

Распространенность и клиничко-лабораторные особенности сахарного диабета 2 типа у больных шизофренией

А.Ю. Третьяков¹, Л.В. Ромасенко², О.В. Ермилов¹, В.А. Третьякова³,
В.Н. Шиленок⁴, С.П. Захарченко¹

¹ Кафедра факультетской терапии, ФГАОУ ВПО “Белгородский государственный национальный исследовательский университет”, Белгород, ² ФГБУ “ФМИЦПН им В. П. Сербского” Минздрава России, Москва, ³ Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”, Москва, ⁴ ОБУЗ “Курская Городская клиническая больница скорой медицинской помощи”, Курск, Россия

Цель. Сравнить распространенность сахарного диабета 2 типа (СД), концентрацию инсулина, С-пептида и показатели инсулинорезистентности у больных шизофренией и психически здоровых лиц.

Материал и методы. В исследование были включены 146 пациентов с шизофренией и 602 пациентов, не страдавших психическими заболеваниями и не получавших препараты, влияющие на углеводный обмен. У всех пациентов определяли гликемию, а при наличии нарушения гликемии натощак проводили пероральную пробу с нагрузкой глюкозой 75 г. У пациентов с СД определяли концентрации С-пептида и инсулина в плазме крови и рассчитывали индексы инсулинорезистентности HOMA-IR и CARO.

Результаты. У пациентов с шизофренией и психически здоровых людей частота СД 2 типа и нарушений углеводного обмена достоверно не отличалась, в то время как у женщин с шизофренией нарушения толерантности к глюкозе и углеводного обмена встречались значительно чаще, чем у пациенток контрольной группы ($p < 0,001$ и $p = 0,003$, соответственно). Атипичные нейролептики получали только 6 из 20 пациентов с шизофренией и нарушением углеводного обмена. Нарушения углеводного обмена у пациентов с шизофренией по сравнению с контролем ассоциировались с более низкими концентрациями инсулина и С-пептида и менее выраженной инсулинорезистентностью.

Заключение. У пациентов с шизофренией более важное значение в развитии нарушений углеводного обмена имеет гипоинсулинемия, а не инсулинорезистентность.

Ключевые слова. Шизофрения, сахарный диабет 2 типа, инсулинемия, инсулинорезистентность.

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (5), 41-43.

Обращение к теме сахарного диабета (СД) у больных шизофренией, позволяющее анализировать эндокринные расстройства с учетом состояния высших регуляторных механизмов центральной нервной системы, — не ново. Еще в 1879 г. Н. Maudsley описал нарушения метаболизма глюкозы при шизофрении [1], а в 1919 г., т.е. еще задолго до появления психотропных препаратов, Ф. Кооу отметил более частое

развитие гипергликемии у пациентов психоневрологической клиники по сравнению с таковым у психически здоровых лиц [2]. В последние годы расстройства углеводного обмена при шизофрении преимущественно связывают с инсулинорезистентностью и сопряженными с ней метаболическими эффектами, развивающимися в результате применения атипичных нейролептиков, в то время как другие аспекты этой проблемы остаются недостаточно изученными.

Целью исследования было сравнение частоты сахарного диабета 2 типа (СД), концентраций инсулина, С-пептида и показателей инсулинорезистентности у больных шизофренией и психически здоровых лиц.

Материал и методы

В исследование включали пациентов с шизофренией, наблюдавшихся в психиатрической клинике и способных кооперироваться с врачом. Контрольную группу составили лица, находившиеся на лечении в соматических отделениях многопрофильных клиник (исключая специализированные эндокринологические службы), и не получавшие препараты, влияющие на углеводный обмен (глюкокортикостероиды, β -адреноблокаторы, тиазиды и т. д.).

У всех пациентов определяли гликемию натощак. Нарушения углеводного обмена оценивали в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов 2015 г. (“Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом”). За нормальные значения принимали уровень глюкозы в плазме венозной крови $< 6,1$ ммоль/л натощак и $< 7,8$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой. При наличии нарушения гликемии натощак (концентрация глюкозы в плазме крови 6,1–7,0 ммоль/л) пациентам проводили пероральную пробу с нагрузкой глюкозой 75 г. Критерием нарушения толерантности к глюкозе служили гликемия натощак 6,1–7,0 ммоль/л и 7,8–11,1 ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой. Диагноз СД устанавливали при наличии гликемии натощак $> 7,0$ ммоль/л или $> 11,1$ ммоль/л после нагрузки глюкозой. У пациентов с СД определяли концентрации С-пептида и инсулина в плазме крови методом иммуноэлектрохемилюминисцентного анализа (Cobas E-411, Roche, Швейцария), гликированного гемоглобина (HbA1c, Cobas b 101, Roche, Швейцария). Рассчитывали индексы инсулинорезистентности (ИР): HOMA-IR = [инсулин натощак (мкЕд/мл) \times гликемия натощак (ммоль/л)] / 22,5 и CARO = гликемия натощак (ммоль/л) / инсулин натощак (мкМЕ/мл).

