



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**V PRAZE**  
**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

---



Psychiatrické centrum Praha

**Miroslav Pastucha**

**Schizofrenie, diabetes a antipsychotika**  
**2.generace**  
*Schizophrenia, diabetes and second generation*  
*antipsychotics*

*Diplomová práce*

Praha, leden 2007

Autor práce: Miroslav Pastucha

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **Prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc.**

Pracoviště vedoucího práce: **Psychiatrické centrum Praha**

Datum a rok obhajoby: 1. února 2007

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně a použil jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 3.ledna 2007

Miroslav Pastucha

## **Poděkování**

Na tomto místě by jsem rád poděkoval prof. Cyrilu Höschlovi, za jeho rady, uvedení do problematiky a pomoc při řešení problémů, které se během práce vyskytly. Dále patří můj dík MUDr. Miloslavu Kopečkovi, který mi organizačně pomáhal při sběru dat a jejich statistickém zpracování.

## Obsah

<b>1 Úvod</b> .....	<b>7</b>
<b>2 Přehled poznatků</b> .....	<b>8</b>
2.1 Schizofrenie.....	8
2.1.1 Metabolický syndrom.....	9
2.2 Antipsychotika .....	11
2.2.1 Antipsychotika 1. generace.....	12
2.2.2 Antipsychotika 2. generace.....	12
2.2.3 Antipsychotika, nežádoucí účinky.....	13
2.3 Diabetes mellitus a hyperglykémie .....	15
2.3.1 Hyperglykémie.....	15
2.3.2 Diabetes mellitus.....	16
2.4 Schizofrenie, diabetes a AP2G.....	18
2.4.1 Mechanizmy diabetogenního působení antipsychotik ...	22
<b>3 Cíl, pracovní hypotéza</b> .....	<b>24</b>
<b>4 Metodika</b> .....	<b>25</b>
4.1 Soubor.....	25
4.1.1 Charakteristiky souboru .....	26
4.2 Metodika hodnocení sledovaných údajů.....	27
4.2.1 Metodika hodnocení biochemických parametrů.....	27
4.2.2 Metodika hodnocení nadváhy.....	27
4.3 Statistika.....	28
<b>5 Výsledky</b> .....	<b>29</b>
5.1 Výskyt hyperglykémie.....	29
5.2 Hyperglykemizující účinek antipsychotik .....	30
5.3 Další sledované veličiny .....	31
5.3.1 Hladina cholesterolu .....	31
5.3.2 BMI .....	33
5.4 Skupina „hyperglykémie“ .....	35
<b>6 Diskuse</b> .....	<b>36</b>
6.1 Výskyt hyperglykémie.....	36

6.2 Hyperglykemizující účinek antipsychotik .....	38
6.3 Další faktory s možnou spojitostí se vznikem diabetu 2.typu.....	39
6.4 Klinická preventivní doporučení .....	41
<b>7 Závěr.....</b>	<b>43</b>
<b>8 Souhrn – summary .....</b>	<b>43</b>
<b>9 Seznam použité literatury .....</b>	<b>45</b>

# 1 Úvod

Výběr tématu pro diplomovou práci je na 3.lékařské fakultě UK usnadněn tím, že jednotlivé kliniky, ústavy a katedry už nabízejí studentům témata více méně zavedených výzkumných programů. Mimo to samozřejmě stále existuje možnost, aby si student sám vymyslel problém, kterému se bude věnovat. Já jsem byl odhodlán vybrat si téma, které bude z oblasti psychiatrie, protože tento obor mi přijde zajímavý a vážně uvažuji, že moje zaměření po škole by se mohlo odvíjet právě tímto směrem. Výuka psychiatrie, kterou jsem absolvoval v Psychiatrickém centru Praha, ve mně zanechala velice pozitivní dojem z tohoto zařízení, jak co se týče kliniky tak i výzkumné práce, a hlavně z přístupu lékařů k pacientům i k vědě. Byl jsem proto rád, že jsem měl možnost pracovat na své diplomové práci na půdě této instituce.

Souvislost dvou závažných nemocí, schizofrenie a diabetu mellitu, byla pro mne, až do doby, než jsem se začal věnovat této diplomové práci, prakticky neznámá. Během stáží na psychiatrické klinice jsem ale s překvapením pozoroval, že mnoho pacientů se schizofrenií je obézních a oni sami přiznávali, že při terapii některými léky pociťují zvýšenou chuť k jídlu. Předpokládal jsem tedy, že patogeneze tohoto problému se bude asi ubírat tímto směrem, což se zčásti i prokázalo.

