόλο της εγκεφαλικής αντίστασης στην ινσουλίνη σε σχέση με τη μνήμη σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Οι Wijtenburg et al [28] πραγματοποίησαν μια έρευνα εξετάζοντας τις διαφορές στα επίπεδα γλυκόζης του εγκεφάλου στον ινιακό λοβό χρησιμοποιώντας φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (MRS), κατά την οποία διαπιστώθηκε ότι η αντίσταση του εγκεφάλου στην ινσουλίνη μπορεί να συμβάλει στην εξασθένηση της μνήμης. Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερη απόδοση στο τμήμα της χωρικής μνήμης του τεστ σε σύγκριση με την υγιή ομάδα. Επίσης παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των βιοδεικτών αντίστασης στην ινσουλίνη και της γλυκόζης του εγκεφάλου με παραμέτρους μνήμης μεταξύ ασθενών με σχιζοφρένεια. Τα ευρήματα αυτά συνολικά αποτυπώνουν ότι η εξασθένηση της μνήμης στη σχιζοφρένεια σχετίζεται με τη γλυκόζη του εγκεφάλου και την αντίσταση στην ινσουλίνη του εγκεφάλου και υποδηλώνουν επίσης έναν ρόλο για την αντίσταση στην ινσουλίνη του εγκεφάλου στην παθοφυσιολογία της γνωστικής έκπτωσης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.

3.5 Κοινές γενετικές βάσεις της αντίστασης στην ινσουλίνη-διαβήτη και σχιζοφρένεια.

3.5.1 Μεντελική τυχαιοποίηση.

Ενώ σύμφωνα με μελέτες έχει διαπιστωθεί η σχέση μεταξύ της αντίστασης στην ινσουλίνη και της σχιζοφρένειας, παραμένει ασαφές εάν η σύνδεση μεταξύ των δυο διαταραχών είναι αιτιολογική. Η Μεντελική τυχαία ανάλυση των δημοσιευμένων δεδομένων (GWAS) εφαρμόζεται όλο και περισσότερο για να ελεγχθεί εάν η σχέση μεταξύ έκθεσης και αποτελέσματος είναι αιτιολογική [29]. Διάφορες μελέτες έχουν

χρησιμοποιήσει γενετικές παραλλαγές για τη διερεύνηση μιας πιθανής αιτιώδους σχέσης μεταξύ σχιζοφρένειας και αντίστασης στην ινσουλίνη.

Οι Li et al. [30] διεξήγαγαν μια Μεντελική μελέτη τυχαιοποίησης για να αξιολογήσουν το δυνητικό αιτιολογικό αποτέλεσμα γνωστών γενετικών παραγόντων κινδύνου για ΣΔΤ2 καθώς και χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την ινσουλίνη ή τη γλυκόζη στη σχιζοφρένεια. Από την έρευνα παρατηρήθηκε μια αιτιολογική σύνδεση μεταξύ του αυξημένου κινδύνου σχιζοφρένειας και της γενετικής προδιάθεσης για ασυνήθιστα υψηλή ινσουλίνη νηστείας ή χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την ινσουλίνη. Ενδιαφέρον είναι ότι κανένα από τα δυο χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τη γλυκόζη νηστείας δεν ταυτοποιήθηκαν με την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c). Επίσης, δεν παρατηρήθηκαν περιστασιακές επιδράσεις γενετικών παραλλαγών που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια στα επίπεδα της ινσουλίνης νηστείας.

Τα ευρήματα της έρευνας υποστηρίζουν ένα αιτιολογικό αποτέλεσμα για ασυνήθιστα υψηλή ινσουλίνη νηστείας σε αυξημένο κίνδυνο σχιζοφρένειας. Σε μία ανάλυση δεδομένα GWAS από 108.341, μία σημαντική αιτία που σχετίζεται με τη σχιζοφρένεια περιλαμβάνει το πεπτίδιο 1 (GLP-1) που μοιάζει με γλυκαγόνη, η οποία είναι γνωστό ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης.

Οι Pillinger et al.[31] ανίχνευσαν πολύ υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη σε ασθενείς με σχιζοφρένεια που εμφάνισαν ψύχωση πρώτου επεισοδίου από υγιή άτομα. Συνεπώς, μια αιτιώδη σύνδεση μεταξύ της υψηλής ινσουλίνης νηστείας και της σχιζοφρένειας έχει δώσει στοιχεία που υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η σχιζοφρένεια είναι, σε ένα βαθμό τουλάχιστον, συνέπεια της διαταραγμένης δράσης της ινσουλίνης αντί της διαταραγμένης ομοιόστασης της γλυκόζης στον εγκέφαλο.

Τα ευρήματα των ερευνών απομένει να επικυρωθούν καθώς διαφορετικές μελέτες έχουν αναφέρει ασυνέπειες.

Οι Perry et al.[32] Διερεύνησαν μια πιθανή αιτιώδη σχέση μεταξύ της αντίστασης στην ινσουλίνη, των καρδιομεταβολικών χαρακτηριστικών και της σχιζοφρένειας. Τα αποτελέσματα της έρευνας αποδεικνύουν ότι ένα φαινότυπος αντίστασης στην ινσουλίνη νηστείας εμφάνισε μια σημαντική αιτιολογική σχέση με τη σχιζοφρένεια. Η φλεγμονή παρουσιάζεται ως κοινός μηχανισμός τόσο για την αντίσταση στην ινσουλίνη όσο και στη σχιζοφρένεια. Το λίπος που περιβάλλει τα

κοιλιακά όργανα μπορεί να απελευθερώσει λιπαρά οξέα και άλλες ουσίες που μπορεί να προκαλέσουν χρόνια φλεγμονή. Επιπλέον ο συγκεκριμένος τύπος φλεγμονής παίζει ρόλο στην αντίσταση στην ινσουλίνη, τον προδιαβήτη, τον T2D και τη σχιζοφρένεια.

Κατόπιν μελετών που πραγματοποιήθηκαν από ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες, υπάρχει η πιθανότητα αιτιώδους συνάφειας μεταξύ των χαρακτηριστικών που σχετίζονται με την ινσουλίνη και αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σχιζοφρένειας. Τα χαρακτηριστικά αυτά περιλαμβάνουν συγκεκριμένα μια γενετική προδιάθεση για ασυνήθιστα υψηλή ινσουλίνη νηστείας και αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα αποτελέσματα των μελετών Μεντελικής τυχαιοποίησης έδειξαν από την άλλη πλευρά ότι είναι απίθανο να υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση του ΣΔΤ2 με τη σχιζοφρένεια και ο ΣΔΤ2 είναι απίθανο να ασκεί αιτιώδη ρόλο στην παθογένεση της σχιζοφρένειας.[33]

3.5.2 Αιτιολογική συσχέτιση αντίστασης στην ινσουλίνη με αυξημένο κίνδυνο σχιζοφρένειας- Μηχανιστικές μελέτες.

Η ινσουλίνη έχει αναφερθεί ως η κύρια ορμόνη που ρυθμίζει το σάκχαρο στο αίμα και παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του ενεργειακού μεταβολισμού σε διάφορα όργανα. Εκτός από τα κύρια όργανα-στόχους της, όπως το συκώτι και οι σκελετικοί μύες, η ινσουλίνη επηρεάζει και τον εγκέφαλο. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που υποστηρίζουν τον υποθετικό ρόλο της ινσουλίνης εγκεφάλου στη σχιζοφρένεια.

Αρχικά η ινσουλίνη έχει αποδεχθεί ότι διέπει την ανάπτυξη των συνάψεων και την πλαστικότητα στον εγκέφαλο, κυρίως μέσω του μηχανιστικού της στόχου, του mTOR. Αυτή η ρυθμιστική ικανότητα είναι συνεπής με σημαντικές διεργασίες που σχετίζονται με την παθογένεση της σχιζοφρένειας.[34]

Κατά δεύτερον η οδός σηματοδότησης Akt η οποία μεσολαβεί στη σηματοδότηση στο δίκτυο μεταγωγής σήματος υποδοχέα ινσουλίνης, είναι επίσης κοινή από νευροδιαβιβαστές που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια, φλεγμονώδεις κυτοκίνες και νευροτροφικό παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο. Ως εκ τούτου η οδός σηματοδότησης Akt μπορεί να συμβάλει στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας.[35]

Συνεπώς η αντίσταση του εγκεφάλου στην ινσουλίνη μπορεί να οδηγήσει σε στέρηση γλυκόζης μέσω ρύθμισης της Glut-4 μέσω της οδού σηματοδότησης της

ινσουλίνης και του μεταφορέα γλυκόζης που ανταποκρίνεται στην ινσουλίνη. Μέσω κοινών μοριακών δομών, η αντίσταση στην ινσουλίνη του εγκεφάλου μπορεί να διαταράξει την ισορροπία των νευροδιαβιβαστών που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια [36]³. Μελέτες κατέδειξαν ανωμαλίες της σηματοδότησης της ινσουλίνης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια που δεν έπαιρναν αντιψυχωσικά φάρμακα και οι οποίοι παρουσίασαν ένα πρώτο επεισόδιο ψύχωσης.[37] Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων τους συσχετίστηκε αντιστρόφως με τη δραστηριότητα του δικτύου σηματοδότησης μεταγωγής ινσουλίνης.

Τα στοιχεία που ελήφθησαν από ασθενείς με σχιζοφρένεια πρώτου επεισοδίου που δεν είχαν λάβει φάρμακα παρείχαν σημαντικά στοιχεία σχετικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη εγκεφάλου στη σχιζοφρένεια.

Κατά τρίτον η μειωμένη δράση της ινσουλίνης και ο απορυθμισμένος μεταβολισμός της ινσουλίνης έχουν αναφερθεί ότι επηρεάζουν κρίσιμα σημεία νευροδιαβιβαστών που σχετίζονται με τη νευροβιολογία της σχιζοφρένειας. Μελέτες έχουν αποκαλύψει σημαντικές βλάβες στις διαδικασίες συνοπτικής πλαστικότητας ως αποτέλεσμα χειρισμών ινσουλίνης. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι ανθεκτικά στην ινσουλίνη ζώα εμφάνισαν σημαντικά μειωμένη δραστηριότητα μεταφορέα ντοπαμίνης. Επιπλέον η δράση της ινσουλίνης βρέθηκε ότι ρυθμίζει την απελευθέρωση γλουταμικού και GABA καθώς και ένζυμα που εμπλέκονται στη σύνθεση GABA και σεροτονίνης. Όλα τα ευρήματα συνολικά υποδηλώνουν ότι οι ανωμαλίες στη σηματοδότηση της ινσουλίνης μπορούν να επηρεάσουν τα συστήματα νευροδιαβιβαστών που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της σχιζοφρένειας.

Κάποιες μελέτες τυχαιοποίησης συναινούν σε μια αιτιώδη συσχέτιση μεταξύ των χαρακτηριστικών που σχετίζονται με την ινσουλίνη και τη σχιζοφρένεια. Η ινσουλίνη νηστείας και η αντίσταση της ινσουλίνης μπορούν να εξηγήσουν σε ένα βαθμό την παρατηρούμενη συν-εμφάνιση μειωμένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη και σχιζοφρένειας.[38] Επίσης μελέτες έχουν δείξει ότι ο προδιαβήτης και ο διαβήτης μπορούν να αναπτυχθούν γρήγορα μετά την έναρξη της θεραπείας με ορισμένα αντιψυχωσικά ιδιαίτερα όταν η θεραπεία περιλαμβάνει αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς όπως η κλοζαπίνη και η ολανσζαπίνη. Αυτή η γρήγορη έναρξη παρατηρείται σε μεγάλο

³ Steiner J, Bernstein HG, Schiltz K, Muller UJ, Westphal S, Drexhage HA, et al. Immune system and glucose metabolism interaction in schizophrenia: a chicken-egg dilemma. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;48:287–94

ποσοστό ασθενών με σχιζοφρένεια. Πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε επίσης ότι το οικογενειακό ιστορικό ΣΔΤ2 είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για προδιαβήτη που προκαλείται από την κλοζαπίνη σε ασθενείς με πρώιμη ,ανθεκτική στη θεραπεία ,σχιζοφρένεια [39]

Επίσης, αντίσταση στην ινσουλίνη έχει παρατηρηθεί σε ένα ποσοστό νεαρών ενήλικων ασθενών με σχιζοφρένεια που παρουσίασαν ένα πρώτο επεισόδιο ψύχωσης και δεν έλαβαν επακόλουθη αντιψυχωσική θεραπεία. [40] ⁴. Παρόλα αυτά οι μηχανισμοί με τους οποίους ορισμένα αντιψυχωσικά φάρμακα επιταχύνουν τη μετάβαση από την αντίσταση στην ινσουλίνη στον προδιαβήτη και από τον προδιαβήτη στον διαβήτη, δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί. Επίσης οι μηχανισμοί που διέπουν τη συννοσηρότητα της σχιζοφρένειας και του ΣΔΤ2 παραμένουν ασαφή. Μελέτες συνεχίζουν να διερευνούν εάν η συννοσηρότητα αυτών των δυο ασθενειών αντικατοπτρίζει κοινούς γενετικούς παράγοντες κινδύνου, παράγοντες τρόπου ζωής ή και παρενέργειες που σχετίζονται με τα αντιψυχωσικά.

3.5.3 Κοινή γενετική βάση αντίστασης στην ινσουλίνη και σχιζοφρένειας

Στοιχεία που πηγάζουν από συνεχείς μελέτες, τα οποία λαμβάνονται από μεγάλης κλίμακας GWAS πολλαπλών χαρακτηριστικών υποστηρίζουν μια κοινή γενετική βάση για τη συννοσηρότητα της σχιζοφρένειας και του ΣΔΤ2. Οι Ding et al.[41] διερεύνησαν πιθανή κοινή γενετική προδιάθεση μεταξύ ΣΔΤ2 και ψυχιατρικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της σχιζοφρένειας. Στον γενικό πληθυσμό οι παραλλαγές του TCF7L2 -παράγοντας μεταγραφής 7- σε ασθενείς με σχιζοφρένεια έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔΤ2[42]. Η έρευνα σχετικά με τη σχέση μεταξύ των παραλλαγών του γονιδίου TCF7L2 και του κινδύνου ΣΔΤ2 οδήγησε σε περαιτέρω μελέτη του κατά πόσον οι παραλλαγές γενετικού κινδύνου TCF7L2 για ΣΔΤ2 μοιράζονται στη σχιζοφρένεια με στόχο να εξηγηθεί η συνύπαρξη αυτών των δυο ασθενειών.

Οι Liu et al [43] σε μια μελέτη εξέτασαν τη σχέση μεταξύ των πολυμορφισμών TCF7L2 και της ευαισθησίας στη σχιζοφρένεια μεταξύ 499 ασθενών με σχιζοφρένεια και 500 υγιών ατόμων ελέγχου από τον κινεζικό πληθυσμό των Χαν. Η ανάλυση

αποκάλυψε ότι η παραλλαγή του γονιδίου TCF7L2 συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο σχιζοφρένειας.

Άλλη μελέτη 410 Δανών ασθενών με σχιζοφρένεια και αντίστοιχων υγιών εξέτασε 11 γνωστικές γενετικές μεταλλάξεις που σχετίζονται με τον ΣΔΤ2 και τη συσχέτιση με τον κίνδυνο σχιζοφρένειας. Η μελέτη έδειξε ότι η παραλλαγή του TCF7L2 βρέθηκε να συσχετίζεται σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο σχιζοφρένειας. Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι προαναφερθείσες παραλλαγές γονιδίου TCF7L2 είναι τεκμηριωμένες ως παραλλαγές, οι μελέτες παρέχουν στοιχεία ότι η ευαισθησία στο T2D σε ασθενείς με σχιζοφρένεια μπορεί να περιλαμβάνει παραλλαγές γενετικού κινδύνου.[44] Οι γενετικές δηλαδή μεταλλάξεις του γονιδίου TCF7L2 μπορεί να συμβάλλουν στη συννοσηρότητα της σχιζοφρένειας και του T2D.