Полученные результаты обрабатывали с помощью вари-

Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85,

ТАБЛИЦА 1. Частота нарушений углеводного обмена у больных шизофренией и психически здоровых лиц

	Больные шизофренией (n=146)	Психически здоровые (n=602)	p
Нарушения углеводного обмена	20 (13,7%)	46 (7,6%)	0,054
Мужчины	4 (5,6%)	15 (7,2%)	0,851
Женщины	16 (21,6%)	31 (7,8%)	0,003
СД2	11 (7,5%)	38 (6,3%)	0,753
Мужчины	4 (5,6%)	12 (5,8%)	0,851
Женщины	7 (9,5%)	26 (6,6%)	0,565
Нарушение толерантности к глюкозе	6 (4,1%)	4 (0,7%)	0,005
Мужчины	0	2 (1,0%)	0,984
Женщины	6 (8,3%)	2 (0,5%)	0,001
Нарушение гликемии натощак	3 (2,1%)	4 (0,7%)	0,286
Мужчины	0	1 (0,5%)	0,578
Женщины	3 (4,1%)	3 (0,8%)	0,089

Примечание: достоверность p по критерию χ^2

ционно-статистических методов с использованием статистических программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc, США) и Primer of Biostatistics, 4.03. Для сравнения количественных признаков (описываемых медианой, 25% и 75% квартилем) применяли Т-критерий Манна–Уитни при парном сравнении, при сравнении качественных признаков – критерий χ^2 для произвольной таблицы сопряженности (в таблице 2x2 с поправкой Йейтса). Различие показателей считали статистически значимым при $p < 0,05$ (при 5% уровне значимости).

Результаты

Основную группу составили 146 больных шизофренией, в том числе 72 (49,3%) мужчины и 74 (50,7%) женщины, контрольную – 602 пациента, в том числе 207 (39,4%) мужчин и 395 (65,6%) женщин. По возрасту (медиана – 46 лет [36-56] в основной группе и 52 года [40-59] в контрольной группе) и индексу массы тела (27,1 кг/м² [25,3-28,7] и 27,5 кг/м² [24,2-31,6], соответственно) две группы достоверно не отличались.

СД 2 типа диагностировали у 11 из 146 пациентов с шизофренией (4 мужчины и 7 женщин). Кроме того, с помощью пробы с нагрузкой глюкозой еще у 6 пациентов (все женщины) выявили нарушения толерантности к глюкозе, а у 3 (все женщины) – нарушение гликемии натощак (табл. 1). У 19 пациентов с нарушением углеводного обмена имелась параноидная форма шизофрении, у 1 – резидуальный вариант психоза. Пятнадцать пациентов получали пероральные сахароснижающие препараты, 2 – инсулинотерапию.

В контрольной группе СД 2 типа выявили у 38 из 602 пациентов (12 мужчин и 26 женщин), нарушение толерантности к глюкозе – у 4 (2 мужчин и 2 женщины) и нарушение гликемии натощак – у 4 (1 мужчина и 3 женщины). Пероральные сахароснижающие препараты получал 21 пациент, инсулинотерапию – 17.

У пациентов с шизофренией и психически здоровых людей частота СД 2 типа и нарушений углеводного обмена достоверно не отличалась, в то время как у женщин с шизофренией нарушения толерантности к глю-

козе и углеводного обмена встречались значительно чаще, чем у пациенток контрольной группы ($p < 0,001$ и $p = 0,003$, соответственно (табл. 1).

Атипичные нейролептики получали только 6 из 20 пациентов с шизофренией и нарушением углеводного обмена, причем продолжительность лечения обычно не превышала одного месяца. У остальных пациентов для коррекции психического заболевания применяли нейролептики первого поколения \pm традиционные психотропные средства.

Нарушения углеводного обмена у пациентов с шизофренией по сравнению с контролем ассоциировались с более низкими концентрациями инсулина (на 40%) и С-пептида (на 10%) в плазме, уровня HbA_{1c} (на 12%) (табл. 3), а также менее выраженной инсулинорезистентностью.