Uvítal jsem, že zadání diplomové práce zahrnovalo i přehled dosavadních poznatků. Problém diabetu u schizofrenního onemocnění je relativně nový, a při prostudování mně dostupných učebnic psychiatrie jsem se o něm nic nedozvěděl. Základní informace mi poskytl vedoucí mojí práce, prof. Höschl, který měl v minulém roce na toto téma přednášku v Káhiře. Další jsem získal převážně z přehledů, které byly publikovány v zahraničních časopisech. Pokusil jsem se proto sám sestavit přehled poznatků o této problematice, který tvoří samostatnou kapitolu této práce.

Pro retrospektivní studii jsem se rozhodl na doporučení prof Höschla, a to zejména z důvodu krátkého časového úseku, který jsem měl pro práci k dispozici. Od zadání tématu do předpokládané obhajoby to byl zhruba 1 rok. Bylo nutné vybrat hledaný údaj, který může být indikátorem diabetu. Jako nejvhodnější jsme vybrali hodnotu glykémie, která byla dobře dostupná ve většině chorobopisů. Další možné indikátory, jako diagnóza diabetu nebo užívání antidiabetik, se ukázaly jako nevhodné,

protože záznamy neuváděly dobu jejich stanovení (dg. diabetu je prakticky vždy stanovena v jiném zařízení a oboru) nebo délku terapie, a tyto údaje se nedaly dát do souvislostí s antipsychotickou medikací ani s psychiatrickým onemocněním. Cílem této práce bylo zhodnocení výskytu hyperglykémie a jiných metabolických komplikací u pacientů, kteří se léčili pro onemocnění ze schizofrenního okruhu na Klinice PCP. Jelikož se předpokládá, že diabetes je indukován terapií antipsychotiky 2. generace, rozdělil jsem pacienty do skupin podle užívaného antipsychotika, aby se dal porovnat efekt jednotlivých preparátů.

Očekával jsem, že výsledky této práce přispějí k poznání problému, který se vynořil do popředí s nástupem nových léků do léčby schizofrenie. Nenašel jsem práce, které by tuto problematiku zkoumaly u pacientů v České republice. Doufal jsem, že moje výsledky pomohou ozřejmit některé metabolické důsledky léčby antipsychotiky druhé generace u našich nemocných a přispějí k diskusi o tom, které preparáty představují v tomto ohledu větší resp. menší riziko. Smyslem retrospektivní studie je také generovat možné hypotézy, které musí být následně testované v podmínkách dvojitě slepých kontrolovaných pokusů.

## **2 Přehled poznatků**

### **2.1 Schizofrenie.**

Schizofrenie je závažné psychotické onemocnění. Narušuje schopnosti nemocného srozumitelně jednat a chovat se v souladu s okolnostmi. Epidemiologické výzkumy svědčí pro poměrně rovnoměrný výskyt schizofrenie ve všech částech světa – přibližně 0.5-1 ze 100 lidí onemocní touto nemocí.

Mezi typické příznaky patří antagonistické sluchové halucinace, intrapsychické halucinace a bludy, převážně paranoidní. Apatie, ochuzení řeči a oploštění nebo nepřiléhavost afektivity jsou označovány jako příznaky negativní. Porucha psychomotoriky se může projevit katatonii – ať již stereotypiemi nebo setrváváním v nastavených polohách (flexibilitas cerea) - negativismem nebo mutismem.

Průběh schizofrenie je typicky v atakách, může ale být i kontinuální. Přibližně 30% pacientů dosáhne po první atace kompletní remisi, někdy s mírným reziduem.



Většina nemocných trpí psychózou chronicky, s obdobími relativního zdraví, a s lehkým až středně závažným reziduem. Těžké chronické formy a schizofrenie refrakterní na léčbu se vyskytují asi v 10-20%. Studie WHO ukazují, že vyústění onemocnění a narušení sociálních schopností je (paradoxně) mírnější v rozvojových zemích.

