

# Antipsychotica en diabetes mellitus van het type 2

M Floris  
D Lecompte  
C Mertens  
A De Naeyer  
L Mallet  
F Vandendriessche  
J Detraux

# Inleiding

Diabetes mellitus (DM), gekenmerkt door hyperglykemie als gevolg van stoornissen in de insulinesecretie, de insulineactiviteit of beide, is schadelijk voor de gezondheid van de patiënt. Ze kan directe gevolgen hebben, alsook laattijdige complicaties. Acute, levensbedreigende gevolgen van diabetes zijn hyperglykemie met ketoacidose, het hyperglykemisch-hyperosmolair non-ketotisch syndroom, of lactaatacidose. Complicaties op lange termijn zijn atherosclerotische cardiovasculaire, perifere vasculaire, en cerebrovasculaire ziekten, retinopathie met potentieel gezichtsverlies, nefropathie die leidt tot nierinsufficiëntie, perifere neuropathie (die leidt tot niet-genezende ulcera en infecties) en autonome neuropathie (die leidt tot gastro-intestinale, genito-urinaire, cardiovasculaire symptomen en seksuele disfunctie), en zelfs tardieve dyskinesie bij patiënten onder klassieke neuroleptica (zie Neuron 2001;6(4)). Deze complicaties zijn vrij frequent bij DM en leiden tot een lagere levenskwaliteit en een kortere levensverwachting. Tenslotte kunnen de emotionele, sociale en financiële belasting van diabetes en de vereisten van de behandeling aanleiding geven tot significante psychosociale stoornissen bij de patiënten en hun familie.

Schizofrenie is reeds , vergeleken met de 2-3% in de algemene populatie, geassocieerd met een hogere prevalentie van DM. Thonnard-Neumann (1968) rapporteerde b.v. een incidentie van 8,6% bij niet-behandelde psychotische patiënten (1, 2). Het is bijgevolg belangrijk om verdere risico's te vermijden en zich bewust te zijn van de mogelijke diabetogene effecten van sommige antipsychotica.

## Definitie en classificatie van diabetes mellitus (DM)

DM is een groep van metabole ziekten die hyperglykemie, als gevolg van stoornissen in de insulinesecretie, de insulineactiviteit of beide, als gemeenschappelijk kenmerk hebben (3-5). Volgens de *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* (2000), kan DM, volgens de huidige therapeutische praktijk, ingedeeld worden in 2 types:

- type-1-diabetes of insuline-dependente diabetes mellitus (IDDM): is het gevolg van een cellulair gemedieerde auto-immuundestructie van de  $\beta$ -cellen van de pancreas, die gewoonlijk leidt tot een absoluut insulinetekort. Deze vorm is verantwoordelijk voor ongeveer 10%-15% van alle gevallen van primaire diabetes (3, 6). De auto-immuundestructie van de  $\beta$ -cellen (die vrij

variabel is), heeft multipele genetische predisposities en is ook geassocieerd met omgevingsfactoren die nog steeds slecht gedefinieerd zijn. Voor sommige vormen van type-1-diabetes zijn er echter geen aanwijzingen van auto-immuniteit. Deze vormen worden geclassificeerd als idiopathische type-1-DM;

- type-2-diabetes of niet-insuline-dependente diabetes mellitus (NIDDM): er is geen auto-immuundestructie van de  $\beta$ -cellen, en ze varieert van overwegend insulineresistentie met relatief insulinetekort tot overwegend

een stoornis in de insulinesecretie met insuline resistentie. Deze vorm is verantwoordelijk voor 80-90% van de gevallen van primaire diabetes (3).

**Tabel 1** vat de verschillen tussen type-1-DM en type-2-DM samen.

Anderzijds, worden er sommige specifieke etiologieën geïdentificeerd, zoals b.v.:

- zwangerschapsdiabetes (ZDM): ZDM wordt gedefinieerd als elke graad van glucose-

Tabel 1: Onderscheid tussen type-1-DM en type-2-DM (3, 4, 7).

|                                    | Type 1 (IDDM)  | Type 2 (NIDDM)   |
|------------------------------------|--|--|
| <b>Klinisch</b>                    | Begin < 20 jaar<br>Zelden obees<br>Gedaalde insulinemie<br>Eilandcelantilichamen<br>Ketoacidose frequent                   | Begin > 40 jaar<br>Vaak obees<br>Normale of gestegen insulinemie<br>Geen eilandcelantilichamen<br>Ketoacidose zeldzaam |
| <b>Cumulatief familiaal risico</b> | 11%  | 83%  |
| <b>Pathogenese</b>                 | Auto-immuniteit, immunopathologische mechanismen<br>Ernstig insulinetekort   | Insulineresistentie<br>Relatief insulinetekort   |
| <b>Eilandjescellen</b>             | Insulitis (lymfocytenrijk inflammatoir infiltraat) vroegtijdig<br>Uitgesproken atrofie en fibrose<br>$\beta$ -cel-depletie | Geen insulitis<br>Focale atrofie en amyloïddepots<br>Lichte $\beta$ -cel-depletie                                      |
| <b>Oorzaak van mortaliteit</b>     | Gevolg van acute processen, tenzij gecontroleerd met parenterale insuline  | Gevolg van trage secundaire processen en niet-insuline-afhankelijk   |
| <b>Invloed van seizoen</b>         | Herfst/winter  | Geen   |
| <b>Psychologische context</b>      | Vaak niet stressgebonden   | Vaak stressgebonden  |

Tabel 2: Risicofactoren geassocieerd met type-2-DM.

- Genetische factoren (25% bij mensen met één ouder die lijdt aan de aandoening)
- Leeftijd (> 40 jaar)
- Geslacht (mannen > vrouwen, na correctie voor conditie en adipositas)
- Etniciteit (niet-blanken > blanken)
- Levensstijl: obesitas (BMI ≥ 27) en sedentaire levensstijl
- HDL-cholesterol ≤ 0,9mmol/l of ≤ 35mg/dl
- Triglyceriden > 2,8mmol/l of > 175mg/dl
- Anamnese: ZDM, geboorte van een baby ≥ 4,5kg, malnutritie in utero
- Majeure psychiatrische ziekten (depressie, bipolaire stoornissen, Alzheimer, schizofrenie)
- Medicatie [centraal werkende alfablokkers, corticosteroiden, ciclosporine, fenytoïne, thiazidediuretica, orale contraceptiva die norgestrel bevatten, en sommige antipsychotica (zie verder)]

intolerantie die begint of het eerst herkend wordt tijdens de zwangerschap. In de meeste gevallen van ZDM zal de glucoseregulatie normaliseren na de bevalling. Hoewel veel patiënten, waarbij ZDM gediagnosticeerd wordt, later geen diabetes zullen ontwikkelen in hun verdere leven, zal men bij anderen vele jaren postpartum de diagnose van type-1-DM, type-2-DM, een gestoorde glucosetolerantie, of een gestoorde nuchtere glykemie stellen. Volgens Orlander & Boyden (1993) zal ongeveer 15-30% van de vrouwen met een voorgeschiedenis van ZDM later NIDDM ontwikkelen (6);

- andere specifieke types: deze groep omvat genetische stoornissen in de β-celfunctie [gewoonlijk genoemd *maturity-onset diabetes of the young* (MODY). Tot nu toe, werden er vier verschillende genetische stoornissen geïdentificeerd (Mody 1, 2, 3 en puntmutaties in het mitochondriaal DNA)], genetische stoornissen in de insulinerwerking,

ziekten van de exocriene pancreas, endocrinopathieën, medicamenteuze of chemisch geïnduceerde diabetes, diabetes als gevolg van infecties, ongewone vormen van immuun-gemedieerde diabetes, en andere genetische syndromen die soms geassocieerd zijn met diabetes.

De belangrijkste metabole stoornissen bij type-2-DM zijn insulineresistentie en/of insulinetekort.

Hoewel de belangrijkste types diabetes verschillende pathogenetische mechanismen hebben, zijn de langetermijncomplicaties ter hoogte van de bloedvaten, de nieren, de ogen en de zenuwen dezelfde. Ze zijn de belangrijkste oorzaken van morbiditeit en mortaliteit als gevolg van diabetes (3) (zie verder).

Tabel 3: Risico op de ontwikkeling van type-2-DM voor eerstegraadsverwanten van personen met type-2-DM (11).

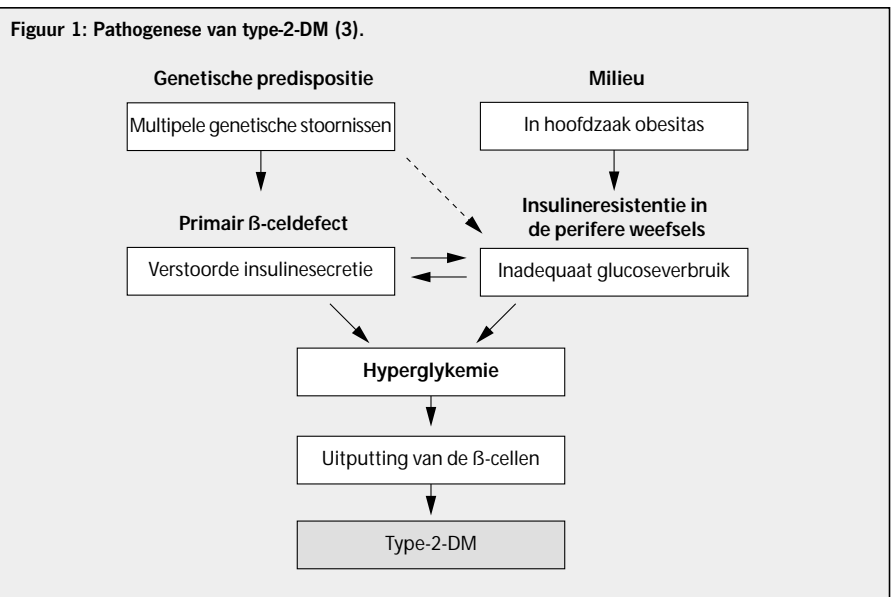
| Beginleeftijd van type-2-DM | Risico (%) voor eerstegraadsverwante |
|-----------------------------|--------------------------------------|
| 25-44                       | 53                                   |
| 45-54                       | 37                                   |
| 55-64                       | 38                                   |
| 65-80                       | 31                                   |

## Type-2-DM: diagnostische criteria en klinische beschrijving

Er bestaan drie manieren om diabetes te diagnosticeren, en elke manier moet bevestigd worden, op een andere dag, door één van de volgende drie methoden (4, 5):

- symptomen van diabetes plus plasmaspiegel glucose gemeten op een willekeurig moment ≥ 200mg/dl (11,1mmol/l). Willekeurig wordt gedefinieerd als elk moment van de dag zonder rekening te houden met het tijdsinterval sinds de laatste maaltijd. De klassieke symptomen van diabetes zijn polyurie, polydipsie, en onverklaarbaar gewichtsverlies;
- FPG (*Fasting Plasma Glucose*: nuchtere glykemie) ≥ 126mg/dl (7,0mmol/l). Nuchter wordt gedefinieerd als geen calorie-inname gedurende minstens 8 uur;
- 2-u PG (PlasmaGlucose) ≥ 200mg/dl (11,1mmol/l) tijdens een OGTT (Orale Glucose-Tolerantietest). De test moet uitgevoerd worden zoals beschreven door de WGO, door gebruik te maken van een glucosebelasting die het equivalent van 75g watervrij glucose, opgelost in water, bevat.

Indien er geen duidelijke hyperglykemie met acute metabole decompensatie kan aangetoond



worden, moeten deze criteria bevestigd worden door de testen te herhalen op een andere dag. De derde meting (OGTT) is niet aanbevolen voor klinisch routinegebruik (4, 5), vooral niet in het psychiatrisch ziekenhuis.

Type-2-DM wordt vaak niet gediagnosticeerd.

De incidentie van type-2-DM is sterk, maar niet exclusief, geassocieerd met obesitas.

Ongeveer 90% van de Amerikanen met type-2-DM zijn obees en minstens 40 jaar oud (6). Men schatte dat er bij de blanke Amerikanen ongeveer 65-75% van de gevallen van diabetes zouden kunnen vermeden worden indien de ganse Amerikaanse bevolking een BMI van niet hoger dan 25kg/m<sup>2</sup> zou hebben (8).

De incidentie van type-2-DM is sterk, maar niet exclusief, geassocieerd met obesitas.

De prevalentie in de Westerse landen bedraagt 2-3% (9). Minstens 55% van de gevallen van type-2-DM wordt echter niet gediagnosticeerd (gebaseerd op epidemiologische studies die gebruik maken van screeningstesten) (10). De pathogenese van type-2-DM blijft onopgehelderd (3).

Hoewel de levensstijl duidelijk een rol speelt, kunnen genetische factoren belangrijker zijn bij type-2-DM dan bij type-1-DM en blijken ze duidelijk aanleiding te geven tot predisposities (3, 4, 11, zie ook **tabel 1**). Maar type-2-DM is, in tegenstelling tot type-1-DM, niet geassocieerd met HLA-genen (histocompatibiliteit-leukocyt-antigenen). De epidemiologische studies suggereren eerder dat type-2-DM het gevolg blijkt te zijn van een combinatie van multipole genetische defecten of polymorfismen, die elk een eigen predisponerend risico bieden en beïnvloed worden door omgevingsfactoren. De risicofactoren geassocieerd met type-2-DM worden getoond in **tabel 2**.

Tabel 4: Symptomen van hypoglykemie (11).

| Neurovegetatief             | Niet-specifiek | Glucosetekort in het CZS           |
|-----------------------------|----------------|------------------------------------|
| Koud zweet                  | Nausea         | Mentale verwardheid                |
| Bevingen                    | Vermoeidheid   | Somnolentie                        |
| Hartkloppingen, tachycardie | Hoofdpijn      | Spraakmoeilijkheden                |
| Honger                      |                | Concentratiestoornissen            |
| Angst                       |                | Coördinatioestoornissen            |
|                             |                | Prikkelbaarheid/gedragswijzigingen |

Tabel 5: Oorzaken van hypoglykemie (11).

- Een intense of langdurige inspanning
- Alcoholinname zonder eten
- Langdurig vasten, een maaltijd overslaan of uitstellen, te weinig eten ten opzichte van de hoeveelheid insuline die werd toegediend
- Overmedicatie met gefabriceerde insuline (cave nachtelijke hypoglykemie!)
- Gastroparese als gevolg van autonome neuropathie
- Verkeerde interpretatie van een andere endocriene stoornis (b.v. de ziekte van Addison)
- Malabsorptie
- Opzettelijke inductie
- Vergissingen in dosering, bereiding, toediening van een oraal hypoglykemierend middel of insuline
- Stoornissen van verschillende klieren en organen (hypothalamus, hypofyse en bijnieren, zenuwstelsel, nieren en lever)

Tabel 6: Symptomen van DKA (11, 13).