Обсуждение

В нашем исследовании частота нарушений углеводного обмена у больных шизофренией была выше, чем у психически здоровых лиц (13,7% и 7,6%, соответственно), хотя разница не достигла статистической значимости ($p = 0,054$). В то же время у женщин с шизофренией нарушения углеводного обмена, прежде всего нарушение толерантности к глюкозе, встречались достоверно чаще, чем у пациенток контрольной группы. В других исследованиях частота СД 2 типа у пациентов с психиатрическими заболеваниями находилась в диапазоне 10-15% [3-7]. Нарушения углеводного обмена у пациентов с шизофренией ассоциировались с более низкими уровнями инсулина ($p = 0,004$) и С-пептида ($p = 0,046$), а также менее выраженной инсулинорезистентностью.

ТАБЛИЦА 2. Медикаментозная терапия у 20 пациентов с шизофренией и нарушением углеводного обмена

	Показатели
Продолжительность психофармакотерапии, дни	40 [30-80]
Атипичные нейролептики	5 (2/3)
Нейролептики первого поколения + атипичные нейролептики	1 (0/1)
Нейролептики первого поколения	12 (2/10)
Нейролептики первого поколения + антидепрессант	2 (0/2)

Примечание: в скобках указано число мужчин/женщин

ТАБЛИЦА 3. Антропометрические и лабораторные показатели больных шизофренией и психически здоровых лиц с нарушениями углеводного обмена

	Больные шизофренией (n=20)	Психически здоровые (n=46)	p
Возраст, лет	54 [42-60]	54 [43-62]	нд
Окружность талии, см	107 [98-114]	103 [95-116]	нд
Масса тела, кг	82 [70-95]	97 [80-105]	<0,05
Рост, см	163 [157-175]	168 [161-178]	нд
ИМТ, кг/м ²	31,6 [26,9-32,0]	32,5 [30,2-37,6]	нд
Гликемия, ммоль/л	6,6 [6,0-7,8]	7,3 [6,1-9,6]	нд
HbA _{1c} , %	6,1 [5,8-7,5]	6,9 [6,3-9,7]	0,007
С-пептид, нг/мл	2,79 [2,15-3,14]	3,12 [2,74-3,87]	0,046
Инсулин, мкед/л	7,4 [4,0-11,0]	12,2 [9,0-17,1]	0,004

Примечание: ИМТ - индекс массы тела. Достоверность p по критерию χ^2

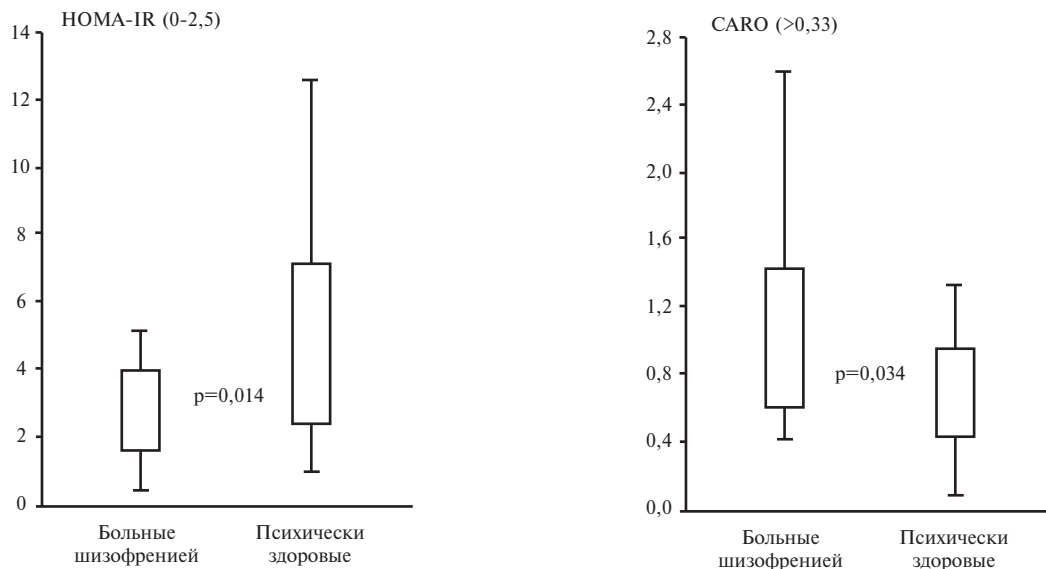


Рис. 1. Индексы инсулинорезистентности у пациентов двух групп

которую оценивали с помощью индексов HOMA-IR и CARO.