Λίγα στοιχεία υπάρχουν για τον ρόλο του TCF7L2 στην υγεία και τις ασθένειες του εγκεφάλου. Οι De Bartolomeis et al. [45] διεξήγαγαν μια συστηματική ανασκόπηση που περιλάμβανε 180 μελέτες κυτταροκαλλιέργειας σε ζώα και ανθρώπους. Διερεύνησαν τα αποτελέσματα της μειωμένης δράσης της ινσουλίνης όπως η συστηματική και εγκεφαλική αντίσταση στην ινσουλίνη σε βασικές οδούς νευροδιαβιβαστών που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την νευροβιολογία της σχιζοφρένειας.

Ένα κύριο εύρημα ήταν ότι η εξασθένηση της δράσης της ινσουλίνης δηλαδή η αντίσταση στην ινσουλίνη σε συστήματα μοντέλων συσχετίστηκε με μειωμένη συνοπτική πλαστικότητα. Η τελευταία βιολογική διαδικασία θεωρείται κρίσιμη για την ανάπτυξη του εγκεφάλου καθώς και για τις λειτουργίες της μάθησης και της μνήμης. Στα άτομα με σχιζοφρένεια έχει διαπιστωθεί μια μείωση στην συνοπτική πλαστικότητα που επηρεάζει σε ένα βαθμό την γνωστική εξασθένηση. Σε σχέση με αυτό, ένα από τα βασικά συμπτώματα που αντιμετωπίζει ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με σχιζοφρένεια κατά τη διάρκεια ή ακόμη και πριν την έναρξη της νόσου είναι η μειωμένη συνοπτική πλαστικότητα.[46] Παρόλα αυτά η αιτιολογία της γνωστικής εξασθένησης που σχετίζεται με τη σχιζοφρένεια είναι πολύπλοκη καθώς περιλαμβάνει γενετικούς, βιοχημικούς και νευροανατομικούς παράγοντες.

Δεδομένα από μια μετα-ανάλυση προκλινικών μελετών έδειξαν ότι η μειωμένη δράση της ινσουλίνης, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία σχετίζεται με δυσλειτουργία της σηματοδότησης του υποδοχέα γλουταμινικού οξέος.

Το γλουταμινικό οξύ χρησιμεύει ως βασικός διεγερτικός νευροδιαβιβαστής που αλληλοεπιδρά με τους υποδοχείς γλουταμινικού οξέος για να ενεργοποιήσει μονοπάτια σηματοδότησης και να συμβάλλει στη νευροβιολογία της σχιζοφρένειας. Κατόπιν ερευνών είναι σημαντικό να καθοριστεί ότι η αναστροφή της αντίστασης στην ινσουλίνη χρησιμοποιώντας φάρμακα ή με μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις θα ωφελούσε κλινικά τους ασθενείς με σχιζοφρένεια και ιδιαίτερα τους ασθενείς με σχιζοφρένεια ανθεκτικούς στη θεραπεία.[45]

Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα μελετών σε ζώα, μελέτη στην οποία συμμετείχαν υγιή άτομα περιγράφει τον κεντρικό ρόλο της ινσουλίνης στη ρύθμιση της σηματοδότησης της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου. [48] Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι η ντοπαμινεργική οδός του εγκεφάλου μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά από τη μη φυσιολογική δράση της ινσουλίνης στον εγκεφαλο, συμπεριλαμβανομένης της αντίστασης στην ινσουλίνη του εγκεφάλου ή της υπερινσουλιναϊμίας.

Ένας άλλος αριθμός μελετών έχει επισημάνει ορμονικές και νευροδιαβιβαστικές οδούς που μοιράζονται μεταξύ αντίστασης στην ινσουλίνη και τη σχιζοφρένεια.[49] Οι οδοί σηματοδότησης των νευροδιαβιβαστών, ιδιαίτερα της ντοπαμίνης, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι τόσο οι ορμονικοί όσο και οι νευροδιαβιβαστές συμβάλλουν στην εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη και στη σχιζοφρένεια.

3.6 Εμφάνιση της αντίστασης στην ινσουλίνη στη σχιζοφρένεια με ή χωρίς αντιψυχωσικά φάρμακα.

Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια έχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό λόγω αυτοκτονίας, καρδιακών παθήσεων και μεταβολικών ασθενειών, όπως ο διαβήτης. [50] Επιστημονικά στοιχεία έχουν συνδέσει το μεταβολικό σύνδρομο στη σχιζοφρένεια με τη χρήση αντιψυχωσικών δεύτερης γενιάς και επίσης μια μελέτη δείχνει ότι το 11,66% των 120 ασθενών ανέπτυξαν μεταβολικό σύνδρομο μετά από 4 μήνες αντιψυχωσικής θεραπείας.[51] Έρευνες επίσης έδειξαν ότι τα ποσοστά αντίστασης στην ινσουλίνη, μειωμένης ανοχής στη γλυκόζη και υπερινσουλιναϊμία είναι επίσης υψηλά σε ασθενείς που δεν έχουν χρησιμοποιήσει αντιψυχωσικά.

3.6.1 Αντιψυχωσικά και αντίσταση στην ινσουλίνη στη σχιζοφρένεια.

Από τη δεκαετία του 1970 τα αντιψυχωσικά στη σχιζοφρένεια έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στην βελτίωση των γνωστικών και ψυχωτικών συμπτωμάτων. Παρόλα αυτά παρενέργειες, όπως η αύξηση βάρους και το μεταβολικό σύνδρομο έχουν επισκιάσει αυτές τις βελτιώσεις. Η κλοζαπίνη και η ολανζαπίνη, ουσίες τις οποίες οι ερευνητές θεωρούν δυο από τα πιο αποτελεσματικά αντιψυχωσικά στη θεραπεία της σχιζοφρένειας έχει βρεθεί ότι είναι πιθανό να προκαλέσουν αύξηση βάρους και διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων. [52] Οι μελετητές έχουν συνδέσει την αύξηση βάρους που σχετίζεται με την κλοζαπίνη με τον ανταγωνισμό του υποδοχέα της ισταμίνης H1, ο οποίος αυξάνει τον κίνδυνο για αντίσταση στην ινσουλίνη και τον διαβήτη τύπου 2. Επιπλέον παράγοντες που συνδέουν την αύξηση βάρους με τα αντιψυχωσικά στη σχιζοφρένεια περιλαμβάνουν την δοσολογία και τη διάρκεια της θεραπείας, το άγχος, τη διατροφή και το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας. Από όλα τα αντιψυχωσικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας η κλοζαπίνη και η ολανζαπίνη βρέθηκε ότι παρουσιάζουν τον υψηλότερο κίνδυνο για αύξηση βάρους.

3.6.2 Αντίσταση στην ινσουλίνη χωρίς αντιψυχωσικά στη σχιζοφρένεια.

Ένας αριθμός μεταβολικών ανωμαλιών, συμπεριλαμβανομένης της αντίστασης στην ινσουλίνη, έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει τους ασθενείς με σχιζοφρένεια πριν ακόμη ξεκινήσουν την αντιψυχωσική θεραπεία. Ερευνητές μια μελέτης του 2003 έδειξαν ότι σε σύγκριση με υγιή άτομα το 15,4 % των ασθενών με σχιζοφρένεια που δεν έπαιρναν φάρμακα είχαν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη νηστείας, αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και σημαντικά υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης και κορτιζόλης στο πλάσμα νηστείας. [51] Η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη στη σχιζοφρένεια έχει εντοπιστεί σε μη προσβεβλημένους συγγενείς, γεγονός που οδήγησε τους μελετητές να θεωρήσουν ότι το μεταβολικό σύνδρομο μπορεί να προέρχεται από ένα κοινό περιβαλλοντικό ή γενετικό υπόβαθρο.[51]

Αυξητική ορμόνη και αντίσταση στην ινσουλίνη

Μελετητές έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια τείνουν να εμφανίζουν αλλαγές στα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης, η οποία μοιράζεται πολλά στοιχεία των ίδιων οδών σηματοδότησης με την ινσουλίνη.[55] Μελετητές μιας αναφοράς περιστατικού που δημοσιεύθηκε το 2014 διαπίστωσαν ότι 3 ασθενείς με σχιζοφρένεια

που έλαβαν αντιψυχωσική θεραπεία για αρκετά χρόνια ανέπτυξαν ακρομεγαλία. Έτσι κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η σχιζοφρένεια από μόνη της ή η μακροχρόνια αντιψυχωσική θεραπεία συνδέονται στενά με τα αδενώματα υπόφυσης που εκκρίνουν αυξητική ορμόνη. [56]

Κορτιζόλη και αντίσταση στην ινσουλίνη.

Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια χωρίς αντιψυχωσικά έχουν επίσης αποδειχθεί ότι έχουν υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης και ινσουλίνης στην κυκλοφορία σε σύγκριση με υγιή άτομα. Επίσης σε σχέση με υγιή άτομα, ασθενείς υψηλού κινδύνου και που δεν έχουν λάβει φάρμακα με σχιζοφρένεια πρώτου επεισοδίου βρέθηκε ότι έχουν αλλοιωμένα επίπεδα κορτιζόλης γεγονός που υποδηλώνει ότι η τροποποιημένη κορτιζόλη μπορεί να παίζει ρόλο στις πρώιμες φάσεις της νόσου.[57] Οι μελετητές δεν έχουν ακόμη καθορίσει τον ακριβή μηχανισμό και τη σχέση μεταξύ της έκκρισης ινσουλίνης και κορτιζόλης σε αυτό τον πληθυσμό.

Γοναδικά στεροειδή και αντίσταση στην ινσουλίνη.

Ερευνητές έχουν αποκαλύψει ότι πολλές στεροειδείς ορμόνες του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης των γονάδων μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη και την εξέλιξη της σχιζοφρένειας. Σε μελέτη του 2002, τα οιστρογόνα διαπιστώθηκε ότι είναι νευροπροστατευτικά και συμβάλλουν στη μεταγενέστερη έναρξη της σχιζοφρένειας στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, μαζί με την χαμηλότερη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Ερευνητές μια άλλης μελέτης το 2005 διαπίστωσαν ότι σε σύγκριση με υγιή άτομα, άνδρες με σχιζοφρένεια είχαν σημαντικά χαμηλότερα[58] α επίπεδα τεστοστερόνης, οιστρονών και οιστραδιόλης.

Άλλες ορμόνες και αντίσταση στην ινσουλίνη

Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια στο πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο έχει βρεθεί ότι έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις στον ορό της προγεστερόνης, της προλακτίνης, της χρωμογρανίνης Α και του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου. Η αντίσταση της ινσουλίνης στους άνδρες έχει συνδεθεί με υψηλότερα επίπεδα προλακτίνης ορού, ενώ οι παχύσαρκοι αρουραίοι έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα προγεστερόνης και υπερινσουλιναιμία. Πολλοί ερευνητές κατέδειξαν σχέσεις μεταξύ αυτών των ορμονών

και των μεταβολικών διαταραχών σε ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο και χρόνια σχιζοφρένεια.

Συμπερασματικά οι μελέτες έχουν δείξει ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και το μεταβολικό σύνδρομο μπορεί να εκδηλωθούν στη σχιζοφρένεια πριν και μετά την έναρξη των αντιψυχωσικών. Οι παρεμβάσεις σωματικής δραστηριότητας ήταν αποτελεσματικές στο να βοηθήσουν τους ασθενείς με σχιζοφρένεια να διαχειριστούν και να αποτρέψουν το μεταβολικό σύνδρομο αν και η συμμόρφωση μπορεί να είναι προβληματική και συνιστώνται σχέδια για αυξημένη συμμόρφωση. Η χρήση της μεταφορμίνης με αντιψυχωσικά γίνεται όλο και πιο διαδεδομένη καθώς αυτή η ουσία βοηθά στην ήπια απώλεια βάρους και είναι αποτελεσματική στη μείωση επιπέδων ινσουλίνης, γλυκόζης νηστείας και τριγλυκεριδίων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV

4.ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

4.1 Μεταβολικό σύνδρομο σε ασθενείς με σχιζοφρένεια: Εισαγωγή-Ορισμός

Η σχιζοφρένεια είναι μια χρόνια ψυχική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υψηλή προσωπική και κοινωνική επιβάρυνση και συγκαταλέγεται στις δέκα πρώτες ιατρικές διαταραχές που προκαλούν αναπηρία. [59] Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια έχουν σημαντική νοσηρότητα και πρόωρη νοσηρότητα, με μέσο προσδόκιμο ζωής περίπου 80-85% εκείνου του γενικού πληθυσμού.

Το μεταβολικό σύνδρομο μεταξύ ασθενών με σχιζοφρένεια μπορεί να εξηγήσει μέρος αυτής της διαφοράς. Ο ορισμός και τα διαγνωστικά κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου ποικίλλουν μεταξύ πολλών διαφορετικών διεθνών ακαδημαϊκών οργανισμών προκαλώντας ασυνέπειες στην κατανόηση και την διάγνωση αυτού.

Το μεταβολικό σύνδρομο (MetS) περιεγράφηκε πρώτη φορά από τον Kylin , ένα Σουηδό γιατρό, ως ένα σύμπλεγμα παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου που περιλαμβάνει υπέρταση, υπεργλυκαιμία και ουρική αρθρίτιδα το 1923 [60].

Το μεταβολικό σύνδρομο γνωστό και ως σύνδρομο X , σύνδρομο χρόνιας καρδιαγγειακής νόσου και σύνδρομο Reaven [61], είναι ένα σύνδρομο διαφορετικών καταστάσεων, όπως κοιλιακή παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, δυλιπιδαιμία και αυξημένη αρτηριακή πίεση. Όλα τα συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου , με την παχυσαρκία να κατέχει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη του, έχουν αναγνωριστεί ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και έτσι η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου σχετίζεται και με άλλες συννοσηρότητες όπως η προθρομβωτική κατάσταση, η προφλεγμονώδης κατάσταση , η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος [62]⁵.

Λόγω των πολλαπλών συστατικών του , έχουν δοθεί πολλοί ορισμοί για το μεταβολικό σύνδρομο. Από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 1985, από την

⁵ Ο Reaven εισήγαγε τον όρο «σύνδρομο X» για να περιγράψει την ομαδοποίηση όλων των παραγόντων. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη και ονομάζεται πλέον μεταβολικό σύνδρομο.

Ευρωπαϊκή Ομάδα για τη Μελέτη Αντίστασης στην Ινσουλίνη το 1999, από την Ομάδα Θεραπείας Ενηλίκων III του Εθνικού Προγράμματος Εκπαίδευσης Χοληστερόλης (NCEP) το 2001, από την Αμερικανική Ένωση Κλινικών Ενδοκρινολόγων το 2003 και από τη Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη (IDF) το 2006. Σύμφωνα με τα παραπάνω η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου θα πρέπει να καθιερωθεί αν υπάρχουν τρία από τα κάτωθι κριτήρια [63]:

- Αυξημένη περιφέρεια μέσης, σύμφωνα με συγκεκριμένους ορισμούς για τον πληθυσμό και τη χώρα
- Αυξημένα τριγλυκερίδια ή φαρμακευτική θεραπεία για δυσλιπιδαιμία
- Μειωμένη λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας ή φαρμακευτική θεραπεία για την υπερχοληστερολαιμία
- Αυξημένη αρτηριακή πίεση ή ιστορικό υπέρτασης ή φαρμακευτική θεραπεία για την υπέρταση
- Αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή φαρμακευτική θεραπεία για υπεργλυκαιμία

Το μεταβολικό σύνδρομο πιστεύεται ότι προκαλείται από δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού και αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο δυσλειτουργικός λιπώδης ιστός έχει ως αποτέλεσμα της απελευθέρωση προφλεγμονοδών κυτοκινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου, η αδιπονεκτίνη, η λεπτίνη, η ρεζιστίνη και ο αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου, που παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της αντίστασης στην ινσουλίνη που σχετίζεται με την παχυσαρκία, του πρωταρχικού μεσολαβητή του μεταβολικού συνδρόμου [64].

