

OSTEOPORÓZA A SCHIZOFRENIE

MUDr. Ivan Tůma, CSc.

Psychiatrická klinika FN a LF UK, Hradec Králové

Osteoporóza je multifaktoriální onemocnění. U neléčených nemocných se schizofrenií je zvyšováno riziko osteoporózy faktory životního stylu (narušení výživy, kouření, polydipsie, nedostatek fyzické aktivity). Etiologie osteoporózy může být částečně vysvětlena hyperprolaktinemií při léčbě antipsychotiky. Samotná hyperprolaktinémie k osteoporóze nevede. Snížení kostní denzity u schizofrenie bývá spojeno s hypogonadizmem, který je následkem antipsychotiky indukované hyperprolaktinémie. Nejčastějšími klinickými známkami hypogonadizmu jsou dys/amenorea a galaktorea u žen a sexuální dysfunkce nebo gynekomastie u mužů. Ovlivnění hladiny prolaktinu antipsychotiky by mělo být bráno v úvahu při sestavování léčebného plánu. Riziko osteoporózy je u nemocných se schizofrenií snižováno omezením kouření a fyzickou aktivitou.

Klíčová slova: osteoporóza, kostní denzita, schizofrenie, antipsychotika, prolaktin.

OSTEOPOROSIS AND SCHIZOPHRENIA

Osteoporosis is a multifactorial disease. Untreated patients with schizophrenia are at risk due to the consequences of the disease related lifestyle factors (nutritional alteration, smoking, polydipsia, lack of physical activity). The etiology of the osteoporosis may be partly explained by the prolactin-raising effect of antipsychotic medication. Hyperprolactinemia itself does not lead to osteoporosis. Decrease of bone mineral density associated with schizophrenia may result from hypogonadism secondary to antipsychotic-induced hyperprolactinemia. The most common clinical signs of hypogonadism is dys/amenorrhea, and galactorrhea in female patients, and sexual dysfunction or gynecomasty in male patients. The prolactin-raising profile of antipsychotic drugs should be considered in treatment plans. Reduction of nicotine abuse and physical activities decrease the risk of osteoporosis in schizophrenic patients.

Key words: osteoporosis, bone mineral density, schizophrenia, antipsychotics, prolactin.

Interní Med. 2006; 10: 451–453

Osteoporóza je definována jako snížení pevnosti (mechanické odolnosti) kosti, která disponuje ke zvýšenému riziku zlomenin (5). Narušení pevnosti kosti je asi ze 70 % způsobeno sníženou kostní denzitou (5). Osteoporóza se dělí na osteopenii (kostní denzita je snížena proti maximální hodnotě kostní denzity mladých osob stejného pohlaví o 1,0–2,5 směrodatných odchylek od průměru, T-skóre) a osteoporózu (T-skóre < -2,5). Osteoporóza je progredující systémové onemocnění skeletu. Základní charakteristikou je úbytek kostní hmoty a změny v mikroarchitektuře kostní tkáně. Důsledkem onemocnění je zvýšení náchylnosti ke zlomeninám kostí. V České republice je předpokládán výskyt osteoporózy v populaci 7–8 % (14). Ve věkové skupině 50–70 let postihuje osteoporóza 15 % mužů a 47 % žen (5). Rizikovou skupi-

nou jsou starší lidé, především ženy po menopauze. Riziko osteoporózy je asi ze 70 % tvořeno genetickou dispozicí. Riziko vzniku osteoporózy zvyšuje řada faktorů včetně vyšší konzumace kofeinu (kalciurický efekt), alkoholu a nikotinu. Míra kostní denzity je geneticky podmíněná, ztráta kostní denzity je však vyvolána celou řadou faktorů prostředí a změnami zdravotního stavu v průběhu života (tabulka 1). Mezi závažné rizikové faktory, které jsou indikací pro osteologické vyšetření, patří prokázaná zlomenina obratle, zlomenina po 40. roce věku, podezření na osteoporózu na základě RTG vyšetření, časté pády, rodinná anamnéza osteoporotické zlomeniny (5).

Osteoporóza se dělí na primární (typ I – postmenopauzální; typ II – senilní a idiopatická) a sekundární (je symptomem jiných nemocí – metabolických, en-

dokrinních apod. a také vzniká jako nežádoucí účinek některých farmak).