- **Klassieke symptomen** (polyurie, polydipsie, wazig zicht, eventueel polyfagie)
- **Niet-specifieke symptomen** (lethargie, zich ziek voelen, hoofdpijn, zwakte)
- **Gastro-intestinale symptomen** (nausea, braken, abdominale pijn, "acuut abdomen")
- **Respiratoire symptomen** (Kussmaul-ademhaling, respiratoire alkalose)
- **Tekens** (hypothermie, hyperpnoe, aceton ("fruitige") ademgeur, tachycardie)
- **Dehydratatie** (verminderde vulling van de halsvenen, orthostatische hypotensie, slechte huidturgor, "zachte oogbollen")
- **Veranderingen in bewustzijn** (hyporeflexie, hypotonie)
- **Confusie, somnolentie en coma (10%)**

De incidentie van type-2-DM is, onafhankelijk van de inname van geneesmiddelen, hoger bij patiënten met ernstige mentale ziekten in vergelijking met de algemene bevolking.

Het risico op de ontwikkeling van type-2-DM bij eerstegraadsverwanten van personen met type-2-DM voor verschillende leeftijdsgroepen is weergegeven in **tabel 3**.

Type-2-DM wordt gekenmerkt door twee metabole stoornissen:

- een verstoring van de  $\beta$ -celsecretie van insuline,
- insulineresistentie (= een verminderd vermogen van de perifere weefsels om te reageren

op insuline). Normaal leidt de binding van insuline aan zijn receptoren tot de translocatie van GLUT's (insuline-independente, glucose-transporterende proteïnen of units) naar de celmembranen, wat de cellulaire glucoseopname vergemakkelijkt. Men vermoedt dat een verminderde synthese en translocatie van GLUT's in de spier- en vetcellen aan de basis liggen van de insulineresistentie die waargenomen wordt bij type-2-DM. Vanuit fysiologisch standpunt leidt de insulineresistentie tot (1) het onvermogen van het circulerend insuline om het verbruik van glucose (en andere metabole brandstoffen)

correct te leiden, (2) een persisterende hyperglykemie en, bijgevolg (3) een langdurigere stimulatie van de  $\beta$ -cellen van de pancreas (3). De insulineresistentie is geassocieerd met toenemende leeftijd, roken, een sedentaire levensstijl, familiale voorgeschiedenis van DM, en het gebruik van een hele reeks psychotrope farmaca en andere geneesmiddelen. De gevolgen van de insulineresistentie zijn onder meer: coagulopathieën, hyperuricemie, en predisposities voor jicht, polycystisch ovarieel syndroom, en acanthosis nigricans (induratie en verkleuring van de huid aan de achterkant van de nek, de oksels of onder de borsten). De insulineresistentie gaat ook gepaard met hypertensie. Men vermoedt nu dat de meeste patiënten met hypertensie enige graad van insulineresistentie vertonen (10).

De vraag of de secretiestoornis of de insulineresistentie primeert, blijft een voorwerp van controversen. Het pathofysiologisch proces van type-2-DM wordt getoond in **figuur 1** (3).

## Complicaties van type-2-DM

### Directe gevolgen

Een grondige kennis van de fenomenologie en van de aangepaste behandeling van de acute complicaties van DM is vereist om de patiënt de kans te geven snel te herstellen zonder risico op bijkomende problemen.

#### *Hypoglykemie*

Hypoglykemie of een lage bloedsuiker is een biochemische stoornis waarbij de hoeveelheid glucose in het bloed lager is dan de hoeveelheid die de lichaamscellen nodig hebben om correct te functioneren. De belangrijkste oorzaken zijn teveel insuline (accidenteel of opzettelijk) en een

inadequate of slecht getimede voedselinname. Frequente symptomen en oorzaken van hypoglykemie zijn respectievelijk vermeld in **tabel 4 en 5**. De mortaliteit bij patiënten behandeld met insuline varieert tussen 2-4% (11).

#### *Diabetische ketoacidose (DKA)*

Diabetische ketoacidose (DKA) is een urgente aandoening die levensbedreigend kan zijn als ze niet correct behandeld wordt. Hoewel DKA het meest frequent optreedt bij patiënten met type-1-

DM, is het optreden ervan bij patiënten met type-2-DM, vooral bij obese zwarte Amerikanen, niet zo uitzonderlijk als vroeger gedacht werd (12). Als de cellen meer energie nodig hebben dan de beschikbare glucose kan leveren, schakelen ze voor hun energie over op de oxidatie van lipiden. De lipidenoxidatie echter zet – naast energie – ook zuren (acidemie) en ketonen (hyperketonemie) vrij. Dit induceert DKA die aanleiding zal geven tot dehydratatie en een zouttekort, waardoor de acidose toeneemt, wat eventueel leidt tot hyperventilatie en coma (3, 11-13). DKA heeft meestal een mortaliteit tussen 2%-10% (maar ze kan hoger zijn) (13). De klinische symptomen staan vermeld in **tabel 6**.

De belangrijkste behandeling van deze aandoening is initiële rehydratatie met daaropvolgende kaliumsuppletie en een laag gedoseerde insuline-therapie (11, 12).

#### *Hyperglykemisch-hyperosmolair non-ketotisch syndroom (HHNS)*

Dit syndroom treedt vooral op bij type-2-DM en treedt op door de osmotische diurese als gevolg van

de ernstige hyperglykemie met stijging van de plasmaosmolariteit, dehydratatie en hypernatriëmie, maar zonder hyperketonemie en acidose (11, 14). De symptomen zijn veranderingen in de mentale status, beneveling (of confusie) of coma, dehydratatie of shock (14). De mortaliteit bedraagt meer dan 40%. De stereotiepe patiënt is een bejaarde diabeticus met meerdere medische problemen, die niet in staat is om een adequate vochtinname te verzekeren (3, 6). De behandeling bestaat uit vocht-suppletie en de toediening van insuline (meestal de

helpt van de dosis die aanbevolen wordt bij diabetische ketoacidose) (11, 14).

#### *Lactaatacidose (LA)*

De lactaatacidose (LA) is een zeer ernstige aandoening (de mortaliteit bedraagt meer dan 50%) en wordt gekenmerkt door dyspnoe. De dehydratatie is echter minder ernstig als deze die gewoonlijk waargenomen wordt bij patiënten met DKA. Bovendien ontbreekt de acetone ("fruitige") ademgeur, en is de ketonurie beperkt of zelfs afwezig, terwijl de bicarbonaatpiegel en de pH-waarden sterk gedaald zijn. De behandeling bestaat uit de IV toediening van natriumbicarbonaat in combinatie met de toediening van insuline en glucose (11).

Type-2-DM veroorzaakt zelden acute complicaties zoals ketoacidose, hyperglykemisch-hyperosmolair non-ketotisch syndroom of lactaatacidose.

### Laattijdige complicaties

Deze complicaties zijn vrij frequent en resulteren in een minder goede levenskwaliteit en een

kortere levensverwachting voor mensen die lijden aan type-2-DM.

### *Macroangiopathie: atherosclerose*

Diabetes eist een zware tol van het vasculaire systeem. De bloedvaten van alle groottes worden aangetast, van de aorta tot de kleinste arteriolen en capillairen.

De aorta en de grote en middelgrote arteriën lijden onder een versnelde ernstige atherosclerose. Myocardinfarct, veroorzaakt door atherosclerose van de coronaire arteriën, is de meest frequente doodsoorzaak bij diabetici (3).

Diabetici lijken een twee- tot viermaal hogere incidentie van cardiovasculaire fenomenen te hebben dan non-diabetici (15). Bij mensen met schizofrenie is het risico op cardiovasculaire mortaliteit reeds verhoogd door een combinatie van risicofactoren: een sedentaire levensstijl, een onevenwichtig dieet, roken en obesitas. Diabetes kan dit risico nog meer verhogen (3).

In verband hiermee is het belangrijk te vermelden dat er toenemende epidemiologische aanwijzingen zijn dat de correlatie glucose/cardiovasculair risico ook beneden de glykemiedrempels die aanvaard worden voor de diagnose van DM blijft bestaan (15).

Gangreen van de onderste extremiteiten, als gevolg van gevorderd perifere vasculair lijden, is ongeveer 100 maal frequenter bij diabetici dan in de algemene populatie.

De grotere renale arteriën zijn ook onderhevig aan ernstige atherosclerose, maar het meest schadelijk effect van DM op de nieren manifesteert zich ter hoogte van de glomeruli en de microcirculatie (zie microangiopathie).

De versnelde atherosclerose van de cerebrale arteriën kan leiden tot cerebrovasculaire infarcten en bloedingen (3, 5).

### *Microangiopathie*

De microangiopathie ligt aan de basis van de diabetische nefropathie, retinopathie en sommige vormen van neuropathie (3).

#### **Nefropathie**

De nieren zijn de belangrijkste targets van DM. Enkel na myocardinfarct, komt nierinsufficiëntie op de tweede plaats als doodsoorzaak van deze ziekte.

Er worden drie types letsels waargenomen:

- 1) glomerulaire letsels (de belangrijkste zijn de verdikking van de capillaire basale membraan, de diffuse glomerulosclerose, en de nodulaire glomerulosclerose),
- 2) renale vasculaire letsels, vooral arteriolsclerose; en
- 3) pyelonefritis (= een acute of chronische inflammatie van de nieren die gewoonlijk begint in het interstitieel weefsel en die zich dan uitbreidt naar de tubuli), inclusief necrotiserende papillitis (3).

#### **Retinopathie**

Gezichtsstoornissen, soms zelfs volledige blindheid, zijn één van de meest gevreesde gevolgen van langdurige DM. De betrokkenheid van de ogen kan de vorm aannemen van een retinopathie, de vorming van cataract of glaucoom (3).

#### **Neuropathie**

Het perifere en het centraal zenuwstelsel worden niet gespaard door DM. Het meest frequente patroon van aantasting is een perifere, symmetrische neuropathie van de onderste ledematen die zowel de motorische als de sensorische functie – maar vooral de laatste – aantast (3). De perifere neuropathie kan aanleiding geven tot niet-helende ulcera, infecties, amputatie en Charcot-gewrichten. De autonome neuropathie kan leiden tot seksuele, gastro-intestinale, genito-urinaire en cardiovasculaire disfuncties (4).

Type-2-DM veroorzaakt vooral laattijdige complicaties zoals macrovasculaire atherosclerose en microvasculaire nefropathie, retinopathie en neuropathie.

### *Tardieve dyskinesie*

*(zie ook Neuron 2001;6(4))*

Sommige studies toonden aan dat de aanwezigheid van DM gepaard kan gaan met een verhoogd risico op tardieve dyskinesie bij patiënten onder klassieke neuroleptica (16, 17). Er werden correlaties waargenomen tussen de ontwikkeling en de ernst van de tardieve dyskinesie en DM (16) en tussen de score op de schaal van abnormale onwillekeurige bewegingen (AIMS) en de baseline glucosemetingen (18). Woerner et al (1993) bestudeerden 160 bejaarden die een behandeling met neuroleptica begonnen. De resultaten van deze studie zijn voorgesteld in **tabel 7** (19).

DM lijkt geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op tardieve dyskinesie bij patiënten onder klassieke neuroleptica.

## **DM en schizofrenie**

Verscheidene studies suggereren een hogere prevalentie van stoornissen in de glucoseregulatie, inclusief type-2-DM, bij mensen die lijden aan schizofrenie in vergelijking met de algemene bevolking (13, 20-24). Dit was reeds duidelijk voor het uitgebreid gebruik van de nieuwe antipsychotica (21) en werd ook waargenomen bij mensen die geen geneesmiddelen innamen (b.v. 25-27). Maar storende variabelen zoals inactiviteit, dieet en oververtegenwoordiging van mannen in de schizofrene populatie kunnen verantwoordelijk zijn voor dit verband. Bovendien hadden de vroegere studies ook problemen met de diagnostische criteria voor schizofrenie (2).

Thonnard-Neumann (1968) rapporteerde een incidentie van 8,6% bij niet-medicamenteus

behandelde psychotische gehospitaliseerde patiënten versus 25% bij patiënten die behandeld werden met fenothiazines (1, 2). In hun steekproef vonden Mukherjee et al (1996) een globale prevalentie van DM van 15,8%. Dit cijfer was aanzienlijk hoger dan de 3,2% die gerapporteerd werd in epidemiologische studies in de algemene bevolking in Italië. Misschien onverwacht, was dat DM beduidend frequenter voorkwam bij onbehandelde patiënten dan bij de patiënten die behandeld werden met antipsychotica (20). Nasrallah et al (2000) vonden dat het percentage DM zeer hoog was in drie groepen van psychiatrische patiënten (24,6% bij patiënten met bipolaire stoornissen, 19,7% bij patiënten met schizoaffectieve stoornissen en 33,5% bij schizofrenen), in vergelijking met de 7,7% bij alle veteranen op de lijsten van hun *VA Medical Center* (Jackson, MS, US). Verschillende mogelijke factoren kunnen betrokken zijn bij deze comorbiditeit van DM met psychose, inclusief:

1. mogelijke genetische linkage van de twee stoornissen;
2. de gewichtstoename geïnduceerd door de antipsychotica zou kunnen leiden tot type-2-DM;
3. hypercortisolemie bij psychotische stoornissen is frequent en kan leiden tot hyperglykemie (23).

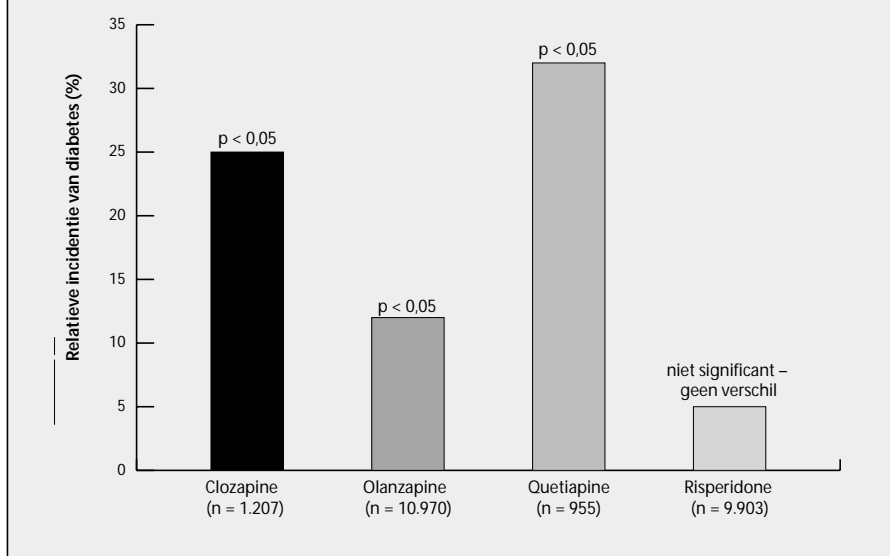
We kunnen besluiten dat de reden voor de hogere incidentie van DM bij niet-behandelde psychotische patiënten niet duidelijk is:

- is het een biologische kwetsbaarheidsfactor en/of
- is er een invloed van institutionele factoren tijdens de hospitalisatie (voedselinname, inactiviteit, ...).