Τα άτομα με σχιζοφρένεια κατά μέσο όρο έχουν καθιστικό τρόπο ζωής που περιλαμβάνει έλλειψη τακτικής σωματικής δραστηριότητας, κακή πρόληψη τροφής, κατάχρηση ουσιών και υψηλά ποσοστά καπνίσματος, που αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου, επιπλέον του κινδύνου από τα αντιψυχωσικά φάρμακα.[65]

Αυτοί οι παράγοντες του τρόπου ζωής επηρεάζονται εν μέρει από πτυχές της ασθένειας, όπως τα αρνητικά συμπτώματα και η ευαλωτότητα στο στρες.

4.2 Μεταβολικές παράμετροι της σχιζοφρένειας

Η έννοια του μεταβολικού συνδρόμου ενσωματώνει την ιδέα ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται με ανωμαλίες που αυξάνουν τον κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη

τύπου 2 και καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι θάνατοι από καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν σημαντική αιτία θνησιμότητας μεταξύ ασθενών με σχιζοφρένεια [52], ως αποτέλεσμα οι ιατροί να έχουν ολοένα και περισσότερο συντονίσει τις έρευνες για καρδιαγγειακό κίνδυνο σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, που συχνά προκύπτει από καρδιακές αρρυθμίες, είναι επίσης μια σημαντική αιτία θανάτου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια [67].

Η σχιζοφρένεια έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο διαβήτη από τον 19^ο αιώνα (Maudsley 1979)[68]. Ο Henry Maudsley ήταν ένας από τους πρώτους ψυχιάτρους που παρατήρησε μια συσχέτιση μεταξύ του διαβήτη και στη σχιζοφρένειας. Αυτό ήταν πριν την ανάπτυξη αντιψυχωσικών θεραπειών. Ένας σημαντικός αριθμός μελετών έχει δείξει ότι οι ασθενείς που δεν έχουν λάβει αντιψυχωσικά έχουν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξημένη κατανομή σπλαχνικού λίπους σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα.⁶ Άλλες μελέτες έχουν δείξει αυξημένη δυσανεξία στην γλυκόζη στα αδέρφια ατόμων με σχιζοφρένεια και αυξημένο επιπολασμό του ΣΔΤ2 στους γονείς ατόμων με μη συναισθηματική ψύχωση. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι ο διαβήτης και η σχιζοφρένεια μπορεί να μοιράζονται οικογενειακούς παράγοντες κινδύνου ή κοινή γενετική προδιάθεση.

Σύμφωνα με τον Mendelson (2008) [70] έχει υπολογιστεί ότι στις ΗΠΑ έως και το 60% των ατόμων με σχιζοφρένεια πληρούν τα κριτήρια για μεταβολικό σύνδρομο σε αντίθεση με το 30% για τον γενικό πληθυσμό. Πολυάριθμες μελέτες έχουν επίσης δείξει το υπερβολικό βάρος και ο διαβήτης είναι γενικά αυξημένα σε άτομα με σχιζοφρένεια, με διπλάσια έως τετραπλάσια αύξηση του κινδύνου διαβήτη σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.[71] Αυτή η συσχέτιση, πιθανώς πριν από την εισαγωγή της αντιψυχωσικής αγωγής, έχει εγείρει πολλαπλές υποθέσεις για να εξηγηθεί η συσχέτιση μεταξύ σχιζοφρένειας και διαβήτη κάνοντας αναφορά σε ένα αριθμό εγγενών και εξωγενών παραγόντων (πίνακας 1)

⁶ Μια σημαντική διαφορά μεταξύ των ορισμών NCEP/ATP III και IDF είναι αυτή των τιμών για την κεντρική παχυσαρκία, οι οποίες ορίζονται ως > 102 cm για τους άνδρες και > 88 cm για τις γυναίκες στον ορισμό NCEP/ATP III ενώ ότι τιμές IDF είναι συγκριτικά χαμηλότερες στα 94 cm και 80cm αντίστοιχα.

Πίνακας 1. Υποθέσεις σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ σχιζοφρένειας και διαβήτη (Leucht et al. 2007a, 2007B)

Περιβαλλοντικός	Φαρμακολογικός	Βιοχημικός	Άλλοι πιθανοί συνδυασμοί
Καθιστική ζωή, έλλειψη άσκησης	Επιρροή βάρους και διαβητογόνος δράση ορισμένων αντιψυχωσικών φαρμάκων	Υπερδιέγερση του συμπαθητικού συστήματος, υπερέκκριση αδρεναλίνης	Αναποτελεσματικότητα του ήπατος
Κάπνισμα, κατάχρηση ουσιών	Επίδραση αντιψυχωσικών φαρμάκων στον μεταβολισμό του ήπατος	Δυσρύθμιση του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης- επινεφριδίων	Θετικό οικογενειακό ιστορικό διαβήτη (γενετικό)
Δυσμενείς δίαιτες, κακή διατροφή, υψηλή πρόσληψη γρήγορου φαγητού, έλλειψη κατανόησης των διατροφικών αρχών		Υπερκορτιζολαιμία, υπερβολικό σπλαχνικό λίπος, υπεργλυκαιμία, υπερινσουλιναιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη	Χαμηλό βάρος γέννησης
Λήθαργος, καταστολή		Παράγοντας κατά της ινσουλίνης	
Ανεπαρκής ιατρική ή δημόσια υγειονομική περίθαλψη, ανεπαρκής τήρηση των συνταγογραφούμενων φαρμάκων		Μη φυσιολογικός μεταβολισμός γλυκόζης	

Στρεσογόνες εμπειρίες (παραμονή στο νοσοκομείο, ψυχωτικά συμπτώματα)		Ορμόνες φύλου και οιστραδιόλη που μεσολαβούν στην αύξηση βάρους	
---	--	---	--

4.3 Σχιζοφρένεια και κίνδυνος μεταβολικού συνδρόμου

4.3.1 Αιτιολογικοί παράγοντες κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο σε ασθενείς με σχιζοφρένεια -Υψηλός επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Αυξανόμενα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η ίδια η σχιζοφρένεια είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο. Σε ασθενείς με σχιζοφρένεια με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο υπάρχει ήδη μείωση της ανοχής στη γλυκόζη και της αντίστασης στην ινσουλίνη και τα επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης και κορτιζόνης είναι υψηλότερα από ότι στο γενικό πληθυσμό[72]. Ακόμη και σε ασθενείς με ψυχωτικά συμπτώματα που δεν έχουν διαγνωσθεί ακόμη με σχιζοφρένεια , ο επιπολασμός της διάγνωσης μεταβολικού συνδρόμου είναι υψηλότερος από τον γενικό πληθυσμό., συμπεριλαμβανομένων συμπτωμάτων όπως η αυξημένη αρτηριακή πίεση, αυξημένη περιφέρεια μέσης και ταχεία αύξηση της γλυκόζης. Μελέτες έχουν βρει ότι η σχιζοφρένεια έχει γενετικούς παράγοντες που είναι ευαίσθητοι στο μεταβολικό σύνδρομο, υπάρχουν επικαλύψεις μεταξύ σχιζοφρένειας και του μεταβολικού συνδρόμου με ορισμένα παθογόνα γονίδια. Η παθοφυσιολογική διαδικασία των μεταβολικών ανωμαλιών στη σχιζοφρένεια μπορεί να σχετίζεται με διαταραχές του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης -επινεφριδίων, αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών παραγόντων. [73] Επιπλέον, δημογραφικοί και άλλοι παράγοντες προδιάθεσης υπάρχουν σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, όπως η ηλικία, το φύλο, η πορεία της νόσου, το οικογενειακό ιστορικό και οι εθνοτικοί παράγοντες που μπορεί να είναι επίσης παράγοντες προδιάθεσης για το μεταβολικό σύνδρομο.

Μελέτες των De Hert et al [74] περιλάμβαναν 38 ετερογενείς μελέτες από όλο τον κόσμο που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2003 και 2008. Οι περισσότερες από αυτές τις

μελέτες χρησιμοποίησαν τα κριτήρια της Ομάδας θεραπείας Ενηλίκων ΙΙΙ και τα Κριτήρια της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη για το μεταβολικό σύνδρομο. Η ανασκόπηση αυτή διαπίστωσε ότι ο επιπολασμός και η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου ήταν δυο έως τρεις φορές υψηλότερη σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή από ότι στο γενικό πληθυσμό.

Υπάρχει , ωστόσο, λίγη συζήτηση ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια παρουσιάζουν υψηλότερο επιπολασμό μεταβολικού συνδρόμου από τους συνομηλίκους τους στον γενικό πληθυσμό σε όλο τον κόσμο. Δεν αποτελεί έκπληξη με δεδομένο τον υψηλό επιπολασμό της παχυσαρκίας και του προδιαβήτη στις δυτικές κοινωνίες , το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας για το μεταβολικό σύνδρομο και τη σχιζοφρένεια προέρχεται από τη Β. Αμερική και τη Δυτική Ευρώπη (Πίνακας 2). Σε κάθε χώρα , υπάρχει ένα σταθερό πρότυπο αυξημένου επιπολασμού του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια. Επιπλέον, η ηλικία έναρξης του μεταβολικού συνδρόμου εμφανίζεται πολύ νωρίτερα από τον γενικό πληθυσμό, με υψηλό επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου που παρατηρείται σε ασθενείς με σχιζοφρένεια κάτω των 30 ετών.[75] Από αυτά τα δεδομένα και μόνο του επιπολασμού θα ήταν λογικό να συμπεράνουμε ότι η ίδια η νόσος της σχιζοφρένειας αυξάνει τον κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου επειδή αυτό το αποτέλεσμα -αντίσταση στην ινσουλίνη- αντανακλά της συνδυασμένες επιδράσεις του εγγενούς βιολογικού κινδύνου, μαζί με την συμβολή των παραγόντων του τρόπου ζωής και τον μεταβολικό αντίκτυπο της αντιψυχωσικής θεραπείας.

Πίνακας 2.[76] Μελέτες επιπολασμού του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια 2004-2008 (Meyer JM &Stahl SM : Τί έρχεται πρώτο: τα άτυπα αντιψυχωσικά ή το μεταβολικό σύνδρομο Acta Psychiatr 2008)

Μελέτη	Μέγεθος και μέθοδος δείγματος	Ορισμός του Μεταβολικού Συνδρόμου	Επικράτηση
Cohn 2004	84 γυναίκες 156 άνδρες Μέση ηλικία 43 έτη. Μελέτη επιπολασμού. Δείγμα ευκολίας 240	NCEP (Εθνικό Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα Χοληστερόλης ATP III	44,7%

	Καναδών ατόμων με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής, τα 2/3 εξωτερικοί ασθενείς		
Mcevoy 2005	180 γυναίκες 509 άνδρες , μέση ηλικία 40 έτη. Μελέτη επιπολασμού από δείγμα αναφοράς με νηστεία και εργαστηριακά μέτρα και άτομα που ταιριάζουν με τον γενικό πληθυσμό	Παχυσαρκία , οι οποίες ορίζονται έως NCEP	Άνδρες 36%, άνδρες 51%
De Hert 2006	151 γυναίκες, 279 άνδρες , μέση ηλικία 36 έτη. Διαδοχικοί εξωτερικοί και εσωτερικοί ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματικές διαταραχές σε βέλγικο νοσοκομείο	NCEP	19,4% σχιζοφρένεια, ψυχικοί 4,5% και ψυχωτικοί 6,0%
Meyer 2006	4 γυναίκες, 76 άνδρες, μέση ηλικία 49 έτη, διαδοχικοί εξωτερικού με διαγνωση σχιζοφρένειας ή σχιζοσυναισθηματικών διαταραχών σε κλινική υποθέσεων βετεράνων των ΗΠΑ	NCEP	Γυναίκες 66,7% άνδρες 47,3%

Correl 2006	175 ασθενείς με σχιζοφρένεια από συνολικό δείγμα 367. Το συνολικό δείγμα ήταν 54% άνδρες με μέση ηλικία 42 έτη στις ΗΠΑ που λάμβαναν άτυπα αντιψυχωσικά	NCEP	54,06% σε ασθενείς με σχιζοφρένεια
Hagg 2006	92 γυναίκες , 177 άνδρες μέσης ηλικίας 46 έτη . Μελέτη επιπολασμού από Σουηδικό πανεπιστημιακό νοσοκομείο	NCEP	34,4%
Lamperti 2006	31 γυναίκες, 62 άνδρες 2710 γενικός πληθυσμός μέσης ηλικία 34 έτη ασθενείς σε κλοζαπίνη	NCEP	53,8% κλοζαπίνη 20,7% έλεγχος
Tirupati 2007	49 γυναίκες, 172 άνδρες με μέση ηλικία 37 έτ. Εξωτερικοί ασθενείς με σοβαρή ψυχική ασθένεια σε πρόγραμμα ψυχιατρικής αποκατάστασης της Νέας Ζηλανδίας	IDF Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη	68%

4.3.2 Επιδράσεις του Μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι μια σημαντική πρόκληση για τους ασθενείς με σχιζοφρένεια, όχι μόνο λόγω της άμεσης επίδρασης του στην αυξημένη συχνότητα

εμφάνισης και θνησιμότητας των καρδιαγγειακών παθήσεων αλλά και λόγω της επίδρασης στην έκβαση της ψυχικής νόσου, ασθένεια. Αρχικά , το μεταβολικό σύνδρομο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων και στη συνέχεια θανάτου. [77] Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Μια πολυκεντρική μελέτη 1452 εξωτερικών ασθενών με σχιζοφρένεια έδειξε ότι μέσα σε δέκα χρόνια, όσοι έπασχαν από μεταβολικό σύνδρομο είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και θανάτου και περιλάμβανε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό κινδύνου στεφανιαίας νόσου και καρδιαγγειακού θανάτου σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς μεταβολικό σύνδρομο.

Κατά δεύτερο , οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο έχουν δείξει σημαντικά υψηλότερη κλίμακα θετικού και αρνητικού συνδρόμου από εκείνους χωρίς μεταβολικό σύνδρομο , υποδηλώνοντας πιο σοβαρά συμπτώματα ψύχωσης. [78] Οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής ψυχικής νόσου. Μελέτες έδειξαν ότι το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένας ισχυρός προγνωστικός δείκτης ενός έτους υποτροπής της σχιζοφρένειας αλλά δεν σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου, τη γνώση της νόσου ή τη θεραπεία. Επιπλέον το μεταβολικό σύνδρομο μπορεί να βλάψει τη γνωστική λειτουργία των ασθενών με σχιζοφρένεια. [79].

4.3.4 Περιβάλλον ή η ασθένεια

Η απάντηση είναι και τα δυο. Τα περιβαλλοντικά στοιχεία περιλαμβάνουν την αδράνεια , το κάπνισμα, τις διατροφικές συνήθειες ενώ οι άμεσες βιολογικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια είναι λιγότερο σαφείς. Αντιφατικά ευρήματα υπάρχουν σχετικά με την παρουσία υπερινσουλιναιμίας νηστείας, αυξημένης κεντρικής παχυσαρκίας και άλλες ενδοκρινικές διαταραχές .