Kostní denzita a schizofrenie

Nemocní trpící schizofrenií jsou ohroženi osteopenií a osteoporózou kombinací několika rizikových faktorů. Mezi ně patří neaktivní životní styl, kouření, malnutrice, polydipsie a léčba antipsychotiky, jež zvyšují hladinu prolaktinu. Obezita může být naopak faktorem, který chrání před ztrátou kostní hmoty. U žen rizikové faktory doplňuje pokles hladin estrogenu po menopauze. Hladina pohlavních hormonů je ovlivňována antipsychotiky prostřednictvím účinků blokady dopaminových D2 receptorů v tuberoinfundibulární oblasti mozku. U žen koreluje míra snížení kostní denzity lépe s amenoreou a s koncentrací pohlavních hormonů než s koncentrací samotného prolaktinu. To vysvětluje, proč někdy ani vyšší hladiny prolaktinu nemusí způsobit změny v kostní denzitě. U premenopauzálních žen jsou dysmenorea nebo amenorea známkami snížené hladiny estradiolu, a tedy i rizika snížení kostní denzity. Hyperprolaktinémie může způsobit také galaktoreu. Nižší hladiny testosteronu u mužů tak klinicky jasné příznaky nezpůsobují, proto je doporučováno věnovat u mužů pozornost redukci libida. To je však obtížné hodnotit u nemocných se schizofrenií, u nichž je často libido redukováno tlumivým účinkem podávaných antipsychotik a může rovněž souviset s volními a afektivními příznaky vlastního onemocnění. Příznakem hyperprolaktinémie u mužů je gynekomastie. Hypogonadizmus

Tabulka 1. Faktory, které zvyšují riziko vzniku osteoporózy

Malabsorpce při poruchách gastrointestinálních a malnutrice (Body Mass Index < 19, tělesná hmotnost snížena o 10 % oproti stavu ve 25 letech věku)
Farmaka: antikonvulziva (karbamazepinem, soli kyseliny valproové), kortikosteroidy, metotrexat, cyklosporin, heparin, lithium, prolaktin stimující antipsychotika
Endokrinní poruchy: prolaktinom, poruchy funkce štítné žlázy, hyperparatyroidismus, hypogonadizmus, st.p. oboustranné ovariectomie, hyperkortizolemie
Menopauza
Renální poruchy (renální osteodystrofie při chronické renální insuficienci)
Polydipsie
Zvýšená konzumace kofeinu, alkoholu a nikotinu
Snížená tělesná aktivita, posttraumatické znehybnění
Pokročilý věk
Osteoporóza v rodinné anamnéze

může být spojen se samotným onemocněním schizofrenií (11). Hummer et al. (6) vyšetřili kostní densitu u 75 pacientů se schizofrenií (ve věku 19–50 let). V lumbální oblasti našli nižší kostní densitu u mužů. Kostní densita u mužů negativně korelovala s celkovým skórem škály PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) a se skórem negativních příznaků této hodnotící škály. Pozitivní korelace byla nalezena mezi kostní densitou vyšetřovaných mužů a hladinou 25-hydroxy-vitaminem D3 a také „Body Mass Indexem“ (BMI). Ve skupině vyšetřených žen měla kostní densita významný vztah pouze k hodnotě BMI. Hodnoty kostní density nebyly ovlivněny léčbou antipsychotiky (6). Podceňovaným rizikovým faktorem osteoporózy je polydipsie, která vede ke zvýšenému vylučování kalcia močí (3).

Antipsychotika a hyperprolaktinémie

Hladina prolaktinu (PRL) je u neléčených nemocných trpících schizofrenií obvykle ve fyziologickém rozmezí. Antipsychotika první generace (AP1G) blokádu D2 postsynaptických receptorů v tuberoinfundibulární oblasti zvyšují hladiny prolaktinu v séru. Hladina PRL v séru pozitivně koreluje s mírou obsazenosti D2 receptorů (obvykle měřeno ve striátu). Míra obsazenosti D2 receptorů je závislá na dávce AP1G. Samotný prolaktin změnu kostní density nemění. Jeho vzestup však působí supresivně na výdej gonadotropin uvolňujícího hormonu (GRH). Nižší koncentrace GRH je spojena s nižšími sérovými hladinami estradiolu a testosteronu. Ačkoliv jsou hladiny PRL u neléčených mužů a žen trpících schizofrenií srovnatelné (u žen mírně vyšší), významně vyšší koncentrace PRL po podání AP1G je pozorována u žen (8, 12). Kinon et al. (7) našli u žen léčených antipsychotikou 2,6krát vyšší hladiny PRL než u mužů. U některých nemocných lze při dlouhodobém podávání antipsychotik pozorovat vznik tolerance k PRL zvyšujícímu efektu antipsychotik a normalizaci sérových hladin PRL (11). Prevalence hyperprolaktinémie u žen léčených AP1G je odhadována na 48 % (7). Prevalence nepravdivosti menstruačního cyklu je uváděna v rozsahu 26%–91 % při použití AP1G v léčbě schizofrenie (11). Ghadirian et al. (4) popsali ve skupině 55 nemocných léčených AP1G sexuální dysfunkce spojené s hyperprolaktinemií u 58 % mužů a 33 % žen. Retrospektivní analýza databáze hlášení nežádoucích příznaků antipsychotik americké agentury Food and Drug Administration upozornila na riziko vzniku nádorů hypofýzy (prolaktinomů) při léčbě šesti antipsychotik druhé generace (AP2G) a haloperidolem (15). Nejvíce případů hlášených prolaktinomů bylo zaznamenáno v souvislosti s léčbou risperidonem (54 z celkového počtu 77 případů hlášených nádorů). Zpráva upozorňuje na klinické známky nádorů hypofýzy, mezi něž patří zúžení zorného pole, intracerebrální krvácení, záchvatové sta-