Bijgevolg zijn er meer studies nodig om de reden(en) voor de hogere prevalentie van DM bij psychotische patiënten te bepalen (23).

Zestig jaar geleden werd het bestaan van insulineresistentie bij schizofrene patiënten gesugge-

**Figuur 2: Relatieve incidentie van DM bij nieuwe antipsychotica in vergelijking met de klassieke neuroleptica (10, 76).**



reerd. Verschillende studies toonden aan dat schizofrene patiënten een vertraagde respons kunnen vertonen op intraveneus insuline. Braceland (1945) suggereerde dat deze insulineresistentie waarschijnlijk kan verklaard worden door de aanwezigheid van een anti-insulinefactor in het bloed van de patiënt (26). De hoeveelheid van deze inhiberende factor in het bloed zou niet hetzelfde zijn bij elke schizofrene patiënt (25). Sindsdien werden de resultaten niet bevestigd in meer recente studies.

## DM en antipsychotica

### DM en klassieke neuroleptica

Het gebruik van klassieke neuroleptica lijkt geassocieerd te zijn met een abnormale glucoseregulatie (28-33). Hyperglykemie geïnduceerd door neuroleptica werd het eerst in 1964 gerapporteerd met de fenothiazine-derivaten (34). Chloorpromazine kan hyperglykemie induceren bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met latente DM (33). Bovendien werd een verergering van bestaande DM of *new-onset* type-2-DM eveneens vastgesteld (zo verhoogde de introductie van chloorpromazine de prevalentie van 4,2% tot 17,2%) (13).

Ook bij loxapine, dat structureel verwant is aan clozapine, werd het syndroom gerapporteerd (34). Volgens Lindenmayer et al (2001), suggereren de waarnemingen uit de huidige literatuur dat, onder de klassieke neuroleptica, chloorpromazine en thioridazine het meest frequent gepaard gaan met DM (35).

### Amisulpride

Er zijn geen gepubliceerde rapporten bekend over amisulpride en hyperglykemie of ketoacidose (34).

### Hyperglykemie, type-2-DM en nieuwe antipsychotica

Het verband tussen type-2-DM en nieuwe antipsychotica bij schizofrene patiënten werd in verschillende studies bestudeerd: zowel vergelijkende als niet-vergelijkende studies, longitudinale als cross-sectionele studies. Daarnaast werd er een reeks van gevalstudies in verband met deze topic gepubliceerd (zie **tabel 8** en bijlage). Naast gediagnosticeerde DM, zijn geassocieerde parameters, zoals hyperglykemie, hypertriglyceridemie, hypo-insuline-mie en diabetische ketoacidose ook indicatief voor het risico op DM, en bijgevolg interessant om in beschouwing te nemen.

Deze onderzoeken en gevalstudies suggereren dat een behandeling met nieuwe antipsychotica type-2-DM kan induceren. Niettemin is het duidelijk dat de nieuwe antipsychotica niet equivalent zijn in termen van hun geneigdheid om DM te induceren. Er bestaat een hiërarchie in het risico op type-2-DM en er zijn verschillende graden van geneigdheid tot insulineresistentie (10). Dit zal verder verklaard worden in de tekst.

### Grootschalige incidentie & naturalistische studies

Sernyak et al (2002) stelden vast dat, voor de totale groep van patiënten (alle leeftijden), het risico om een diagnose van DM te hebben, in vergelijking met het gebruik van klassieke neuroleptica, beduidend groter was bij de patiënten die een nieuw antipsychoticum kregen, meer specifiek bij de patiënten die clozapine, olanzapine, en quetiapine, maar niet risperidone, kregen (**Tabel 9, Figuur 2**). Voor clozapine

werd het sterkste effect waargenomen bij patiënten jonger dan 40 jaar (OR = 2,13; 95% BI: 1,36-3,35,  $p < 0,002$ ). Voor quetiapine werd het sterkste effect waargenomen in de leeftijdsgroep 40-49 jaar (OR = 1,86; 95% BI: 1,43-2,41,  $p = 0,0001$ ) (76). In een andere recente studie, was het risico voor de diagnose van DM 7 maal groter bij de patiënten die clozapine innamen, en 3 maal groter bij de personen die olanzapine innamen dan bij deze die geen behandeling kregen (OR = 7,44 en OR = 3,10, zie **tabel 9**). Het risico voor het ontwikkelen van DM binnen 1 jaar met risperidone was echter lager dan bij de onbehandelde patiënten (12% onder beginwaarde) (79). Deze rapporten werden bevestigd door Lambert et al (2002), die vaststelden dat de blootstelling aan clozapine, alsook aan olanzapine en quetiapine, gepaard ging met een beduidend hoger risico op de ontwikkeling van type-2-DM in vergelijking met de klassieke neuroleptica (OR = 1,43; 95% BI: 1,19-1,69/OR = 1,30; 95% BI: 1,18-1,43/OR = 1,45; 95% BI: 1,10-1,90,  $p < 0,0001$ ) (81).

Lund et al (2001) vonden geen significante verschillen in de globale incidentiecijfers voor DM bij patiënten die clozapine (vs klassieke neuroleptica) kregen. Bij jongere patiënten (20-34 jaar) echter, ging de toediening van clozapine wel gepaard met een beduidend hoger relatief risico op DM (RR = 2,5; 95% BI: 1,2-5,4) (84). Alleen Wang et al (2002) vonden dat het gebruik van clozapine niet significant geassocieerd was met de ontwikkeling van DM (gecorrigeerde OR = 0,98; 95% BI: 0,74-1,31) (80). Volgens ons kunnen deze resultaten verklaard worden door methodologische biases.

In een populatie-gebaseerde *case-control study* in het Verenigd Koninkrijk, bij 19.637 schizofrene patiënten, vonden Koro et al (2002) dat olanzapine, in vergelijking met het gebruik van de klassieke neuroleptica, gepaard ging met een klinisch belangrijk en significant verhoogd risico op DM (gecorrigeerde OR = 4,2; 95% BI: 1,5 tot 12,2,  $p = 0,008$ ) (83). Hun studie werd echter sterk bekritiseerd op de internet site

- **Selectiebias: de meest recente literatuurgegevens in verband met antipsychotica en DM hadden betrekking op olanzapine en clozapine, en deze geneesmiddelen zijn ook geassocieerd met een grotere gewichtstoename dan de andere antipsychotica. Deze kenmerken kunnen de huisartsen ertoe aangezet hebben om hun patiënten die olanzapine innamen, meer frequent te screenen voor DM.** Koro et al bestudeerden dit probleem door het aantal patiënten te bepalen waarvoor er een glykemietest werd aangevraagd binnen de 6 maanden na hun eerste voorschrift van antipsychotica. Er werden geen verschillen gevonden in het percentage patiënten onder olanzapine, risperidone, en klassieke neuroleptica waarvoor glykemietesten aangevraagd werden;

- **Problemen in verband met de procedure: het design en de statistische methodes zijn onvoldoende verklaard. De drie belangrijkste problemen zijn het ontbreken van onaangepaste incidentiepercentages, ontbrekende gevallen en de slechte verklaring van de gebruikte statistische methode.** Maar Koro et al weerlegden dat de onaangepaste incidentiepercentages wel werden vermeld in het artikel, dat de ontbrekende gevallen uitgesloten werden omdat ze niet blootgesteld waren aan antipsychotica tijdens de follow-up en dat de conditionele logistische regressie gebruikt werd om de risico's van de blootstelling onder de gevallen te vergelijken met de controles, rekening houdend met de

gepaarde risicogroepen en aangepast voor een aantal bekende risicofactoren van DM;

- **De mentale gestoorde patiënt bang maken met onverantwoorde conclusies: het artikel maakte sommige van de meest kwetsbare patiënten bang, wat verantwoord zou kunnen zijn als het bewijsmateriaal voldoende sterk is. Maar, de conclusies in de abstract lijken nauwelijks ondersteund te zijn door het bewijsmateriaal in het artikel.** Koro et al weerlegden dat de 9 gevallen van diabetes die ze waarnamen onder diegene die blootgesteld waren aan olanzapine tijdens de laatste 3 maanden van hun studie, 7 gevallen meer waren dan er bij toeval zouden zijn waargenomen ( $p = .002$ ).



van het BMJ (*British Medical Journal*). Deze kritieken betroffen de volgende punten:

Shermlock et al (2002) voerden een retrospectieve analyse uit van de *Veteran's Administration database* (5.837 patiënten). De behandeling met olanzapine ging gepaard met een statistisch significant hoger risico op de ontwikkeling van DM dan risperidone (RR = 1,36; 95% BI: 1,06-1,76,  $p = 0,017$ ), dit na controle voor ras, leeftijd, diagnoses, en gebruik van andere nieuwe middelen (78). Farwell et al (2002) vonden dat het gebruik van olanzapine een belangrijke univariabele (OR = 2,1,  $p = 0,06$ ) en multivariabele (OR = 5,9,  $p = 0,02$ ) risicofactor was voor de ontwikkeling van diabetes (77). In een retrospectieve, cross-sectionele en vergelijkende studie waarin olanzapine en risperidone vergeleken werden bij meer dan 33.000 patiënten, vonden Caro et al (2000) dat het relatief risico op de ontwikkeling van DM binnen een periode van 2 jaar 20% hoger was voor olanzapine dan voor risperidone. Vrouwelijke patiënten die olanzapine voorgeschreven kregen, hadden een 31% groter risico dan vrouwen onder risperidone (85). Buchanan et al (2002) vonden dat het gebruik van olanzapine gepaard ging met een significant verhoogd risico voor de ontwikkeling van DM (gecorr. OR = 5,5; 95% BI: 2,0-15,4,  $p = 0,001$ ), in vergelijking met het niet gebruiken van antipsychotica en klassieke neuroleptica (gecorr. OR = 3,9; 95% BI: 1,4-10,9,  $p = 0,010$ ) (82).

Merkwaardig is dat geen enkele van de groot-schalige incidentie en naturalistische studies vond dat risperidone, in vergelijking met de klassieke neuroleptica, statistisch significant geassocieerd was met een verhoogd risico op DM.

De prevalentie van hyperglykemie of andere DM-gerelateerde stoornissen lijkt bij de inname van clozapine (of olanzapine) toe te nemen met de blootstellingsduur (86,87). In een longitudinale,

naturalistische, niet-vergelijkende studie bij 82 ambulante schizofrene patiënten die clozapine innamen, werd binnen de 5 jaar bij 36,6% van de patiënten de diagnose gesteld van DM. Het aantal patiënten met hyperglykemie of andere DM-gerelateerde stoornissen leek te stijgen met de blootstellingsduur. De gemiddelde BMI (*Body Mass Index*)-beginwaarde van de 82 patiënten in deze studie was 26,9 (87), wat wijst op een populatie met overgewicht (34).

### Prospectieve studies

Chue & Welch (2001) stelden, in een studie bij 89 schizofrene patiënten (gegevens waren enkel beschikbaar voor 85 patiënten), vast dat het percentage type-2-DM het hoogst was bij de patiënten behandeld met clozapine (15%). De percentages type-2-DM bij de patiënten behandeld met olanzapine, klassieke neuroleptica, en risperidone waren respectievelijk 12%, 6%, en 0% (88). Howes et al (2002) vonden dat 65% van de normoglykemische patiënten die een behandeling met clozapine startten, een de novo abnormale glykemiecontrole vertoonden binnen de 3 maanden (89). De resultaten van een prospectieve studie van Howes and Pilowsky (2002) suggereerden dat clozapine het glucose-metabolisme verstoort, met glucose-intolerantie als gevolg (90).

Berry & Mahmoud (2001) toonden aan dat stoornissen in de glucoseregulatie in verband met olanzapine kunnen verbeteren door over te schakelen op risperidone. De overschakeling van olanzapine op risperidone ging niet alleen gepaard met een grote afname van de insulineresistentie binnen de 6 weken ( $p = 0,083$ ), maar ook met een hoge graad van verbetering van de  $\beta$ -celfunctie binnen dezelfde periode (91).

In een zeer recente dubbelblinde gerandomiseerde studie van 14 weken, stelden Lindenmayer et

al (2003) vast dat clozapine en haloperidol na 8 weken behandeling gepaard gingen met een significant verhoogde gemiddelde glucosespiegel (resp.  $p < 0,01$  en  $p < 0,03$ ), en dat olanzapine na 14 weken behandeling gepaard ging met een significant verhoogde glucosespiegel ( $p < 0,02$ ). Met risperidone werd echter geen significante verhoging teruggevonden (92).

### FDA-gegevens

Onlangs rapporteerden onderzoekers van het *Center for Drug Evaluation and Research* van de FDA dat er een causaal verband blijkt te bestaan tussen het gebruik van clozapine en de ontwikkeling van hyperglykemie en DM. Op basis van de MedWatch van de FDA en rapporten van andere gevallen die gepubliceerd werden van januari 1990 tot februari 2001, verzamelden Koller et al (2001) gegevens van 384 patiënten die DM of hyperglykemie onder clozapine ontwikkelden. Het leek dat de meeste patiënten DM ontwikkelden of een exacerbatie van DM vertoonden binnen de 6 maanden na het begin van de behandeling met clozapine. 16 patiënten overleden als gevolg van DKA (93).

Op dezelfde wijze identificeerden Koller & Murali Doraiswamy (2002), op basis van de MedWatch van de FDA en andere rapporten gepubliceerd tussen januari 1994 en mei 2001, 237 gevallen van DM in associatie met olanzapine. Van de 237 gevallen, waren er 79% *new-onset* DM, 19% waren exacerbaties van een vooraf bestaande ziekte, en 2% konden niet geklasseerd worden.

De frequentie van nieuw gediagnosticeerde gevallen in de leeftijdsgroep 0-44 jaar bleek dubbel zo hoog te zijn onder de patiënten behandeld met olanzapine dan onder de Amerikaanse bevolking. Drieënzeventig percent van alle gevallen van hyperglykemie trad op

binnen de 6 maanden na het begin van de behandeling met olanzapine. Tachtig patiënten hadden metabole acidose of ketose, en 41 patiënten hadden glucosespiegels van 1.000mg/dl of hoger. Als olanzapine werd stopgezet of als de dosis werd verlaagd, had 78% van de patiënten een verbeterde glykemiecontrole. De hyperglykemie trad opnieuw op in 8 van de 10 gevallen bij het hernemen van de medicatie. Er was geen significante correlatie tussen de dosis en de gerapporteerde glucosespiegel of tussen de dosis en de termijn tot het verschijnen van de hyperglykemie. De uitbreiding van de studie tot 10 maanden ondersteunde deze waarnemingen (94).