Projevy schizofrenního onemocnění mohou být různorodé, s převahou různé psychopatologie, případně její intenzity. Podle 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí, MKN-10, se schizofrenie rozděluje na několik forem: paranoidní (kód F20.0), hebefrenní (F20.1), katatonní (F20.2), simplexní (F20.6), nediferencovaná (F20.3), a reziduální (F20.5). V případě stejně vyjádřených schizofrenních a afektivních psychotických příznaků se může diagnostikovat schizoafektivní porucha (F25.x). Příznaky trvající kratší dobu než 1 měsíc, se klasifikují jako akutní polymorfni psychotická porucha (F23). Do spektra schizofrenního onemocnění je často řazena i schizotypní porucha (F21). Příznaky jsou tu méně vyjádřeny, porucha se častěji vyskytuje v rodinách pacientů se schizofrenií, nebo samotnému onemocnění předchází. (1)

U pacientů se schizofrenií je očekávaná délka života o 20% kratší než v celé populaci, přičemž standardizovaná mortalita je 1,5 – 2,6 krát vyšší. Významně k tomu přispívá vyšší výskyt sebevražd (28% úmrtí) a úrazů (12%), nejčastější příčinou smrti jsou ale nemoci srdce a cév, jako důsledek metabolického syndromu (obezita, dyslipidémie, inzulinorezistence a hypertenze).(2)

### **2.1.1 Metabolický syndrom.**

Metabolický syndrom, je multisystémová porucha, která popisuje současný výskyt metabolických a kardiovaskulárních abnormalit, zahrnující obezitu, hypertenzi, dyslipidémii, hyperurikémii a poruchy glukózové rovnováhy – inzulinová rezistence, glukózová intolerance nebo diabetes mellitus. Kritéria pro diagnózu jsou určena např. The National Cholesterol Education Program ATP III, a to splněním podmínek pro alespoň 3 rizikové faktory (tab.1) (3).

V posledních letech se několik studií zaměřilo na výskyt metabolického syndromu u schizofrenie. *Kato et al.*(4) odhadli v průřezové studii 63 pacientů se schizofrenií prevalenci metabolického syndromu na 60%, přičemž pro celou dospělou

americkou populaci je tato prevalence 24%. *Littrell et al.* (5) vyšetřili 98 nehospitalizovaných pacientů v USA a 27 hospitalizovaných pacientů na Taiwanu, kteří měli diagnózu schizofrenie nebo schizoafektivní porucha. Ve skupině Američanů pozorovali metabolický syndrom u 51%, zatímco ve skupině taiwanské jen u 22% pacientů. Autoři nezahrnuli do porovnání skupinu zdravých kontrol na Taiwanu, přesto tento výsledek poukázal na metabolická rizika amerických nemocných se schizofrenií

**Tab. 1**  
**Diagnostická**  
**kritéria pro**  
**metabolický**  
**syndrom**  
Převzato z (3)

<i>Rizikový faktor</i>	<i>Definovaná hranice</i>
abdominální obezita	Obvod pasu: muži > 102 cm    ženy > 88 cm
hladina triglyceridů	≥ 1,69 mmol/l
hladina HDL	muži < 1,04 mmol/l    ženy < 1,29 mmol/l
krevní tlak	≥ 130/85 mm Hg
glykémie nalačno	≥ 6,1 mmol/l

Dále se studie zaměřila na výskyt inzulínové rezistence za použití metody HOMA-IR (homeostasis model assesment) založené na hladinách inzulínu a glykémie nalačno ( $\text{Ins} \times \text{Gly}/22.5$ ). Výsledkem bylo 70% amerických a 44% Taiwanských pacientů s klinicky významnou inzulínovou rezistencí. Tato data podporují Reavenův předpoklad, že *zvyšující se inzulínorezistence je prediktorem vzniku metabolického syndromu*. Podobnou studii uskutečnili *Heiskanen et al.* (6) ve Finsku. U 35 pacientů se schizofrenií stanovili 37% prevalenci metabolického syndromu, zatímco prevalence v celé finské populaci se odhaduje na 8 až 17 procent. *Littrell et al.*(5) a *Heiskanen et al.* (6) sledovali také vliv antipsychotické medikace a nepozorovali signifikantní rozdíly napříč spektrem klasických i atypických antipsychotik. Tyto studie naznačují možnost, že výrazná proporce rizika metabolického syndromu je vlastní psychiatrickému chorobnému procesu jako takovému, zatímco antipsychotická medikace může být nepřímým faktorem přispívajícím do celkového rizika.(7)