vy a vysoké hladiny PRL (více než 10x překračující fyziologické hranice). Prolaktinom se častěji vyskytl mezi ženami, hlášený však byly i případy nádoru u mužů a v dětském věku.

Antipsychotika a kostní densita

Interpretace zpráv o ovlivnění kostní hmoty antipsychotiky jsou limitovány malými počty sledovaných pacientů, chyběním kontrolních souborů, malým množstvím prospektivních sledování a velkým množstvím dalších faktorů, které kostní densitu mohou ovlivnit.

Becker et al. (1) jednorázově vyšetřili kostní densitu 12 premenopauzálních žen se schizofrenií léčených risperidonem a 14 žen léčených olanzapinem. Léčba risperidonem na rozdíl od léčby olanzapinem byla spojena s významným poklesem kostní density. V podobné průřezové studii ve skupině 60 schizofrenních nemocných nenalezly Wysogrodzka-Kucharska a Rabe-Jablonska (16) rozdíl v kostní densitě nemocných léčených risperidonem nebo olanzapinem.

Meyer a Lehman (10) v přehledu 8 studií publikovaných v letech 1966–2004 upozornili na klinicky významný a málo diagnostikovaný výskyt osteopenie a osteoporózy u mužů trpících schizofrenií, zvláště při léčbě AP1G. Bilici et al. (2) vyšetřili kostní densitu u 75 nemocných, léčených pro schizofrenii AP1G nebo AP2G. Zjistili, že kontrolní skupina 20 zdravých osob měla vyšší kostní densitu než nemocní. Když ale porovnávali s kontrolním souborem pouze nemocné léčené AP2G, nenalezli rozdíl v kostní densitě pacientů a kontrolních osob. Tento poslední nálezní není v literatuře konzistentně popisován. Lehman a Meyer (9) v malé skupině 10 mužů se schizofrenií zjistili nižší kostní densitu u všech vyšetřovaných nemocných léčených AP2G v porovnání s kontrolními osobami srovnatelnými věkem a BMI. U čtyř nemocných byla kostní densita nižší o více než jednu směrodatnou odchylku od populační normy. Na nižší kostní densitě se však mohla podílet předchozí léčba AP1G. Míra kostní density je obvykle v negativní korelaci s celkovou dávkovou expozicí antipsychotikem a s délkou onemocnění (11).

Závěr

Hyperprolaktinémie bez známek hypogonadizmu není rizikovým faktorem osteoporózy. Proto je z hlediska prevence včasné léčby osteopenie a osteoporózy nejdůležitější sledovat klinické známky hypogonadizmu (dys/amenorea, galaktorea, gynekomastie, pokles libida a sexuální dysfunkce).

Literatura

1. Becker D, Liver O, Mester R, Rapoport M, Weizman A, Weiss M. Risperidone, but not olanzapine, decreases bone mineral density in female premenopausal schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 761–766.
2. Bilici M, Cakirbay H, Guler M, Tosun M, Ulgen M, Tan U. Classical and atypical neuroleptics, and bone mineral density, in patients with schizophrenia. *Int J Neurosci* 2002; 112 (7): 817–828.

