

ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΑΤΥΠΑ ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Λύκουρας Ε.

Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Με την εισαγωγή της κλοζαπίνης και των άλλων άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων στην κλινική πράξη σημειώθηκε δραματική μείωση στη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών από το εξωπυραμιδικό σύστημα. Εξάλλου η αποτελεσματικότητά τους στη θεραπεία θετικών, αρνητικών συναισθηματικών και γνωστικών συμπτωμάτων ασθενών με σχιζοφρενική διαταραχή, αποτέλεσε άλλο, εξίσου σημαντικό, πλεονέκτημα έναντι των κλασικών αντιψυχωσικών. Είναι αξιοσημείωτο ότι η κλοζαπίνη, η οποία αναγνωρίστηκε κατά πρώτον ως άτυπο αντιψυχωσικό, έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική σε ασθενείς ανθεκτικούς στη θεραπεία με κλασικά αντιψυχωσικά. Εν τούτοις, αρκετές μελέτες έχουν δημοσιευθεί στις οποίες καταδεικνύεται αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια χορήγησης των άτυπων αντιψυχωσικών. Επιπλέον πολυάριθμες περιπτώσεις ασθενών, ανοικτές μελέτες, ακόμη και διπλές-τυφλές μελέτες, έστω και περιορισμένου αριθμού, παρέχουν στοιχεία που συνδέουν τα άτυπα αντιψυχωσικά με ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η υπερπρολακτιναιμία, η οποία μπορεί να παίζει ρόλο στη σεξουαλική δυσλειτουργία, τη γαλακτορροία και τις διαταραχές του καταμήνιου κύκλου, η υπεργλυκαιμία, ο διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία. Η παρούσα εργασία ανασκοπεί στις δημοσιευμένες μελέτες και εστιάζει στις επιπτώσεις που μπορεί να έχουν οι διαταραχές αυτές από το νευροενδοκρινικό σύστημα και το μεταβολισμό.

Αν και η εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων θεωρείται πρόωρη, γίνεται φανερό ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ των άτυπων αντιψυχωσικών στην πρόκληση των ανεπιθύμητων αυτών ενεργειών, οι οποίες και αναφέρονται. Επίσης, προτείνονται και ορισμένα μέτρα που μπορούν να συμβάλλουν στον περιορισμό των δυσμενών επιπτώσεων στη συμμόρφωση των ασθενών, τη γενική σωματική κατάσταση και την ποιότητα ζωής τους.

Λέξεις ευρετηρίου: άτυπα αντιψυχωσικά, υπερπρολακτιναιμία, σεξουαλική δυσλειτουργία, αύξηση του βάρους, σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία.

Η εισαγωγή των άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων στην κλινική πράξη προσέφερε σημαντικά πλεονεκτήματα, τόσο στην αποτελεσματική αντιμετώπιση των ασθενών με σχιζοφρένεια όσο και στη χαμηλή συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ), ιδιαίτερα από το εξωπυραμιδικό σύστημα. Ωστόσο, τη σχέση αποτελεσματικότητας / ασφάλειας από τη χορήγηση των άτυπων αντιψυχωσικών βαρύνουν και οι επιπτώσεις από τη δράση των φαρμάκων αυτών στο ενδοκρινικό σύστημα. Γίνεται λοιπόν κατανοητό γιατί το ενδιαφέρον των ερευνητών συγκεντρώνει τα τελευταία χρόνια η μελέτη της συχνότητας και του βαθμού μεταβολών στα επίπεδα της προλακτίνης στο πλάσμα, της σεξουαλικής λειτουργίας, του καταμήνιου κύκλου, του σωματικού βάρους, του ελέγχου της γλυκόζης και των επιπέδων των λιπιδίων στο πλάσμα. Διαταραχές τους από τη χορήγηση των άτυπων αντιψυχωσικών, θα είχε ως επακόλουθο μειωμένη συμμόρφωση στη θεραπεία, δυσμενείς επιπτώσεις στη γενική υγεία και κακή ποιότητα ζωής.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ

Οι Clemens και συν. το 1974¹ περιέγραψαν για πρώτη φορά την εμφάνιση υπερπρολακτιναιμίας από τη χορήγηση αντιψυχωσικών φαρμάκων. Μέχρι την εισαγωγή της κλοζαπίνης στην κλινική πράξη και την καλύτερη κατανόηση του ντοπαμινεργικού συστήματος και των υποδοχέων του (3 διακριτά ντοπαμινεργικά υποσυστήματα, αναγνώριση περισσότερων από τους δύο αρχικούς τύπους - D1 & D2 - υποδοχέων της ντοπαμίνης), η υπερπρολακτιναιμία θεωρείτο αναπόφευκτη

συνέπεια της θεραπείας με όλα τα αντιψυχωσικά φάρμακα και είχε αποδοθεί στην ιδιότητα αυτών των φαρμάκων να αποκλείουν τους υποδοχείς της ντοπαμίνης που εντοπίζονται στα λακτοτρόφα κύτταρα του προσθίου λοβού της υπόφυσης, παρεμποδίζοντας έτσι την αναστολή που προκαλεί η ντοπαμίνη στην έκκριση της προλακτίνης.

Στην έκκριση της προλακτίνης εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες εκτός της ντοπαμίνης, οι οποίοι ασκούν ευδοτική (σεροτονίνη, TRH, αγγειοδραστικό πολυπεπτίδιο του εντέρου, πεπτιδίο ιστιδίνης - μεθειονίνης, οιστρογόνα, οπιοειδή, ουσία P, γαλουκία στρές κ.λπ.) ή ανασταλτική δράση (γ-αμινοβουτυρικό οξύ, ακετυλοχολίνη, γλυκοκορτικοστεροειδή, σωματοστατίνη κ.α.).

Τα άτυπα αντιψυχωσικά δεν είναι ισχυροί ανταγωνιστές των υποδοχέων D2 της ντοπαμίνης στο σύστημα υποθαλάμου-υπόφυσης. Η ιδιότητα αυτή μπορεί να σχετίζεται με τη μειωμένη τάση των νεότερων αντιψυχωσικών να προκαλούν υπερπρολακτιναιμία.

Κλοζαπίνη

Η κλοζαπίνη δεν συνδυάζεται με υπερπρολακτιναιμία. Στο συμπέρασμα αυτό καταλήγουν μια σειρά από μελέτες²⁻⁴.

ΡΙΣΠΕΡΙΔΟΝΗ

Η ρισπεριδόνη έχει συνδυασθεί με αύξηση των επιπέδων προλακτίνης, ιδιαίτερα σε υψηλότερες δόσεις, τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες. Τα δεδομένα προέρχονται από τυχαίοπονημένες διπλές τυφλές μελέτες της ρισπεριδόνης σε ασθενείς

με σχιζοφρένεια⁵. Επίσης, ανοικτές μελέτες έχουν δείξει μια τάση του φαρμάκου να αυξάνει τα επίπεδα της προλακτίνης^{6,7}.

Ολανζαπίνη

Η χορήγηση ολανζαπίνης δεν έχει συνδυασθεί με σημαντική αύξηση των επιπέδων προλακτίνης. Σε αρκετές διπλές τυφλές κλινικές δοκιμές του φαρμάκου, οι αυξήσεις που προκάλεσε η ολανζαπίνη σε ημερήσιες δόσεις των 5, 10 και 15 mg στα επίπεδα της προλακτίνης, δε διαφέρει από εκείνη που παρατηρήθηκε στην ομάδα με placebo και ήταν σημαντικά μικρότερη σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών υπό θεραπεία με αλοπεριδόλη (15mg ημερησίως)⁸⁻¹¹. Συγκριτική μελέτη ρισπεριδόνης, αλοπεριδόλης και ολανζαπίνης κατέδειξε ότι την μεγαλύτερη αύξηση προκάλεσε η ρισπεριδόνη και τη μικρότερη η ολανζαπίνη¹².

Κουετιαπίνη

Η χορήγηση κουετιαπίνης δεν έχει παρατηρηθεί ότι συνδυάζεται με αυξημένα επίπεδα προλακτίνης, τόσο σε τυχαίο-πονημένες διπλές τυφλές όσο και ανοικτές μελέτες. Οι μεταβολές που προκαλούνται στα επίπεδα της προλακτίνης ασθενών υπό θεραπεία με κουετιαπίνη δε διαφέρουν από εκείνες που παρατηρούνται στην ομάδα placebo¹³⁻¹⁷. Όπως διαπιστώνεται από μελέτες, στις οποίες η κουετιαπίνη αντικατέστησε άλλα αντιψυχωσικά στη θεραπεία ασθενών, τα αυξημένα επίπεδα της προλακτίνης ομαλοποιήθηκαν¹⁸.

