

Lipidbalanse og risiko for hjerte- og karsykdom hos langtidspsykiatriske pasienter

Sammendrag

Bakgrunn. Alvorlige psykiske lidelser fører hos mange til endringer i lipid- og sukkeromsetningen og påvirker vekten. Dette kan knyttes til grunnsykdommer som schizofreni, til livsstil, institusjonalisering og nødvendige medikamenter. Vi ønsket å kartlegge disse forholdene i en allmennpsykiatrisk avdeling.

Materiale. 30 pasienter innlagt i en tremånedersperiode i en langtidsavdeling ble kartlagt med blodprøver, kroppsmasseindeks, blodtrykk og røykevaner. Familiær risiko for hjerte- og karsykdommer og diabetes ble også kartlagt. Bruken av medikamenter ble undersøkt.

Resultater. Kroppsmasseindeks (BMI) var ≥ 25 hos 80 % og ≥ 30 hos 40 %. Fire pasienter hadde diabetes. Totalkolesterol var ≥ 6 mmol/l hos ti pasienter. Ratio totalkolesterol/HDL-kolesterol var ≥ 5 hos 60 %. En aterogen indeks med apolipoproteinmålinger var over grenseverdi hos 11 pasienter. Pasientene hadde erfaring med i snitt 4,1 (SD = 2,1) nevroleptika. Vektøkning korrelerte positivt med den aterogene indeks, men ikke med antall medikamenter. Ni av 12 pasienter som hadde brukt klozapin og/eller olanzapin hadde BMI ≥ 30 . 25 av pasientene røykte i snitt 17 sigaretter per dag.

Fortolkning. De fleste pasientene har en betydelig økt risiko for hjerte- og karsykdommer og diabetes. Selv om noe av årsaken kan være grunnsykdommen, skyldes trolig mye av den økte risikoen en kombinasjon av uheldige livsvaner, medikamentbruk og røyking. Det er viktig at helsepersonell, fritidsavdeling og kjøkken går sammen om å redusere systeminfluert risiko for pasientene.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

John E. Berg
john.berg@ahus.no
Sigurd Wisløff

Psykiatrisk avdeling Lurud
Akershus universitetssykehus
2020 Skedsmokorset

Arne T. Høstmark
Seksjon for forebyggende medisin og epidemiologi
Universitetet i Oslo

Psykisk sykdom, særlig alvorlige sinnslidelser, er ofte forbundet med et stillesittende liv, søthunger, røyking og overvekt, og følgelig økt dødelighet. Dødeligheten blant schizofrene pasienter er dobbelt så høy som i normalbefolkningen (1). Endret glukoseomsetning har vært kjent hos disse pasientene siden 1920-årene (2, 3). Vektøkning er i tillegg også en bivirkning av noen av de effektive medikamentene man har hatt tilgang til siden 1950-årene (4). Trolig skyldes vektøkningen en blokkerende effekt av anti-psykotika på serotonin- og histaminreseptorer (5). Andre sammenhenger mellom anti-psykotika og vekt, diabetes og hjerterytmeforstyrrelser er nylig omtalt i Tidsskriftet (6).

Rutinemessige blodprøver hos langtidspasienter er rettet mot bivirkninger, mens f.eks. lipidverdier sjelden sjekkes. Sammensatte indekser for lipidomsetningen har vært brukt i begrenset omfang, selv om de synes å gi bedre prediktiv verdi av risiko enn f.eks. målinger bare av kolesterolnivå (7). Apolipoproteiner anbefales brukt som markører for risiko for hjerte- og karsykdom, enten alene eller i sammensatte indekser (8). Høstmark og medarbeidere (9) har foreslått en sammensatt aterogen indeks av totalkolesterol, HDL-kolesterol og apolipoproteinene A-1 og B-100 for bedre å skille mellom personer med lav og høy risiko for hjerte- og karsykdom. Indeksen beregnes slik:

$$\text{ATH-indeks} = ((\text{Kol} - \text{HDL}) * \text{ApoB}) / (\text{HDL} * \text{ApoA})$$

Homocystein er trolig involvert i den arteriosklerotiske prosessen, og høye nivåer i blodet har vist seg å korrelere positivt med økende risiko (10). Nivået kan påvirkes med enkle kosttilskudd, mens fedme som også gir økt risiko for hjerte- og karsykdommer, ikke så lett lar seg korrigeres. Spesielt gjelder dette hos pasienter som i tillegg har store vansker med å endre vaner (11).