Možných příčin vyššího výskytu metabolického syndromu u schizofrenie je několik. Jednou skupinou vysvětlení je životní styl těchto pacientů – nižší aktivita, sedavý způsob života, špatné dietní návyky, obezita, snížená compliance při léčbě somatických onemocnění, kouření, abúzus alkoholu a návykových látek. Na druhou stranu se mluví o součásti chorobného psychotického procesu cestou zvýšeného stresu,

zánětlivých změn, neurohumorální nerovnováhy a v neposlední řadě o dopadu samotné antipsychotické terapie.(8)

Několik studií poukázalo na poruchy v ose hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA) a relativní hyperkortizolémii u pacientů se schizofrenií. *Ryan et al.* (9), našli u pacientů s první epizodou schizofrenie, bez předchozí antipsychotické medikace, signifikantně zvýšenou hladinu kortizolu spolu s vyšším výskytem zvýšené glykémie nalačno, a zvýšené inzulínové rezistence. Nález zvýšené kortizolémie však u schizofrenie zdaleka není konsistentní a řada studií s dexametozonovým supresním testem vyšla u schizofrenního onemocnění negativně. (10)

Pacienti se schizofrenií častěji trpí obezitou než zdravá populace. Ve studii *Allisonové et al.* (11) mělo 42% nemocných BMI vyšší než 27, zatímco v kontrolní skupině to bylo 27% lidí; největší podíl na obezitě pacientů měly mladé ženy. *Thakore et al.* (12) nenašli signifikantní rozdíl v množství celkového a podkožního tuku mezi nemocnými a kontrolami, naproti tomu, množství intraabdominálního tuku bylo u 15 „drug-naivních“ nemocných se schizofrenií 3,4 krát větší než u kontrolních subjektů. (7) Právě viscerální tuk je zodpovědný za zvýšené riziko metabolických komplikací a je silně svázán se sníženou senzitivitou pro inzulín. Inzulínová rezistence je spojena s porušenou kontrolou glykémie, s aterogenní dyslipidemií, arteriální hypertenzí, hyperkoagulací, a zvýšením zánětlivých markerů. To všechno vede ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních nemocí a zkrácení očekávané délky života.(13)

## **2.2 Antipsychotika (14)**

Antipsychotika jsou psychofarmaka s příznivým účinkem na psychickou integraci (myšlení). Nejsou kauzálními léky, ale po dobu jejich podávání jsou psychotické příznaky dostatečně potlačeny u většiny nemocných. Proto je nutná jejich dlouhodobá aplikace. Mezi indikace antipsychotik patří potlačení neklidu, agitovanosti, agresivity, nepodrobivosti u schizofrenních, afektivních a schizoafektivních psychóz, dále u organických, afektivních a také motorických poruch. Mimo psychiatrických indikací se užívají také při úporném zvracení nebo pruritu, vertigu, nezvládnutelné insomnii a při neuroleptanalgézi. Novější přípravky, tzv. 2.generace, upravují i negativní symptomatologii schizofrenie – afektivní oploštění, abulii, anhedonii a alogii.

Antipsychotika se dělí na 2 velké skupiny – starší, klasická (1.generace) a novější, atypická (2. generace).

### **2.2.1 Antipsychotika 1. generace (AP1G; klasická antipsychotika)**

Antipsychotika 1.generace byla uvedena na trh v 50.letech 20.století. Znamenala tehdy vlastně první dobře účinnou farmakologickou pomůcku při léčbě těžkých psychóz. Cenila se pro svoji schopnost zklidnit agitované, agresivní pacienty. Podstatou jejich působení je blokáda dopaminových presynaptických a postsynaptických D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptorů, která po asi 12 týdnech vede k depolarizační blokádě dopaminového systému. Tato skupina se dále dělí na sedativní a incizivní antipsychotika.

Sedativní antipsychotika mají relativně o něco nižší afinitu k dopaminovým receptorům, výrazně ale inhibují také serotoninové S<sub>2</sub>-receptory, histaminové H<sub>1</sub> receptory, α<sub>1</sub> adrenergní a muskarinové receptory. To určuje jejich výrazný sedativní účinek i spektrum nežádoucích účinků. Do této skupiny patří např. chlorpromazin, thioridazin, chlorprothixen.