Ζιπρασιδόνη

Σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, θεραπεία 4 εβδομάδων με ζιπρασιδόνη (εύρος δόσης: 40-60mg ημερησίως) προκάλεσε παροδική αύξηση στα επίπεδα προλακτίνης στο πλάσμα¹⁹. Το ίδιο παρατηρήθηκε από τη χορήγηση ζιπρασιδόνης σε υγιείς εθελοντές²⁰.

Αμισουλπρίδη

Σε υγιείς εθελοντές, η αμισουλπρίδη αύξησε σημαντικά τα επίπεδα της προλακτίνης²¹. Σε διπλή τυφλή συγκριτική μελέτη με φλουπενθιζόλη, υπερτετραπλασίασε τα επίπεδα της προλακτίνης, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Η φλουπενθιζόλη προκάλεσε 50% περίπου αύξηση στους άνδρες και 120% στις γυναίκες. Η θεραπευτική περίοδος μελέτης ήταν 6 εβδομάδες²². Συνέχιση της μελέτης για άλλους 15 μήνες²³ κατέδειξε ότι τα επίπεδα της προλακτίνης αυξήθηκαν 10 φορές τον πρώτο μήνα και ακολούθως εμφάνισαν σχετική μείωση μέχρι τον 12ο μήνα. Τρεις μήνες αργότερα και μετά από διακοπή της θεραπείας με αμισουλπρίδη, οι τιμές της προλακτίνης επανήλθαν στο φυσιολογικό. Αντίθετα, στην ομάδα φλουπενθιζόλης, οι τιμές διπλασιάστηκαν τον πρώτο μήνα και ακολούθως μειώθηκαν προοδευτικά, χωρίς η διαφορά από τις αρχικές τιμές να είναι σημαντική. Σε άλλη αντίστοιχη μελέτη με αλοπεριδόλη, μετά από 12 μήνες, η αμισουλπρίδη αύξησε στο τριπλάσιο τα προθεραπευτικά επίπεδα της προλακτίνης, ενώ η αλοπεριδόλη κατά 1 ½ φορά²⁴.

Ζοτεπίνη

Για τη ζοτεπίνη υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι αυξάνει τα επίπεδα της προλακτίνης²⁵.

Συμπέρασμα

Τα άτυπα αντιψυχωσικά προκαλούν σε μικρότερο βαθμό υπερπρολακτιναιμία σε σύγκριση με τα κλασικά αντιψυχωσι-

κά. Η **ρισπεριδόνη** προκαλεί υπερπρολακτιναιμία σε υψηλότερες δόσεις και σε μικρότερο βαθμό η **αμισουλπρίδη**. Στο άλλο άκρο του φάσματος είναι η **κλοζαπίνη**, η **ολανζαπίνη**, η **κουετιαπίνη** και η **ζιπρασιδόνη**. Οι διαφορές μεταξύ τους θα μπορούσαν να σχετίζονται σε διαφορετική δέσμευση και αποδέσμευση από τους D2 υποδοχείς της ντοπαμίνης στο σύστημα υποθαλάμου-υπόφυσης.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΠΑΚΟΛΟΥΘΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑΣ

Σεξουαλικές διαταραχές και διαταραχές του καταμήνιου κύκλου

Τα αυξημένα επίπεδα προλακτίνης μπορεί να παίξουν σημαντικό ρόλο - άμεσα ή έμμεσα-σε ποικίλες παθολογικές καταστάσεις, στις οποίες περιλαμβάνονται οι σεξουαλικές διαταραχές, η οστεοπόρωση, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και ο καρκίνος του μαστού²⁶.

Η υπερπρολακτιναιμία συνδυάζεται με γαλακτόρροια, διαταραχές του καταμήνιου κύκλου, αναστολή ωορρηξίας και τις επιπτώσεις της καθώς και αμνηόρροια. Τα συμπτώματα αυτά συνοδεύονται συχνά από γαλακτόρροια και διόγκωση του μαστού έως γυναικομαστία και αποδίδονται στη μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων, η οποία συνδυάζεται με υπερπρολακτιναιμία. Στους άνδρες με υπερπρολακτιναιμία παρατηρείται μείωση των τιμών της FSH, της LH, της τεστοστερόνης, της κινητικότητας και της παραγωγής σπέρματος και συνεπώς της γονιμότητας, ακόμη και όταν η σεξουαλική λειτουργία δεν επηρεάζεται. Επίσης στους άνδρες παρατηρείται και γαλακτόρροια σε ποσοστό 33%, μειωμένη ερωτική επιθυμία, διαταραχές στύσης, μερική έως πλήρης ανικανότητα, καθυστέρηση οργασμού, παλίνδρομη εκσπερμάτωση, επώδυνη εκσπερμάτωση και ανοργασμία. Μειωμένη ερωτική επιθυμία έχει αναφερθεί και στις γυναίκες με υπερπρολακτιναιμία²⁶.

Από τα άτυπα αντιψυχωσικά, η **κλοζαπίνη** έχει αναφερθεί ότι συνδυάζεται με λιγότερες ΑΕ από τη σεξουαλική λειτουργία σε σύγκριση με τα κλασικά αντιψυχωσικά φάρμακα²⁷.

Στις κλινικές δοκιμές με **ολανζαπίνη**, οι σεξουαλικές ΑΕ αναφέρονται ως ασυνήθεις. Σε 2.500 ασθενείς παρατηρήθηκε: μειωμένη ερωτική επιθυμία: 0,9%, διαταραχές εκσπερμάτωσης: 0,2%, πριαπισμός 0,1% και ανοργασμία: 0,1%²⁴.

Από την άλλη πλευρά, η **ρισπεριδόνη** συνδυάζεται με υψηλότερη συχνότητα σεξουαλικής δυσλειτουργίας^{28,29}. Έχει αναφερθεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης διαταραχών της στύσης και της εκσπερμάτωσης στους άνδρες και διαταραχών του καταμήνιου κύκλου στις γυναίκες είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς υπό θεραπεία με ρισπεριδόνη σε σύγκριση με ασθενείς υπό θεραπεία με κλασικά αντιψυχωσικά²⁹. σε ανασκόπηση τριών διπλών τυφλών τυχαίοπονημένων μελετών, αναφέρουν ότι στους άνδρες οι σεξουαλικές διαταραχές συσχετιζόνταν με τη δόση της ρισπεριδόνης όχι όμως και με τα επίπεδα της προλακτίνης. Στις γυναίκες δεν βρέθηκε συσχέτιση των σεξουαλικών διαταραχών με τη δόση αλλά ούτε και με τα επίπεδα της προλακτίνης. Επίσης αναφέρουν ότι οι τρεις ομάδες ασθενών (ρισπεριδόνης, placebo και αλοπεριδόλης) δε διέφεραν σημαντικά ως προς τις σεξουαλικές διαταραχές και τις διαταραχές του κύκλου.

Στις κλινικές δοκιμές με την **κουετιαπίνη**, ο αριθμός των περιπτώσεων με σεξουαλικά προβλήματα έχει αναφερθεί ότι είναι περιορισμένος³²⁻³⁴.

Οι Colonna και συν.²⁴ δεν διαπίστωσαν διαφορές μεταξύ ασθενών υπό **αμισουλπρίδη** και **αλοπεριδόλη** ως προς τις

μεταβολές από το ενδοκρινικό σύστημα - εξαιρουμένης της υπερπρολακτιναϊμίας και της αύξησης του σωματικού βάρους - σε συνθήκες τυχαιοποιημένου διπλού πειράματος διάρκειας 12 μηνών. Σε μία άλλη διπλή τυφλή μελέτη αμισουλπρίδης και ρισπεριδόνης, οι σεξουαλικές διαταραχές και οι διαταραχές του κύκλου ήταν 0,7% και 9% στις αντίστοιχες ομάδες ασθενών³⁵.