Η ευρέως πιστευόμενη ευαισθησία « σχετιζόμενη με ασθένεια» σε μεταβολικά προβλήματα ασθενών με σχιζοφρένεια αποδίδεται στον ανθυγιεινό τρόπο ζωής τους και σε μια πιθανή γενετική προδιάθεση. Τα στοιχεία για το πρώτο είναι αρκετά ισχυρά με αρκετές μελέτες να αναφέρουν ότι ασθενείς με σχιζοφρένεια και άλλες ψυχικές ασθένειες είναι πιο πιθανό να καπνίζουν και να τρώνε μια πιο ανθυγιεινή διατροφή (λιγότερες μερίδες φρούτων και λαχανικών, μικρότερες ποσότητες διαιτητικών ινών

και υψηλότερες ποσότητες λίπους) και είναι λιγότερο πιθανό να ασκούνται από τα άτομα χωρίς τέτοιες ασθένειες. Ενώ γενετική σχέση μεταξύ σχιζοφρένειας και μεταβολικών προβλημάτων δεν αποδεικνύεται, μελέτες αναφέρουν μεγαλύτερη πιθανότητα μεταβολικών προβλημάτων σε συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενείς με σχιζοφρένεια σε σύγκριση με τους ελέγχους που παρέχουν έμμεσα στοιχεία τέτοιας συσχέτισης.[80]

4.4 Μη φαρμακολογικοί και σχετιζόμενοι με την ασθένεια παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικών διαταραχών σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Ο αυξανόμενος κίνδυνος νοσηρότητας ιδιαίτερα μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με σχιζοφρένεια έχει πολύ περίπλοκες καταστάσεις. Επηρεάζονται από παράγοντες που σχετίζονται με την ίδια την ψυχική νόσο και τη θεραπεία της, τον τρόπο ζωής και τη συμπεριφορά του ασθενούς καθώς και την κοινωνική και πολιτιστική επιρροή.

Μελέτες έχουν δείξει ότι ήδη εμφανίζονται μεταβολικές διαταραχές σε ασθενείς με σχιζοφρένεια που δεν έχουν λάβει ακόμη αντιψυχωσικά φάρμακα. Έχει παρατηρηθεί να τείνουν να αναπτύσσουν αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές των λιπιδίων και αύξηση βάρους.[81] Οι Ryan et al[82] διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με ένα πρώτο επεισόδιο ψύχωσης πριν ξεκινήσουν την αντιψυχωσική θεραπεία είχαν τρεις φορές περισσότερο σπλαχνικό λίπος σε σχέση με τον ΔΜΣ σε σύγκριση με τους υγιείς. Επιπλέον, με φυσιολογικό σωματικό βάρος οι ασθενείς με σχιζοφρένεια έχουν υψηλότερη περιεκτικότητα σε σπλαχνικό λίπος και παρόμοια ποσότητα υποδόριου λιπώδους ιστού σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές.

Τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης και η αντίσταση στην ινσουλίνη που βρέθηκαν σε ασθενείς με σχιζοφρένεια χωρίς θεραπεία μπορεί να σχετίζονται με την αιτιολογία της ψύχωσης είτε μέσω άμεσης επίδρασης στον εγκέφαλο είτε μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων.

Ο αυξημένος κίνδυνος μεταβολικού συνδρόμου δεν ισχύει μόνο για ασθενείς με σχιζοφρένεια αλλά και για συγγενείς πρώτου βαθμού. Αυτό αποδεικνύει τον ρόλο των γενετικών καταστάσεων. Η έρευνα δείχνει την ύπαρξη πλειοτροπίας μεταξύ

σχιζοφρένειας και δυσλιπιδαιμίας και γενετικής σχέσης μεταξύ σχιζοφρένειας και αυτοάνοσων νοσημάτων , καρδιαγγειακών παθήσεων και διαβήτη τύπου δυο [83] Όταν εξετάζεται ο αυξημένος μεταβολικός κίνδυνος , θα πρέπει να δοθεί προσοχή στη νευροαναπτυξιακή έννοια της σχιζοφρένειας, σύμφωνα με την οποία εμπλέκονται δυσμενείς γενετικοί παράγοντες όπως λοιμώξεις , υποσιτισμός, περιορισμός ανάπτυξης. Αυτοί οι παράγοντες παίζουν επίσης ρόλο στην ανάπτυξη σωματικών ασθενειών αργότερα στη ζωή. Η κατάσταση της σωματικής υγείας επηρεάζεται από τη σοβαρότητα της ίδιας της ψύχωσης. Η πορεία και η βαρύτητα της σχιζοφρένειας σχετίζεται άμεσα με τον τρόπο ζωής και τη συμπεριφορά των ασθενών. Σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό είναι σωματικά λιγότερο δραστήριοι, περνούν περισσότερο χρόνο στο κρεβάτι, κάνουν πιο καθιστικό τρόπο ζωής, τρώνε μεγαλύτερες ποσότητες φαγητού χαμηλότερης ποιότητας και καπνίζουν μεγαλύτερες ποσότητες τσιγάρων.

Οι ασθενείς βρίσκονται συχνά σε δύσκολη οικονομική κατάσταση και έχουν περιορισμένες ευκαιρίες να λάβουν υποστήριξη από το περιβάλλον τους. Παρά τον αυξημένο κίνδυνο , οι ασθενείς με σχιζοφρένεια έχουν δύσκολη πρόσβαση σε διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Στους παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά τη σωματική υγεία περιλαμβάνονται και εκείνοι που σχετίζονται άμεσα με την οργάνωση της ιατρικής περίθαλψης. Τα ψυχιατρικά κέντρα βρίσκονται μερικές φορές μακριά από τα νοσοκομεία ή γενικές κλινικές γεγονός που συνεπάγεται περιορισμένη πρόσβαση σε συμβουλευτικές υπηρεσίες. Οι μη φαρμακολογικοί παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Μη φαρμακολογικοί παράγοντες κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Πορεία της σχιζοφρένειας	1. Καθυστέρηση στη διάγνωση 2. Αλληλοεπικαλυπτόμενα συμπτώματα ψυχικής νόσου και μη ειδικά συμπτώματα σωματικής νόσου 3. Κακή συνεργασία
--------------------------	--

	4. Κοινοί βιολογικοί, γενετικοί, αναπτυξιακοί, φλεγμονώδεις και ορμονικοί μηχανισμοί
Σχετικός τρόπος ζωής	Κάπνισμα Φάρμακα Ελλιπής σωματική δραστηριότητα Κακή διατροφή και έλλειψη ελέγχων υγείας
Κοινωνικό-οικονομική και πολιτιστική κατάσταση	Κακή οικονομική κατάσταση Στιγματισμός και διακρίσεις Καμία υποστήριξη
Σύστημα ιατρικής περίθαλψης	Χαμηλές δαπάνες για την ψυχιατρική Απόσταση ψυχιατρικών κέντρων από τόπο διαμονής Έλλειψη συντονισμού θεραπείας Ανεπαρκής εκπαίδευση γιατρών

4.5 Τα αντιψυχωσικά ως παράγοντας κινδύνου για το Μεταβολικό Σύνδρομο.

Η χρήση του ονόματος «νευροληπτικά» δεν είναι τυχαία. Σε κλινικές συνθήκες αυτό το όνομα χρησιμοποιείται συχνά εναλλακτικά με τον όρο «αντιψυχωσικά φάρμακα». Ωστόσο τα νευροληπτικά χρησιμοποιούνται επίσης για τη θεραπεία παθήσεων εκτός της ψύχωσης. Το ψυχοτρόπο προφίλ ενός νευροληπτικού μπορεί να περιλαμβάνει επιθυμητές επιδράσεις (καταστολή, υπνηλία) και ανεπιθύμητες ενέργειες (περιορισμένα ενδιαφέροντα, δυσφορία) που μπορεί έμμεσα να συμβάλλουν σε αλλαγές στις διατροφικές προτιμήσεις και μεταβολικές επιπλοκές.

Εκτός από τους παράγοντες της νόσου, τα αντιψυχωσικά είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για το μεταβολικό σύνδρομο. Μια μετα-ανάλυση που περιλάμβανε συνολικά 26 μελέτες ασθενών με σχιζοφρένεια πρώτου επεισοδίου, 19 μελέτες ασθενών με σχιζοφρένεια χωρίς θεραπεία και 78 μελέτες ασθενών με σχιζοφρένεια που έλαβαν θεραπεία με αντιψυχωσικά έδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισης

μεταβολικού συνδρόμου αυξήθηκε σημαντικά μετά τη λήψη των φαρμάκων. Τα αντιψυχωσικά και ο κίνδυνος αυξημένης περιμέτρου μέσης, υπέρτασης, αυξημένων τριγλυκεριδίων, μειωμένης HDL-C και διαβήτη αυξήθηκαν επίσης σημαντικά. Τα αντιψυχωσικά επηρεάζουν τη γλυκόζη, τον μεταβολισμό των λιπιδίων και την αύξηση βάρους μέσω πολλαπλών υποδοχέων, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. [84]

Ο συνολικός κίνδυνος μεταβολικού συνδρόμου που προκαλείται από διάφορα αντιψυχωσικά είναι συνεπής με τις φαρμακολογικές τους ιδιότητες. Μεταξύ αυτών, η κλοπαζίνη και ολανζαπίνη έχουν υψηλό κίνδυνο αύξησης της γλυκόζης του αίματος, των λιπιδίων του αίματος, την αύξηση βάρους και το μεταβολικό σύνδρομο, ακολουθούμενες από την κουετιαπίνη, τη ρισπεριδόνη και την πολιπεριδόνη ενώ νεότερα αντιψυχωσικά όπως η καριπραζόλη έχουν χαμηλότερο κίνδυνο. Εκτός από τα αντιψυχωσικά, οι σταθεροποιητές της διάθεσης, όπως το λίθιο και τα αντιεπιληπτικά, μπορεί επίσης να συμβάλλουν στην αύξηση των μεταβολικών κινδύνων.

4.6 Μεταβολικές επιπλοκές της σχιζοφρένειας και των αντιψυχωσικών φαρμάκων.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί το μεταβολικό σύνδρομο είναι μια ομάδα παραγόντων κινδύνου και η ίδια η σχιζοφρένεια μπορεί να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για το μεταβολικό σύνδρομο εκτός από πολλούς άλλους παράγοντες σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και επίσης υπάρχει αυξανόμενη ανησυχία ότι τα αντιψυχωσικά φάρμακα, ιδιαίτερα αυτά της δεύτερης γενιάς (SGAs), έχουν μεταβολικές συνέπειες που συμβάλλουν στον κίνδυνο. Η ακριβής σχέση μεταξύ αντιψυχωσικών φαρμάκων και μεταβολικού συνδρόμου παραμένει αβέβαιη, αλλά είναι σαφές ότι τα άτομα με σχιζοφρένεια που αντιμετωπίζονται με αντιψυχωσικά φάρμακα αναπτύσσουν μεμονωμένα χαρακτηριστικά του μεταβολικού και του ίδιου του συνδρόμου, σε υψηλότερο ποσοστό από το γενικό πληθυσμό. Η αντιψυχωσική πολυφαρμακία, η οποία είναι κοινή πρακτική σε πολλά ψυχιατρικά περιβάλλοντα, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία, μπορεί ανεξάρτητα να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο προμεταβολικού συνδρόμου και υψηλότερα ποσοστά μεταβολικού συνδρόμου και λιπιδικούς δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη, ακόμη και μετά την προσαρμογή στον τρόπο ζωής των ασθενών. [85]

Κάποιες μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μετάβαση στη μονοθεραπεία ήταν κατάλληλη και λογική, εφόσον οι ασθενείς μπορούσαν να επιστρέψουν στην πολυφαρμακία όταν ήταν απαραίτητο και η μετάβαση από έναν παράγοντα υψηλότερου σε ένα παράγοντα χαμηλότερου κινδύνου ή από την πολυφαρμακία σε μονοθεραπεία μπορεί να διευκολύνει τη βελτίωση του μεταβολικού προφίλ.[86] Πολλές ανασκοπήσεις έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ανάγκη για ενεργό έλεγχο ρουτίνας της σωματικής υγείας όλων των ατόμων που λαμβάνουν θεραπεία με αντιψυχωσικά φάρμακα, κάτι που είναι σύμφωνο με τις συστάσεις του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας και των κατευθυντήριων γραμμών θεραπείας για τη σχιζοφρένεια. Ενώ πολλοί ενήλικες με σχιζοφρένεια λαμβάνουν ελάχιστη ή καθόλου ιατρική φροντίδα, αυτή η φροντίδα είναι σημαντική δεδομένου του κινδύνου μεταβολικών ανωμαλιών που σχετίζονται όχι μόνο με αντιψυχωσικά φάρμακα αλλά και με τη σχιζοφρένεια γενικότερα.[87] Επιπλέον αρκετές μελέτες έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο για άτομα με σχιζοφρένεια να αναπτύξουν μεταβολικές ανωμαλίες απουσία αντιψυχωσικών φαρμάκων και υπάρχουν ενδείξεις αυξημένου κινδύνου για διαβήτη σε συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με σχιζοφρένεια. [88]

Άλλες πιθανότητες να εξηγηθούν αυτές οι συσχετίσεις στη σχιζοφρένεια περιλαμβάνουν το άγχος και τις ανωμαλίες του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων.[89] Μελέτες έδειξαν ότι τα άτομα με σχιζοσυναισθηματική διαταραχή είναι πιο ευάλωτα στο μεταβολικό σύνδρομο από τα άτομα με σχιζοφρένεια για ανεξήγητους λόγους.

4.7 Αντιψυχωσικά και μεταβολικό σύνδρομο

Παρά τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα των αντιψυχωσικών φαρμάκων σε πολλές ασθένειες όπως η σχιζοφρένεια, η αυξημένη προσοχή έχει στραφεί στις πιθανές επιβλαβείς παρενέργειες αυτών των φαρμάκων. Οι μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με την αντιψυχωσική θεραπεία αποτελούν το επίκεντρο σημαντικού ενδιαφέροντος για πολλά χρόνια. Ενώ το μεταβολικό σύνδρομο επηρεάζει όλες τις ηλικίες ασθενών που λαμβάνουν αντιψυχωσικά φάρμακα, τα παιδιά και οι έφηβοι που λαμβάνουν άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα είναι ιδιαίτερα ευάλωτα σε αυτές τις επιδράσεις. Δυσλιπιδαιμία και υπέρταση μπορεί να συνδέονται με χαμηλότερο

ακαδημαϊκό και επαγγελματικό προφίλ στους εφήβους καθώς και χαμηλότερες γνωστικές επιδόσεις μεταξύ των εφήβων με μεταβολικό σύνδρομο.[90]

Ενώ φαίνεται να υπάρχει μια δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ της δόσης κλοζαπίνη ή της ολανζαπίνης και των μεταβολικών επιπλοκών, η αριπιπραζόλη, η κουετιαπίνη και ζιπρεασιδόνη δεν δείχνουν αιτιολογική σχέση και ρισπεριδόνη έχει μεικτά αποτελέσματα.[91]

4.8 Αντιψυχωσικά και Αύξηση Βάρους

Σε ασθενείς με σχιζοφρένεια διαπιστώνεται μιάμιση έως δυο φορές αυξημένος επιπολασμός της παχυσαρκίας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, γεγονός που μπορεί να εξηγηθεί από ένα πιο καθιστικό τρόπο ζωής και ένα ανθυγιεινό πρότυπο διατροφής.