### Bevestigende rapporten

Gevallen van DM na behandeling met clozapine werden ook gerapporteerd in andere, kleinere studies (43, 95). Melkersson et al (1999) vonden dat de plasmaspiegels van clozapine positief gecorreleerd waren met de insulinespiegels. Deze correlatie bestond niet voor de klassieke geneesmiddelen. Deze auteurs stelden voor dat clozapine insulineresistentie kan induceren, met een verhoogde insulinesecretie en hyperlipidemie als

gevolg (96). Dit werd in een latere studie door dezelfde auteurs bevestigd (97).

Selke et al (2000) vonden dat de HOMA (*HOMeostasis Model Assessment*), een insuline-resistentie index, bij schizofrene patiënten die behandeld werden met risperidone, niet significant verschillend was van de waarden bij patiënten die behandeld werden met klassieke neuroleptica of bij niet behandelde, gezonde controles (13, 98). Risperidone blijkt geringere effecten te hebben op het glucosemetabolisme dan clozapine of olanzapine (87, 92, 97). Er werden slechts enkele gevallen van stoornissen als gevolg van DM gerapporteerd (**Tabel 8**). In 2000 werd er een geval van DKA onder risperidone beschreven door Croarkin et al. De interpretatie van deze bijwerking en de mogelijke bijdrage van de behandeling met risperidone werden echter verward door de aanwezigheid van majeure risicofactoren voor DM bij deze specifieke patiënt die de auteurs niet bespraken in hun rapport (99). Andere rapporten die gepubliceerd werden in verband met risperidone, beschrijven zijn ongecompliceerd gebruik bij patiënten waarbij DM werd gediagnosticeerd (43, 100, 101).

### Andere nieuwe antipsychotica waarover er weinig gegevens beschikbaar zijn

Hoewel niet gepubliceerd als een volwaardige gevalstudie, vermelden Wirshing et al (1998), hyperglykemie onder sertindol bij een patiënt zonder antecedenten van hyperglykemie (die later hyperglykemie ontwikkelde onder olanzapine) (34, 43).

Occasionele hypo- en hyperglykemie werd gerapporteerd met zotepine (IM) (102).

Op basis van preliminaire studieresultaten, zou ziprasidone een geringe geneigdheid hebben om type-2-DM te induceren (35), maar tot nu toe bleken er geen ernstige rapporten van DM te zijn (24).

Er werden tot nu toe geen gegevens gevonden over aripiprazol.

### Hypertriglyceridemie, hyperlipidemie en nieuwe antipsychotica

Clozapine gaat gepaard met abnormale triglyceridenspiegels. In een studie van Gaulin et al (1999) stegen de triglyceridenspiegels bij mannen ( $p < 0,01$ ) en vrouwen behandeld met clozapine, en daalden ze bij mannen, maar niet bij vrouwen behandeld met haloperidol (103).

**Tabel 8: Beschrijvende analyse van 72 gepubliceerde gevallen van *new-onset* DM of exacerbatie van DM in associatie met nieuwe antipsychotica (36-75).**

|                 | Leeftijd                                     | Ras  | Geslacht             | Dosis   | Interval tot begin (weken)                  | Gewichtsverandering                             | New onset DM       | Exacerbatie       | DKA   | LA   | HNNS |
|-----------------|--|--|----------------------|---|---|---|--------------------|-------------------|-------|------|------|
| CLZ<br>(N = 28) | 40,36<br>(N = 28)<br>(min = 25;<br>max = 54) | AA 53,57%<br>W 32,14%<br>A 7,14%<br>NV 7,14% | M 89,29%<br>V 10,71% | 355,68<br>(N = 22)<br>(min = 100;<br>max = 900) | 15,10<br>(N = 26)<br>(min = 1;<br>max = 92) | 3,5<br>(N = 12)<br>(min = -6.3;<br>max = +25.4) | 36,62%<br>(N = 71) | 2,82%<br>(N = 71) | 13/72 | 1/72 | 0/72 |
| OLZ<br>(N = 38) | 38,87<br>(N = 38)<br>(min = 16;<br>max = 56) | AA 44,74%<br>W 47,37%<br>A 2,6%<br>NV 5,3%   | M 76,32%<br>V 23,68% | 17,5<br>(N = 37)<br>(min = 10;<br>max = 30)     | 19,03<br>(N = 36)<br>(min = 1;<br>max = 96) | 7,14<br>(N = 26)<br>(min = -7;<br>max = +32.2)  | 49,30%<br>(N = 71) | 4,23%<br>(N = 71) | 15/72 | 0/72 | 2/72 |
| QUE<br>(N = 3)  | 45,33<br>(N = 3)<br>(min = 30;<br>max = 64)  | AA 33,33%<br>W 66,67%                        | M 100%<br>V 0%       | 300<br>(N = 3)<br>(min = 200;<br>max = 400)     | 9,5<br>(N = 3)<br>(min = 4;<br>max = 16.5)  | 5<br>(N = 1)                                    | 2,82%<br>(N = 71)  | 0%<br>(N = 71)    | 1/72  | 0/72 | 0/72 |
| RIS<br>(N = 3)  | 39,00<br>(N = 3)<br>(min = 30;<br>max = 45)  | AA 33,33%<br>W 66,67%                        | M 100%<br>V 0%       | 4<br>(N = 1)                                    | -   | -   | 4,23%<br>(N = 71)  | 0%<br>(N = 71)    | 2/72  | 0/72 | 0/72 |

CLZ = Clozapine; OLZ = Olanzapine; QUE = Quetiapine; RIS = Risperidone, DKA = Diabetische ketoacidose; LA = Lactatacidose; HNNS = Hyperglykemisch-hyperosmolair non-ketotisch syndroom; AA = Afro-Amerikaans; W = Kaukasisch; A = Andere; NV = Niet vermeld; M = Mannelijk; V = Vrouwelijk

Tabel 9: Odds ratio en relatief risico op diabetes voor verschillende nieuwe antipsychotica in studies met N > 1.000 (76-85).

| Referentie                 | Design   | N      | Resultaten  | p   |
|----------------------------|--|--------|---|---|
| Farwell, et al. 2002       | Case-control study                                       | 10.433 | OLZ (OR = 2,1) (univariabele)/(OR = 5,9) (multivariabele)<br>RIS (OR = 1,3) (univariabele)/(OR = 1,1) (multivariabele)  | 0,06*/0,02*<br>0,50 (ns)/0,90 (ns)          |
| Shermock, et al. 2002      | Retrospectieve analyse                                   | 5.837  | OLZ (RR = 1,36; 95% BI, 1,06-1,76) > RIS  | 0,017 *                                     |
| Gianfrancesco, et al. 2002 | Gegevens afkomstig van twee grote gezondheidsprogramma's | 7.933  | CLZ (OR = 7.44) > onbehandeld - CLZ (OR = 8.45) > RIS<br>Neuroleptica met lage potentie (OR = 3,46) > onbehandeld -<br>Neuroleptica met lage potentie (OR = 3,93) > RIS<br>OLZ (OR = 3.10) > onbehandeld - OLZ (OR = 3.53) > RIS<br>Neuroleptica met hoge potentie (OR = 2,13) > onbehandeld -<br>Neuroleptica met hoge potentie (OR = 2,42) > RIS<br>RIS (OR = 0,88) > onbehandeld | <,05 *<br><,05 *<br><,05 *<br>ns<br>ns      |
| Wang, et al. 2002          | Case-control study                                       | 14.007 | CLZ (gecorr. OR = 0,98; 95% BI, 0,74-1,31)<br>RIS (gecorr. OR = 0,90; 95% BI, 0,77-1,04)  | ns<br>ns                                    |
| Lambert, et al. 2002       | Gepaarde case-control study                              | 11.373 | QUE (OR = 1,45; 95% BI, 1,10-1,90) > Neuroleptica<br>CLZ (OR = 1,43; 95% BI, 1,19-1,69) > Neuroleptica<br>OLZ (OR = 1,30; 95% BI, 1,18-1,43) > Neuroleptica<br>RIS (OR = 1,10; 95% BI, 0,97-1,23) > Neuroleptica  | <,0001 *<br><,0001 *<br>,006 *<br>,114 (ns) |
| Sernyak, et al. 2002       | Screening administratieve gegevensbank                   | 38.632 | QUE (OR = 1,31; 95% BI, 1,11-1,51) > Neuroleptica<br>CLZ (OR = 1,25; 95% BI, 1,07-1,46) > Neuroleptica<br>OLZ (OR = 1,11; 95% BI, 1,04-1,18) > Neuroleptica<br>RIS (OR = 1,05; 95% BI, 0,98-1,12) > Neuroleptica  | <,002 *<br><,005 *<br><,002 *<br>,15 (ns)   |
| Buchanan, et al. 2002      | Gepaarde nested case-control 20.865 design               |        | OLZ (gecorr. OR = 3,9; 95% BI, 1,4-10,9) > Neuroleptica<br>RIS (gecorr. OR = 2,2; 95% BI, 0,9-5,4) > Neuroleptica   | =,010<br>=,086 (ns)                         |
| Koro, et al. 2002          | Populatie-gebaseerde nested case-control study           | 19.637 | OLZ (gecorr. OR = 4,2; 95% BI, 1,5-12,2) > Neuroleptica<br>RIS (gecorr. OR = 1,6; 95% BI, 0,7-3,8) > Neuroleptica   | ,008 *<br>,290 (ns)                         |
| Lund, et al. 2001          | Retrospectief cohort design                              | 3.013  | CLZ (RR = 2,5; 95% BI, 1,2-5,4 bij patiënten van 20 tot 34 jaar) > Neuroleptica   | NV  |
| Caro, et al. 2000          | Retrospectief cohort design                              | 33.945 | OLZ > RIS (risico ratio = 1,20; 95% BI, 1,00-1,43)  | NV  |

CLZ = Clozapine; OLZ = Olanzapine; QUE = Quetiapine; RIS = Risperidone; OR = odds ratio; Geccorr. OR = Gecorrigeerde odds ratio; RR = Relatief risico; BI = Betrouwbaarheidsinterval; \* = statistisch significant; ns = niet statistisch significant; NV = Niet vermeld.

Ghaeli & Dufresne (1999) stelden vast dat de serumtriglyceridenspiegels van vier patiënten met psychotische stoornissen daalden na overschakeling van clozapine op risperidone. Bij twee patiënten werd clozapine opnieuw opgestart nadat risperidone was stopgezet: de serumtriglyceridenspiegels stegen opnieuw (104). In een vroegere studie van deze auteurs bij patiënten die clozapine kregen, noteerden ze hogere serumtriglyceridenspiegels dan bij de patiënten die klassieke neuroleptica innamen (105). Tenslotte vonden Dursun et al (1999) een stijging van de triglyceridenspiegels met 11% bij 8 patiënten behandeld met clozapine (106).

Olanzapine lijkt ook geassocieerd te zijn met hypertriglyceridemie. In de enige beschikbare grootschalige studie in verband met hyperlipi-

demie, noteerden Koro et al (2002) een sterk verband tussen de blootstelling aan olanzapine en hyperlipidemie bij patiënten met schizofrenie. Het gebruik van olanzapine was geassocieerd met een bijna 5-voudige toename van het risico om hyperlipidemie te ontwikkelen in vergelijking met onbehandelde patiënten (OR = 4,65; 95% BI: 2,44-8,85, p < 0,001), en met een meer dan 3-voudige toename in vergelijking met deze die klassieke middelen kregen (OR = 3,36; 95% BI: 1,77-6,39, p < 0,001) (107). Vroegere studies suggereerden reeds dat het gebruik van olanzapine gepaard gaat met de ontwikkeling van hyperlipidemie. Melkersson et al (2000) troffen verhoogde waarden van hypertriglyceridemie en hypercholesterolemie aan bij schizofrene patiënten na 5 maanden behandeling met olanzapine (108). Osser et al (1999),

die de effecten van olanzapine op het gewicht, de nuchtere totale cholesterol, en de triglyceriden evalueerden bij 25 patiënten met schizofrenie en geassocieerde psychose, vonden dat de gemiddelde triglyceridenspiegels na 12 weken behandeling met olanzapine stegen met 37%. Deze resultaten werden waargenomen ondanks het toepassen van lipidenverlagende maatregelen bij 8 van de patiënten. De behandeling met lithium en de gelijktijdige toenames van het lichaamsgewicht waren gecorreleerd met de stijgingen in de triglyceridenspiegels (109). Het rapport van Sheitman et al (1999) suggereert ook dat de behandeling met olanzapine bij sommige patiënten kan leiden tot een uitgesproken stijging van de triglyceridenspiegels. Bij vijf van de 9 patiënten werd minstens een stijging van 50% van hun triglyceridenspiegels vastgesteld,

hoewel dit niet statistisch significant was (110). In een andere studie vonden Bouchard et al (2000) dat de patiënten onder olanzapine significant hogere triglyceridenspiegels hadden dan de patiënten onder risperidone ( $p < 0,01$ ). Bovendien was 32% van de patiënten onder olanzapine gekenmerkt door de atherogene metabole triade (hyperinsulinemie, gestegen apolipoproteïne B en kleine dense LDL-partikels) in tegenstelling tot slechts 5% van de patiënten onder risperidone (111). Chue & Welch (2001) vonden dat clozapine en olanzapine gepaard gingen met meer stoornissen in de lipidenregulatie dan risperidone (88). Anderen vonden gelijkaardige resultaten (112-114). Er zijn geen aanwijzingen van een verband tussen het gebruik van risperidone en hyperlipidemie in de literatuur. In de bovenvermelde grootschalige studie van Koro et al. (2002) ging risperidone niet gepaard met een verhoogd risico op hyperlipidemie in vergelijking met geen blootstelling aan antipsychotica (OR = 1,12; 95% BI: 0,60-2,11,  $p = 0,72$ ) of blootstelling aan klassieke neuroleptica (OR = 0,81; 95% BI: 0,44-1,52,  $p = 0,52$ ) (106). Er werden ook gevallen van ernstige hypertriglyceridemie ( $> 600\text{mg/dl}$ ) gerapporteerd in associatie met quetiapine (115).

## Herintroductie

Het verdwijnen van de hyperglykemie na stopzetting van het geneesmiddel en het opnieuw verschijnen

ervan na de herintroductie (= rechallenge) is één van de vele argumenten om te beweren dat de ontwikkeling van DM bij patiënten onder een nieuw antipsychoticum een geneesmiddelgebonden effect is. Gevallen van herintroductie suggereren ook dat hyperglykemie of DKA niet dosisgebonden zouden zijn. Zo b.v. werd in sommige gevallen clozapine opnieuw getitreerd en stelde men vast dat de hyperglykemie toch optrad na enkele dagen (vermoedelijk aan een vrij lage dosis). Dit heeft een belangrijke weerslag op de klinische praktijk, aangezien het impliceert dat dosisverlaging de bijwerking wellicht niet zal verminderen (34).