Συμπέρασμα

Η σεξουαλική ζωή των ασθενών με χρόνια σχιζοφρένεια είναι θέμα ποιότητας ζωής καθώς η σεξουαλική ικανότητα είναι μείζων συνιστώσα της αυτοεκτίμησης και του «eu zen», ιδιαίτερα σε ασθενείς με σεξουαλική δραστηριότητα. Οι ασθενείς δεν βαθμολογούν τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας λιγότερο από ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων που χορηγούνται για τη θεραπεία τους. Ειδικότερα η ανικανότητα βαθμολογείται περισσότερο από οποιοδήποτε άλλο σύμπτωμα της νόσου. Είναι πιθανό η σεξουαλική δυσλειτουργία να παίζει σημαντικό ρόλο στη μη συμμόρφωση στη θεραπεία. Συνεπώς, έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση του προβλήματος συνιστά παράγοντα καθοριστικής σημασίας για τον ασθενή

ΑΥΞΗΣΗ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ

Είναι πλέον διαπιστωμένο ότι η αύξηση του βάρους του σώματος έχει σημαντικές σωματικές και ψυχολογικές επιπτώσεις. Η εκσεσημασμένη αύξηση του βάρους και η παχυσαρκία έχουν συνδεθεί με χρόνιες παθήσεις όπως η υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης, τα εγκεφαλαγγειακά επεισόδια, οι παθήσεις της ουροδόχου κύστεως, η οστεοαρθρίτιδα, η υπινική άπνοια και τα αναπνευστικά προβλήματα και ορισμένους τύπους νεοπλασιών (ενδομητρίου, προστάτη, μαστού και παχέος εντέρου). Επιδρά επίσης αρνητικά στο αίσθημα αυτοεκτίμησης και την κοινωνική λειτουργικότητα.³⁶

Εδώ και δεκαετίες έχει διαπιστωθεί ότι τα κλασικά αντιψυχωσικά φάρμακα προκαλούν αύξηση του σωματικού βάρους, περισσότερο οι αλειφατικές και οι πιπεριδικές φαινοθειαζίνες (χλωροπρομαζίνη, θειοριδαζίνη) και λιγότερο οι άλλες υποκατηγορίες³⁷.

Τα άτυπα αντιψυχωσικά μεταβάλλουν το σωματικό βάρος. Ωστόσο, όπως θα διαπιστώσουμε, παρατηρούνται μεταξύ τους σημαντικές διαφορές.

Κλοζαπίνη

Για την κλοζαπίνη υπάρχουν και συγκριτικές μελέτες με κλασικά αντιψυχωσικά, όπως η αλοπεριδόλη, αλλά και άτυπα, όπως η ρισπεριδόνη, οι οποίες τεκμηριώνουν ότι προκαλεί σημαντική αύξηση του βάρους. Όπως διαπιστώνεται από 14 δημοσιευμένες μελέτες (n=814),³⁸ η αύξηση του βάρους συσχετίζεται με τη διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα τις πρώτες 12 εβδομάδες, και ακολούθως μετριάζεται³⁹⁻⁴⁰. Σε περισσότερους από 20% των ασθενών, το βάρος αυξάνεται >10% σε παρακολούθηση από 12 εβδομάδες έως ένα έτος⁴¹.

Ολανζαπίνη

Σε 12 μελέτες (n=4537)³⁸, η ολανζαπίνη διαπιστώθηκε ότι προκαλεί αύξηση του σωματικού βάρους, η οποία κυμαίνεται από 5,8 έως 12,2%. Η αύξηση του βάρους ήταν σημαντικά μεγαλύτερη και παρατηρήθηκε νωρίτερα σε σύγκριση με ασθενείς υπό θεραπεία με αλοπεριδόλη⁴²⁻⁴³ και ρισπεριδόνη⁴⁴ δείκτης μάζας σώματος οκτώ εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας +1,3 vs. + 0,7 για την ολανζαπίνη και τη ρισπερι-

δόνη αντίστοιχα⁴⁴). Οι Beasley και συν.⁴³ συγκέντρωσαν τα δεδομένα αρκετών μελετών και κατέδειξαν ότι σε ποσοστό 40,5% των ασθενών υπό θεραπεία με ολανζαπίνη το βάρος αυξήθηκε περισσότερο από 7%. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η ολανζαπίνη προκαλεί εκσεσημασμένη αύξηση του βάρους σε παιδιά και εφήβους⁴⁵.

Κουετιαπίνη

Σε σύνολο 1.342 ασθενών που συμμετείχαν σε 6 διπλές τυφλές μελέτες, παρατηρήθηκε αύξηση του βάρους (>7%) σε ποσοστό 11-25% σε σύγκριση με 4-6% της ομάδας placebo.³⁸ Το διάστημα θεραπείας ήταν 4-8 εβδομάδες. Με εξαίρεση μία μελέτη (μέση αύξηση του βάρους 5,5 Kg) η μέση αύξηση του βάρους ήταν λιγότερο από 2,2 Kg στους ασθενείς υπό θεραπεία με κουετιαπίνη.

Ρισπεριδόνη

Αρκετές διπλές-τυφλές μελέτες οδηγούν σε αντιφατικά συμπεράσματα. Οι Huttunen και συν.⁴⁶ π.χ. δε διαπίστωσαν μεταβολές του βάρους σε ασθενείς με οξεία σχιζοφρένεια υπό θεραπεία με ρισπεριδόνη. Αντίθετα, οι Houyberg και συν.⁴⁷ αναφέρουν ότι σε σύγκριση με ασθενείς πάσχοντες από χρόνια μορφή σχιζοφρένειας υπό θεραπεία με περφαιναζίνη, διπλάσιο ποσοστό ασθενών (39%) υπό θεραπεία με ρισπεριδόνη εμφάνισε αύξηση του βάρους μετά από θεραπεία 8 εβδομάδων. Μετα-ανάλυση κατέδειξε συχνότερη αύξηση του βάρους σε ασθενείς υπό θεραπεία με ρισπεριδόνη (31,2%) σε σύγκριση με ασθενείς υπό θεραπεία με κλασικά αντιψυχωσικά (22,7%)⁴⁸. Συγκριτικές μελέτες δείχνουν σημαντικά μικρότερη αύξηση του βάρους με ρισπεριδόνη σε σύγκριση με κλοζαπίνη^{40,49,50} και ολανζαπίνη^{51,52}. Οι Marder και Meibach,⁵³ αναφέρουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ αύξησης του βάρους και δόσης της ρισπεριδόνης. Αυτό επιβεβαιώνεται από τις ανασκοπήσεις που αναφέρονται στην ασφάλεια του φαρμάκου, στις οποίες επίσης σημειώνεται ότι με την πάροδο του χρόνου η αύξηση του βάρους περιορίζεται. Επτά μελέτες σε παιδιά και εφήβους δείχνουν ότι η χορήγηση ρισπεριδόνης αποτελεί εν δυνάμει παράγοντα κινδύνου για την αύξηση του βάρους³⁸.

Ζιπρασιδόνη

Σε δύο ελεγχόμενες με placebo μελέτες^{54,55} 357 ασθενών με οξεία σχιζοφρένεια και σχιζοσυναισθηματική διαταραχή υπό θεραπεία με ζιπρασιδόνη (40-160mg ημερησίως) διάρκειας 4 και 6 εβδομάδων, η μέση αύξηση του βάρους ήταν 1 Kg. Σε μία άλλη μελέτη,⁵⁶ ελεγχόμενη με placebo, χορηγήθηκαν στους ασθενείς τρεις δόσεις ζιπρασιδόνης για ένα έτος. Παρατηρήθηκε μέση μείωση του βάρους 1-3 Kg στις ομάδες ασθενών υπό ζιπρασιδόνη και 3 Kg στην ομάδα placebo.

Αμισουλπρίδη

Μετά-ανάλυση 18 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών (n=2,214) στις οποίες συγκρίθηκαν η αμισουλπρίδη με κλασικά αντιψυχωσικά ή placebo σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, κατέδειξε ότι η χορήγηση αμισουλπρίδης συνδυάστηκε με σχετικά μικρή μέση αύξηση του βάρους στις βραχείας διάρκειας (4-12 εβδομάδες) αλλά και στις μακράς διάρκειας μελέτες (6-12 μήνες): 0,7±3,1 και 1,2±6,5 Kg αντίστοιχα⁵⁷.

Στον αμισουλπρίδη παρουσιάζεται η αύξηση του βάρους από δύο συγκριτικές μελέτες της αμισουλπρίδης με ρισπεριδόνη³⁵ και ολανζαπίνη⁵⁸.

Ζοτεπίνη

Σε λίγες μελέτες⁴⁹⁻⁵⁹ που έχουν δημοσιευθεί αναφέρεται σημαντική αύξηση του βάρους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ζοτεπίνη μέχρι 17Kg εντός 6 εβδομάδων. Η αύξηση αυτή ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με εκείνη σε ασθενείς υπό θεραπεία με αλοπεριδόλη⁴⁹⁻⁵⁹.