Peroksidierungsprodukter i blod påvirker også risikoen for utvikling av hjerte- og karsykdommer. Flere mål på dette er i rutinemessig bruk, slik som proteinkarbonylgrupper, nitrotyrosin og tiobarbitursyrereaktive substanser (TBARS) (12, 13). Danning av nitrotyrosin, som er en markør for oksidativt stress, er positivt korrelert med hyperglykemi etter måltider hos diabetikere, og kan tenkes å ha innvirkning hos personer som av ulike grunner har en latent diabetes (14).

Vi har gjennomgått alle tilgjengelige pasienter i en tremånedersperiode våren 2003 ved en allmennpsykiatrisk avdeling med sikte på å kartlegge risiko for senere hjerte- og karsykdommer og tendens til diabetes. Vi var spesielt opptatt av dette fordi pasientene må bruke medikamenter over år og fordi de i stor grad ikke vil være i stand til å endre sine livsvaner i gunstigere retning.

Materiale og metoder

31 pasienter innlagt i en allmennpsykiatrisk avdeling i Akershus i 2003 ble tilbudt en utvidet helsesjekk, enten i forbindelse med rutineprøver eller uten tilknytning til dette. Det var ti kvinner og 21 menn, gjennomsnittsalderen var 34. Hoveddiagnosen var for 20 pasienter schizofreni, for fem rusmiddelmissbruk, mens de øvrige hadde andre, ulike diagnoser. Ni av pasientene med en hoveddiagnose innen schizofrenispektret hadde i tillegg skadelig bruk av rusmidler, og tre andre hadde tidligere misbrukt rusmidler. Pasientene hadde vært på institusjonen sammenhengende fra to måneder til fem år før undersøkelsestidspunktet. Gjennomsnittsoppholdet var på litt under et år. På tross av dette var den diagnostiske avklaring ikke avsluttet for alle pasientene.

En pasient ville ikke delta. Helsesjekken rettet seg mot risiko for hjerte- og karsykdom og diabetes. Det ble beregnet kroppsmasseindeks, målt blodtrykk, og tatt følgende blodprøver: hemoglobin, albumin, ASAT, ALAT, gammaglutamyltransferase, homo-

! Hovedbudskap

- Vektøkning som bivirkning av medisinering kan og bør forebygges
- Kostholdsveiledning og mosjon bør fra starten integreres i behandling av alvorlige sinnslidelser
- Fedme er i seg selv en rehabiliteringshindrende faktor og bør unngås

Tabell 1 Fastende lipidverdier, blodsukker, fibrinogen, homocystein og TBARS hos 30 langtidspsykiatriske pasienter

	Snitt (SD)	Antall utenfor referanseområdet
Totalkolesterol	5,4 (1,9)	10 ($\geq 6,0$ mmol/l)
HDL-kolesterol	1,07 (0,35)	7 ($\leq 0,9$ mmol/l)
Apolipoprotein A-I	1,34 (0,24)	0
Apolipoprotein B	1,20 (0,28)	3 ($\geq 1,5$ mmol/l)
Triglyserider	2,5 (1,9)	17 ($\geq 1,7$ mmol/l)
Fibrinogen	3,7 (0,7)	6 ($\geq 4,0$ g/l)
TBARS	2,7 (0,6)	
Glukose	6,2 (2,7)	10 ($\geq 6,0$ mmol/l)
Hb A _{1c}	5,7 (0,6)	11 ($\geq 5,8$ mmol/l)

Tabell 2 Den aterogene indeks (ATH-indeks), totalkolesterol/HDL-kolesterol (Kol/HDL) og antall psykofarmaka brukt over tid hos 30 langtidspasienter etter kroppsmasseindeks (BMI), standardavvik i parentes

Antall	BMI	ATH-indeks	Kol/HDL	Antall medikamenter
6	< 25	2,62 (1,78)	4,24 (1,44)	4,8 (2,2)
12	25–30	4,56 (2,54)	5,57 (1,67)	5,1 (2,1)
12	≥ 30	5,84 (4,55)	5,97 (2,15)	3,3 (2,6)

cystein, Hb A_{1c}, fibrinogen, totalkolesterol, HDL-kolesterol, triglyserider, apoA og apoB samt TBARS. Prøvene ble tatt fastende om morgenen på en av avdelingens faste prøvedager. Analysene ble gjort ved sentrallaboratoriet ved Akershus universitetssykehus, bortsett fra apolipoproteinanalysene som ble utført ved Rikshospitalets genetiske laboratorium (Behring-analyse for begge apolipoproteinene) og TBARS som ble utført ved Institutt for allmenn- og samfunnsmedisin, Universitetet i Oslo.