Verschillende gevallen van DKA verdwenen nadat clozapine werd stopgezet, maar de hyperglykemie keerde terug bij het opnieuw invoeren van het geneesmiddel (37, 40, 46). Koller et al (2001) vonden dat van de 12 patiënten waarbij clozapine opnieuw werd ingevoerd, er 9 een verslechtering van de glykemiecontrole onderzonden (bij 2 patiënten binnen de 3 dagen van herintroductie). De glykemiecontrole verbeterde opnieuw na stopzetting van clozapine bij 4 van de patiënten waarbij het geneesmiddel opnieuw was ingevoerd (93).

Er werden ook gevallen van DM beschreven die verdwenen na stopzetting van olanzapine en die opnieuw verschenen na herintroductie van olanzapine (57). In de analyse van Koller over olanzapine, vertoonden van de 10 patiënten waarbij

olanzapine opnieuw werd ingevoerd, er 8 een verslechtering van de glykemiecontrole. De glykemiecontrole verbeterde opnieuw na stopzetting van olanzapine bij 3 patiënten (94).

Dit impliceert voor de klinische praktijk ten eerste dat de herintroductie in de meeste gevallen leidt tot een recidief van DM en ten tweede dat sommige van deze recidieven niet verbeteren nadat het opnieuw ingevoerde geneesmiddel wordt stopgezet.

## Bespreking

Er bestaan een aantal treffende gelijkenissen tussen vele gevallen die behandeld werden met nieuwe antipsychotica. Deze gelijkenissen helpen om bepaalde risicofactoren te bepalen voor de ontwikkeling van een verstoorde glucosetolerantie met de nieuwe antipsychotica (34):

- De meeste patiënten waren ongeveer 40 jaar oud, mannelijk en niet-blank.
- Er zijn sommige aanwijzingen dat er, buiten de geïnduceerde gewichtstoename, andere mechanismen zijn die een rol spelen in de etiologie van hyperglykemie geïnduceerd door neuroleptica.
- Minstens twee derden van de patiënten uit de gevalstudies hadden geen persoonlijke voorgeschiedenis van hyperglykemie.
- Het lijkt dat met olanzapine, in vergelijking met clozapine, het tweemaal zo lang duurt vooraleer er zich hyperglykemie of ketoacidose ontwikkelt. Een mogelijke reden voor deze waarneming is dat de patiënten onder clozapine meestal strikter opgevolgd worden dan deze onder olanzapine, en bijgevolg wordt de hyperglykemie in het geval van clozapine alleen veel vroeger ontdekt.

In verband met de vraag of er echt een geneesmiddelgebonden effect bestaat, wijzen de volgende waarnemingen op een geneesmiddelgeïnduceerd effect:

Tabel 10: Chemische klassen van de klassieke neuroleptica en de nieuwe antipsychotica.

| Klassieke neuroleptica      |                                  |                             |                             |             |
|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------|
| Fenothiazines, onder andere | Difenylbutylamines, onder andere | Thioxanthenes, onder andere | Butyrofenones, onder andere | Benzamides  |
| <i>chloorpromazine</i>      | fluspirileen                     | chloorprothixeen            | haloperidol                 | sulpiride   |
| <i>thioridazine</i>         | pimozide                         | zuclopenthixol              | bromperidol                 | amisulpride |
| <i>flufenazine</i>          | penfluridol                      | flupenthixol                | pipamperon                  | tiapride    |
| Nieuwe antipsychotica       |                                  |                             |                             |             |
| Thiënobenzodiazepines       | Benzisothiazolylpiperazines      | Benzisoxazoles              |                             |             |
| <i>clozapine</i>            | ziprasidone                      | risperidone                 |                             |             |
| <i>olanzapine</i>           |                                  |                             |                             |             |
| <i>quetiapine</i>           |                                  |                             |                             |             |

N.B. Italics wijst op groepen of geneesmiddelen met hyperglykemie-inducerende eigenschappen.

- Verdwijning van de hyperglykemie na stopzetting van het geneesmiddel en recidief na herintroductie (34).
- Een verband tussen het risico op DM en de periode van blootstelling (86, 87) (in gevalstudies ontwikkelde DM zich vaak tijdens de eerste weken of maanden van blootstelling, maar dit zou een biaseffect kunnen zijn).
- Het ontbreken van familiale voorgeschiedenis van DM bij vele patiënten die DM ontwikkelen (34).
- Een positieve correlatie tussen de plasmaspiegels van clozapine en insuline (terwijl de bloedglucosespiegels normaal zijn), wat erop wijst dat clozapine een insulineresistentie induceert, die leidt tot een verhoogde insulinesecretie (96).

Een geneesmiddel-geïnduceerd effect wordt tegengesproken door de volgende waarnemingen:

- De stopzetting van het geneesmiddel gaat niet steeds gepaard met het verdwijnen van de hyperglykemie. Maar het geneesmiddel kan een uitlokkende factor geweest zijn. Er werden gevallen gerapporteerd waarbij de hyperglykemie verdween na stopzetting van olanzapine, recidiveerde na herintroductie en niet verdween na de volgende stopzetting van het geneesmiddel (55, 58, 87).
- De insulineresistentie is geen dosisgebonden effect.

Globaal lijken de aanwijzingen voor een geneesmiddelgebonden effect te domineren. Bovendien is het markant dat de ontwikkeling van DM gepaard gaat met het gebruik van antipsychotica met een bepaalde chemische structuur (**Tabel 10**). De feno-thiazines zijn goed bekend om hun DM-inducerende eigenschappen. Clozapine en de feno-thiazines hebben structurele gelijkenissen: ze hebben alle drie gekoppelde koolstofringen. Bij de nieuwe antipsychotica werd er een inductie van DM waargenomen bij de thiënobenzodiazepines, vooral clozapine en olanzapine, maar onlangs ook bij quetiapine (76).

## Mogelijke onderliggende mechanismen

Er werden verschillende hypothesen vooropgesteld om een mogelijk verband tussen de ontwikkeling

van type-2-DM en het gebruik van antipsychotica te verklaren. De mechanismen die vooropgesteld werden voor de antipsychotica-geïnduceerde DM variëren van de antagonisering van verschillende neurotransmitterreceptoren tot insulineresistentie (17). De bewijzen zijn echter nog steeds niet afdoend (79), en, omwille van het ontbreken van epidemiologische of experimentele gegevens, zijn deze theorieën nog steeds speculatief (65). Aangezien olanzapine en clozapine structureel verwant zijn, vermoedt men dat de mechanismen voor de olanzapine-geïnduceerde hyperglykemie identiek kunnen zijn aan deze van clozapine (57, 62).

## Veronderstelde effecten op de cerebrale receptoren

### *Dopaminerg antagonisme*

Er werd gepostuleerd dat de centrale regulatie van de glykemie gecontroleerd wordt door de hypothalamus. De dopamineagonist bromocriptine verlaagt gestegen bloedglucosespiegels. Bijgevolg kan een dopaminerg antagonisme ter hoogte van de hypothalamus een bevorderende factor zijn in de uitlokking van de verstoorde glykemiecontrole door de typische en de atypische antipsychotica (17, 116). Dwyer (2001) stelt echter dat de geneesmiddelen het glucosemetabolisme beïnvloeden onafhankelijk van de dopaminereceptoren. Aangezien bovendien niet alle antipsychotica een effect hebben op het glucosemetabolisme, lijkt een effect via de dopaminereceptoren niet logisch te zijn (117). Bepaalde onderzoeken (79) suggereren ook dat de frequentie van type-2-DM lager is bij patiënten behandeld met hoogpotente dan met laagpotente neuroleptica. Deze resultaten spreken de dopaminerge hypothese tegen.

### *Serotoninerg antagonisme*

Een fysiologisch effect van serotoninerg antagonisme op de  $\beta$ -cellen werd ook gesuggereerd

(43). Diergegevens suggereren dat niet-specifieke serotonineantagonisten (b.v. methysergide) aanleiding kunnen geven tot verhoogde glucosespiegels. Ook voor 5HT1A, -2A en -2C werd er een verband met de glykemiecontrole gesuggereerd (17). De blokkering van de 5-HT1A-receptoren op de  $\beta$ -cellen van de pancreas kan b.v. een hyperglykemie uitlokken, en kan de pancreatitis verklaren die gerapporteerd wordt met clozapine (118). Liebrecht et al (2001) suggereren dat risperidone interageert met minder specifieke serotoninereceptoren die betrokken zijn bij de ontwikkeling van de verstoorde glucoseregulatie (17). Er bestaan echter uiteenlopende gegevens om hun eventuele rol in de pathogenese van DM te ondersteunen (17, 35).

### *Histaminerg antagonisme*

De antagonisatie van de histamine-H1-receptoren is een goed bekende oorzaak van gewichtstoename. Dit zou aanleiding kunnen geven tot een verstoring van de glykemiecontrole (zie Neuron 2001;6(1)).

## Andere mechanismen

### *Gewichtstoename*

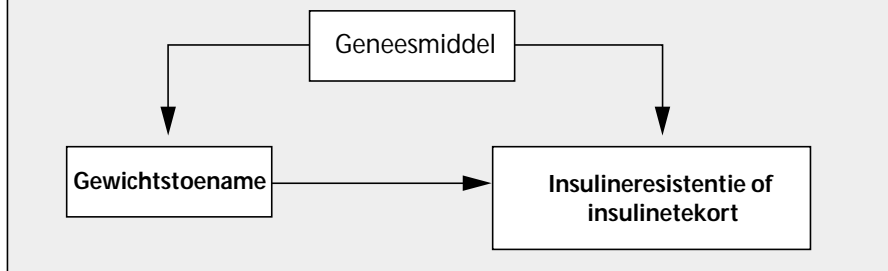
Overgewicht is een welbekende risicofactor voor type-2-DM (zie vooraf, zie ook Neuron 2001;6(1)). Clozapine en olanzapine staan er algemeen om bekend overgewicht te veroorzaken, meer dan risperidone en quetiapine. Het is een feit dat gewichtstoename en obesitas predisponeren voor DM door de insulinegevoeligheid te verminderen. Het is belangrijk om abdominale adipositas te beschouwen als een subcategorie van gewichtstoename. Dit is een onderdeel van het metabool syndroom dat gekenmerkt wordt door abdominale obesitas (mannen > 102cm, vrouwen > 88cm), een bloeddruk hoger dan 130/85mmHg, hoge triglyceridenspiegels (triglyceriden > 150mg/dl), HDL-cholesterol < 40mg/dl (mannen) of

< 50mg/dl (vrouwen), en een nuchtere glykemie hoger dan 110mg/dl. Het verband met leptine moet nog opgehelderd worden.

De gewichtstoename geïnduceerd door de nieuwe antipsychotica veroorzaakt een algemene toename van het vetweefsel die aanleiding kan geven tot een verminderde insulinegevoeligheid, glucose-intolerantie en, indien ernstig genoeg, tot DM (43, 57, 62). Risperidone gaat gepaard met minder gewichtstoename dan clozapine en olanzapine (zie ook *Neuron* 2001;6(1)). De rol van de gewichtstoename wordt gesteund door Melkersson et al (2000), die een correlatie vonden tussen de gewichtstoename en de glykemiespiegels (108). Ondersteunend voor deze theorie is de waarneming dat risperidone (dat gepaard gaat met minder neiging tot gewichtstoename dan olanzapine en clozapine) (119, 120, zie ook *Neuron* 2001;6(1)), tot nu toe bijna niet geassocieerd bleek te zijn met DM (17).

Anderzijds zijn er een aantal signalen dat gewichtstoename geen mechanisme (of: niet het enige mechanisme) is dat betrokken is bij geneesmiddel-geïnduceerde DM, omdat (1) DM vaak optrad bij patiënten die niet in gewicht bijkwamen en (2) omdat gewichtstoename geen risicofactor was in de studie van Henderson et al (2000), hoewel alle patiënten die een insuline-dependente DM ontwikkelden, een gewichtstoename vertoonden (87). Bovendien trad er in sommige gevallen een verbetering van de DM op binnen de twee weken na stopzetting van de medicatie: dit is te snel om het toe te schrijven aan gewichtsverlies. Hoewel er gewichtstoename kan optreden, betrekken bij gevolg de beschikbare gegevens deze factor niet in de ontwikkeling van hyperglykemie (93). Dit suggereert dat de insulineresistentie een direct effect is van het geneesmiddel, niet secundair aan de gewichtstoename; dit direct effect verdwijnt bij stopzetting van het geneesmiddel.

**Figuur 3: De belangrijkste mechanismen die voorgesteld worden voor DM geïnduceerd door de antipsychotica.**



### *Letsels aan de cellen van de eilandjes in de pancreas*

Primaire letsels aan de eilandjescellen in de pancreas worden voorgesteld als een mechanisme van de clozapine-geïnduceerde DM (58). Men suggereert dat de betrokken geneesmiddelen de insulinesecretie zouden verminderen.

### *Insulineresistentie*

Gegevens van Selke et al (2000) illustreren dat olanzapine en clozapine de glucosetolerantie kunnen beïnvloeden, doordat ze insulineresistentie induceren (98). Na metingen van glucose, insuline en C-peptide bij patiënten die olanzapine innamen, besluiten Yazici et al (1998) ook dat de glucose-intolerantie het gevolg is van insulineresistentie (121). Verschillende studies suggereren dat clozapine insulineresistentie kan induceren, resulterend in een toegenomen insulinesecretie en hyperlipidemie (96, 122). Na metingen van glucose, insuline, groeihormoon (GH), *GH-dependent insulin-like growth factor I*, IGFBP-1, leptine en de lipidenspiegels, suggereert Melkersson een gelijkaardig mechanisme voor olanzapine (108). Melkersson et al (2001), die de invloed van antipsychotica op de vrijstelling van insuline uit de pancreatische  $\beta$ -cellen in vitro bestudeerden, vonden dat clozapine de basale insulievrijstelling verhoogde, wat de theorie bevestigt dat clozapine een direct stimulerend effect heeft op de insulinesecretie. Er werden geen significante effecten op de vrijstelling van insuline aangetoond voor risperidone en olanzapine (123).

### *Invloed op het glucosetransport mechanisme*

Sommige antipsychotica (waaronder de fenothiazines en clozapine) bleken in vitro de glucoseopname door de cellen te inhiberen. Bij langere incubatieperiodes, leken ze de expressie van membraan-glucosetransporterproteïnen te induceren, wellicht als compensatoir mechanisme. Haloperidol vertoonde geen inhibitie van de glucoseopname, maar risperidone wel (117).