Οι Allison και συν.⁶⁰ συνέκριναν την αύξηση του βάρους που προκάλεσαν κλασικά και άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα μετά από 10 εβδομάδες θεραπείας στα πλαίσια μετα-ανάλυσης. Η χορήγηση placebo συνδυάστηκε με μείωση του σωματικού βάρους κατά 0,74Kg. Μεταξύ των άτυπων αντιψυχωσικών η μέση αύξηση ήταν: κλοζαπίνη: 4,45 Kg, ολανζαπίνη: 4,15 kg, ρισπεριδόνη: 2,10 Kg και ζιπρασιδόνη 0,04 Kg. Τα δεδομένα ήταν ανεπαρκή για να εκτιμηθεί η επίδραση της κουετιαπίνης.

Η αύξηση του βάρους μπορεί να σχετίζεται με την δράση των άτυπων αντιψυχωσικών στους ποικίλους τύπους υποδοχέων που εμπλέκονται στο σύστημα ελέγχου της όρεξης. Ένας άλλος μηχανισμός θα μπορούσε να είναι η μείωση της ευαισθησίας του ΚΝΣ στα σήματα της λεπτίνης, με αποτέλεσμα αύξηση της όρεξης, έκκριση λεπτίνης και αύξηση του βάρους⁶¹.

Ο Wetterling³⁸ και οι Taylor και MacAskill⁶² μετά από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η **κλοζαπίνη** έχει τον υψηλότερο δείκτη κινδύνου εμφάνισης αύξησης του βάρους και ακολουθούν η **ολανζαπίνη** και η **κουετιαπίνη**. Η συχνότητα αύξησης του βάρους είναι μικρότερη με τη ρισπεριδόνη και την αμισουλπρίδη. Παρά το γεγονός ότι τα διαθέσιμα δεδομένα για τη ζιπρασιδόνη και τη ζοτεπίνη είναι περιορισμένα, φαίνεται ότι με την εξαίρεση της ζιπρασιδόνης, όλα τα άτυπα αντιψυχωσικά συνδυάζονται με αύξηση του βάρους. Μέτρηση του σωματικού βάρους θα πρέπει να γίνεται στην έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο κίνδυνος αύξησης του βάρους από τη χορήγηση ενός άτυπου αντιψυχωσικού θα πρέπει να συνεκτιμάται στα πλαίσια του γενικότερου θεραπευτικού σχεδιασμού και της σχέσης οφέλους / κόστους.

ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν δημοσιεύσεις, οι οποίες αναφέρονται στην ανεύρεση διαταραγμένης της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης, σακχαρώδη διαβήτη και υπερινσουλιναϊμίας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, πριν από την εφαρμογή των αντιψυχωσικών στην κλινική πράξη⁶³⁻⁶⁵. Μια σειρά από μελέτες

κατέδειξαν ότι ασθενείς με σχιζοφρένεια, οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία, έπασχαν από διαβήτη πιο συχνά, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό⁶⁶⁻⁶⁹.

Οι Makherjee και συν.⁷⁰ αναφέρουν ότι η επικράτηση διαβήτη σε 95 ασθενείς με σχιζοφρένεια ήταν 15,8% έναντι επικράτησης 8% στον γενικό πληθυσμό. Όλοι οι ασθενείς ήταν ηλικίας άνω των 50 ετών. Οι Hagg και συν.⁷¹ αναφέρουν ότι 12% (7/60) των ασθενών υπό θεραπεία με κλοζαπίνη είχαν διαβήτη τύπου II και 10% (6/60) διαταραγμένη δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης. Αντίθετα, 6% (4/63) των ασθενών υπό θεραπεία με σκευάσματα κλασικών αντιψυχωσικών βραδείας απορρόφησης είχαν διαβήτη τύπου II σε ποσοστό 6% (4/63) και 3% διαταραγμένη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Οι Henderson και συν.⁷² συγκέντρωσαν τα ιστορικά 101 ασθενών, στους οποίους χορηγείτο κλοζαπίνη επί 5 έτη. Κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής, 43 από 62 ασθενείς είχαν επίπεδα γλυκόζης >140 mg/dl σε ένα ή περισσότερα επεισόδια και 55 ασθενείς είχαν επίπεδα >120 mg/dl.

Κλοζαπίνη

Το 1994⁷³ δημοσιεύθηκε για πρώτη φορά ανάπτυξη διαβήτη σε ασθενή κατά τη διάρκεια θεραπείας με κλοζαπίνη. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται 30 περιπτώσεις ασθενών, στους οποίους διαπιστώθηκε διαβήτης, υπεργλυκαιμία ή οξέωση. Έξι ασθενείς είχαν οικογενειακό και 4 ατομικό ιστορικό διαβήτη. Σε 15 ασθενείς σημειώθηκε πλήρης αποκατάσταση μετά από τη διακοπή της θεραπείας με κλοζαπίνη. Σε όλους τους ασθενείς εκτός από ένα, η μείωση της δόσης δεν είχε αποτέλεσμα. Επαναχορήγηση κλοζαπίνης προκάλεσε εκ νέου υπεργλυκαιμία. Σε ορισμένους δε από αυτούς εντός 3 ημερών. Σε 6 ασθενείς, αντιδιαβητική αγωγή per os ή ινσουλίνη έδρασε θεραπευτικά, χωρίς να διακοπεί η θεραπεία με κλοζαπίνη. Δημοσιεύθηκαν αρκετές αναδρομικές ή και ανοικτές προοπτικές μελέτες, οι οποίες στην συντριπτική πλειοψηφία τους ενισχύουν την άποψη συσχέτισης της χορήγησης κλοζαπίνης με διαταραχή του συστήματος ελέγχου της γλυκόζης⁷⁴. Οι Henderson και συν.⁷² σε μελέτη 5ετούς παρακολούθησης υπό θεραπεία με κλοζαπίνη κατέδειξαν ότι σε ποσοστό 36,6% (30/82) τέθηκε η διάγνωση του διαβήτη. Το σωματικό βάρος και η δόση του φαρμάκου δεν αποτέλεσαν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του διαβήτη. Οι Wank⁷⁵ και συν. μελέτησαν 14.007 ασθενείς με ψυχιατρική διαταραχή από τους οποίους οι 7.227 ήταν νέες περιπτώσεις θεραπευό-

Πίνακας 1. Αύξηση σωματικού βάρους: σύγκριση αμισουλπρίδης ρισπεριδόνης και αμισουλπρίδης - ολανζαπίνης

| | n | Ημερήσια δόση (mg) | Αύξηση σωματικού βάρους (Kg) |
|------------------------------|-----|--------------------|--|
| Διάρκεια: 6 μήνες | | | |
| Αμισουλπρίδη | 100 | 400-1000 | 18% |
| Ρισπεριδόνη | 95 | 4-10 | 34% |
| | | | p<0.05 Sechter et al. 2002 ³⁵ |
| Διάρκεια: 8 εβδομάδες | | | |
| Αμισουλπρίδη | 189 | 200-800 | 0.9±3.2 |
| Ολανζαπίνη | 188 | 5-20 | 2.7±3.2 |
| | | | p<0.001 Martin et al. 2002 ⁵⁸ |

μενου διαβήτη. Σε αντίθεση με τα ευρήματα των προηγούμενων μελετών οι ασθενείς υπό θεραπεία με κλοζαπίνη δεν ανήκαν στην ομάδα αυξημένου κινδύνου για την εμφάνιση διαβήτη. Στην ομάδα αυτή ανήκαν ασθενείς υπό θεραπεία με κλωροπρομαζίνη και περφαιναζίνη. Εξάλλου σε παρόμοια συγκριτική μελέτη⁷⁶ κλοζαπίνης (n=552) και δύο κλασικών αντιψυχωσικών (n=2461), της κλωροπρομαζίνης και της αλοπεριδόλης, δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα διαβήτη μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Ωστόσο, μεταξύ νεότερων ασθενών (20-34 ετών), η χορήγηση κλοζαπίνης συνδυάστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη.

Ολανζαπίνη

Οι Ananth και συν.⁷⁴ σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, αναφέρουν 26 περιπτώσεις ασθενών υπό θεραπεία με ολανζαπίνη, οι οποίοι εμφάνισαν αυξημένες τιμές γλυκόζης, διαβήτη τύπου II ή οξέωση. Οκτώ ασθενείς είχαν οικογενειακό ιστορικό και 3 ατομικό ιστορικό διαβήτη. Διακοπή της θεραπείας οδήγησε σε αποκατάσταση 14 ασθενείς. Ένας ασθενής κατέληξε. Σε 11 ασθενείς η υπεργλυκαιμία επέμεινε. Επτά από αυτούς δεν είχαν διακόψει τη θεραπεία με ολανζαπίνη. Δέκα ασθενείς βελτιώθηκαν με αντιδιαβητικά per os και ένας με ινσουλίνη. Οι Koro και συν.⁷⁷ σε ελεγχόμενη αναδρομική μελέτη 19.637 ασθενών με σχιζοφρένεια, κατέδειξαν ότι σε ασθενείς υπό θεραπεία με ολανζαπίνη ο κίνδυνος να αναπτύξουν διαβήτη ήταν σημαντικά πιο αυξημένος σε σύγκριση με τις ομάδες ασθενών χωρίς φάρμακα και υπό θεραπεία με κλασικά αντιψυχωσικά. Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης διαβήτη στους ασθενείς υπό θεραπεία με ρισπεριδόνη σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου.