Medikamentanamnese ble nedtegnet etter samtale med pasient og ved gjennomgang av journal, likeledes opplysninger om familiær belastning med hjerte- og karproblemer, hjerteinfarkt, diabetes mellitus type 1 og 2. Seks pasienter hadde familiebelastning med diabetes. Fire pasienter hadde selv diabetes. Tre pasienter hadde familiemedlemmer med infarkt før fylte 55 år. Ingen pasienter opplyste om familiemedlemmer med høyt blodtrykk.

Statistiske undersøkelser er gjort i SPSS med Pearsons korrelasjon mellom variabler (p for tosidig test), og lineær regresjon av to og to variabler.

Resultater

Kroppsmasseindeks var forhøyet hos de fleste pasientene. Hos 24 (80%) av 30 pasienter var BMI ≥ 25 og hos 12 (40%) pasienter ≥ 30 .

Totalkolesterol var $\geq 6,0$ mmol/l hos ti pasienter med gjennomsnitt 5,4 mmol/l (SD = 1,01) (tab 1). Ratioen totalkolesterol/HDL-kolesterol var $\geq 5,0$ mmol/l hos 18 (60%) pasienter. Ratioen varierte mellom 2,5 og 10,7, gjennomsnittet var 5,5 (SD = 1,9). Ratioen korrelerte positivt med vekt (0,41), BMI (0,50), triglyseridnivå (0,36) og fibrinogenverdi (0,41) på nivå p < 0,05.

Den aterogene indeksen (ATH-indeksen) var i snitt 4,68 (SD = 3,50) og varierte mellom 0,65 og 16,78. 11 pasienter hadde en ATH-indeksverdi $\geq 4,5$. ATH-indeksen korrelerte positivt med vekt (0,38), BMI (0,51), fibrinogenverdi (0,39) på nivå p < 0,05. ATH-indeksen økte positivt med antall måneder på haloperidolmedikasjon (0,79), men dette gjaldt kun sju pasienter (p = 0,03).

Ved økende kroppsmasseindeks økte også ATH-indeks (0,51, p = 0,004) og ratioen Kol/HDL (0,50, p = 0,005), mens antall brukte medikamenter ikke fulgte en slik trend (tab 2).

Blodtrykket var ikke betydelig forhøyet hos noen av pasientene. En pasient hadde et trykk på 145/95 mm Hg. Det ble målt et snitt på 120,7 (SD = 10,7) i systolisk blodtrykk og 82,8 (SD = 8,0) i diastolisk blodtrykk.

Ved økende alder steg HDL (0,36, p = 0,05) og apoA (0,37, p = 0,04), triglyserider (0,48, p = 0,007), fastende blodsukker (0,65, p = 0,001) og Hb A_{1c} (0,50, p = 0,006), mens hemoglobinnivået (-0,37, p = 0,05) sank.

Gammaglutamyltransferansenivået økte med økende kroppsmasseindeks (0,39, p = 0,03).

Fire pasienter (13,3%) har diabetes, en pasient med type 1 som insulinbehandles, tre pasienter har type 2, hvorav to får medikamentell behandling.

Det systoliske blodtrykket økte med økende triglyseridverdier (0,44, p = 0,03) og fastende blodsukker (0,43, p = 0,04).

Fem pasienter (16,7%) har homocysteinverdier over referanseområdet. ASAT var moderat forhøyet hos to pasienter (37 og 115), ALAT hos tre (86, 302 og 66), gammaglutamyltransferansenivået hos en pasient (115). Albuminverdien var i snitt 41,4 (SD = 3,0).

Ved lineær regresjon med en forklaringsvariabel er det en signifikant positiv sam-

menheng mellom TBARS-verdi og fastende blodsukker (t = 2,49, p = 0,02). Gjennomsnittet for TBARS for diabetikerne i materialet er 3,1 (0,5) og for de andre 2,7 (0,6).