Είναι ενδιαφέρον ότι έχει επισημανθεί μια ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ σχιζοφρένειας και σωματικών ασθενειών, που επηρεάζουν το μεταβολικό σύνδρομο, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, με αρκετές μελέτες να αναφέρουν σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό υπέρβαρου δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και παχυσαρκίας σε ασθενείς με ψυχωσικές διαταραχές από ότι στο γενικό πληθυσμό. [92] Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια που δεν είχαν λάβει φάρμακα έχουν επίσης βρεθεί ότι έχουν περισσότερο από τρεις φορές περισσότερο σπλαχνικό λίπος το οποίο συσχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη υποστηρίζοντας έτσι την ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ ψύχωσης και αύξησης βάρους. Επιπλέον, η αύξηση βάρους συνήθως εμφανίζεται μέσα στις πρώτες 4 έως 12 εβδομάδες θεραπείας.[93]

Ενώ ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στους ασθενείς με σχιζοφρένεια που ακολουθούν φαρμακευτική αγωγή εκτιμάται ότι κυμαίνεται από 40 έως 60% έναντι του 30% του γενικού πληθυσμού ενηλίκων, οι διαφορές μεταξύ πρώτης και δεύτερης γενιάς αντιψυχωσικών σε σχέση με τον κίνδυνο αύξησης βάρους και τις διαταραχές των υδατανθράκων και των λιπιδίων παραμένουν ασαφείς. αν και η αύξηση βάρους και οι διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων και των λιπιδίων μπορεί να είναι πιο συχνές σε ασθενείς που λαμβάνουν δεύτερης γενιάς αντιψυχωσικά. Αρκετές μελέτες έχουν υποστηρίξει ότι η θεραπεία με δεύτερης γενιάς αντιψυχωσικά

συσχετίστηκε με μεγαλύτερη αύξηση βάρους από τη θεραπεία με της πρώτης γενιάς αντιψυχωσικά.[94]

Από τα πρώτης γενιάς αντιψυχωσικά, τα φάρμακα χαμηλότερης ισχύος προκαλούν μεγαλύτερη αύξηση βάρους από τα φάρμακα υψηλότερης ισχύος. Η τυπική αύξηση βάρους που σχετίζεται με τα αντιψυχωσικά φαίνεται να είναι συγκρίσιμη με τα σκευάσματα από του στόματος και τα ενέσιμα σκευάσματα του ίδιου φαρμάκου. Ο μηχανισμός της επαγόμενης από αντιψυχωσικά αύξησης βάρους είναι απροσδιόριστος, αλλά πολλά συστήματα νευροδιαβιβαστών έχουν εμπλακεί.

Η κλοζαπίνη και η ολανζαπίνη φάνηκε να αποτελούν τον μεγαλύτερο κίνδυνο αύξησης βάρους ακολουθούμενες από την ρισπεριδόνη και την κουετιαπίνη. Η ταχεία αύξηση βάρους μετά την έναρξη της θεραπείας με αντιψυχωσικά είναι κυρίως αποτέλεσμα της διέγερσης των υποδοχέων ισταμίνης -1, η οποία οδηγεί σε αυξημένο αίσθημα πείνας. Η αύξηση βάρους μπορεί στη συνέχεια να οδηγήσει σε αντίσταση στην ινσουλίνη, διαβήτη τύπου 2 και δυσλιπιδαιμία μέσω των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Συνεπώς, η κοιλιακή παχυσαρκία δεν είναι μόνο ένα βασικό σύμπτωμα του μεταβολικού συνδρόμου αλλά αυξάνει επίσης τον κίνδυνο να πληρούνται άλλα κριτήρια που αποτελούν μέρος του μεταβολικού συνδρόμου.

4.9 Αντιψυχωσικά και Σακχαρώδης Διαβήτης.

Μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι ο επιπολασμός τόσο του διαβήτη όσο και της παχυσαρκίας είναι 2 έως 4 φορές υψηλότερος σε άτομα με σχιζοφρένεια από ότι στο γενικό πληθυσμό, με γενικές εκτιμήσεις για τον επιπολασμό του διαβήτη μεταξύ των ασθενών με σχιζοφρένεια που κυμαίνονται από 16% έως 25%. [95] Πιθανότητα εκδήλωσης διαβήτη σε ασθενείς με σχιζοφρένεια οφείλεται και στον λόγο ότι τα υψηλά ποσοστά καπνίσματος (έως 75%) επιδεινώνουν την εμφάνιση του διαβήτη, η οποία υπολογίζεται σε περίπου 50%.[96]. Η έναρξη του ΣΔΤ2 που προκαλείται από αντιψυχωσικά φάρμακα εμφανίζεται εντός των πρώτων 6 μηνών της θεραπείας και συχνά, αν και όχι πάντα, σχετίζεται με σημαντική αύξηση βάρους ή παχυσαρκία. Ένα οικογενειακό ιστορικό διαβήτη σχετίζεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο σε αυτόν τον πληθυσμό.[97]

Μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη περιπτώσεων ελέγχου βρήκε ότι ο κίνδυνος διαβήτη που σχετίζεται με αντιψυχωσικούς παράγοντες ήταν αρκετά μεταβλητός. Η ολανζαπίνη και η ρισπεριδόνη είχαν 4.2 και 1.6 φορές κίνδυνο που σχετίζεται με συμβατικούς παράγοντες και 5.8 και 2.2 φορές τον κίνδυνο που σχετίζεται με τη μη θεραπεία αντίστοιχα. Άλλες μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες έχουν βρει ότι η ολανζαπίνη και η κλοζαπίνη σχετίζονται με σημαντικά υψηλότερο ποσοστό διαβήτη από τους άλλους παράγοντες με ιδιαίτερο κίνδυνο για τους νεότερους ασθενείς.

Η κουετιαπίνη φαίνεται να είναι πιο πιθανό από τα συμβατικά φάρμακα να σχετίζεται με διαβήτη αλλά μπορεί να βελτιώνει τον διαβήτη που σχετίζεται με την κλοζαπίνη όταν χορηγείται σε συνδυασμό με κλοζαπίνη. Μεταξύ των παραδοσιακών νευροληπτικών, η χλωροπρομαζίνη και η θειοριδοζίνη είναι παράγοντες που σχετίζονται περισσότερο με τον σακχαρώδη διαβήτη, αν και οι συσχετίσεις είναι σθενέστερες από αυτές με την ολανζαπίνη ή την κλοζαπίνη.[98]

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι ορισμένες μελέτες έχουν προτείνει ότι τα αντιψυχωσικά πρώτης γενιάς δεν διαφέρουν από αυτά της δεύτερης στην τάση τους να προκαλούν διαβήτη, ενώ άλλες έχουν προτείνει μα μέτρια αλλά στατιστικά σημαντική αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαβήτη με δεύτερης γενιάς φάρμακα. [99]

Ένας αριθμός μηχανισμών για το επαγόμενο από αντιψυχωσικά φάρμακα σακχαρώδη διαβήτη έχει προταθεί, αν και κανένας δεν έχει αποδειχθεί με βεβαιότητα. Ενώ η επαγόμενη από φάρμακα αύξηση βάρους έχει συσχετισθεί σε μεγάλο βαθμό με τον διαβήτη, ο διαβήτης έχει εμφανισθεί απουσία αύξησης βάρους και έχει προταθεί ανταγωνισμός υποθαλαμικής ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης στον ορό με ισχυρή αναστολή που προκαλείται από αντιχολινεργικά στη έκκρισης ινσουλίνης. Άλλοι προτεινόμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη στους περιφεριακούς ιστούς που προκαλείται από υπερπρολακτιναιμία.[100]

4.10 Αντιψυχωσικά και Δυσλιπιδαιμία.

Ασθενείς στην οξεία φάση της σχιζοφρένειας βρέθηκαν να έχουν δυσλιπιδαιμία πιο συχνά από άτομα του γενικού πληθυσμού δείχνοντας ότι η επίδραση αυτή είναι εν μέρει ανεξάρτητη από τη χρήση φαρμάκων. Σε αντίθεση με τα κλασικά αντιψυχωσικά, τα άτυπα αντιψυχωσικά έχουν επίσης σαφή επίδραση στην ανάπτυξη δυσλιπιδαιμίας.

Υψηλότερα επίπεδα χοληστερόλης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν χλωροπρομαζίνη από αυτούς που έλαβαν αλοπεριδόλη. Μελέτες έχουν δείξει ότι από τα άτυπα (δεύτερης γενιάς) αντιψυχωσικά φάρμακα, η ολανζαπίνη και η κουετιαπίνη, σχετίζονται με αυξήσεις στα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και στα επίπεδα τριγλυκεριδίων. [101]⁷ Αξίζει να σημειωθεί ότι η ρισπεριδόνη και η ζιπρασιδόνη σχετίζονται με μειώσεις στα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων και οι ασθενείς που λαμβάνουν κλοζαπίνη που έχουν σχεδόν τα διπλά επίπεδα τριγλυκεριδίων από όσους λαμβάνουν θεραπεία με τυπικά (πρώτης γενιάς) αντιψυχωσικά φάρμακα. [102]

Αν και ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης της υπερλιπιδαιμίας είναι άγνωστος ένας ή περισσότεροι από τους μηχανισμούς που περιγράφηκαν παραπάνω ως αιτίες για αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή- ο επαγόμενος σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεση.

4.11 Μεταβολικό σύνδρομο-Συζήτηση

Το μεταβολικό σύνδρομο έχει σημαντικό αντίκτυπο στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακής νόσου. Αυτό ο κίνδυνος αυξάνεται περαιτέρω με την ταυτόχρονη χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων αν και δεν βρέθηκε ωστόσο σημαντική διαφορά μεταξύ των κλασικών και των άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων. Οι έρευνες δείχνουν μια ισχυρότερη αρνητική επίδραση της κλοζαπίνης και της ολανζαπίνης στις μεταβολικές παραμέτρους. Με την έγκαιρη έναρξη του προσυμπτωματικού ελέγχου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, ακολουθούμενη από ενεργό παρακολούθηση, ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου μπορεί να μειωθεί. Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου είναι αυξημένος σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ενώ η χρήση

⁷ Lieberman JA et al Αποτελεσματικότητα των αντιψυχωσικών φαρμάκων σε ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια N. Engl Med 2005 : 1209-1223

αντιψυχωσικών φαρμάκων επιδρά ενισχυτικά . Η υπάρχουσα βιβλιογραφία έδειξε ότι συχνά δεν είναι δυνατό να μετρηθεί ξεχωριστά η επίδραση της νόσου και της χρήσης φαρμάκων στην αύξηση του κινδύνου. Ως εκ τούτου είναι δύσκολο να υποδειχθεί σε ποιο βαθμό η χρήση αντιψυχωσικών συμβάλλει στον ήδη αυξημένο κίνδυνο λόγω σχιζοφρένειας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ V

5.ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

5.1 Ορισμός -Η φυσιολογία της Παχυσαρκίας

Ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος ανθρωπομετρικός δείκτης για τον ορισμό της παχυσαρκίας είναι ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ). Αυτός ο δείκτης λαμβάνει υπόψη το σωματικό βάρος ενός ατόμου σε σχέση με το ύψος του και προσδιορίζεται διαιρώντας το βάρος του ατόμου σε kg με το ύψος του σε μέτρα στο τετράγωνο. Ένας δείκτης μάζας σώματος μεγαλύτερο ή ίσος με 25 kg/m^2 χρησιμοποιείται ως το όριο του υπέρβαρου. Ένας δείκτης μάζας σώματος μεγαλύτερος ή ίσος με 30 kg/m^2 θεωρείται παχύσαρκος. Με απλά λόγια η παχυσαρκία είναι η προϋπόθεση αυξημένων λιπιδίων μαζών στο σώμα. Οι λιπώδεις μάζες αποτελούνται από λιποκύτταρα, των οποίων οι αριθμοί προσδιορίζονται κατά τη διάρκεια αρκετών συγκεκριμένων χρονικών περιόδων στην πρώιμη ηλικία και την εφηβεία και επίσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Στα παχύσαρκα άτομα, τα λιποκύτταρα διευρύνονται από την υπερβολική εναπόθεση λίπους.

Η περίσσεια λιπώδους μάζας αυξάνει τον κίνδυνο μιας σειράς ιατρικών προβλημάτων. Υπάρχει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, εγκεφαλικού επεισοδίου, νόσου της χοληδόχου κύστης, οστεοαρθρίτιδας, κατάθλιψης κλπ.[103]

Ο επιπολασμός της υπέρτασης αυξάνεται προοδευτικά καθώς αυξάνεται ο δείκτης μάζας σώματος τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. [104] Υπάρχει επίσης μια ευαίσθητη σχέση μεταξύ διαβήτη και βάρους. Το πιο ανησυχητικό ωστόσο μοτίβο εναπόθεσης λίπους είναι η σπλαχνική κοιλιακή παχυσαρκία. Τα παχύσαρκα άτομα με κοιλιακή παχυσαρκία έχουν αυξημένη ολική χοληστερόλη και τριγλυκερίδια πλάσματος νηστείας, μειωμένη χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας και ο συνδυασμός λιπιδίων ανωμαλιών θέτει το άτομο με σπλαχνική ή ενδοκοιλιακή παχυσαρκία σε κίνδυνο για στεφανιαία νόσο. Εκτός από τη δυσλιπιδαιμική κατάσταση, δεδομένου ότι σχετίζονται με την κοιλιακή παχυσαρκία, τα άτομα με σπλαχνική παχυσαρκία διατρέχουν επίσης τον κίνδυνο για αντίσταση στην ινσουλίνη. Στην ουσία, η ποσότητα του σπλαχνικού λίπους συσχετίζεται με τη δυσανεξία στη γλυκόζη, τα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η αντίσταση στην

ινσουλίνη είναι η πιο συχνή μεταβολική ανωμαλία που σχετίζεται με την κοιλιακή παχυσαρκία. Ο συνδυασμός αυτός περιλαμβάνει και το μεταβολικό σύνδρομο. [105]

5.2 Παράγοντες κινδύνου παχυσαρκίας στη σχιζοφρένεια.

Τις τελευταίες δεκαετίες μια επιδημία παχυσαρκίας έχει επηρεάσει σημαντικά ασθενείς που πάσχουν από ψυχικές ασθένειες όπως η σχιζοφρένεια. Τα άτομα που έχουν διαγνωστεί με σχιζοφρένεια έχουν 2,8 έως 3,5 αυξημένη πιθανότητα να είναι παχύσαρκα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Τόσο οι γυναίκες όσο και οι άνδρες με σχιζοφρένεια αναπτύσσουν μια κεντρική μορφή παχυσαρκίας με αυξημένη περιφέρεια μέσης. [106] Διακυμάνσεις βάρους στον πληθυσμό με σχιζοφρένεια έχουν παρατηρηθεί ήδη από τον Kraepelin [107] , ο οποίος περιέγραψε τη διατροφική συμπεριφορά μεταξύ αυτών των ασθενών ως κυμαινόμενη από πλήρη άρνηση έως τη μεγαλύτερη αδηφαγία και παρατήρησε μεγάλες διαφορές στο σωματικό βάρος.

Η παχυσαρκία μεταξύ των ασθενών με σχιζοφρένεια άρχισε να ανησυχεί τη δεκαετία του 1950 με την εισαγωγή αντιψυχωσικών φαρμάκων με τη μορφή χλωροπρομαζίνης που συνοδεύεται από «παχυσαρκία σε μαζική κλίμακα» στα ψυχιατρικά νοσοκομεία [108].⁸ Ωστόσο η ανησυχία για την παχυσαρκία αντισταθμίστηκε κατά πολύ από την θεραπεία με αντιψυχωσικά φάρμακα καθώς προκλήθηκαν κινητικές διαταραχές που ήταν καταστροφικές και αφόρητες για τους ασθενείς , οδηγώντας σε σωματική αναπηρία, παραμόρφωση και υψηλά ποσοστά μη συμμόρφωσης στη θεραπεία. Με την εμφάνιση των αντιψυχωσικών δεύτερης γενιάς - ξεκινώντας με την κλοζαπίνη- οι ασθενείς αντιμετωπίζουν παρενέργειες εστιάζοντας στη μεταβολική διαταραχή αυτών των φαρμάκων.