Ρισπεριδόνη

Τρεις περιπτώσεις ασθενών έχουν δημοσιευθεί, οι οποίοι ανέπτυξαν διαβήτη υπό θεραπεία με ρισπεριδόνη. Η μία περίπτωση ήταν ασθενής θετικός για HIV υπό θεραπεία με ρισπεριδόνη, φλουοξετίνη και τραζοδόνη και διάγνωση παραληρητικής κατάθλιψης. Ο ασθενής αυτός δεν ελάμβανε αναστολείς της πρωτεάσης για το HIV, οι οποίοι πιθανώς προκαλούν ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη και ακολούθως διαβήτη. Η διαβητική οξέωση υποχώρησε πλήρως μετά από διακοπή της ρισπεριδόνης⁷⁸. Οι άλλες δύο ήταν περιπτώσεις ασθενών με παχυσαρκία πριν από την έναρξη της θεραπείας με ρισπεριδόνη, των οποίων το βάρος αυξήθηκε σημαντικά και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο ένας από αυτούς συνέχισε τη θεραπεία με ρισπεριδόνη αλλά ο έλεγχος του διαβήτη επιτεύχθηκε μόνο με συνεχιζόμενη χορήγηση ινσουλίνης. Ο άλλος ασθενής ανταποκρίθηκε σε αντιδιαβητικά per os⁷⁹.

Κουετιαπίνη

Έχουν δημοσιευθεί δύο περιπτώσεις ασθενών που ανέπτυξαν διαβήτη. Στην πρώτη περίπτωση η χορήγηση ινσουλίνης ήταν απαραίτητη. Μετά τη διακοπή της κουετιαπίνης η κατάσταση του ασθενούς επανήλθε στο φυσιολογικό και

παρέμεινε φυσιολογική μετά τη διακοπή χορήγησης της ινσουλίνης⁸⁰. Η άλλη περίπτωση αφορούσε παχύσαρκο άνδρα, ο οποίος ανέπτυξε διαβήτη κατά τη διάρκεια λήψης κουετιαπίνης, στον οποίο χορηγήθηκαν ινσουλίνη και αντιδιαβητικά per os⁸¹.

Ζιπρασιδόνη

Θεραπεία 6 εβδομάδων με ζιπρασιδόνη δεν τροποποίησε τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα 37 ασθενών με σχιζοφρένεια⁸².

Συγκριτικές μελέτες

Στα πλαίσια τυχαίοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης και σε συνθήκες διπλού τυφλού πειράματος χορηγήθηκε κλοζαπίνη (n=17), ολανζαπίνη (n=22), ρισπεριδόνη (n=14) και αλοπεριδόλη (n=20) σε ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια για διάστημα 14 εβδομάδων. Σε 6 ασθενείς με κλοζαπίνη, 4 με ολανζαπίνη, 3 με ρισπεριδόνη και 1 με αλοπεριδόλη τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα αυξήθηκαν παθολογικά (>125mg/dl)⁸³.

Σε σύνολο 38.632 ασθενών με σχιζοφρένεια στους οποίους συνταγογραφήθηκαν τυπικά αντιψυχωσικά (15.984) και άτυπα (22.648) (κλοζαπίνη, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη και ρισπεριδόνη), η ανάπτυξη διαβήτη συσχετίστηκε σημαντικά με τη χορήγηση όλων των άτυπων αντιψυχωσικών, εκτός από τη ρισπεριδόνη, σε σύγκριση με τη χορήγηση κλασικών. Στους ασθενείς κάτω των 40 ετών όλα τα άτυπα αντιψυχωσικά συνδυάστηκαν με σημαντικά αυξημένη επικράτηση διαβήτη⁸⁴.

Στα πλαίσια αναδρομική μελέτης οι Wirshing και συν.⁸⁵ διερεύνησαν την επίδραση κλοζαπίνης (n=39), ολανζαπίνης (n=32), ρισπεριδόνης (n=49), κουετιαπίνης (n=13), αλοπεριδόλης (n=41) και φλουοφαζίνης (n=41) σε ασθενείς με σχιζοφρενική διαταραχή για διάστημα 2,5 ετών. Στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα είχαν οι ασθενείς υπό θεραπεία με κλοζαπίνη (n=39) και ολανζαπίνη (n=32).

Οι Newcomer και συν.⁸⁶ μελέτησαν το σύστημα ελέγχου γλυκόζης με την εφαρμογή της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης σε ασθενείς υπό θεραπεία με ολανζαπίνη, κλοζαπίνη και ρισπεριδόνη. Σημαντικές αυξήσεις παρατηρήθηκαν στα επίπεδα γλυκόζης στους ασθενείς υπό θεραπεία με κλοζαπίνη και ολανζαπίνη σε σύγκριση τόσο με τους ασθενείς υπό θεραπεία με τυπικά αντιψυχωσικά όσο και με τους υγιείς μάρτυρες. Σε ό,τι αφορά την ομάδα ρισπεριδόνης, η αύξηση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στα επίπεδα γλυκόζης μόνο σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές των υγιών εθελοντών.

Στον πίνακα 2 παραθέτουμε τους παράγοντες που έχουν συζητηθεί ότι σχετίζονται με την ανάπτυξη διαβήτη κατά τη χορήγηση άτυπων αντιψυχωσικών.

Περισσότερες μελέτες, ιδιαίτερα ελεγχόμενες, είναι απαραίτητες για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, σχετικά με την ανάπτυξη διαβήτη. Ωστόσο, από τα δεδομένα που έχουμε στη διάθεσή μας, γίνεται φανερό ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ των άτυπων αντιψυχωσικών ως προς τον κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη. Η κατάταξή τους, κατά φθίνουσα τάξη είναι: **κλοζαπίνη, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη, ρισπεριδόνη, ζιπρασιδόνη**⁸⁹. Για την έγκαιρη αναγνώριση, αντιμετώπιση

ακόμη και πρόληψη ο ιατρός πρέπει να γνωρίζει ότι υπάρχει η πιθανότητα ανάπτυξης διαβήτη. Η λήψη κληρονομικού και ατομικού ιστορικού για διαβήτη και παχυσαρκία, ο προσδιορισμός γλυκόζης και η μέτρηση του σωματικού βάρους, η έμφαση στις διαιτητικές συνθήκες, ο έλεγχος εμφάνισης συμπτωμάτων, όπως πολυδιψίας, πολυφαγίας, πολυουρίας κ.α. μπορεί να βοηθήσουν.

Επί εμφάνισης διαβήτη, η διακοπή χορήγησης του φαρμάκου στις περισσότερες των περιπτώσεων ομαλοποιεί τα επίπεδα γλυκόζης. Ωστόσο, η λήψη μιας τέτοιας απόφασης θα πρέπει να γίνει στα πλαίσια του γενικότερου θεραπευτικού σχεδιασμού, ενώ η συμβουλή του ειδικού μπορεί να είναι καθοριστικής σημασίας.