Pasientene hadde i snitt brukt 4,1 medikamenter (SD = 2,1) av nevroleptikatype over tid, med variasjon fra ett til åtte medikamenter. Medikamentbruken varierte med kroppsmasseindeks og ATH-indeks (tab 2).

Ni av de 12 pasientene som hadde BMI ≥ 30 hadde brukt klozapin og/eller olanzapin i månedene før undersøkelsen. Antall måneder med klozapinmedikasjon korrelerte positivt med verdiene for triglyserider (0,93, p = 0,02), ASAT (0,88, p = 0,05), ALAT (0,96, p = 0,007) og negativt med homocysteinnivå (-0,88, p = 0,05). 15 pasienter hadde brukt klozapin over tid.

25 av 30 pasienter røykte i snitt 17 sigaretter per dag (SD = 9,1). Det var ingen statistisk sammenheng hos røykerne mellom røykekvantum og fibrinogen eller TBARS-verdi eller den aterogene indeksen.

Diskusjon

Langtidspasienter i psykiatrien har alvorlige psykiske lidelser som har ført til at de ikke har klart seg i vanlige omgivelser i nærmiljøet. 80% av de 30 pasientene som inngikk i denne undersøkelsen var overvektige. En tredel av pasientene hadde for høye blodsukkerverdier, både målt som fastende glukose og som langtidsblodsukker. Over halvparten hadde forhøyede triglyseridverdier. De forhøyede aterogene ratioer hos noen av pasientene ville trolig ført til aktiv behandling i form av livsstilsendringer og medikamenter hos andre pasienter enn våre. Tilsvarende tegn på økt mortalitetsrisiko hos schizofrene pasienter over tid er funnet i Sverige der avstanden mellom dødeligheten av hjerte- og karsykdommer og av andre årsaker økte mellom 1976 og 1995 (15).

En forklaring på forskjellen i blodverdier hos disse pasientene og i befolkningen ellers kan være at pasientene på grunn av sin sykdom ikke har klart å følge med på den øvrige befolknings noe bedre kost- og mosjonsvaner. En liknende sammenheng er vist mellom kosthold og utfall av schizofreni og depresjon i ulike kulturer (16).

Den positive relasjonen mellom glukose og TBARS, som også ble observert i dette lille materialet, kan passe med at hyperglykemi disponerer for økt oksidativt stress (14).

I den grad pasientene selv ikke kan forventes å få til de nødvendige helsemessige endringer, blir det aktuelt at helsepersonell og andre i deres nærhet, sørger for at forholdene legges til rette. Det dreier seg både om maten de får på institusjon, matvaner de kan lære seg for senere bruk i egen eller tilpasset bolig, og fristende tilbud som øker mosjonsaktiviteten. I tillegg kommer stimulering av kartlagte evner og interesser den enkelte måtte ha. Røyking er også et problem som det kan være vanskelig å nærme seg hos personer som ofte har lite å ta seg til. Det at de

fleste pasientene hadde omtrent samme høye røykefrekvens gjorde det vanskelig å gjennomføre detaljerte studier av røykingens relasjon til annen risiko på et så lite materiale. Røykerestriksjoner er vist å kunne gi positive resultater (17).

Til sammen har arvelig disposisjon, medikamentbruk, livsstil før og under oppholdet gitt de verdier vi observerte. Dessverre har de fleste vanskelig for å snu en vektøkning oppnådd for mange år siden, selv om de medikamentene eller livsstilen som førte til vektendringen ikke lenger er aktuelle.

Kosthold og mosjon

Vektøkning og risiko for hjerte- og karsykdom er knyttet til kosthold og bevegelsesvaner. De fleste pasientene i denne studien beveger seg lite i forhold til resten av befolkningen. Det kan ha sammenheng med grunnsykdommen og dennes symptomer, men også være knyttet til virkninger og bivirkninger av medikamenter.

Kostholdet de eksponeres for er delvis bestemt av institusjonen ved de valg som gjøres med hensyn til kostøre og kostsammensetning. I hvilken grad kosten i institusjonen er gunstig, er ikke undersøkt systematisk, men innholdet av fetere melke- og kjøttprodukter er høyere enn anbefalt av ernæringseksperter. Den foreliggende gjennomgang av pasientene tyder på at dette bør undersøkes nærmere. En nøyere ernæringsmessig vurdering er derfor planlagt. Ved siden av den kosten pasientene får på institusjonen, har de anledning til selv å kjøpe seg annen mat og drikke utenfor institusjonen. For noen pasienter er bidraget av ugunstige fettslag og sukkerholdig føde betydelig.