Incizivní antipsychotika mají, díky vyšší afinitě k D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptorům, silný účinek na pozitivní psychotické symptomy. Sedace je méně vyjádřena, vedlejší projevy (extrapyramidové účinky, hyperprolaktinémie) způsobuje hlavně antidopaminergní působení v mozku. Patří sem haloperidol, perfenazin, flufenazin, flupentixol, pimozid a další.

### **2.2.2 Antipsychotika 2. generace (AP2G; atypická antipsychotika)**

Byla zavedena do praxe v 90.letech 20.století. Jejich lepší snášenlivost a terapeutická účinnost vedla spolu s marketingem k jejich značnému klinickému rozšíření navzdory vyšší ceně. Jejich afinita k D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptorům je v mozku prostorově selektivní (nejvyšší mesolimbicky), obsazenost receptorů je nižší (40-70%) a disociace je vyšší.(2) V terapeutických dávkách vyvolávají méně často extrapyramidové příznaky a až na některé výjimky nepůsobí prokonvulzivně, nezvyšují tolik prolaktinémii a mají mírnější dopad na pohlavní život pacientů. Tyto léky navíc upravují i negativní a afektivní příznaky schizofrenie. Nemocní při léčbě antipsychotiky lépe spolupracují,

jejich kvalita života a sociální funkce jsou na vyšší úrovni. Atypická antipsychotika rozdělujeme do 4 skupin podle mechanismu jejich účinku:

1. Selektivní antagonisté  $D_2/D_3$  receptorů. Působí bifázicky na dopaminových receptorech. Nejdříve antagonizují presynaptické receptory, se zvyšující se dávkou i receptory postsynaptické. Představiteli jsou sulpirid a amisulprid.

2. SDA – serotoninoví/dopaminoví popř.  $\alpha_1$ -adrenergní antagonisté.  $S_2$  serotoninový antagonismus zvyšuje množství dopaminu ve frontální kůře a tím příznivě ovlivňuje negativní, kognitivní a depresivní příznaky. Inhibice dopaminového přenosu převládá extrastriálně, extrapyramidové projevy jsou proto mírnější. Řadíme sem risperidon, ziprasidon a iloperidon.

3. MARTA – multireceptoroví antagonisté. Působí na dopaminové  $D_2/D_3/D_4$  receptory,  $S_2$  serotoninové,  $\alpha_1$ -adrenergní,  $H_1$  histaminové a muskarinové receptory. Inhibují účinek glutamátových NMDA antagonistů. Jejich indikací je schizofrenie s příznaky pozitivními, negativními, kognitivními, depresivními. Jsou úspěšná u farmakorezistentních forem a působí též profylakticky. Patří sem klozapin, olanzapin, quetiapin a zotepin.

4. Nejnovější skupinu představuje dualista dopaminových  $D_2$  a agonista serotoninových  $S_{1A}$  receptorů – aripiprazol. Kromě toho, že agonizuje presynaptické a antagonizuje postsynaptické  $D_2/D_3$  receptory, má také agonizující účinek na  $S_{1A}$  nervová zakončení. Dosavadní výsledky ukazují jeho dobrou účinnost na pozitivní i negativní symptomy schizofrenie, to vše s nízkým rizikem nežádoucích reakcí.

### **2.2.3 Antipsychotika, nežádoucí účinky**

Důležitost problematiky nežádoucích účinků antipsychotické medikace podtrhuje fakt, že lidé nejčastěji onemocní schizofrenií v mladém věku a až polovina pacientů vyžaduje podávání léku po zbytek života.

#### ***APIG a vedlejší účinky***

Nežádoucí účinky APIG jsou zčásti způsobeny antagonizmem na  $D_2$  receptorech, který vede k hypodopaminergnímu stavu.  $D_2$  receptory se nacházejí v mozku ve 4 oblastech: Oblast *mesolimbická*, kde dopaminová inhibice způsobuje žádanou antipsychotickou akci; dále oblast *nigrostriální*, která je součástí extrapyramidového systému bazálních ganglií a kde  $D_2$  inhibice vede k

extrapyramidovému syndromu (EPS). Pod EPS zahrnujeme časnou a pozdní dyskinezi, akatizii a dystonii. Jedná se o mimovolné nenormální pohyby např. hlavy, jazyka nebo končetin. Tyto motorické projevy se staly téměř neodmyslitelnou součástí obrazu nemocných s psychotickým onemocněním a významnou mírou přispívají ke stereotypu těchto lidí v očích zdravé laické veřejnosti. D<sub>2</sub> antagonismus v oblasti *tuberoinfundibulární* vede k hyperprolaktinémii, jelikož dopamin tady působí jako přirozený inhibitor vyplavování prolaktinu z neurohypofýzy. Hyperprolaktinémie vede ke galaktorhei, gynekomastii, amenorhei a anovulaci. Za zhoršení negativních příznaků schizofrenie se viní D<sub>2</sub> inhibice v oblasti *mesokortikální*.