Αν και δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για τον επιπολασμό της παχυσαρκίας στη σχιζοφρένεια πριν από τη χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων ή σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει φάρμακα, παρατηρείται ότι ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στον πληθυσμό σχιζοφρένειας που λαμβάνει φάρμακα είναι υψηλός και οι εκτιμήσεις κυμαίνονται από 40% έως 60% του πληθυσμού σχιζοφρένειας που λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή έναντι του 30% του γενικού πληθυσμού που τους θέτει σε

⁸ Planansky K. Αλλαγές στο βάρος σε ασθενείς που λαμβάνουν ηρεμιστικά φάρμακα, Psychiatr Q 1958 32:289-303

κίνδυνο για ιατρικές παθήσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ακόμη και χωρίς περαιτέρω αύξηση βάρους.[109]

Οι Allison et al [110] χρησιμοποιώντας τα δεδομένα της Εθνικής Έρευνας για την εξέταση Υγείας και Διατροφής από το 1989 και πριν από την εμφάνιση των άτυπων ή τυπικών αντιψυχωσικών φαρμάκων, απέδειξαν ότι οι γυναίκες με σχιζοφρένεια έχουν σημαντικά μεγαλύτερο επιπολασμό του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας σε σύγκριση με άτομα δίχως σχιζοφρένεια. Οι γυναίκες με σχιζοφρένεια είχαν δραματικές αυξήσεις στο δείκτη μάζας σώματος σε σύγκριση με τις αλλαγές δείκτη μάζας σώματος που παρατηρήθηκαν στις γυναίκες στο δείγμα ελέγχου. Τα αρνητικά συμπτώματα της ασθένειας όπως η κοινωνική απομόνωση, απόσυρση, απάθεια, μπορεί να προκαλέσουν έλλειψη κινήτρων και αντίληψης για την ανάγκη διατήρησης ενός φυσιολογικού σωματικού βάρους, σωστής διατροφής και επαρκούς άσκησης ή ακόμη και τα θετικά συμπτώματα της ασθένειας όπως παράνοια, μπορεί να οδηγήσουν τους ασθενείς να ζουν σε απομόνωση με καθιστικό τρόπο ζωής. Επιπλέον οι οξείες νοσηλείες τείνουν να είναι σε κλειδωμένες μονάδες καθώς επιβάλλονται ζητήματα ευθύνης καθώς τα νοσοκομεία απομονώνουν αυτούς τους ασθενείς από άλλους νοσοκομειακούς ασθενείς αναγκάζοντας με αυτό τον τρόπο τον καθιστικό τρόπο ζωή στο περιβάλλον που νοσηλεύονται.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συγκέντρωσε 1698 πληθυσμιακές μελέτες που αποτελούνταν από περισσότερους από 19 εκατομμύρια συμμετέχοντες και διαπίστωσε ότι από το 1975 έως το 2014, ο διορθωμένος κατά την ηλικία ΔΜΣ αυξήθηκε από 21,7 σε 24,2 στους άνδρες με ελαφρώς μικρότερη αύξηση στις γυναίκες. Υπάρχουν περίπου 8% περισσότερα παχύσαρκα άτομα στον κόσμο σήμερα από ό,τι πριν από 40 χρόνια.[111]. Αν και πολλοί από τους πολύ φτωχούς σε όλο τον κόσμο εξακολουθούν να υποσιτίζονται, η παχυσαρκία είναι διαδεδομένη ακόμη και μεταξύ αυτών των δημογραφικών στοιχείων, επειδή τα υγιεινά τρόφιμα κοστίζουν περισσότερο από τα τρόφιμα πλούσια σε θερμίδες. Αυτό είναι πολύ σχετικό με άτομα με σχιζοφρένεια που συγκαταλέγονται στους φτωχότερους-λόγω πολλών παραγόντων όπως η σοβαρότητα και η χρονιότητα των συμπτωμάτων,(ψευδείς αντιλήψεις , έλλειψη κινήτρων) που σχετίζονται με αυτή την ασθένεια, την ανεργία που προκύπτει τόσο από την ασθένεια όσο και από τη διακοπή της σχολικής εκπαίδευσης καθώς και από το άμεσο κόστος της θεραπείας της ασθένειας και των μακρών ετών αποκατάστασης της. [112] Με τα χρόνια της ασθένειας, τα άτομα με σχιζοφρένεια

μετακινούνται στη χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική τάξη και καταλήγουν να ζουν σε μειονεκτικές γειτονιές, όπου τα τρόφιμα υψηλά σε θερμίδες είναι πιο προσιτά από τα τρόφιμα με λίγες θερμίδες και επίσης δεν υπάρχουν ευκαιρίες για σωματική δραστηριότητα και ενεργειακή δαπάνη. Οι γειτονιές στις οποίες ζουν τα άτομα με σχιζοφρένεια είναι πολυσύχναστες, βίαιες αποθαρρύνοντας τους κατοίκους να βγουν από το σπίτι, χωρίς να τους απασχολεί το περπάτημα. Επιπλέον, τα αρνητικά συμπτώματα όπως η απάθεια και η αντικοινωνικότητα είναι χαρακτηριστικά περίπου του 60% των ατόμων με σχιζοφρένεια, πράγμα που σημαίνει ότι τα άτομα με αυτή τη διάγνωση προτιμούν τη μοναχική, καθιστική δραστηριότητα όπως ο ύπνος, η παρακολούθηση τηλεόρασης από την ενασχόληση με πιο έντονες δραστηριότητες απώλειας βάρους. Μελέτες διαπιστώνουν ότι το 81% του χρόνου τους τα άτομα με σχιζοφρένεια τα περνούν σε καθιστική ζωή. [113]

Η ζωή των ανθρώπων με σχιζοφρένεια είναι κατά 25% καταθλιπτική, γεγονός που καθιστά έναν παθητικό, απομονωμένο, επιρρεπή στην παχυσαρκία τρόπο ζωής ακόμη πιο πιθανό. [114] Προκειμένου ίσως να μείνουν όσο το δυνατό περισσότερο μακριά από άλλους ανθρώπους οι ασθενείς με σχιζοφρένεια μπορεί να αντιστρέφουν την μέρα και την νύχτα, να κοιμούνται την ημέρα και τη νύχτα μη έχοντας κάτι άλλο να κάνουν, να τρώνε.

Ένας άλλος παράγοντας είναι το αλκοόλ. 40% ανδρών με σχιζοφρένεια και 23% των γυναικών είναι εθισμένοι στο αλκοόλ, συνήθως με την επιλογή μπύρας, η οποία είναι ιδιαίτερα θερμιδογόνα. Πάνω από 60% καπνίζουν πολύ και όταν γίνεται διακοπή του καπνίσματος, παίρνουν βάρος.[115]

Αν και η διατροφική καθοδήγηση είναι επίσης μέρος της ολοκληρωμένης θεραπείας, οι δίαιτες χαμηλών θερμίδων που προτείνουν οι διαιτολόγοι όχι μόνο δεν είναι οικονομικά προσιτές αλλά επιπλέον απαιτούν περισσότερη προετοιμασία από το έτοιμο φαγητό -μια προσπάθεια που είναι δύσκολο να κάνουν άτομα με σοβαρά ψυχωτικά συμπτώματα. Παρά τις οδηγίες, οι ασθενείς με σχιζοφρένεια συνεχίζουν να τρώνε λιπαρά τρόφιμα, λίγα φρούτα και λίγες φυτικές ίνες.

5.3 Γενετικοί και άλλοι παράγοντες κινδύνου για την παχυσαρκία στην σχιζοφρένεια.

Μια συσχέτιση μεταξύ της σχιζοφρένειας και της δομής της ασθένειας υποδηλώνει ότι πιθανώς δεν είναι η γενετική προδιάθεση που κάνει τα άτομα με σχιζοφρένεια να τείνουν προς την παχυσαρκία, αλλά μάλλον ο τρόπος ζωής και τα φάρμακα που λαμβάνουν. Πολλές προσπάθειες γίνονται για να αναζητηθούν τα γονίδια που προδιαθέτουν για αύξηση βάρους που σχετίζεται με τα αντιψυχωσικά. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι τα αντιψυχωσικά φάρμακα αποτελούν κύρια αιτία στην τάση για παχυσαρκία των ασθενών με σχιζοφρένεια. Άτομα που έχουν διαγνωσθεί με σχιζοφρένεια χρειάζεται να υποβληθούν σε θεραπεία με αντιψυχωσικά φάρμακα τα οποία είναι υπεύθυνα για την αύξηση βάρους. Βέβαια, τα αντιψυχωσικά δεν είναι τα μόνα ψυχότροπα φάρμακα που προκαλούν αύξηση βάρους. Πολλοί άνθρωποι με σχιζοφρένεια πάσχουν από κατάθλιψη για την οποία λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά, τα οποία έχουν επίσης δυνατότητα αύξησης βάρους.

Άλλος ένα πιθανός κίνδυνος για την παχυσαρκία στη σχιζοφρένεια είναι η διαταραχή του κερκάρδιου ρυθμού. Οι κερκάρδιοι ρυθμοί είναι υπεύθυνοι για την καθημερινή πρόσληψη τροφής, την πείνα και τον κορεσμό που βρίσκονται υπό έλεγχο ενός κεντρικού βηματοδότη στον πρόσθιο υποθάλαμο. Ο μηχανισμός του πυρήνα του ρολογιού συνδέεται με λιπογενή μονοπάτια ώστε η διαταραχή του κερκάρδιου ρυθμού μπορεί να οδηγήσει σε παχυσαρκία μετατοπίζοντας το πρόγραμμα πρόσληψης τροφής. Οι ώρες των γευμάτων είναι ισχυρός συγχρονιστής των βιολογικών ρολογιών και η διαταραγμένη πρόσληψη τροφής από άτομα με σχιζοφρένεια μπορεί να είναι αιτία ή αποτέλεσμα.⁹ Μελέτες έχουν αποδείξει ότι διαταραχή κερκάρδιου ρυθμού εμφανίζεται σε πολλούς ασθενείς, αν όχι σε όλους, με σχιζοφρένεια. Ο διαταραγμένος ύπνος και η έλλειψη ρουτίνας στη διατροφή προδιαθέτουν τα άτομα με σχιζοφρένεια σε διαταραγμένο έλεγχο των λιπιδίων που μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση βάρους και παχυσαρκία.[117]

Ανοσοποιητικοί επίσης μηχανισμοί μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης και σε φλεγμονώδη απόκριση που μπορεί να οδηγήσει σε παχυσαρκία.. Μπορεί να υπάρχει ενεργή σύνδεση σε ασθενείς με σχιζοφρένεια μεταξύ

⁹ Froy O. (2010) Μεταβολισμός και κερκάρδιοι ρυθμοί. Συνέπειες για την παχυσαρκία. Endoc Republish 31, 1-24.

της παχυσαρκίας και της ανοσίας.[118] Η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για διαβήτη τύπου 2 στον οποίο τα άτομα με σχιζοφρένεια φαίνονται ιδιαίτερα επιρρεπή. Έχει διαπιστωθεί ότι ακόμη και σε ασθενείς με σχιζοφρένεια στο πρώτο επεισόδιο το 15% εμφανίζει μειωμένη ανοχή στην γλυκόζη νηστείας, είναι πιο ανθεκτικοί στην ινσουλίνη και έχουν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης , ινσουλίνης, κορτιζόλης πλάσματος από τα υγιή άτομα σύγκρισης. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε κοινά γονίδια που συνυπάρχουν μεταξύ της σχιζοφρένειας και του διαβήτη ή στο στρες που είναι εγγενές σε αυτή την ασθένεια. [119]

Η παχυσαρκία είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας στο μεταβολικό σύνδρομο και σε καρδιαγγειακά προβλήματα που μειώνουν σημαντικά τη ζωή των ασθενών με σχιζοφρένεια. Υπάρχουν, από την άλλη πλευρά, ψυχοκοινωνικά επακόλουθα της παχυσαρκίας όπως η μη συμμόρφωση με τα αντιψυχωσικά φάρμακα, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματική υποτροπή.

Η διαχείριση της αύξησης βάρους και της παχυσαρκίας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια απαιτεί σταθερή παρακολούθηση, έγκαιρη αναγνώριση και διεπιστημονική θεραπεία.

5.3.1 Αύξηση βάρους και πρώτης γενιάς αντιψυχωσικά φάρμακα.

Η αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή έχει αναγνωριστεί από την εισαγωγή της χλωροπρομαζίνης το 1954[120]. Αρχικά ήταν σαφές ότι τα αντιψυχωσικά πρώτης γενιάς είχαν χαμηλότερη ισχύ και μεγαλύτερη αύξηση βάρους. Θεωρήθηκε ότι ο αποκλεισμός των υποδοχέων ισταμίνης αυτών των φαρμάκων ήταν υπεύθυνος για τις αλλαγές βάρους από αυτά τα φάρμακα. Σύμφωνα με μελέτες κανένα από τα αντιψυχωσικά πρώτης ή δεύτερης γενιάς δεν σχετίζονται με απώλεια βάρους.

5.3.2 Αύξηση βάρους και δεύτερη γενιάς αντιψυχωσικά φάρμακα.

Κλοζαπίνη, ολανζαπίνη και ρισπεριδόνη. Η κλοζαπίνη, η πρώτη άτυπη αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή ήταν υποσχόμενη ως εναλλακτική λύση στα

συμβατικά αντιψυχωσικά λόγω της χαμηλής συχνότητας εμφάνισης συμπτωμάτων και ευεργετική επίδραση στα αρνητικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας, όμως σχετίζεται με υψηλό ποσοστό αύξησης του βάρους. Σε μελέτες ολανζαπίνης έναντι ρισπεριδόνης, η ολανζαπίνη έχει δείξει περίπου διπλάσια αύξηση βάρους.[121] Το μοτίβο αύξησης βάρους και η μέση ποσότητα βάρους που αποκτάται ποικίλει μεταξύ των παραγόντων. Ορισμένα φάρμακα φαίνεται να σχετίζονται με μεγαλύτερες περιόδους συνεχούς αύξησης βάρους. Επιπλέον, η θέση εναπόθεσης λίπους είναι πολύ σημαντική. Η σπλαχνική παχυσαρκία συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με την ανάπτυξη διαβήτη και καρδιαγγειακών παθήσεων.

Πλέον δεν είναι ασυνήθιστο οι ασθενείς να αντιμετωπίζονται με πολλαπλές κατηγορίες φαρμάκων. Η πολυφαρμακία γίνεται περισσότερο κανόνας παρά εξαίρεση. Συχνά χορηγούνται σταθεροποιητές διάθεση σε ασθενείς με σχιζοφρένεια για να ηρεμήσουν την ταραγμένη συμπεριφορά. Τα αντικαταθλιπτικά χορηγούνται για να ανεβάσουν την διάθεση. Και οι δυο αυτές κατηγορίες ψυχοτρόπων φαρμάκων έχουν ποικίλες επιδράσεις στην αύξηση βάρους. Ωστόσο, οι μηχανισμοί με τους οποίους προκαλούν τα αντιψυχωσικά φάρμακα αύξησης βάρους δεν προσδιορίζονται εύκολα. Η ίδια η ρύθμιση του σωματικού βάρους περιλαμβάνει μια αλληλεπίδραση συστημάτων που έχουν να κάνουν με την ενεργειακή πρόσληψη και δαπάνη με καθοριστικούς παράγοντες την όρεξη και τον κορεσμό.