Fritidsaktivitetene inneholder allerede noen incitamenter til økt fysisk aktivitet, ved at spaserturer knyttes til et lotteri om CD-plater ved stempling av turbevis. Også på dette feltet finnes det et forbedringspotensial.

Begrensninger ved studien

Medikamentanamnese var vanskelig å innhente, da pasientene ikke husket godt nok. Dette er vel heller ikke å forvente av noen etter så mange år og etter å ha brukt så mange preparater. Men heller ikke journalene gav noen god oversikt, verken legejournalen eller sykepleiejournalen med kardekskort. De fleste pasientene hadde mange år med lange sykehusopphold bak seg. Det er derfor naturlig at man har prøvd ulike medikamenter når tilstanden ikke syntes å bedres så mye som ønsket.

Opplysninger om medisinerer før innleggelse i vår institusjon var ofte fraværende, pga. manglende samarbeid mellom institusjoner i ulike regioner.

Materialet er for lite til å si noe om de enkelte medikamenttypers bidrag til vektøkningen hos våre pasienter, men dette er godt kjent fra internasjonal litteratur. Det er derfor trolig at påvist ugunstig lipidprofil og

forhøyede sukkerverdier også har sammenheng med medikamentvalg over tid.

Dessverre hadde vi ikke tilgang til vektmålinger fra tiden før pasientene startet med medikamenter. Alle pasienter kom til vår avdeling etter behandling i andre avdelinger eller poliklinikker, ofte over lang tid. Vektmåling er ikke lenger rutine i psykiatriske institusjoner.

Oppgitte interessekonflikter: John E. Berg har mottatt forelesningshonorar fra Eli Lilly og Lundbeck.

Vi takker genlaboratoriet ved Rikshospitalet for hjelp med apolipoproteinanalysene og laboratorieggruppen ved Institutt for allmenn- og samfunnsmedisin ved Universitetet i Oslo for TBARS-analysen, og legesekretærene ved Lurud som bistod ved prøvetakingen.

Litteratur

1. Brown S. Excess mortality if schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 502–8.
2. Thonnard-Neumann E. Phenothiazines and diabetes in hospitalized women. *Am J Psychiatry* 1968; 124: 978–82.
3. Kasanin J. The blood sugar curve in mental disease, II: the schizophrenic (dementia praecox) groups. *Arch Neurol Psychiatry* 1926; 16: 414–9.
4. Healy D. The creation of psychopharmacology. Cambridge: Harvard University Press, 2002.
5. Koponen H, Saari K, Savolainen M et al. Weight gain and glucose and lipid metabolism disturbances during antipsychotic medication. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252: 294–8.
6. Andreassen OA, Bentsen H. Metabolske og kardiovaskulære bivirkninger av moderne antipsykotika. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 181–2.
7. Westlund K, Nicolaysen R. Ten-year mortality and morbidity related to serum cholesterol. A follow-up of 3,751 men aged 40–49. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; 30 (suppl 127): 1–24.
8. Sniderman A, Furberg C, Keech A et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003; 361: 777–80.
9. Høstmark AT, Osland A, Simonsen S et al. Lipoprotein-related coronary risk factors in patients with angiographically defined coronary artery disease: relation to number of stenosed arteries. *J Intern Med* 1990; 228: 317–21.
10. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230–6.
11. Kanchai S, Evans JC, Levy D et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 305–13.
12. Kosugi H, Kojima T, Kikugawa K. Thiobarbituric acid-reactive substances from peroxidized lipids. *Lipids* 1989; 24: 873–81.
13. Høstmark AT, Lystad E. Lipid peroxidation and growth inhibition of human microvascular endothelial cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2001; 37: 618–23.
14. Ceriello A, Quagliaro L, Catone B et al. Role of hyperglycemia in nitrotyrosine postprandial generation. *Diabetes Care* 2002; 25: 1439–43.
15. Ösby U, Correia N, Brandt L et al. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm county, Sweden, cohort study. *BMJ* 2000; 321: 483–4.
16. Peet M. International variations in the outcome of schizophrenia and the prevalence of depression in relation to national dietary practices: an ecological analysis. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 404–8.
17. Yaqub S, Kyrdalen L. Røykerestriksjoner i en psykiatrisk avdeling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 196–7.