Πίνακας 2. Πιθανοί μηχανισμοί πρόληψης υπεργλυκαιμίας ή διαβήτη από τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα

- Ανταγωνισμός του ντοπαμινεργικού συστήματος στον υποθάλαμο
- Υποδοχείς 5HT_{1A} και 5HT_{2C} της σεροτονίνης και H₁ της ισταμίνης
- Αύξηση του βάρους
- Αναστολή απελευθέρωσης και ανθεκτικότητα ινσουλίνης
- Η χημική δομή των άτυπων αντιψυχωσικών
- Η αύξηση των επιπέδων λεπτίνης μπορεί να δρα ως αντιροπιστικός μηχανισμός για την αναστολή της έκκρισης και ανθεκτικότητας της ινσουλίνης
- Μείωση του αυξητικού παράγοντα I που προσομοιάζει με την ινσουλίνη (insulin-like Growth Factor I)
- Γενετικοί παράγοντες
- Υπερλιπιδαιμία
- Τοξική δράση των άτυπων αντιψυχωσικών στα β κύτταρα

Liezeit et al. 2001⁸⁷
Mir and Taylor 2001⁸⁸
Ananth et al. 2002⁷⁴

ΛΙΠΙΔΙΑ

Το 1995 υπήρξε η πρώτη αναφορά 4 ασθενών οι οποίοι εμφάνισαν αυξημένες τιμές τριγλυκεριδίων υπό θεραπεία με **κλοζαπίνη**⁹⁰. Οι τιμές των τριγλυκεριδίων μειώθηκαν σημαντικά μετά από αντικατάσταση της κλοζαπίνης με ρισπεριδόνη. Αργότερα οι ίδιοι συγγραφείς⁹¹ στα πλαίσια αναδρομικής μελέτης συνέκριναν κλοζαπίνη και κλασσικά αντιψυχωσικά και διαπίστωσαν σημαντικά μεγαλύτερες αυξήσεις στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων - όχι όμως και στην ολική χοληστερόλη - στην ομάδα ασθενών με κλοζαπίνη μετά από θεραπεία 6 μηνών. Στο ίδιο αποτέλεσμα κατέληξε κι άλλη συγκριτική αναδρομική μελέτη κλοζαπίνης και κλασσικών αντιψυχωσικών⁹². Εξάλλου, 5ετής παρακολούθηση ασθενών υπό θεραπεία με κλοζαπίνη κατέδειξε επίσης σημαντική αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων⁷².

Το 1999 δημοσιεύτηκε η πρώτη μελέτη για την **ολανζαπίνη**. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, 16 μήνες θεραπείας οδηγούν σε στατιστικά μη σημαντική αύξηση των τριγλυκεριδίων (>40%) χωρίς μεταβολή της ολικής χοληστερόλης⁹³. Σε μια άλλη μελέτη που δημοσιεύτηκε το ίδιο έτος, αναφέρεται ότι 12 εβδομάδες θεραπείας με ολανζαπίνη συνδυάστηκε με σημαντική αύξηση των τριγλυκεριδίων (μέση αύξηση: 60 mg/dl) και του σωματικού βάρους⁹⁴. Επιπλέον βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο. Αναδρομική συγκριτική μελέτη ασθενών ηλικίας κάτω των 60 ετών κατέδειξε ότι ένα έτος θεραπείας με ολανζαπίνη προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων και της ολικής χοληστερόλης σε σύγκριση με ασθενείς υπό θεραπεία με ρισπεριδόνη. Η διαφορά αυξήθηκε περαιτέρω όταν στην ανάλυση περιλήφθηκαν όλες οι ηλικίες⁹⁵.

Σε σύγκριση με τη ζιπρασιδόνη η ολανζαπίνη (6 εβδομάδες θεραπείας) προκάλεσε σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα

χοληστερόλης, LDL και τριγλυκεριδίων⁹⁶.

Σε αναδρομική μελέτη⁹⁶ διερευνήθηκαν οι μεταβολές στα επίπεδα των λιπιδίων 2,5 έτη μετά από την έναρξη θεραπείας με κλοζαπίνη, ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, κουετιαπίνη και τα κλασσικά αντιψυχωσικά αλοπεριδόλη και φλουφαιναζίνη. Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται τα ποσοστά των ασθενών των ασθενών με κλινικά σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, χοληστερόλη, LDL και HDL.

Στα πλαίσια τυχαίοποιημένης συγκριτικής μελέτης⁸³ παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στα επίπεδα της χοληστερόλης μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας με κλοζαπίνη και ολανζαπίνη. Σημαντικές μεταβολές δεν παρατηρήθηκαν στις ομάδες αλοπεριδόλης και ρισπεριδόνης. Η αύξηση στα επίπεδα της χοληστερόλης διατηρήθηκε και μετά από 14 εβδομάδες θεραπείας στην ομάδα με ολανζαπίνη.

Οι Stimmel και συν.⁹⁷ σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και των κλινικών δοκιμών για τη **ζιπρασιδόνη**, αναφέρουν ότι η χορήγησης της δεν συνδυάζεται με αυξήσεις στις τιμές των λιπιδίων και της χοληστερόλης. Μάλιστα σε πρόσφατη (ανοικτή) μελέτη⁸² αναφέρεται ότι θεραπεία 6 εβδομάδων με ζιπρασιδόνη (n=37) μείωσε σημαντικά τα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων.

Συμπερασματικά και με τον περιορισμό της έλλειψης επαρκών δεδομένων, η **κλοζαπίνη** και η **ολανζαπίνη** αποτελούν εν δυνάμει παράγοντες κινδύνου για την αύξηση των τιμών των λιπιδίων. Τα ευρήματα της πρόσφατης μελέτης με ζιπρασιδόνη είναι ενδιαφέροντα αλλά πρέπει να επιβεβαιωθούν με ελεγχόμενες μελέτες. Οι προτάσεις για την ανίχνευση έλεγχου ή/και αποτροπή αύξησης στις τιμές των λιπιδίων της χοληστερόλης είναι αντίστοιχες με εκείνες που αναφέρονται στο κεφάλαιο για την επίπτωση των άτυπων αντιψυχωσικών στον έλεγχο της γλυκόζης.

Πίνακας 3. Ποσοστά ασθενών με κλινικά σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα λιπιδίων μετά από θεραπεία 2,5 ετών με κλασικά και άτυπα αντιψυχωσικά

| | Τριγλυκερίδια ≥ 200 | | Χοληστερόλη ≥ 200 | | LDL ≥ 160 | | HDL < 35 | |
|---------------|--------------------------|------|------------------------|------|----------------|------|------------|------|
| | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Κλοζαπίνη | 10/18 | 55,6 | 10/21 | 47,6 | 3/17 | 17,7 | 9/35 | 36,0 |
| Ολανζαπίνη | 5/13 | 38,5 | 5/20 | 25,0 | 1/13 | 7,7 | 5/22 | 22,7 |
| ΡΙσπεριδόνη | 5/16 | 31,3 | 4/19 | 21,1 | 0/16 | 0 | 1/22 | 4,6 |
| Κουετιαπίνη | 2/5 | 40,0 | 2/8 | 25,0 | 0/6 | 0 | 1/8 | 12,5 |
| Αλοπεριδόλη | 0/21 | 0 | 6/23 | 26,1 | 5/22 | 22,7 | 5/23 | 21,7 |
| Φλουφαιναζίνη | 2/24 | 8,3 | 7/25 | 28,0 | 4/22 | 18,2 | 6/25 | 24,0 |

Πίνακας 4. Άτυπα αντιψυχωσικά και λιπίδια. Ανασκόπηση μελέτης

| | N | Μέση ηλικία | Δόση (mg) | Διάρκεια | Χοληστερόλη | Τριγλυκερίδια | | |
|-----------------------------|-----|--------------------|-----------|--------------|----------------------------|---------------------------|---------------------|----------------|
| Κλοζαπίνη | 39 | 44,8 | 1109* | | 217 | 264,6 (p<0,001) | | |
| Κλασικά αντιψυχωσικά | 28 | | 626 | | 215 | 149,8 | | |
| | | | | | | Άνδρες | Γυναίκες | |
| Κλοζαπίνη | 177 | 41,7 | | | | 88,8 (p<0,01) | 58,4 | |
| Αλοπεριδόλη | 45 | 47 | | | | -34,4 | 81,8 | |
| Κλοζαπίνη | 70 | 34,6 | 332,9 | 6 μήνες | Μεταβολή 0,1 | 0,7 (p<0,005) | | |
| Κλασικά αντιψυχωσικά | 30 | 35,7 | 347,3 | | 0,4 (p<0,05) | 0,1 | | |
| Κλοζαπίνη | 82 | 36,4 | | 5 έτη | Μη σημαντική αύξηση | Σημαντική αύξηση | | |
| Ολανζαπίνη | 9 | 41 | 19 | 16 μήνες | Αμετάβλητη | 170-240 mg/dl | | |
| Ολανζαπίνη | 25 | 38 | 13,8 | 12 εβδομάδες | 186-189 mg/dl (ΜΣ) | 162-222 mg/dl | | |
| Ολανζαπίνη | 14 | 44 | 12,5 | 5 μήνες | 11/13 αυξημένα επίπεδα | 8/13 αυξημένα επίπεδα | | |
| Ολανζαπίνη | 37 | 37,9 | | 1 έτος | Μεταβολή 23,6 (p<0,03) | Μεταβολή 88,2 (p<0,05) | | |
| ΡΙσπεριδόνη | 39 | 38,6 | | | 7,2 | 29,7 | | |
| Ζιπρασιδόνη | 37 | 35,6 | 160 | 6 εβδομάδες | Μεταβολή -27 (p<0,001) | Μεταβολή -86 (p<0,02) | | |
| Ολανζαπίνη | 46 | A: 35,8 Γ: 41,3 | 15 | 6 εβδομάδες | Μεταβολή +18 (p<0,001) | HDL -1 | LDL +12 (p<0,03) | +28 (p<0,03) |
| Ολανζαπίνη | 133 | 37,6 | 11 | 6 εβδομάδες | Μεταβολή +20 (p<0,0001) | - | - | +13 (p<0,0005) |
| Ζιπρασιδόνη | 136 | 37,7 | 130 | 6 εβδομάδες | -1 | - | - | -1 |
| Ολανζαπίνη | 28 | | 20 | | 4,0 | -2,0 | 1,5 | +43 (p<0,001) |
| Κουετιαπίνη | 29 | | 750 | | 5,0 | -3,0 | -0,5 | +25 (p<0,001) |
| ΡΙσπεριδόνη | 28 | | 16 | | -3,0 | -2,0 | 9,0 | -17 |
| Ζιπρασιδόνη | 35 | | 160 | | -14,5 (p<0,001) | 0 | -11,0 | -37 |