Хорошо известно, что атипичные нейролептики вызывают снижение чувствительности тканей к инсулину, хотя связь между их приемом и развитием метаболических расстройств отмечена только среди больных моложе 45 лет [8]. В нашем исследовании большинство пациентов с шизофренией и нарушением углеводного обмена не получали атипичные нейролептики или принимали их короткое время, а для коррекции психических нарушений использовали нейролептики первого поколения. Последние могут выступать в роли модуляторов 5-НТ_{1А} рецепторов, блокада которых сопровождается снижением секреции инсулина [9]. Подобные эффекты были отмечены при введении высоких доз хлорпромазина (аминазина), хотя при продолжительном лечении этим препаратом гликемия оставалась стабильной [10]. Возможную роль в развитии гипoinsулинемии могут играть изменения α -адренергических рецепторов или продукции соматостатина [11,12].

Таким образом, у пациентов с шизофренией, не получающих атипичные нейролептики, более важное значение в развитии нарушений углеводного обмена имеет гипoinsулинемия, а не инсулинорезистентность.

1. Maudsley H. The Pathology of Mind. London, Macmillan and Co, 1879, 113
2. Kooy FH. Hyperglycemia in mental disorders. Brain 1919;42:214-89.
3. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. Clin Practice Epidemiol Mental Health, 2006;1:14.
4. Подвигин С.Н. К вопросу о причинах метаболического синдрома у больных параноидной шизофренией. Вестник новых медицинских технологий 2010;17(2):142-3.
5. Allison DB, Fontaine KR, Heo M, et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. J Clin Psychiatry 1999;60:215-20.
6. Bobes J, Alegria AA, Saiz-Gonzalez MD, et al. Change in psychiatrists' attitudes towards the physical health care of patients with schizophrenia coinciding with the dissemination of the consensus on physical health in patients with schizophrenia. Europ Psychiatry 2011;26(5):305-12.
7. Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K, et al. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. J Clin Epidemiol 2003;56(2):164-70.
8. Мартынихин И.А. Метаболический синдром и факторы риска его развития среди госпитализированных больных параноидной формой шизофрении. Социальная и клиническая психиатрия 2009;19(1):24-8.

9. Beettger TL, Mendelson SC, Dorson PG, et al. Olanzapine-induced glucose dysregulation. Pharmacother 2000;34:865-7.
10. Erle G, Basso M, Federspil G, et al. Effect of chlorpromazine on blood glucose and plasma insulin in man. Eur J Clin Pharmacol 1977;11(1),15-8.
11. Lin L-C, Sibille E. Reduced brain somatostatin in mood disorders: a common pathophysiological substrate and drug target? Front Pharmacol 2013;4:110.
12. Pallis E, Vasilaki A, Fehlmann D, et al. Antidepressants influence somatostatin levels and receptor pharmacology in brain. Neuropsychopharmacology 2009;34: 952-63.

Prevalence and clinical and laboratory features of carbohydrate metabolism disorders and type 2 diabetes in patients with schizophrenia

A.Ju. Tretyakov, L.V. Romasenko, O.V. Ermilov,
V.A. Tretyakova, V.N. Shilenok, S.P. Zakharchenko

Aim. To compare the prevalence of carbohydrate metabolism disorders and type 2 diabetes mellitus, plasma insulin and C-peptide levels and insulin resistance values in patients with schizophrenia and mentally healthy individuals.

Material and methods. We studied plasma glycemia in 146 patients with schizophrenia and 602 patients without mental illnesses. Plasma insulin and C-peptide levels were measured in patients with carbohydrate metabolism disorders. HOMA-IR and CARO indices were calculated.

Results. The prevalence of carbohydrate metabolism disorders was numerically higher in patients with schizophrenia. In females, the difference between two groups has reached statistical significance. Only 6 of 20 patients with schizophrenia and carbohydrate metabolism disorders were treated with atypical neuroleptics. Carbohydrate metabolism disorders in patients with schizophrenia were associated with the lower plasma insulin and C-peptide levels and insulin resistance.

Conclusion. In patients with schizophrenia, hypoinsulinemia seems to play more important role in the development of carbohydrate metabolism disorders than insulin resistance.

Key words. Schizophrenia, disorders of carbohydrate metabolism, type 2 diabetes, insulinemia, insulin resistance.

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (5), 41-43.