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα έχουν πολλαπλές επιδράσεις στα συστήματα νευροδιαβιβαστών, τα οποία με τη σειρά τους έχουν μια σειρά επιδράσεων στην ενεργειακή ομοιόσταση.[122] Ουσιαστικά όλα τα αντιψυχωσικά δρουν μέσω αποκλεισμού κάποια ποσότητας ντοπαμίνης. Τα περισσότερα από τα αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς λειτουργούν μέσω ενός συνδυασμού συστημάτων και υποδοχέων. Πολλά αντιψυχωσικά συνδέονται με υποδοχείς ισταμίνης όπου η διέγερση των υπότυπων υποδοχέων της σχετίζεται άμεσα με την αύξηση βάρους που σχετίζεται με τη θεραπεία.[123]

Υπάρχουν επίσης ενδοκρινικές διαταραχές λόγω των άτυπων ψυχοφαρμάκων που πιθανώς παίζουν ρόλο στην αύξηση βάρους που σχετίζεται με τη χρήση τους. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν υπερπρολακτιναιμία, η οποία σχετίζεται με αύξηση βάρους και μπορεί να σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη και αλλαγές στον μεταβολισμό των υδατανθράκων αντανakλώντας την ποσότητα του λιπώδους

ιστού στο σώμα, η υπερπρολακτιναιμία εμφανίζεται αυξημένη στα 90% περίπου των παχύσαρκων ατόμων.[124]

Τα δεινά του παχύσαρκου σχιζοφρενικού ασθενούς σε σχέση με τη σωματική ευεξία επιδεινώνονται καθώς η πλειοψηφία των θεραπευτικών σχημάτων αυτής της νόσου θα αυξήσουν τον κίνδυνο της παχυσαρκίας. Η αύξηση βάρους θα πρέπει να είναι στην πρώτη γραμμή ανησυχιών σχετικά με τη φροντίδα του ασθενούς με σχιζοφρένεια. Προτεραιότητα θα πρέπει να δοθεί στην ψυχική κατάσταση τους ασθενούς όπου και οι οικογένειες όσο και οι φροντιστές θα πρέπει να εκπαιδευτούν ανάλογα σχετικά με τις δυνατότητες παθητικής αύξησης βάρους των διαθέσιμων αντιψυχωσικών φαρμάκων. Οι συστάσεις των μελετητών αφορούν σε διατήρηση της δόσης του αντιψυχωσικού φαρμάκου σε όσο το δυνατό χαμηλότερη, η αποφυγή της πολυφαρμακίας, η ενθάρρυνση για υγιεινή διατροφή και άσκηση, η αντιμετώπιση των προβλημάτων ύπνου, η παρακολούθηση του βάρους, της αρτηριακής πίεσης και των μεταβολικών παραμέτρων όπως και η συμπερίληψη βαριατρικής ιατρικής ως πιθανής παρέμβασης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ VI

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί έως σήμερα, μερικές εκ των οποίων αναφέρθηκαν στην παρούσα διπλωματική εργασία, υποδηλώνουν μια πιθανή αιτιώδη σύνδεση μεταξύ των σχετιζόμενων με την ινσουλίνη χαρακτηριστικών, δηλαδή μιας γενετικής προδιάθεσης για ασυνήθιστα υψηλή ινσουλίνης νηστείας και αντίστασης στην ινσουλίνη και του κινδύνου ανάπτυξης σχιζοφρένειας. Αντίθετα, το αντίστροφο αιτιολογικό αποτέλεσμα της σχιζοφρένειας σε χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την ινσουλίνη δεν είναι τόσο πιθανό οι μελέτες παρατήρησης σε ανθρώπους καθώς και οι μηχανιστικές μελέτες που διεξήχθησαν, έδωσαν στοιχεία για την υποστήριξη της αιτιώδους συσχέτισης των χαρακτηριστικών που σχετίζονται με την ινσουλίνη και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σχιζοφρένειας. Επιπλέον, οι κοινοί γενετικοί παράγοντες κινδύνου οι οποίοι μπορεί να προδιαθέτουν τα άτομα σε συστηματική και εγκεφαλική αντίσταση στην ινσουλίνη, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης γνωστικής εξασθένησης και άλλων συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Αυτοί οι γενετικοί παράγοντες μπορεί επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης προδιαβήτη ή διαβήτη μετά από αντιψυχωσική θεραπεία σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν μεταβολικό σύνδρομο ή τα μεμονωμένα κριτήρια του λόγω του τρόπου ζωής τους, της υποψίας γενετικής προδιάθεσης και της έκθεσης σε αντιψυχωσικά φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν αύξηση βάρους, παχυσαρκία και άλλες μεταβολικές παρενέργειες. Ο ανθυγιεινός τρόπος ζωής και οι πιθανές μεταβολικές διαταραχές της θεραπείας με αντιψυχωσικά φάρμακα είναι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στη μεταβολική επιβάρυνση των ασθενών με σχιζοφρένεια ή σοβαρή ψυχική ασθένεια. Είναι σημαντικό η θεραπεία με αντιψυχωσικά που λαμβάνουν ασθενείς με σχιζοφρένεια να λαμβάνει υπόψη τις μεταβολικές διαταραχές που αυτά προκαλούν. Παρεμβάσεις υγιεινού τρόπου ζωής πρέπει να προσφέρονται σε όλους τους ασθενείς ιδίως όσων ξεκινούν θεραπεία με αντιψυχωσικά φάρμακα.

Η παρούσα διπλωματική ανέδειξε, τέλος, τους κινδύνους που εγκυμονεί η παχυσαρκία, εκτός από τις βαθιές ψυχοκοινωνικές συνέπειες, σε μια σειρά συννοσηρών ιατρικών καταστάσεων: υπέρταση, διαβήτη τύπου 2, δυσλιπιδαιμίες, καρδιαγγειακές παθήσεις καθώς και πρόωρο θάνατο. Για τον πληθυσμό των ατόμων με

σχιζοφρένεια , η ίδια η παχυσαρκία συνθέτει μια καταστροφική ασθένεια με τη δική της νοσηρότητα και θνησιμότητα. Τα δεινά του παχύσαρκου σχιζοφρενικού ασθενούς επιδεινώνονται επειδή η πλειοψηφία των θεραπευτικών φαρμακευτικών σχημάτων αυξάνουν τον κίνδυνο παχυσαρκίας. Η αύξηση βάρους πρέπει να είναι στην πρώτη γραμμή ανησυχιών σχετικά με τη φροντίδα του ασθενούς. Οι οικογένειες των ασθενών και οι φροντιστές θα πρέπει επίσης να εκπαιδεύονται σχετικά με τον υγιεινό τρόπο ζωής που θα πρέπει να ακολουθεί ο ασθενής.

Και ενώ δεν έχει βρεθεί ακόμη ο τρόπος να αποφευχθεί η εκδήλωση της σχιζοφρένειας, έχουν ωστόσο αναπτυχθεί μέθοδοι θεραπείας ώστε να μπορούν να επιτρέψουν στους πάσχοντες μια σχετικά φυσιολογική ζωή. Η έγκαιρη διάγνωση και η ενεργή συμμετοχή στη θεραπεία μπορεί να συμβάλλει στη μείωση της πιθανής αναστάτωσης στην καθημερινότητα του ασθενή και να μειώσει την πιθανότητα υποτροπής. Αναγνωρίζοντας τις ενδείξεις ενός οξέος επεισοδίου, λαμβάνοντας φάρμακα με τις οδηγίες ιατρού, συζητώντας τις ενδείξεις με άλλους ανθρώπους, είναι κάποιοι από τους τρόπους πρόληψης των υποτροπών. Η χρήση διεθνών κατευθυντήριων γραμμών και διαδικασιών για τον έλεγχο και την παρακολούθηση αυτών των συν νοσηρών καταστάσεων είναι απαραίτητη προκειμένου να μειωθούν τα ποσοστά θνησιμότητας μεταξύ των ασθενών που πάσχουν από ψυχωτικές διαταραχές και να βελτιώσουν την έκβαση της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ποιότητας ζωής των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- 1.Nolan CJ, Prentki M, Αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερέκκριση στο μεταβολικό σύνδρομο και τον διαβήτη τύπου 2. Ώρα για μια εννοιολογική αλλαγή πλαισίου. Diab Vasc Dis Res 2019 Mar, 16 (2) :118-127 {PubMedQ30770030}
- 2.Samuel VT, Shulman GI Η παθογένεση της αντίστασης στην ινσουλίνη: σύμπτωση οδών σηματοδότησης και ροής υποστρώματος. Clin Invest 2016 Jan {PubMed:11832527}
- 3.Ogawa W,Araki E, Ishigaki Y, Hirota Y, Maegawa H, Yamauchi T, Yorifuji T, Katagiri H. Νέα Ταξινόμηση και διαγνωστικά κριτήρια για το σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη είναι απαραίτητη προκειμένου να μειωθούν
- 4.Endocr J.2022 Feb28:107-113 {PubMed:35110500}¹ Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. Το μεταβολικό σύνδρομο: επιπολασμός και ευρήματα σχετικών παραγόντων κινδύνου στον πληθυσμό των ΗΠΑ από την Τρίτη Εθνική Έρευνα Εξέτασης Υγείας και Διατροφής, 24/02/2003, 163:427-36 {PubMed:12588201}
- 6.Shulman GI Η παθογένεση της αντίστασης στην ινσουλίνη: σύμπτωση οδών σηματοδότησης και ροής υποστρώματος. Clin Invest 2016 Jan {PubMed:11832527}
- 7.Sadock B.J (1999), Comprehensive textbook of psychiatry :VI, page907, Williams and wilkins
- 8.Black DW, Andreasen NC Εισαγωγή στην Ψυχιατρική (2015) 113-146
- 9.Crow TJ. The Two Syndrome Concept: Origins and Current Status. Schizophrenia Bulletin 11 (1985)
- 10.Harrison P, Cowen P, Burns T, Fazel M. Shorter Oxford Textbook of Psychiatry (2018):303-352.
- 11.Doran, C. (2013) Prescribing Mental Health Medication: The practioner's guide. New York:Taylor & Francis Group
- 12.Heinz, H. (2014) The Concept of Schizophrenia: From Unity to Diversity. Advances in Psychiatry
- 13.Jakub Tomasik, PhD, Santiago G. Lago PhD Ψυχιατρική 2019 , 76(8) : 864-867 www.jamanetwork.com/journals /jamapsychiatry/article-abstract/272942¹
- 14.Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ), Σχιζοφρένεια 2022. www. Int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia.

- 15.Holt RI, Bushe C, Citrome L. Διαβήτης και Σχιζοφρένεια 2005: Είμαστε πιο κοντά στην κατανόηση της σύνδεσης :J. Psychopharmacol 2005:19-56-6
- 16.Holt RIG Συσχέτιση μεταξύ της χρήσης αντιψυχωσικών φαρμάκων και διαβήτης Curr Diab Rep 2019, 19:96
- 17.Grajales D, Ferreira V, Valverde M. Αντιψυχωτικά δεύτερης γενιάς και δυσρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης : πέρα από την αύξηση του βάρους, Κύτταρα 2019, 8.
- 18.Chen S,Broqueres-You D, Yang G, Wang N etc. Σχέση μεταξύ της αντίστασης στην ινσουλίνη , της δυσλιπιδαιμίας και του θετικού συμπτώματος σε Κινέζους ασθενείς με αντιψυχωτικά πρώτου επεισοδίου με σχιζοφρένεια Psychiatry Res 2013 210:825-9 {PubMed32465}
- 19.Pillinger T, Beck K, Gobjila C, Donocik JG, Jauhar S, Howes OD. Impaired glucose homeostasis in first-episode schizophrenia:a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiat.2017;74:261–9.
- 20.Ding H, Xie M, Wang J, Ouyang M, Huang Y, Yuan F, et al.Shared genetics of psychiatric disorders and type 2 diabetes:alarge-scale genome-wide cross-trait analysis. J Psychiatr Res.2023;159:185–95
- 21.Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. Am J Psychiatry. 2003;160:284–9.
- 22..Bushe C, Holt R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. Br J Psychiatry Suppl. 2004;47:S67-71.
- 23.Subramaniam M, Chong SA, Pek E. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. Can J Psychiatry. 2003;48:345–7.
- 24.Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical antipsychotics.Am J Psychiatry. 2003;160:290–6.
- 25.Cetinkalp S, Simsir IY, Ertek S. Insulin resistance in brain and possible therapeutic approaches. CurrVasc Pharmacol.2014;12:553–64.
- 26.Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, Fritsche A, Preissl H, Haring HU. Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans. Physiol Rev. 2016;96:1169–209.
- 27.Zhao Z, Ksiezak-Reding H, Riggio S, Haroutunian V, Pasinetti GM. Insulin receptor deficits in schizophrenia and in cellular and animal models of insulin receptor dysfunction. Schizophr Res. 2006;84:1–14.

28. Wijtenburg SA, Kapogiannis D, Korenic SA, Mullins RJ, Tran J, Gaston FE, et al. Brain insulin resistance and altered brain glucose are related to memory impairments in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2019;208:324–30.
29. Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data. *Genet Epidemiol.* 2013;37:658–65.
30. Li Z, Chen P, Chen J, Xu Y, Wang Q, Li X, et al. Glucose and insulin-related traits, type 2 diabetes and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study. *EBioMedicine.* 2018;34:182–8.
31. Pillinger T, Beck K, Gobjila C, Donocik JG, Jauhar S, Howes OD. Impaired glucose homeostasis in first-episode schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiat.* 2017;74:261–9.
32. Perry BI, Burgess S, Jones HJ, Zammit S, Upthegrove R, Mason AM, et al. The potential shared role of inflammation in insulin resistance and schizophrenia: a bidirectional two-sample mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2021;18:e1003455.
33. Polimanti R, Gelernter J, Stein DJ. Genetically determined schizophrenia is not associated with impaired glucose homeostasis. *Schizophr Res.* 2018;195:286–9.
34. Ryskalin L, Limanaqi F, Frati A, Busceti CL, Fornai F. mTOR Related brain dysfunctions in neuropsychiatric disorders. *Int J Mol Sci.* 2018;19:2226.
35. Zheng W, Wang H, Zeng Z, Lin J, Little PJ, Srivastava LK, et al. The possible role of the Akt signaling pathway in schizophrenia. *Brain Res.* 2012;1470:145–58.
36. Steiner J, Bernstein HG, Schiltz K, Muller UJ, Westphal S, Drexhage HA, et al. Immune system and glucose metabolism interaction in schizophrenia: a chicken-egg dilemma. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;48:287–94.
37. Kapogiannis D, Dobrowolny H, Tran J, Mustapic M, Frodl T, Meyer-Lotz G, et al. Insulin-signaling abnormalities in drug-naïve first-episode schizophrenia: transduction protein analyses in extracellular vesicles of putative neuronal origin. *Eur Psychiatry.* 2019;62:124–9.
38. Perry BI, Burgess S, Jones HJ, Zammit S, Upthegrove R, Mason AM, et al. The potential shared role of inflammation in insulin resistance and schizophrenia: a bidirectional two-sample mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2021;18:e1003455.