*Ισοδύναμη δόση κλοπροπραζίνης
Κατά παράθεση από τους Kato και Goodnick³⁰

ENDOCRINE DYSREGULATION IN THE CONTEXT OF TREATMENT WITH ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS

Lykouras E.

Department of Psychiatry, University of Athens, Eginition Hospital, Athens Greece

There has been a dramatic reduction in extrapyramidal side effects with the introduction of clozapine and other new atypical antipsychotic medications. Atypical antipsychotics have also demonstrated efficacy in the treatment of positive, negative cognitive and affective symptoms of patients with schizophrenic disorders. It is worth noting that clozapine, the prototypical atypical antipsychotic, drug, has proven to be effective in patients resistant to conventional antipsychotics. However, several studies that address weight gain associated with the novel antipsychotics have been published recently. In addition, quite recently there have been numerous cases report, case series, open-labeled studies and although few, controlled double-blind studies suggesting that novel antipsychotics may result in other adverse effects including hyperprolactinemia which may play important roles in sexual dysfunction galactorrhea and menstrual irregularities, abnormalities in glucose regulation and abnormal lipid levels.

This paper reviews the published literature and focuses on the impact of the endocrine disturbances associated with atypical antipsychotics. Although final conclusions cannot be drawn, it is quite clear that there is a considerable variation among specific drugs in their propensity for producing the abovementioned adverse effects. These differences as well as suggestions are presented which may be helpful in the prevention of their consequences on patients' compliance, general physical state and quality of life (*Hellenic J Gen Hosp Psychiatry 2003; 1:9-19.*)

Key words: atypical antipsychotics, hyperprolactinemia, sexual dysfunction, weight gain, diabetes mellitus, lipid abnormalities.

Βιβλιογραφία

1. Clemens JA, Smalstig EB, Sawyer BP. Antipsychotic drugs stimulate prolactin release. *Psychopharmacology (Berl)* 1974; 40:123-127.
2. Meltzer HY, Goode DJ, Schyve PM, Young M, Fang VS. Effect of clozapine on human serum prolactin levels. *Am J Psychiatry* 1979; 136:1550-1555.
3. Schulz E, Fleischhaker C, Remschmidt HE. Correlated changes in symptoms and neurotransmitter indices during maintenance treatment with clozapine or conventional neuroleptics in adolescents and young adults with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996; 6:119-131.
4. Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L. Switch from neuroleptics to clozapine does not influence pituitary-gonadal axis hormone levels in male schizophrenic patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9:533-536.
5. Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:57-61.
6. Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L. Dopamine receptor responsivity in schizophrenic patients before and after switch from haloperidol to risperidone. *Psychiatry Res* 1999; 89:115-122.
7. Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L. Gonadal axis hormones in male schizophrenic patients during treatment with haloperidol and after switch to risperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 143:270-272.
8. Beasley CM, Jr., Sanger T, Satterlee W, Tollefson G, Tran P, Hamilton S. Olanzapine versus placebo: Results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124:159-167.
9. Beasley CM, Jr., Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. Olanzapine versus placebo and haloperidol: Acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14:111-123.
10. Beasley CM, Hamilton SH, Crawford AM, Dellva MA, Tollefson GD, Tran PV, Blin O, Beuzen JN. Olanzapine versus haloperidol: Acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7:125-137.
11. Esel E, Basturk M, Saffet Gonul A, Kula M, Tayfun Turan M, Yabanoglu I, Sofuoglu S. Effects of olanzapine and haloperidol on serum prolactin levels in male schizophrenic patients. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26:641-647.
12. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A: The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000; 22:1085-1096.
13. Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG, US Seroquel Study Group. ICI 204,636, an atypical antipsychotic: Efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16:158-169.
14. Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation on schizophrenia:

- A comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry* 1997; 42:233-246.
15. Peuskens J, Link CG. A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96:265-273.
 16. Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG, Seroquel Study Group. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high - and low - dose double - blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:549-557.
 17. King DJ, Link CG, Kowalczyk B. A comparison of bd and tid dose regimens of quetiapine (Seroquel) in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 137:139-146.
 18. Emsley RA, Raniwalla J, Bailey PJ, Jones AM. A comparison of the effects of quetiapine ("seroquel") and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and a demonstrated, partial response to conventional antipsychotic treatment. PRIZE Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15:121-131.
 19. Goff DC, Posever T, Herz L, Simmons J, Kletti N, Lapierre K, Wilner KD, Law CG, Ko GN. An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:296-304.
 20. Miceli JJ, Wilner KD, Hansen RA, Johnson AC, Apseloff G, Gerber N. Single-and multiple-dose pharmacokinetics of ziprasidone under non-fasting conditions in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49:5S-13S.
 21. Wetzel H, Wiesner J, Hiemke C, Benkert O. Acute antagonism of dopamine D2-like receptors by amisulpiride: effects on hormone secretion in health volunteers. *J Psychiat Res* 1994; 28:461-473.
 22. Wetzel H, Gründner G, Hillert A, Philipp M, Gattaz WE, Sauer H, Adler G, Schröder J, Rein W, Benkert O. The Amisulpride Study Group. Amisulpride versus flupentixol in schizophrenia with predominantly positive symptomatology - a double - blind controlled study comparing a selective D2-like antagonist to a mixed D1-/D2-like antagonist. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 137:223-232.
 23. Schlösser R, Gründer G, Hillert AA, Ewald-Gründer S, Hiemke C, Benkert. Long-term effects of the substituted benzamide derivative amisulpiride on baseline and stimulated prolactin levels. *Neuropsychobiology* 2002; 46:33-40.
 24. Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel L, Rein W, and the Amisulpride Study Group. Long-term safety and efficacy of amisulpiride in subchronic or chronic schizophrenia. *Inter Clin Psychopharmacol* 2000; 15:13-22.
 25. Von Bardeleben U, Benkert O, Holsboer F. Clinical and endocrinological effects of zotepine - a new neuroleptic drug. *Pharmacopsychiatry* 1987; 20:28-34.
 26. Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28:53-67.
 27. Peacock L, Solgard T, Lublin H, Gerlach J. Clozapine versus typical antipsychotics: effects and side effects. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10:223-354.
 28. Claus A, Bollen J, De Cuyper H, Eneman M, Malfroid M, Peuskens J, Heylen S. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multicentre double-blind comparative study. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85:1474-1486.
 29. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151:825-835.
 30. Kleinberg DL, Davis JM, De Coster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse effects in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:57-61.
 31. Knegtering H, Lambers PA, Prakken G, Ten Brink C. Serum prolactin levels and sexual dysfunctions in antipsychotic medication, such as risperidone: a review. *Acta Neuropsychiatr* 2000; 12:19-267.
 32. Borison RL, Arvanitis LA, Miller BC. ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. U.S. Seroquel Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16:158-169.
 33. Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry* 1997; 42:233-246.
 34. Link CG. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high - and low - dose double - blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:549-557.
 35. Sechter D, Peuskens J, Fleurot O, Rein W, Lecrubier Y and the Amisulpride Study Group. Amisulpride vs risperidone in chronic schizophrenia: Results of a 6-month double-blind study. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27:1071-1082.
 36. National Institute of Health: Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults - the evidence report. *Obes Res* 1998; 6 Suppl 2:51S-209S.
 37. Ackerman S, Nolan LJ. Bodyweight gain induced by psychotropic drugs. Incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 1996; 9:136-151.
 38. Wetterling T. Body weight with atypical antipsychotics. A comparative review. *Drug Safety* 2001; 29:59-73.
 39. Briffa D, Mehan T. Weight changes during clozapine treatment. *Aust NZ J Psychiatry* 1998; 35:718-721.
 40. Hummer M, Kemmler G, Kurz M, Kurrthaller I, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Weight gain induced by clozapine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5:437-440.
 41. Bustillo JR, Buchanan RW, Irish D. Differential effect of clozapine on weight: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1996; 153:817-819.
 42. Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV, Street J, Krueger JA, Tamura RN, Graffeo KA, Thieme ME. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154:457-465.
 43. Beasley Jr CM, Tollefson GD, Tran PV. Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 Suppl 10:S13-S17.
 44. Conley RR, Mahmoud R. A randomized double-blind study of

- risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 158:765-774.
45. Potenza MN, Holmer JP, Kaness SJ, McDougale CJ. Olanzapine treatment of children, adolescents and adults with pervasive developmental disorders: an open-label pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19(1):37-44.
 46. Huttunen MO, Piepponen T, Rantanen H, Larmo I, Nyholm R, Raitasuo V. Risperidone versus zuclopenthixol in the treatment of acute schizophrenic episodes: a double-blind parallel group trial. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91:271-277.
 47. Höyberg OJ, Fenado C, Remvig J, Lingjaerde O, Sloth-Nielsen M, Salvesen I. Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88:395-402.
 48. Song F. Risperidone in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* 1997; 11(1):65-71.
 49. Wetterling T, Müsiggbrodt HE. Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19(4):316-321.
 50. Bondolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Billetier U, Eap CB, Baumann P, on behalf of the Risperidone study group. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. *Am J Psychiatry* 1998; 155(4):499-504.
 51. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C Jr, Tollefson GD. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17:407-418.
 52. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:358-363.
 53. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151:825-835.
 54. Daniel DG, Zimbroff DL, Porkin SG, Reeves RK, Harrigan EP, Lakshminarayanan M. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6 week placebo-controlled trial. *Ziprasidone Study Group. Neuropsychopharmacology* 1999; 20(5):491-505.
 55. Keck Jr P, Buffenstein A, Ferguson J, Feighner J, Jaffe W, Harrigan EP, Morissay MR. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4 week placebo - controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 140(2):173-84.
 56. Arato M, O'Connor R, Meltzer H. The ziprasidone extended use in schizophrenia (ZEUS) study: a prospective, double blind, placebo-controlled, 1-year clinical trial. *Intern Clin Psychopharmacol* 2002; 17:207-215.
 57. Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpiride an unusual "atypical" antipsychotic: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2002; 159:180-190.
 58. Martin S, Lo H, Peuskens J, Thirumalai S, Giudicelli A, Fleuret O, Rein W for the Solianol study group. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpiride versus olanzapine in the treatment of schizophrenia: short-term results at two months. *Cur Med Res Opinion* 2002; 18:355-362.
 59. Petit M, Raniwalla J, Tweed J, Leutenegger E, Dollfus S, Kelley F. A comparison of an atypical and typical antipsychotic, zotepine versus haloperidol in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a parallel-group double-blind trial. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32:81-87.
 60. Allison DB, Mentore JL, Moonseong H, Chandler LP, Cappelcri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am Psychiatry* 1999; 156:1686-1696.
 61. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Seich D, Kühn M, Uhr M, Pollmäster T. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1999; 156:312-314.
 62. Taylor DM, McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain. A systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101:416-432.
 63. Kasani J. The blood sugar curve in mental disease. The schizophrenic (dementia praecox) groups. *Arch Neurol Psychiatry* 1926; 16:414-419.
 64. Meduna LJ, Vaichulis JA. A hyperglycemia factor in the urine of so-called schizophrenics. *Dis Nerv Syst* 1948; 9:248-250.
 65. Simon W, Garvey JT. Glucose tolerance in chronic schizophrenia and senile state. *Arch Neurol Psychiatry* 1951; 65:717-723.
 66. Dynes JB. Diabetes in schizophrenia and diabetes in nonpsychotic medical patients. *Dis Nerv Syst* 1969; 30:341-344.
 67. Ward JI. Glucose tolerance in schizophrenia. *Orthomol Psychiatry* 1972; 44:137-140.
 68. McKee HA, D'Arcy PF, Wilson P. Diabetes and schizophrenia - a preliminary study. *J Clin Hosp Pharm* 1986; 11:297-299.
 69. Brambilla F, Guastalla A, Guerrini A, Riggi F, Rovere C, Zanoboni A, Zanoboni-Muciaccia W. Glucose-insulin metabolism in chronic schizophrenia. *Dis Nerv Syst* 1976; 37:98-103.
 70. Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio P. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996; 37:68-73.
 71. Haggis S, Joelsson IM, Jordal T, Spight O, Oja G., Dahlqvist R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:294-299.
 72. Henderson D, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA, Goff DC. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities. A five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000; 157:975-981.
 73. Koval MS, Rames T, Schwarzkopf SB. Diabetic ketoacidosis as a side effect of clozapine: A case report. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1520-1521.
 74. Ananth J, Venkatesh R, Burgoyne K, Gunatilake S. Atypical antipsychotic drug use and diabetes. *Psychother Psychosom* 2002; 71:244-254.
 75. Wang PS, Glynn RJ, Ganz DA, Schneeweiss S, Levin S, Avorn J. Clozapine use and risk of diabetes mellitus. *J Clin*

- Psychopharmacology 2002; 22:236-243.
76. Lund BC, Perry PJ, Brooks JM, Arndts. Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:1172-1176.
77. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki DA, Buchanan RW. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: Population based nested case control study. *Br Med J* 2002; 325:1-5.
78. Croarkin PE, Jacobs KM, Bain BK. Diabetic ketoacidosis associated with risperidone treatment? *Psychosomatics* 2000; 41:369-370.
79. Wirshing DA, Pierre JM, Eyeler J, Weinbach J, Wirshing WC. Risperidone associated new-onset diabetes. *Biol Psychiatry* 2001; 50:148-149.
80. Sobel M, Jagers ED, Franz MA. New-onset diabetes mellitus associated with the initiation of quetiapine treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:556-557.
81. Procyshyn RM, Pande S, Tse G. New-onset diabetes mellitus associated with quetiapine. *Can J Psychiatry* 2000; 45:668-669.
82. Kingsbury SJ, Fayek M, Trufasin D, Zada J, Simson GM. The apparent effect of ziprasidone on plasma lipids and glucose. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:347-349.
83. Lindenmayer J-P, Czobor P, Volanka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman J. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003; 160:290.
84. Sernyak M, Leslie DL, Alarcon RD, Losonezy M, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159:561-566.
85. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JJ, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:856-865.
86. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Scweiger JA, Cooper BP, Selke G. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:337-345.
87. Liebzeit KA, Markowitz JS, Caley CF. New onset diabetes and atypical antipsychotics. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11:25-32.
88. Mir S, Taylor D. Atypical antipsychotics and hyperglycaemia. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16:63-74.
89. Kato MM, Goodnick PJ. Antipsychotic medication: effects on regulation of glucose and lipids. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2:1571-1583.
90. Ghaeli P, Dupresne RL. Serum triglyceride levels in patients treated with clozapine. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53:2079-2081.
91. Ghaeli P, Dufresne RL. Elevated serum triglycerides on clozapine resolve with risperidone. *Pharmacotherapy* 1995; 15:382.
92. Spivak B, Lamschtein C, Talmon Y. The impact of clozapine on serum lipids in chronic schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol* 1999; 2:98-101.
93. Shettman BB, Bird PM, Binz W, Akinli L, Sanchez C. Olanzapine-induced elevation of plasma triglycerides. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1471-1472.
94. Osser DN, Najarian RP, Dutresnz RL. Olanzapine increase weight and serum triglyceride levels. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:767-770.
95. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone and olanzapine-treated patients: metabolic outcomes after one year. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:425-433.
96. Fryburg DA, O Sullivan RL, Siu C. Insulin resistance in olanzapine and ziprasidone treated patients. Interim results of a double-blind controlled 6 week trial. 39th Annual Meeting American College of Neuropsychopharmacology. San Juan PR 2000.
97. Stimmel GL, Gutierrez MA, Lee V. Ziprasidone: an atypical antipsychotic drug for the treatment of schizophrenia. *Clin Therap* 2002; 24:21-37.

Αθήνα

Ελευθέριος Λύκουρας
Αιγινήτειο Νοσοκομείο
Βασ. Σοφίας 74 – Αθήνα 115 28
Fax: 210-7242032
e-mail: elykoura@med.uoa.gr