Při objevení se klinických příznaků hypogonadizmu u nemocných léčených antipsychotikou by měla být v rozmezí 3 měsíců zkontrolována hladina PRL. Opakované stanovení sérové koncentrace PRL odpoví na otázku, zda se jedná o chronické zvýšení hladin PRL, které může být příčinou poklesu hladin pohlavních hormonů s uvedenými klinickými důsledky. U nemocných s prokázaným snížením kostní density je doporučována kontrola kostní density jednou ročně (1). Ve spolupráci s internistou nebo gynekologem je nutno vyloučit jiné než farmakologické příčiny hypogonadizmu a snížení kostní density.

Zvláště důležité je věnovat pozornost riziku snížení kostní density v adolescentním věku. Konec druhé dekády života je obdobím s fyziologicky nejvyšší kostní densitou. Negativní ovlivnění mineralizace kostí v tomto věkovém období může zvyšovat riziko osteoporózy v dospělosti (13).

Kostní demineralizace může být po obnově hormonální rovnováhy reverzibilní, ale tento proces trvá často několik let. Některá publikovaná data dokládají účelnost převedení osteopenických nemocných z antipsychotik se silným D2 antidopaminergním efektem na AP2G multireceptorového typu. K léčbě osteoporózy je používána hormonální, kalciová nebo D vitaminová suplementace. Podávání bifosfonátů (inhibují kostní resorpci) nebo selektivního modulatoru estrogenního receptoru (raloxifen) jsou indikována gynekologem nebo internistou při postmenopauzální osteoporóze. Podávání agonistů dopaminu není doporučováno pro riziko vyvolání nebo zhoršení psychotických příznaků.

Za nejzávažnější nefarmakologické rizikové faktory osteopenie a osteoporózy u schizofrenních nemocných jsou pokládány kouření a malá fyzická aktivita. Na tato dvě rizika by měl být zaměřen rehabilitační program nemocných trpících schizofrenií. Zvýšení fyzické aktivity je prevencí nejen osteoporózy, brání také rozvoji metabolického syndromu. Pokud nemocní netrpí fotosenzitivitou, měla by být součástí rehabilitačního programu i přiměřená expozice slunečnímu světlu.

*Práce byla podpořena
výzkumným záměrem MSM 0021620816*

*Převzato z Psychiat. pro Praxi;
2006; 5: 211–213*

MUDr. Ivan Tůma, CSc.
Psychiatrická klinika FN a LF UK,
500 05 Hradec Králové
e-mail: tuma@lfhk.cuni.cz

3. Delva NJ, Crammer JL, Jarzylo SV, Lawson JS, Owen JA, Sribney M, Weir BJ, Yendt ER. Osteopenia, pathological fractures, and increased urinary calcium excretion in schizophrenic patients with polydipsia. *Biol Psychiatry* 1989; 26 (8): 781–93.
4. Ghadirian AM, Chouinard G, Annable L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *J Nerv Ment Dis* 1982; 170 (8): 463–7.
5. Hála T. Rizikové faktory osteoporózy. *Medicína pro praxi* 2005; 4: 152–154.
6. Hummer M, Malik P, Gasser RW, Hofer A, Kemmler G, Naveda RCM, Rettenbacher MA, Fleischhacker WW. Osteoporosis in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 162–167.
7. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 Suppl 2: 69–82.
8. Kuruville A, Peedicayil J, Srikrishna G, Kuruville K, Kanagasabapathy AS. A study of serum prolactin levels in schizophrenia: comparison of males and females. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992; 19 (9): 603–6.
9. Lehman D, Meyer JM. Decreased bone mineral density in male schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2000; 46 (2–3): 131–133.
10. Meyer JM, Lehman D. Bone mineral density in male schizophrenia patients: a review. *Ann Clin Psychiatry* 2006; 18 (1): 43–48.
11. Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry* 65; 12: 1607–1618.
12. Mohr P, Horacek J, Motlova L, Libiger J, Czobor P. Effects of haloperidol treatment on prolactin response to D-fenfluramine challenge in acute schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 141 (3): 322–5.
13. Naidoo U, Goff DC, Klibanski A. Hyperprolactinemia and bone density: the potential impact of antipsychotic agents. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 97–108.
14. Palička V. Osteologie. In Bureš J, Horáček J (Eds) *Základy vnitřního lékařství*. Galén 2003: 870.
15. Szarfman A, Tonning JM, Levin JG, Doraiswamy PM. Atypical antipsychotic and pituitary tumors: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 2006 June; 26 (6): 748–58.
16. Wyszogrodzka-Kucharska A, Rabe-Jablonska J. Decrease in mineral bone density in schizophrenic patients treated with 2nd generation antipsychotics. *Psychiatr Pol* 2005; 39: 1173–1184.