### **Receptor interacties en gevolgen**

In **tabel 11** selecteerden we enerzijds een groep moleculen die bekend staan om hun risico om DM te induceren (clozapine en olanzapine) en anderzijds, een groep waarvoor het risico op DM laag lijkt te zijn (haloperidol en risperidone). In de tabel plaatsten we, naast de kandidaat-receptoren die potentieel geassocieerd zijn met DM, de receptoren die erom bekend staan gepaard te gaan met gewichtstoename (**bold italics**), om na te gaan of deze al dan niet in verband te brengen zijn met de gepubliceerde neiging van clozapine en olanzapine om diabetes te veroorzaken.

We zagen vroeger (zie *Neuron* 2001;6(1)) dat de "moleculen met hoge gewichtstoename" een combinatie van factoren vertoonden die kunnen predisponeren voor gewichtstoename, met name in dalende volgorde van relevantie: H1-antagonisme, 5HT<sub>2C</sub>-serotoninerig antagonisme, perifere antipaminerge activiteit en indirecte anticholinerge

activiteit, in de meeste gevallen gecombineerd met een hoge antagonistische belasting door de relatief hoge doses. Maar op basis van een grondige analyse van de tabellen in verband met de bindingsaffiniteiten, leek het H1-antagonisme de meest relevante kandidaat te zijn voor gewichtstoename (124). Als we kijken naar de H1-gegevens in de tabel, zien we dat, vooral voor de menselijke H1-receptoren, er een correlatie lijkt te bestaan tussen het laag risico op gewichtstoename en een laag risico op DM. Pajonk & Lean (2002) stellen, in hun bespreking over het (de) onderliggende mechanisme(n) die verantwoordelijk kan (kunnen) zijn voor de antipsychotica-geïnduceerde DM, dat het merkwaardig is dat de geneesmiddelen die het meest risico bieden op DM (clozapine en olanzapine), ook de geneesmiddelen zijn die het grootste risico bieden op gewichtstoename, en dat dit het gevolg zou kunnen zijn van een antagonisme ter hoogte van de centrale H1-, 5HT2A- of 5HT2C-receptoren. Het feit dat clozapine en olanzapine een hoge H1-affiniteit hebben, zou het verband kunnen verklaren tussen gewichtstoename en DM, althans in sommige gevallen (24). Het is een feit dat DM herhaaldelijk gerapporteerd werd bij patiënten kort na het opstarten van clozapine of olanzapine, vooraleer er een significante verandering in het lichaamsgewicht optrad. Jin et al (2002) vonden, in hun analyse van 45 gepubliceerde gevallen, dat 50% van de patiënten in deze gevallen geen gewichtstoename vertoonden (125). Bovendien verdwijnt de antipsychotica-geïnduceerde DM vaak snel als het nieuwe antipsychoticum wordt stopgezet, en vooraleer er enige verandering in het lichaamsgewicht kan optreden. Bijgevolg is het mogelijk dat hetzelfde mechanisme aan de basis ligt van de antipsychotica-geïnduceerde gewichtstoename en de *new-onset* DM, hoewel het onwaarschijnlijk is dat de geneesmiddel-geïnduceerde DM een direct gevolg is van de gewichtstoename.

Wanneer we de tabel bekijken, zien we dat, naast de receptoren die potentieel verantwoordelijk zijn voor gewichtstoename, sommige andere receptoren ook interessant lijken te zijn als men de receptoraffiniteiten van beide groepen beschouwt (5HT3 en 5HT6 voor in vitro dierlijke cellen; 5HT1F voor in vitro gekloonde menselijke receptoren). 5HT3 werd geassocieerd met voedselinname (126, 127) en speelt een rol in de fysiologische contractiele respons in het colon transversum en descendens bij de mens na inname van een energierijke maaltijd (128). 5HT6 bleek onlangs geassocieerd te zijn met de voedselinname. Studies aan de Britse universiteit van Nottingham toonden aan dat de 5HT6-receptoren een essentiële rol kunnen spelen in de memorisatie en de voedselinname ([www.nottingham.ac.uk/pharmacy](http://www.nottingham.ac.uk/pharmacy)). De resultaten van deze studies werden niet gepubliceerd. 5HT1F werd niet geassocieerd met de voedselinname in de wetenschappelijke literatuur. Ongeacht welk het mechanisme is, de consensus is dat het leidt tot insulineresistentie (24).

## Pogingen tot synthese

Tijdens zijn voordracht op de APA (2001), somde Henderson de volgende mogelijke mechanismen op voor DM geïnduceerd door de nieuwe antipsychotica (122)

- Stoornis in een of andere stap van de sequentie van insulineactiviteit.
- Receptor- of postreceptorstoornissen (insulinewerking).
- Verminderd aantal insulinegevoelige glucose-transporters (GLUT).
- Onvermogen om transporters te rekruteren vanuit de microsomen naar de plasmamembraan (GLUT 4).
- Stoornis in de werkzaamheid of het verbruik van glucose.
- Effecten op de serotoninereceptoren.

Volgens Lindenmayer et al (2001) omvatten de gepostuleerde onderliggende mechanismen die betrokken zijn bij het proces van hyperglykemie bij patiënten met schizofrenie (35):

- een verminderde insulinegevoeligheid die onafhankelijk is van de nieuwe middelen,
- een verhoogde insulineresistentie die geassocieerd is met de nieuwe middelen,
- overdadig gebruik van insuline als gevolg van gewichtstoename,
- de effecten van de nieuwe middelen op de serotoninereceptoren.

Schizofrene patiënten die behandeld worden met diabetogene antipsychotica, moeten strikt opgevolgd worden.

## Guidelines

Meyer (2002) geeft de volgende monitoringrichtlijnen in verband met het gebruik van de antipsychotica (113):

- gewicht: beginwaarde en maandelijkse metingen van het gewicht moeten bij alle patiënten genomen worden evenals voedings- en gedragsmaatregelen voor obese personen (BMI  $\geq$  30) of personen die een significante gewichtstoename ( $\geq$  7%) vertonen tijdens de behandeling;
- lipiden: aangezien patiënten met schizofrenie typisch verschillende cardiovasculaire risicofactoren bezitten, moet er jaarlijks een volledig lipidenbilan met fractionering van cholesterol uitgevoerd worden in het kader van de routinescreening bij gehospitaliseerde en ambulante patiënten. Om de drie maanden tijdens het eerste jaar van de behandeling met nieuwe antipsychotica moeten de nuchtere totale triglyceriden en cholesterolwaarden bepaald worden. Deze frequentie kan verminderd worden afhankelijk van de bekomen resultaten en het gebruikte middel;

- glucose: screening voor familiale en persoonlijke antecedenten van DM moet in overweging genomen worden bij alle patiënten met schizofrenie, in het bijzonder deze met een hoog risico als gevolg van obesitas of etniciteit. Patiënten die de behandeling starten met middelen met hoger risico of die risicofactoren bezitten, vooral deze uit etnische groepen met hoog risico (niet-blank), moeten voorgelicht worden over de symptomen van DM (vermoeidheid, dorst, polyurie). Bij patiënten met schizofrenie die nieuwe antipsychotica krijgen moet tijdens het eerste jaar behandeling de nuchtere glykemie bepaald worden in het begin en om de drie maanden; men kan deze screening verminderen tot tweemaal per jaar als er geen veranderingen

in de nuchtere glykemie worden genoteerd en als de persoon geen andere risicofactoren (b.v. obesitas, etniciteit) vertoont. Over het algemeen zou men bij elke consultatie moeten informeren naar de symptomen van DM. Bij patiënten die een hoog risico lopen op de ontwikkeling van DM als gevolg van etniciteit, gebruikt middel, familiale antecedenten of obesitas of die abnormale nuchtere glykemiemetingen vertonen, kan een maandelijks onderzoek tijdens de eerste 3 maanden aangewezen zijn en kan men overwegen om een glucosetolerantietest of postprandiale glykemetest uit te voeren. Bij deze personen moet men bijzonder attent zijn voor ketoacidose. De waarden van geglycosyleerd hemoglobine tonen veranderingen

in de glykemieperiode gedurende een periode van 120 dagen en bijgevolg zullen ze verschillende maanden na de afwijkingen in de nuchtere en de postprandiale glykemie nog te zien zijn. Het wordt het best gebruikt als een monitoringonderzoek bij patiënten met bewezen stoornissen in de glykemiecontrole maar niet als routinescreeningmethode voor DM.

Wij, als groep, willen de volgende guidelines voorstellen:

- als patiënten met risico op DM of patiënten die reeds DM hebben, antipsychotica nodig hebben, moet men rekening houden met het diabetogene vermogen van de antipsychotica als men een keuze maakt uit deze belangrijke geneesmiddelen. Als er DM optreedt, schakel dan over naar een ander

**Tabel 11: Kandidaat-receptoren die potentieel geassocieerd zijn met het risico op DM, inclusief receptoren die erom bekend staan geassocieerd te zijn met gewichtstoename.**

| Ki - <i>in vitro</i> – dierlijke cellen                |                           |              |                         |                   |
|--|---------------------------|--------------|-------------------------|-------------------|
|  | Bekend risico op diabetes |              | Laag risico op diabetes |                   |
|  | CLZ                       | OLZ          | HAL                     | RIS               |
| RECEPTOR   |                           |              |                         |                   |
| <b>5HT<sub>2c</sub></b>                                | <b>13</b>                 | <b>7,1</b>   | <b>&gt; 5.000</b>       | <b>63</b>         |
| 5HT <sub>3</sub>                                       | 110                       | 84           | > 5.000                 | > 5.000           |
| 5HT <sub>6</sub>                                       | 4,0                       | 2,5          | > 5.000                 | 420               |
| <b>AchM</b>  | <b>34</b>                 | <b>26</b>    | <b>4.670</b>            | <b>&gt; 5.000</b> |
| <b>H<sub>1</sub></b>                                   | <b>2,1</b>                | <b>3,5</b>   | <b>730</b>              | <b>2,6</b>        |
| Ki - <i>in vitro</i> – gekloonde menselijke receptoren |                           |              |                         |                   |
|  | Bekend risico op diabetes |              | Laag risico op diabetes |                   |
|  | CLZ                       | OLZ          | HAL                     | RIS               |
| RECEPTOR   |                           |              |                         |                   |
| 5HT <sub>1F</sub>                                      | 130                       | 310          | > 5.000                 | 1.240             |
| <b>H<sub>1</sub></b>                                   | <b>0,23</b>               | <b>0,65</b>  | <b>790</b>              | <b>27</b>         |
| Ki - <i>ex vivo</i> – dierlijke cellen                 |                           |              |                         |                   |
|  | Bekend risico op diabetes |              | Laag risico op diabetes |                   |
|  | CLZ                       | OLZ          | HAL                     | RIS               |
| RECEPTOR   |                           |              |                         |                   |
| <b>5HT<sub>2c</sub></b>                                | <b>2,6</b>                | <b>0,86</b>  | –                       | <b>&gt; 10</b>    |
| <b>AchM</b>  | <b>9,0</b>                | <b>4,7</b>   | –                       | <b>&gt; 10</b>    |
| <b>H<sub>1</sub></b>                                   | <b>0,15</b>               | <b>0,075</b> | <b>&gt; 10</b>          | <b>0,44</b>       |

> 10: Maximale bezetting bij hoogste dosis < 25% van het totaal Schotte, et al. 1996



Figuur 4: Symptomen van hyper- en hypoglykemie.

## Hyperglycemie



Slaperigheid



Dorst



Polyurie



Vermoeidheid

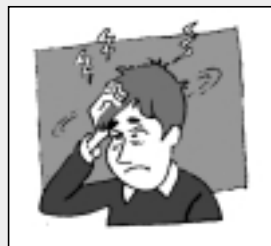


Droge tong

## Hypoglycemie



Slaperigheid



Hoofdpijn



bleek uitzien



Nausea



Gedagsveranderingen



Wazig zicht



Gedagsveranderingen



Beven



Zweten

- antipsychoticum met een lager diabetogeen vermogen, en volg de evolutie op;
- patiënten die antipsychotica innemen (vooral clozapine, olanzapine, en quetiapine) zouden regelmatig (om de 6 maanden) moeten opgevolgd worden voor hyperglykemie, dislipidemie en gewichtstoename. Als een patiënt tijdens de behandeling gewichtstoename ontwikkelt, moet men eerst overwegen om hem een dieet en lichaamsbeweging voor te schrijven, vooraleer men overschakelt op een ander antipsychoticum;
- de patiënten die antipsychotica innemen die het risico op DM verhogen, moet men informeren omtrent hun dieet, omtrent de wijze waarop ze hun glykemie moeten opvolgen en omtrent de wijze waarop ze de symptomen van hyperglykemie moeten herkennen (**Figuur 4**). Het hoogste risico treedt op tijdens de eerste 6 maanden;
- Men dient alert te zijn voor de mogelijkheid van DKA (aceton "fruitige" ademgeur, GI-stoornissen, dehydratatie, Kussmaul-ademhaling, zich niet goed voelen, stoornissen in de waakzaamheid). Deze aandoening vereist onmiddellijke medische tussenkomst;
- de samenwerking tussen de psychiater en de endocrinoloog, de internist of de geïnteresseerde huisarts is vereist;
- in geval van twijfel, controleer steeds het glucosemetabolisme op een eenvoudige manier b.v. door een nuchter bloedstaal te nemen om de glykemie, de insulinemie en de C-peptide (voor en na de maaltijd, wanneer het normaal twee- tot driemaal gestegen is) te controleren