39. Zhuo C, Xu Y, Wang H, Zhou C, Liu J, Yu X, et al. Clozapine induces metformin-resistant prediabetes/diabetes that is associated with poor clinical efficacy in patients with early treatment-resistant schizophrenia. *J Affect Disord.* 2021;295:163–72.
40. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003;160:284–9.
41. Ding H, Xie M, Wang J, Ouyang M, Huang Y, Yuan F, et al. Shared genetics of psychiatric disorders and type 2 diabetes: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *J Psychiatr Res.*
42. Irvin MR, Wiener HW, Perry RP, Savage RM, Go RC. Genetic risk factors for type 2 diabetes with pharmacologic intervention in African-American patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res.* 2009;114:50–6.
43. Liu L, Li J, Yan M, Li J, Chen J, Zhang Y, et al. TCF7L2 polymorphisms and the risk of schizophrenia in the Chinese Han population. *Oncotarget.* 2017;8:28614–20.
44. Hansen T, Ingason A, Djurovic S, Melle I, Fenger M, Gustafsson O, et al. At-risk variant in TCF7L2 for type II diabetes increases risk of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2011;70:59–63.
45. de Bartolomeis A, De Simone G, De Prisco M, Barone A, Napoli R, Beguinot F, et al. Insulin effects on core neurotransmitter pathways involved in schizophrenia neurobiology: a meta-analysis of preclinical studies. Implications for the treatment. *Mol Psychiatry.* 2023;28:2811–25.
46. Mould AW, Hall NA, Milosevic I, Tunbridge EM. Targeting synaptic plasticity in schizophrenia: insights from genomic studies. *Trends Mol Med.* 2021;27:1022–32.
47. Kullmann S, Blum D, Jaghutriz BA, Gassenmaier C, Bender B, Haring HU, et al. Central insulin modulates dopamine signaling in the human striatum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:2949–61.
48. Mednova IA, Boiko AS, Kornetova EG, Parshukova DA, Semke AV, Bokhan NA, et al. Adipocytokines and metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Metabolites.* 2020;10:410.
49. Ventriglio A, Centile A, Stella E, Bellomo A, Μεταβολικά θέματα σε ασθενείς που επηρεάζονται από σχιζοφρένεια : κλινικά χαρακτηριστικά και ιατρική διαχείριση, *Μπροστινοί Νευρόσκοι* 2015, 3 (9) 297.
50. Gautam S, Meena PS Φαρμακευτικό μεταβολικό σύνδρομο σε ασθενείς με σχιζοφρένεια που λαμβάνουν άτυπα δεύτερης γενιάς αντιψυχωσικά *Indian J Psychiatry* 2011 , 53 (2) 128-133

51. Αντίσταση στην ινσουλίνη στη σχιζοφρένεια Στο Reviews on Biomarker Studies of Metabolic related Disorders Springer 2019 1-16
52. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη νηστείας σε ασθενείς πρώτου επεισοδίου χωρίς φάρμακα με σχιζοφρένεια, Psychiatry 2003, 160 284-289
53. Iglesias P, Bernal C, Diez JJ Περίεργες περιπτώσεις ακρομεγαλία και σχιζοφρένεια μια τυχαία σχέση. Schizophr Bull 2014, 740-743.
54. Bosia M, Pigoni A, Cavallaro R Γονιδιωματική στη νέα ανακάλυψη φαρμάκων για τη σχιζοφρένεια: μετάφραση ζωικών μοντέλων στην κλινική έρευνα Exoert Opin Grug Discov 2015 125-139 PubMed 976552
55. Eckel RH Το μεταβολικό Σύνδρομο Lancet 2005, 1415-1428
56. Cornier M, Dabelea D, Hernandez T, et al 2008 the Metabolic Syndrom Endocr Rev 29 777-822
57. Ο Παγκόσμιος ορισμός του μεταβολικού συνδρόμου με συναίνεση του IDF διαθέσιμο από :www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf
58. Goossens GH Ο ρόλος της δυσλειτουργίας του λιπώδους ιστού στην παθογένεση της αντίστασης στην ινσουλίνη που σχετίζεται με την παχυσαρκία. Physiol Behavior 2008, 206-218
59. Scheen AJ., De Hert Ma, Μη φυσιολογικός μεταβολισμός της γλυκόζης σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιψυχωσικά Diabetes [Metab 2007]: 33,, 169-175
60. Newcomer JW, Hennekens CH Σοβαρή ψυχική ασθένεια και κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου JAMA 2007 1794-1796
61. Saha S, Chant D, McGrath J., Μια συστηματική ανασκόπηση της θνησιμότητας στη σχιζοφρένεια: επιδεινώνεται το διαφορικό χάσμα θνησιμότητας με την πάροδο του χρόνου Arch Gen Psychiatry 2007 1123-1131
62. Maudsley H. (1979) The Pathology of Mind 3rd ed. London Macmillan Google Scholar
63. Fernandez-Egea E, Bernardo M., Donner T et al. (2009) Metabolic profile of antipsychotic individuals with non effective psychosis Br Psychiatry 194 434-438
64. Mendelson S.D (2008) Metabolic Syndrom and Psychiatric Illness :Interactions, Pathophysiology, Assessment and Treatment Academic Press London Google Scholar
65. Leucht S, Burkard T et al (2007) Physical Illness and Schizophrenia: A review of the Evidence: Cambridge University Press. Google Scholar

- 66.Henderson DC, Vincenzi B, Andrea NV et al Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αυξημένου καρδιομεταβολικού κινδύνου σε άτομα με σχιζοφρένεια και άλλες σοβαρές ψυχικές ασθένειες. *Lancet Psychiatry* 2015, 2 (5) 452-464, doi 10.1016/S2215-0366 (15)00115-7
- 67.De Hert M., Schreurs V et al Μεταβολικό σύνδρομο σε άτομα με σχιζοφρένεια μια ανασκόπηση *World Psychiatry* 2009 15-22
- 68.McEvoy Jr, Meyer JM et al. Επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια: βασικά αποτελέσματα από τη δοκιμή της σχιζοφρένειας *Schizophrenia Res* 2005, 19-32
69. Mottillo S, Fillion KB, Genest J et al Το μεταβολικό σύνδρομο και ο καρδιαγγειακός κίνδυνος : μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση *J Am Coll Cardiol* 2010, 56 (15) :1113-1132
- 70.Arango C., Bobes J., Aranda P et al Συγκριση εξωτερικών ασθενών με σχιζοφρένεια που έλαβαν αντιψυχωσικά με και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο. *Schizophr Res.* 2008 104 (1-3) 1-12 PubMed 200805009
- 71.Bora E, Akdede, BB, Alptekin K. Η σχέση μεταξύ γνωστικής δυσλειτουργίας στη σχιζοφρένεια και μεταβολικό σύνδρομο: συστηματική ανασκόπηση και μετά ανάλυση *Psychol Med* 2017 47 (6) 1030-1040 doi 10.1017/S0033291716003366
- 72.Spelman Lm.,Walsh Pl., Sharifi N., et al. Διαταραχή της ανοχής γλυκόζης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια που δεν έχουν λάβει φαρμακευτική αγωγή πρώτου επεισοδίου, *Diabet Med* 2007, 24 481-485
- 73.Dasgupta A et al Αντίσταση στην ινσουλίνη και μεταβολικό προφίλ σε ασθενείς με σχιζοφρένεια παρελθόντες στα αντιψυχωσικά *Psychiatry* 2010 34:1202-1207.
- 74.Ryan MC., Flanagan S t et al, Οι επιδράσεις των άτυπων αντιψυχωσικών στην κατανομή του σπλαχνικού λίπους στο πρώτο επεισόδιο , ασθενείς με σχιζοφρένεια χωρίς φάρμακα. *Life Sci.* 2004 : 74 : 1999-2008
- 75.Dieset I., Andreassen OA., Haukvik UK., Σωματική συννοσηρότητα στη σχιζοφρένεια . Μερικοί πιθανοί βιολογικοί μηχανισμοί σε όλη τη διάρκεια της ζωής *Schizophr.* 2016 42: 1316-1319
- 76.Vertriglio A., Gentile A Stella E , Bellomo A, Μεταβολικά θέματα σε ασθενείς που επηρεάζονται από σχιζοφρένεια : κλινικά χαρακτηριστικά και ιατρική διαχείριση, 2015 9:297 doi: 10.3389/fnins 2015. 00297
- 77.Reynolds GP Kirk Sl, Μεταβολικές παρενέργειες της θεραπείας με αντιψυχωσικά φάρμακα *Pharmacol Ther* 2010, 125: 169-179.

- 78.Essock SM, Schooler NR et al., Αποτελεσματικότητα της μετάβασης από την αντιψυχωτική πολυφαρμακία στην μονοθεραπεία. *Am J Psychiatry* 2011, 168: 702-708
- 79.Hagg S., Loelsson L et al. Επιπολασμός του διαβήτη και μειωμένης ανοχής στη γλυκόζη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κλοζαπίνη σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με συμβατικά νευροληπτικά φάρμακα. *J Clin Psychiatry* 1998, 59:294-9.
- 80.Kohen D. Σακχαρώδης Διαβήτης και σχιζοφρένεια: ιστορική ανασκόπηση *Psychiatry Suppl.* 2004: 47, 564-566
- 81.Am J Cardiol ¹ Grundy SM Υπερτριγλυκεριδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη και μεταβολικό σύνδρομο. 1999, 83: 25-29
- 82.Yau PL, Castro MG, Tagani A, Tsui WH, Convit A. Παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο και λειτουργικές και δομικές βλάβες του εγκεφάλου στην εφηβεία. *Παιδιατρική* 2012 130: 856-64
- 83.Simon V. Van Winkel R, De Hert M. Η αύξηση βάρους και οι μεταβολικές παρενέργειες των άτυπων αντιψυχωσικών εξαρτώνται από τη δόση *L Clin Psychiatry* 2009, 70 :1041-50
- 84.Allison DB., Fontaine KR., et al Η Κατανομή του δείκτη μάζας σώματος μεταξύ ατόμων με και χωρίς σχιζοφρένεια. *L. Psychiatry* 1999, 60: 215-220.
- 85.Tchoner A., Engl J., et al Μεταβολικές παρενέργειες αντιψυχωσικών φαρμάκων *Int. J Clin Pract* 2007 61 Q 1356-1370
- 86.McIntyre RS, Mancini DA Μηχανισμοί αύξησης βάρους που προκαλείται από αντιψυχωτικά *L Clin Psychiatry* 2001, 62:523-9
- 87.Dixon L., Weiden P, Delahanty J et al., Επιπολασμός και συσχετίσεις του διαβήτη σε εθνικά δείγματα σχιζοφρένειας. *Schizophr Bull* 2000;26: 903-912
- Perkins DO Προγνωστικοί παράγοντες μη συμμόρφωσης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια *J Clin Psychiatry* 2002 63: 1121-8
- 88.Koro CE, Fedder DO et al Εκτίμηση της ανεξάρτητης επίδρασης της ολανζαπίνης και ρισπεριδόνης στον κίνδυνο διαβήτη μεταξύ ασθενών με σχιζοφρένεια. Ένθετη μελέτη περιπτώσεων ελέγχου βάσει πληθυσμού *BMJ* 2002 325: 243-247
- 89.Baldessarini RJ, Lipinski JF. Τοξικότητα και παρενέργειες αντιψυχωσικών αντιμανιακών και αντικαταθλιπτικών φαρμάκων *Psychiatr Ann* 1976 52-68.

- 90.Smith M., Hopkins D, Peveler RC, Holt RL., Woodward M., Ismal K. Αντιψυχωσικά πρώτης vs δεύτερης γενιάς και κίνδυνος για διαβήτη στη σχιζοφρένεια: συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση Psychiatry 2008 406-11.
- 91.Buchholz S, Morrow AF, Coleman PL Άτυπος επαγόμενος από αντιψυχωσικά σακχαρώδης διαβήτης : ενημέρωση για την επιδημιολογία και τους υποτιθέμενους μηχανισμούς Inter Med 2008 38: 602-606
- 92.Lieberman JA et al Αποτελεσματικότητα των αντιψυχωσικών φαρμάκων σε ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια N. Engl Med 2005 : 1209-1223
- 93.Spivak B., Roitman S., et al Μειωμένη αυτοκτονική και επιθετική συμπεριφορά υψηλά επίπεδα νορεπινεφρίνης στο πλάσμα και επίπεδα τριγλυκεριδίων ορού σε χρόνιους σχιζοφρενείς ασθενείς ανθεκτικούς στα νευροληπτικά που διατηρήθηκαν σε κλοζαπίνη. Clin Neuropharmacol 1998 , 245-250.
- 94.Field AE, Byers T., Hunder DJ Αύξηση βάρους και κίνδυνος υπέρτασης στις γυναίκες InterMed 1995, 122:573-579
- 95.Reaven GM Ο ρόλος της αντίστασης στην ινσουλίνη στην ανθρώπινη ασθένεια. ΔιάλεξηBantind 1988^1595-1607
- 96.Faulkner G.,Cohn T., Remington G. Irving H., Δείκτης μάζας σώματος, περίμετρος μέσης και ποιότητα ζωής σε άτομα σχιζοφρένεια Schizophr Res 90 (2007) 174-178
- 97.Kraepelin E. Dementia Praecox and Paraphrenia E&S Livingston 1919
- 98.Planansky K. Αλλαγές στο βάρος σε ασθενείς που λαμβάνουν ηρεμιστικά φάρμακα, Psychiatr Q 1958 32:289-303
- 99.Dixon L., Weiden P.,et al Επιπολασμός και συσχετίσεις του διαβήτη σε εθνικά δείγματα σχιζοφρένειας Scizophr Bull 2000 26: 903-912
- 100.Allison DB., Fontaine KR, Heo M., et al Η κατανομή του δείκτη μάζας σώματος μεταξύ ατόμων με και χωρίς σχιζοφρένεια J Psychiatry 1999 60:215-22
- 101.Συνεργασία παράγοντα κινδύνου NCD (2016). Τάσεις σε δείκτες μάζας σώματος ενηλίκων σε 200 χώρες από το 1975 έως το 2014: μια συγκεντρωτική ανάλυση 1698 μελετών μέτρησης βάσει πληθυσμού με 19.2 εκατομμύρια συμμετέχοντες 1377-1396.
- 102.Ljungqvist I., Topor A., et al Χρήμα και ψυχική ασθένεια. Μελέτη της σχέσης μεταξύ φτώχειας και σοβαρών ψυχολογικών προβλημάτων. Ment 1-9
- 103.Brown S., Birtwistle J., Roe L., Tompson C., Ο ανθυγιεινός τρόπος ζωής ατόμων με σχιζοφρένεια Psychol MC 29. 697-701.

- 104.Chouinard D=VA., Pingali SM., Henderson DC et al (2016) Παράγοντες που σχετίζονται με το υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία στη σχιζοφρένεια, τις σχιζοσυναισθηματικές και διπολικές διαταραχές. Ψυχιατρική 304-310.
- 105.Fritz-Wieacker A., et al (2007) Υγεία και συνήθειες ασθενών με σχιζοφρένεια Psychiatry Epidemiol 42, 268-276.
- 106.Froy O. (2010) Μεταβολισμός και κirkάδιοι ρυθμοί. Συνέπειες για την παχυσαρκία. Endoc Republish 31, 1-24.
- 107.Wulff K., Dijk GDj., Middleton B., Foster RG. (2012) Sleep and Circadian Rhythm in schizophrenia , Psychiatry 200: 308-316
- 108.Steiner J. , Bernstein HG., Schiltz K., et al Αλληλεπίδραση ανοσοποιητικού συστήματος και μεταβολισμού γλυκόζης στη σχιζοφρένεια (2014) Phytopharmacol Biol. 48: 287-294
- 109.Ryan MCM, Collins P., Thakore JH (2003) Διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη νηστείας σε ασθενείς πρώτου επεισοδίου, που δεν χρησιμοποιούν φάρμακα για σχιζοφρένεια. Psychiatry 160: 284-289
- 110.Baptista T . Αύξηση σωματικού βάρους που προκαλείται από αντιψυχωτικά φάρμακα μηχανισμών και διαχείριση. Acta Psychiatry 1999, 100: 3-16
- 111.Hummer M., Kemmler G at al. Αύξηση βάρους που προκαλείται από την κλοζαπίνη και άλλα αντιψυχωτικά. Neuropharmacol 1995. 437-476
- 112.Casey DE Η φαρμακολογία της αύξησης βάρους με αντιψυχωτικά J. Pharmacology of neuroleptics 2001, 4-10.
- 113.Wirshing Da et al. Νέα αντισυχωτικά : Σύγκριση των υποχρεώσεων αύξησης βάρους J. Clin Psychiatry 1999 60: 358-363.
- 114.Harris RBS: Λεπτίνη, πολύ περισσότερο από ένα σήμα κορεσμού Annu Rev Nutr. 2000 106: 473-481
115. Gerald “Jerry” Reaven: The Father of insulin resistance, BMJ , 13 March 2018
116. Subramaniam M, Chong SA, Pek E. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. Can J Psychiatry. 2003;48:345–
117. Steiner J, Bernstein HG, Schiltz K, Muller UJ, Westphal S, Drexhage HA, et al. Immune system and glucose metabolism interaction in schizophrenia: a chicken-egg dilemma. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2014;48:287–94
118. Lieberman Ja et al Αποτελεσματικότητα των αντιψυχωτικών φαρμάκων σε ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια NEngl Med 2005, 1209-1223.

120. Froy O. (2010) Μεταβολισμός και κirkάρδιοι ρυθμοί. Συνέπειες. Για την παχυσαρκία Endoc Republish 31, 1-24.