#### Referenties

1. Thonnard-Neumann E. Phenothiazines and diabetes in hospitalized women. *Am J Psychiatry* 1968;124:978-82.
2. Henderson DC. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: how strong is the evidence? *CNS Drugs* 2002;16(2):77-89.
3. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins pathologic basis of disease (6th ed.). WB. Saunders Company; 1999.
4. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl. 1):S4-S19.
5. Lebovitz HE. Diagnosis, classification, and pathogenesis of hyperglykemia. Presentation at a symposium 'Glucose control and diabetes mellitus during antipsychotic treatment', held during the APA 2001 annual meeting, New Orleans, May 5, 2001.
6. Orlander PR, Boyden TW. Hyperglykemia. In: Greene HL, Johnson WP, Maricic MJ, editors. *Decision making in medicine*. Mosby Year Book; 1993. p. 102-3.
7. Bohn Stafleu Van Logum. De meest gestelde vragen over: diabetes mellitus. Bohn Stafleu Van Logum, Houten/Diegem; 2001.
8. Seidell JC. Obesity, insulin resistance and diabetes – a worldwide epidemic. *Br J Nutrition* 2000;83[Suppl. 1]:S5-S8.
9. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998;21(4):518-24.
10. Chue P. Side effects of antipsychotic medications: emerging issues. Paper presented at the 51st Annual Meeting of the Canadian Psychiatric Association, November 2001, Montreal, Quebec.
11. Haslett C, Chilvers ER, Hunter JAA, Boon NA. Diabète sucré, troubles nutritionnels et métaboliques. In: Davidson. *Médecine interne principes & pratique*. Maloine 2000. p. 472-509.
12. Kitabchi AE. Management of diabetic ketoacidosis. *Am Family Physician* 1999.
13. Newcomer JW. Antipsychotic-related change in glucose regulation. Presentation at a symposium 'Glucose control and diabetes mellitus during antipsychotic treatment', held during the APA 2001 annual meeting, New Orleans, May 5, 2001.
14. Schlichtmann J, Graber MA. Hematologic, electrolyte, and metabolic disorders: glucose. In: University of Iowa Family Practice Handbook (3rd ed.), internet version.
15. Gerstein HC. Cardiovascular risk increases with glucose levels regardless of diabetes status. Presentation at a symposium 'Glucose control and diabetes mellitus during antipsychotic treatment', held during the APA 2001 annual meeting, New Orleans, May 5, 2001.
16. Ganzini L, Heintz RT, Hoffman WF, Casey DE. The prevalence of tardive dyskinesia in neuroleptic-treated diabetics. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(3):259-63.
17. Liebbeit KA, Markowitz JS, Caley CF. New onset diabetes and atypical antipsychotics. *European Neuropsychopharmacology* 2001;11:25-32.
18. Schultz SK, Arndt S, Ho BC, et al. Impaired glucose tolerance and abnormal movements in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:640-2.
19. Woerner MG, Saltz BL, Kane JM, Lieberman JA, Alvir JM. Diabetes and development of tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1993;150:966-8.
20. Mukherjee S, Decina P, Bocola V, et al. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996;37:68-73.
21. Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A, Lehman A. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 2000;26(4):903-12.
22. Newcomer JW, Melson AK, Selke G, Fucetola R, Schweiger JA. Atypical antipsychotic-associated changes in adiposity. American College of Neuropsychopharmacology 38th Annual Meeting Scientific Abstracts 1999. p. 212.
23. Nasrallah HA, Thantween SW, Robbins M. High prevalence of diabetes mellitus in schizophrenia and bipolar disorder. Poster presented at the Congress of the Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologicum (CINP), 2000, Brussels.
24. Pajonk FG, Lean MEJ. Risks and possible causes for developing diabetes mellitus in patients treated with atypical antipsychotics. Poster presented at the 5th International Congress of Neuroendocrinology; Bristol, UK; 31 August-4 September 2002.
25. Meduna LJ, Gerty FJ, Urse VG. Biochemical disturbances in mental disorders. *Arch Neurol Psychiatry* 1942;47:38-52.
26. Braceland FJ, Meduna LJ, Vaichulis JA. Delayed action of insulin in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1945;102:108-10.
27. Marinow A. Diabetes in chronic schizophrenia. *Dis Nerv Syst* 1971;32:777-8.
28. Arneson GA. Phenothiazine derivatives and glucose metabolism. *J Neuropsychiatry* 1964;5:181-5.
29. Erle G, Basso M, Federspil G, Siculo N, Scandellari C. Effect of chlorpromazine on blood glucose and plasma insulin in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;11:15-8.
30. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
31. O'Byrne S, Feely J. Effects of drugs on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetics (part I). *Drugs* 1990;40:6-18. O'Byrne S, Feely J. Effects of drugs on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetics (part II). *Drugs* 1990;40:203-19.
32. Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, Minocha A, Peiris AN. Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Intern Med* 1993;118:529-39.
33. Hägg S, Joelsson L, Mjörndal T, et al. 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;59:294-9.

Bijlage: Gepubliceerde gevallen van *new-onset* DM of exacerbatie van DM in associatie met nieuwe antipsychotica (36-75)

| Anti-<br>psychoticum | Referentie              | Leeftijd/Ras/<br>Geslacht | Dosis bij begin DM<br>(mg/dag)   | Interval tot begin<br>(weken) | Gewichtsverandering     | Nevenwerking                   |
|----------------------|-------------------------|---------------------------|--|-------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| CLZ                  | Kamran, et al. 1994     | 41/AA/M                   | 900  | 8                             | NV                      | New-onset DM                   |
| CLZ                  | Koval, et al. 1994      | 34/AA/V                   | 250  | 6                             | NV                      | New-onset DM, DKA              |
| CLZ                  | Kostakoglu, et al. 1996 | 42/NV/M                   | 350  | 4 1/2                         | NV                      | New-onset DM, DKA              |
| CLZ                  | Peterson & Byrd, 1996   | 46/AA/M                   | 500  | 5                             | NV                      | New-onset DM, DKA              |
| CLZ                  | Popli, et al. 1997      | 32/AA/M                   | 425  | 8 1/2                         | 3,6kg ↑                 | New-onset DM                   |
| CLZ                  | Popli, et al. 1997      | 44/AA/M                   | 450  | 5                             | 1,4kg ↑                 | New-onset DM                   |
| CLZ                  | Popli, et al. 1997      | 51/W/M                    | 200  | 2                             | Onveranderd             | Exacerbatie                    |
| CLZ                  | Popli, et al. 1997      | 51/AA/M                   | 900  | 2                             | Onveranderd             | Exacerbatie                    |
| CLZ                  | Koren, et al. 1997      | 37/W/M                    | NR   | 11                            | NV                      | New-onset DM, LA               |
| CLZ                  | Pierides, 1997          | 50/NV/M                   | 300  | 1                             | NV                      | New-onset DM, DKA              |
| CLZ                  | Wirshing, et al. 1998   | 47/AA/M                   | 150  | 8                             | 10,9kg (11%) ↑          | New-onset DM                   |
| CLZ                  | Wirshing, et al. 1998   | 32/AA/M                   | 400  | 72                            | 25,4kg (37%) ↑          | New-onset DM, DKA              |
| CLZ                  | Wirshing, et al. 1998   | 43/AA/M                   | 100  | 24                            | 3,2kg (4%) ↑            | New-onset DM                   |
| CLZ                  | Wirshing, et al. 1998   | 41/AA/M                   | 200  | 5                             | Onveranderd             | New-onset DM                   |
| CLZ                  | Thompson, et al. 1998   | 48/W/M                    | 150  | Onduidelijk                   | NV                      | New-onset DM                   |
| CLZ                  | Ai, et al. 1998         | 30/AA/M                   | 300  | 20                            | NV                      | New-onset DM, DKA              |
| CLZ                  | Colli, et al. 1999      | 31/W/M                    | 200  | 12                            | 3kg ↑                   | New-onset DM, DKA              |
| CLZ                  | Smith, et al. 1999      | 40/AA/M                   | NV   | 2 1/2                         | NV                      | New-onset DM, DKA              |
| CLZ                  | Mohan, et al. 1999      | 30/AA/M                   | 325  | 12                            | NV                      | New-onset DM, DKA              |
| CLZ                  | Maule, et al. 1999      | 50/W/V                    | 400  | 4                             | NV                      | New-onset DM, DKA              |
| CLZ                  | Wehring, et al. 2000    | 45/W/M                    |  | 92                            |                         | New-onset DM                   |
| CLZ                  | Wehring, et al. 2000    | 54/W/M                    |  | 12                            |                         | New-onset DM                   |
| CLZ                  | Wu, et al. 2000         | 25/A/M                    |  | NV                            |                         | New-onset DM                   |
| CLZ                  | Rigalleau, et al. 2000  | 38/W/M                    | NV   | 24                            | 3kg ↓                   | New-onset DM, DKA              |
| CLZ                  | Isakov, et al. 2000     | 38/AA/M                   | 300  | 6 1/2                         | NV                      | New-onset DM                   |
| CLZ                  | Iqbal, et al. 2000      | 40/W/M                    | 450  | 40                            | 4,1kg ↑                 | New-onset DM                   |
| CLZ                  | Brugman, et al. 2000    | 44/A/M                    | 100/400 (rechallenge na 4 jaar met 400mg leidde tot irreversibele DM)    | 1/4                           | Onveranderd/<br>6,3kg ↓ | Hyperglykemie/<br>New-onset DM |
| CLZ                  | Wilson, et al. 2001     | 26/AA/V                   | 175 (clozapine toegevoegd aan risperidone)                               | 1 1/2                         | NV                      | New-onset DM<br>DKA            |
| OLZ                  | Wirshing, et al. 1998   | 38/AA/M                   | 25   | 12                            | 6,4kg ↑                 | New-onset DM                   |
| OLZ                  | Wirshing, et al. 1998   | 56/W/M                    | 25   | 12                            | Onveranderd             | New-onset DM                   |
| OLZ                  | Fertig, et al. 1998     | 32/AA/M                   | 20/5 (rechallenge met 5mg leidde opnieuw tot hyperglykemische aanvallen) | 6/1                           | NV                      | New-onset DM                   |
| OLZ                  | Goldstein, et al. 1999  | 42/W/V                    | 10   | 24                            | 32,2kg ↑                | New-onset DM, DKA              |
| OLZ                  | Goldstein, et al. 1999  | 40/W/V                    | 10   | 68                            | 4,5-6,8kg ↑             | New-onset DM, DKA              |
| OLZ                  | Goldstein, et al. 1999  | 41/W/V                    | 10   | 20                            | NV                      | New-onset DM                   |

|     |                            |         |                               |             |             |                               |
|-----|----------------------------|---------|-------------------------------|-------------|-------------|-------------------------------|
| OLZ | Goldstein, et al. 1999     | 47/W/M  | 10/20                         | 5           | 13,6kg ↑    | New-onset DM                  |
| OLZ | Goldstein, et al. 1999     | 43/W/M  | 10                            | 24          | 11,4kg ↑    | New-onset DM                  |
| OLZ | Goldstein, et al. 1999     | 39/W/M  | 10                            | 14          | 2,7kg ↓     | New-onset DM                  |
| OLZ | Goldstein, et al. 1999     | 38/W/M  | 10                            | 12          | Onveranderd | New-onset DM                  |
| OLZ | Ober, et al. 1999          | 45/AA/M | 10                            | Onduidelijk | 25% ↑       | Exacerbatie                   |
| OLZ | Gatta, et al. 1999         | 31/W/M  | 10                            | 12          | 4kg ↓       | New-onset DM, DKA             |
| OLZ | Hayek, et al. 1999         | 19/W/V  | 25                            | 12          | NV          | New-onset DM                  |
| OLZ | Hayek, et al. 1999         | 24/W/M  | 20                            | 2           | NV          | New-onset DM, DKA             |
| OLZ | Lindenmayer & Patel, 1999  | 50/AA/M | 30                            | 32          | 9,5kg ↑     | New-onset DM, DKA             |
| OLZ | Bettinger, et al. 2000     | 54/A/V  |                               |             | 10,4kg ↑    | Exacerbatie                   |
| OLZ | Rigalleau, et al. 2000     | 55/W/M  | 20                            | 20          | 7kg ↓       | New-onset DM, DKA             |
| OLZ | Rigalleau, et al. 2000     | 41/W/M  | NV                            | 12          | 4kg ↓       | New onset DM, DKA             |
| OLZ | Iqbal, et al. 2000         | 40/AA/M | 20                            | 32          | 14,1kg ↑    | New-onset DM                  |
| OLZ | Iqbal, et al. 2000         | 56/AA/M | 25                            | 20          | 2,7kg ↑     | New-onset DM, DKA             |
| OLZ | Iqbal, et al. 2000         | 33/AA/M | 10                            | 16          | 9,1kg ↑     | New-onset DM                  |
| OLZ | Iqbal, et al. 2000         | 35/AA/M | 20                            | 12          | NV          | New-onset DM, DKA             |
| OLZ | Iqbal, et al. 2000         | 30/AA/M | 20                            | 4           | NV          | New-onset DM                  |
| OLZ | Iqbal, et al. 2000         | 32/AA/M | 20                            | 24          | 3,6kg ↑     | New-onset DM                  |
| OLZ | Iqbal, et al. 2000         | 28/AA/M | 30                            | 24          | 19,5kg ↑    | New-onset DM                  |
| OLZ | Iqbal, et al. 2000         | 20/AA/M | 20                            | 16          | 6,8kg ↑     | New-onset DM                  |
| OLZ | Bonanno, et al. 2001       | 31/AA/M | 10                            | 6           | 12kg ↑      | New-onset DM                  |
| OLZ | Bonanno, et al. 2001       | 44/W/M  | 15                            | 16          | NV          | New-onset DM                  |
| OLZ | Muench & Carey, 2001       | 38/W/M  | 20                            | 48          | 13,6kg ↑    | New-onset DM, DKA             |
| OLZ | Roefaro & Mukherjee, 2001  | 51/W/M  | 25                            | > 24        | 0,5kg ↓     | New-onset DM, HHNS            |
| OLZ | Selva & Scott, 2001        | 16/W/V  | 10 tot 15mg/dag               | 24          | 11,2kg ↑    | New-onset DM, DKA             |
| OLZ | Wilson, et al. 2001        | 49/AA/M | 30                            | 40          | NV          | New-onset DM, DKA             |
| OLZ | Wilson, et al. 2001        | 31/AA/V | 15                            | 8           | NV          | New-onset DM, DKA             |
| OLZ | Wilson, et al. 2001        | 33/AA/M | 10 (toegevoegd aan 550mg/dag) | 4           | NV          | New-onset DM, DKA (clozapine) |
| OLZ | Melkersson & Hulting, 2002 | 49/NV/M | 20                            | 96          | 15kg ↑      | New-onset DM                  |
| OLZ | Meatherall & Younes, 2002  | 31/NV/M | 10                            | 1           | NV          | New-onset DM, HHNS            |
| OLZ | Ramankutty, 2002           | 51/W/V  | 30                            | 3           | Onveranderd | Exacerbatie                   |
| OLZ | Straker, et al. 2002       | 44/AA/V | 25                            | 4           | 1,6kg ↑     | New-onset DM, DKA             |
| QUE | Sobel, et al. 1999         | 42/W/M  | 200                           | 4           | NV          | New-onset DM                  |
| QUE | Procyshyn, et al. 2000     | 30/AA/M | 300                           | 16,5        | 5kg ↑       | New-onset DM                  |
| QUE | Wilson, et al. 2001        | 64/W/M  | 400                           | 8           | NV          | Onduidelijk, DKA              |
| RIS | Mohan, et al. 1999         | 30/AA/M | NV                            | NV          | NV          | New-onset DM                  |
| RIS | Croarkin, et al. 2000      | 42/W/M  | 4                             | onduidelijk | NV          | New-onset DM, DKA             |
| RIS | Ananth, et al. 2002        | 45/W/M  |                               | NV          |             | New-onset DM                  |

34. Mir S, Taylor D. Atypical antipsychotics and hyperglycaemia. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:63-74.
35. Lindenmayer J-P, Nathan A-M, Smith RC. Hyperglykemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62[Suppl. 23]:30-8.
36. Kamran A, Doraiswamy PM, Jane JL, Hammett EB, Dunn L. Severe hyperglykemia associated with high doses of clozapine (letter). *Am J Psychiatry* 1994;151:1395.
37. Koval MS, Ramesh LJ, Christie S. Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment (letter). *Am J Psychiatry* 1994;151:1520-1.
38. Kostakoglu AE, Yazici KM, Erbas T, Guvener N. Ketoacidosis as a side-effect of clozapine: a case report. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:217-8.
39. Peterson GA, Byrd SL. Diabetic ketoacidosis from clozapine and lithium cotreatment (letter). *Am J Psychiatry* 1996;153:737-8.
40. Popli AP, Konicki PE, Jurjus GJ, Fuller MA, Jaskiw GE. Clozapine and associated diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 1997;58:108-111.
41. Koren W, Kreis Y, Duchowiczny K, et al. Lactic acidosis and fatal myocardial infarction due to clozapine. *Ann Pharmacother* 1997;31:168-70.
42. Pierides M. Clozapine monotherapy and ketoacidosis [letter]. *Br J Psychiatry* 1997;171:90-1.
43. Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, Marder SR, Wirshing WC. Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiatry* 1998;44(8):778-83.
44. Thompson J, Chengappa KN, Good CB, Baker RW, Kiewe RP, Bezner J, Schooler NR. Hepatitis, hyperglykemia, pleural effusion, eosinophilia, hematuria and proteinuria occurring early in clozapine treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:95-98 [letter].
45. Ai D, Roper TA, Riley JA. Diabetic ketoacidosis and clozapine. *Postgrad Med J* 1998;74(874):493-94.
46. Colli A, Cocciolo M, Francobandiera G, et al. Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment. *Diabetes Care* 1999;22:176-7 [letter].
47. Smith H, Kenney-Herbert J, Knowles L. Clozapine-induced diabetic ketoacidosis. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33:120-1 [letter].
48. Mohan D, Gordon H, Hindley N, Barker A. Schizophrenia and diabetes mellitus. *Br J Psychiatry* 1999;174:180-1 [letter].
49. Maule S, Giannella R, Lanzio M, Villari V. Diabetic ketoacidosis with clozapine treatment. *Diabetes Nutr Metab* 1999;12:187-88 [letter].
50. Wehring H, Alexander B, Perry PJ. Diabetes mellitus associated with clozapine therapy. *Pharmacotherapy* 2000;20:844-7.
51. Wu G, Dias P, Chun W, Li G, Kumar S, Singh S. Hyperglykemia, hyperlipemia, and periodic paralysis: a case report of new side effects of clozapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000;24:1395-400.
52. Rigalleau V, Gatta B, Bonnaud S, Masson M, Bourgeois ML, Vergnot V, Gin H. Diabetes as a result of atypical anti-psychotic drugs - a report of three cases. *Diabet Med* 2000;17:484-6.
53. Isakov I, Klesmer J, Masand PS. Insulin-resistant hyperglykemia induced by clozapine [letter]. *Psychosomatics* 2000;41(4):373-4.
54. Iqbal N, Oldan RL, Baird G, et al. Diabetes mellitus induced by atypical antipsychotics. Poster presented at the 52nd American Psychiatric Association Institute on Psychiatric Services, October 25-29, 2000 in Philadelphia, PA.
55. Brugman NJ, Cohen D, de Vries RH. Diabetes mellitus after treatment with clozapine. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000 Feb 26;144(9):437-9.
56. Wilson DR, D'Souza L, Sarkar N. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. Presented at the 7th World Congress of Biological Psychiatry, July 1-6, 2001, Berlin, Germany.
57. Fertig MK, Brooks VG, Shelton PS, English CW. Hyperglycaemia associated with olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1998;59:687-8 [letter].
58. Goldstein LE, Sporn J, Brown S, et al. New onset diabetes mellitus and diabetic keto-acidosis associated with olanzapine treatment. *Psychosomatics* 1999;40:438-43.
59. Ober SK, Hudak R, Rusterholtz A. Hyperglykemia and olanzapine. *Am J Psychiatry* 1999;156:970 [letter].
60. Gatta B, Rigalleau V, Gin H. Diabetic ketoacidosis with olanzapine treatment [letter]. *Diabetes Care* 1999;22:1002-3.
61. Hayek von D, Huttiv, Reiss J, et al. Hyperglykemia and ketoacidosis associated with olanzapine. *Nervenarzt* 1999;70:836-7.
62. Lindenmayer J-P, Patel R. Olanzapine-induced ketoacidosis with diabetes mellitus [letter]. *Am J Psychiatry* 1999;156:1471.
63. Bettinger TL, Mendelson SC, Dorson PG, Crismon ML. Olanzapine-induced glucose dysregulation. *Ann Pharmacother* 2000;34:865-7.
64. Bonanno DG, Davydov L, Botts SR. Olanzapine-induced diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2001;35:563-5.
65. Muench J, Carey M. Diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic medications: new case report and review of the literature. *J Am Board Fam Pract* 2001;14:278-82.
66. Roefarao J, Mukherjee SM. Olanzapine-induced hyperglykemic nonketonic coma. *Ann Pharmacother* 2001;35:300-2.
67. Selva KA, Scott SM. Diabetic ketoacidosis associated with olanzapine in an adolescent patient. *J Pediatr* 2001;138(6):936-8.
68. Melkersson K, Hulting A-L. Recovery from new-onset diabetes in a schizophrenic man after withdrawal of olanzapine. *Psychosomatics* 2002;43(1):67-70.
69. Meatherall R, Younes J. Fatality from olanzapine induced hyperglykemia. *J Forensic Sci* 2002;47(4):893-6.
70. Ramankutty G. Olanzapine-induced destabilization of diabetes in the absence of weight gain. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:235-7.
71. Straker D, Mendelowitz A, Karlin L. Near fatal ketoacidosis with olanzapine treatment [letter]. *Psychosomatics* 2002;43(4):339-40.
72. Sobel M, Jagers ED, Franz MA. New-onset diabetes mellitus associated with the initiation of quetiapine treatment [letter]. *J Clin Psychiatry* 1999;60:556-7.
73. Procyshyn RM, Pande S, Tse G. New-onset diabetes mellitus associated with quetiapine. *Can J Psychiatry* 2000;45:668-9.
74. Croarkin PE, Jacobs KM, Bain BK. Diabetic ketoacidosis associated with risperidone treatment? [letter]. *Psychosomatics* 2000;41:369-70.
75. Ananth J, Levander E, Harry J, Johnson K. Diabetic ketoacidosis, NMS, and Myocardial infarction in a patient treated with risperidone and lithium carbonate, submitted.
76. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:561-6.
77. Farwell WR, Stump TE, Wang J, et al. Do olanzapine and risperidone cause weight gain and diabetes? Poster presented at the 23rd Congress of the Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologicum (CINP), Montreal, Canada, June 23-27, 2002.
78. Shermock KM, Fuller MA, Sedic M, Grogg A. Relationship between antipsychotics and the development of diabetes in a VA population. Poster presented at the 23rd Congress of the Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologicum (CINP), Montreal, Canada, June 23-27, 2002.
79. Gianfrancesco F, Grogg A, Mahmood RA, Wang R-h, Nasrallah HA. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type-2-diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry* 2002;63:920-30.
80. Wang PS, Glynn RJ, Ganz DA, Schneeweiss S, Levin R, Avorn J. Clozapine use and risk of diabetes mellitus. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:236-43.
81. Lambert BL, Chou C, Chang K, Iwamoto T, Tafesse E. Assessing the risk of antipsychotic-induced type II diabetes among schizophrenics: a matched case-control study. Poster presented at the ECNP, 2002, Barcelona.
82. Buchanan R, Koro CE, Weiss S, Magder L, L'Italien GJ, Fedder DO. Assessment of the independent effect of olanzapine and risperidone on the risk of diabetes in patients with schizophrenia. Poster presented at the 11th Winter Workshop on Schizophrenia at the Davos Conference, Switzerland, 2002.
83. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002;325:243.
84. Lund BC, Perry PJ, Brooks JM, Arndt S. Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension. A claims-based approach. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1172-6.
85. Caro J, Ward A, Levinton C, Robinson K. The risk of diabetes during olanzapine use compared with risperidone use: a retrospective database analysis. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1135-9.
86. Casey DE. Prevalence of diabetes during extended clozapine and olanzapine treatment. *ACNP* 2000.
87. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000;157(6):975-81.
88. Chue P, Welch R. Investigation of the metabolic effects of antipsychotics in patients with schizophrenia. Poster presented at the Annual Meeting of the Canadian Psychiatric Association, Montreal, Quebec, October 2001.
89. Howes O, Bhatnagar A, Gaughran F, Murray R, Pilowsky LS. Does clozapine cause diabetes? A prospective longitudinal study. *Schizophrenia Research* 2002;53(3):167.
90. Howes OD, Pilowsky L. Does clozapine treatment cause diabetes mellitus? A prospective longitudinal study. Poster presented at the 11th Winter Workshop on Schizophrenia at the Davos Conference, Switzerland, 2002.

91. Berry SA, Mahmoud RA. Normalization of olanzapine-associated abnormalities of insulin resistance and insulin release after switch to risperidone: the risperidone rescue study. Poster presented at the 40th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, December 9-13, 2001, Waikoloa, Hawaii.
92. Lindenmayer JP, Czobor P, al, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy J, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in schizophrenia patients treated with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003;160(3):290-6.
93. Koller E, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G. Clozapine-associated diabetes. *Am J Med* 2001;111:716-23.
94. Koller EA, Murali Doraiswamy P. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2002;22(7):841-52.
95. Hägg S, Joelsson L, Mjörndal T, Spigset 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;59:294-9.
96. Melkersson KI, Hulting A-L, Brismar KE. Different influences of classical antipsychotics and clozapine on glucose-insulin homeostasis in patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 1999;60:783-91.
97. Melkersson KI, Hulting AL. Insulin and leptin levels in patients with schizophrenia or related psychoses - a comparison between different antipsychotic agents. *Psychopharmacology* 2001;154:205-12.
98. Selke GJ, Newcomer JW, Fucetola R, et al. Atypical antipsychotic-induced differences in glucose regulation in schizophrenia independent of differences in adiposity. *Society for Neuroscience Abstracts* 2000;26:275.
99. Haupt DW, Newcomer JW. Risperidone-associated diabetic ketoacidosis. *Psychosomatics* 2001;42:279-80.
100. Madhusoodanan S, Brenner R, Araujo L, Abaza A. Efficacy of risperidone treatment for psychoses associated with schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, or senile dementia in 11 geriatric patients: a case series. *J Clin Psychiatry* 1995;56:514-8.
101. Melamed Y, Mazeh D, Elizur A. Risperidone treatment for a patient suffering from schizophrenia and IDDM [letter]. *Can J Psychiatry* 1998;43:956.
102. Bazire S (2001). *Psychotropic drug directory 2001/02: the professionals' pocket handbook & aide memoire*. Bath Press, Bath.
103. Gaulin BD, Marowitz JS, Caley CF, Nesbitt LA, Dufresne RL. Clozapine-associated elevation in serum triglycerides. *Am J Psychiatry* 1999;156:1270-2.
104. Ghaeli P, Dufresne RL. Elevated serum triglycerides with clozapine resolved with risperidone in four patients. *Pharmacotherapy* 1999;19(9):1099-101.
105. Ghaeli P, Dufresne RL. Increased serum triglycerides in clozapine treated patients. *Am J Health-Syst Pharm* 1996;53:2079-81.
106. Dursun SM, Szemis A, Andrews H, Reveley MA. The effects of clozapine on levels of total cholesterol and related lipids in serum of patients with schizophrenia: a prospective study. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24(5):453-5.
107. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss S, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki D, Buchanan RW. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidaemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1021-6.
108. Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 2000;61(10):742-9.
109. Osser DN, Najarian DM, Dufresne RL. Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels. *J Clin Psychiatry* 1999;60:767-70.
110. Sheitman BB, Bird PM, Binz W, Akinli L, Sanchez C. Olanzapine-induced elevation of plasma triglyceride levels. *Am J Psychiatry* 1999;156(9):1471-2.
111. Bouchard RH, Villeneuve J, Almérás N, Demers MF, Simoneau I, et al. Comparison of the metabolic risk profile of risperidone- vs olanzapine-treated patients. Poster presented at the Congress of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP), 2000, Brussels.
112. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, glucose and weight changes at 1 year between olanzapine and risperidone treated inpatients. Poster presented at the 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), San Juan, Puerto Rico, p. 184, December 10-14, 2000.
113. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry* 2002;63(5):425-33.
114. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(10):856-65.
115. Meyer JM. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:369-74.
116. Kamath V, Jones CN, Yip JC, Varasteh BB, Cincotta AH, Reaven GM, Chen YD. Effects of a quick-release form of bromocriptine (Ergoset) on fasting and postprandial plasma glucose, insulin, lipid, and lipoprotein concentrations in obese nondiabetic hyperinsulinemic women. *Diabetes Care* 1997;20:1697-701.
117. Dwyer DS. Inhibition of glucose transport by antipsychotic drugs. Presentation at a symposium 'Glucose control and diabetes mellitus during antipsychotic treatment', held during the APA 2001 annual meeting, New Orleans, May 5, 2001.
118. McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH. Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. *Can J Psychiatry* 2001;46:273-81.
119. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
120. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, et al. Novel antipsychotics comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999;60(6):358-63.
121. Yazici KM, Erbas T, Yazici AH. The effect of clozapine on glucose metabolism. *Exp Clin Endocrin Diabetes* 1998;106:475-7.
122. Henderson DC. Atypical antipsychotic agents: Diabetes and Bergman's minimal model analysis. Presentation at a symposium 'Glucose control and diabetes mellitus during antipsychotic treatment', held during the APA 2001 annual meeting, New Orleans, May 5, 2001.
123. Melkersson K, Khan A, Hilding A, Hulting A-L. Different effects of antipsychotic drugs on insulin release in vitro. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:327-32.
124. Preud'homme X, Lecompte D, De Naeyer A, Mallet L, Mertens C, Vandendriessche F, Bervoets C. Gewichtstoename bij schizofrene patiënten behandeld met klassieke en nieuwe antipsychotica. *Neuron* 2001;6(1) [supplement].
125. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. *Ann Clin Psychiatry* 2002;14(1):59-64.
126. Gietzen DW, Duke CM, Hammer VA. Amino acid imbalance, a nutritional model: serotonin<sub>3</sub> mediation of aversive responses. *Physiology & Behavior* 1991;49:981-5.
127. Lawler IR, Foley WJ, Pass GJ, Eschler BM. *J Comp Physiol* 1998;168(8):611-8.
128. Ohe von der MR, Hanson RB, Camilleri M. Serotonergic mediation of postprandial colonic tonic and phasic responses in humans. *Gut* 1994;35:536-41. Lawler IR, Foley WJ, Pass GJ, Eschler BM. *J Comp Physiol* 1998;168(8):611-8.