Klasická antipsychotika mají rovněž antagonistický účinek na cholinergní, adrenergní a histaminové receptory. Mohou proto působit tachykardii, hypotenzi a sklon k ortostatickému kolapsu, pocení, sucho v ústech, poruchy mikce, obstipaci a poruchy akomodace. Antihistaminové působení vede ke zvýšené únavě a nadměrnému příjmu potravy. Tyto léky působí sexuální dysfunkce jako poruchu erekce a ejakulace.

### ***AP2G a vedlejší účinky***

Poklesem četnosti extrapyramidových příznaků po uvedení AP2G do praxe se pozornost lékařů obrátila k “novým“ vedlejším účinkům, které byly do té doby buď nepoznané nebo ve stínu jiných, vážnějších projevů.(2) Poukazuje na to i konference konaná v Mount Sinai v New Yorku v roce 2002, která se zaměřila na nejdůležitější tělesné příznaky, vyskytující se u lidí trpících schizofrenií. Na prvních místech se ocitly metabolické problémy – obezita, hyperglykémie nebo diabetes II. typu a hyperlipidémie. Dále následovalo prodloužení QT intervalu, hyperprolaktinémie, extrapyramidové příznaky, katarakta a myokarditida (8). Navzdory tomu, že samotné psychotické onemocnění může díky životnímu stylu vést k nárůstu hmotnosti a s tím spojených metabolických komplikací, stal se v posledních letech předmětem zájmu vliv antipsychotické medikace na metabolické parametry.

Sklon k přejídání a **obezitě** je společný jak konvenčním tak atypickým antipsychotikám. Výsledky většiny klinických studií podporují hypotézu, že antipsychotická medikace má významný vliv na nárůst hmotnosti. Výsledky dlouhodobých studií ukazující průměrný nárůst hmotnosti za jeden rok jsou uvedeny v tabulce 2.(13)

**Tab. 2 Průměrný hmotnostní nárůst během antipsychotické terapie za 1 rok.(13)**

	aripiprazol	ziprasidon	amisulprid	quetiapin	risperidon	olanzapin
<b>Δhmotnosti/rok</b>	+ 1kg	+ 1kg	+ 1,5 kg	+ 2-3kg	+ 2-3kg	+ >6kg

Nárůst hmotnosti za definovanou dobu vypovídá více o efektu léčby, než-li hmotnost nebo BMI pacienta v daném časovém bodě. V klinické praxi se totiž často použijí léky s menším nárůstem hmotnosti u pacientů obézních, léčených do té doby jiným lékem. První fáze studie CATIE demonstruje, že po změně olanzapinu na ziprasidon dochází dokonce ke snížení hmotnosti (-0,73kg, SE 0,5), jiná studie tuto vlastnost připisuje i aripiprazolu (-1,37 kg za 26 týdnů). (13)

**Hyperlipidémie**, zvýšení hladiny triglyceridů a LDL cholesterolu, je závažným faktorem pro vznik kardiovaskulárních onemocnění. Zvýšení LDL cholesterolu v séru o 10% znamená nárůst kardiovaskulárního rizika o 20 – 30%, zatímco hladina triglyceridů nad 250 mg/dl představuje zdvojnásobení tohoto rizika. Jednou z největších studií byla v tomto směru retrospektivní analýza s 18 309 pacienty s diagnózou schizofrenie z The United Kingdom General Practice Research Database. Pacienti užívající olanzapin mají vyšší odds ratio pro rozvinutí hyperlipidémie než pacienti bez medikace (OR = 4,65  $p < 0,0001$ ), a také v porovnání s uživateli klasických antipsychotik (OR = 3,36  $p < 0,0002$ ). Na druhou stranu, užívání risperidonu, toto zvýšení rizika nevykazuje. (8) V této oblasti by bylo nutno provést ještě prospektivní randomizované studie.

## 2.3 Diabetes mellitus a hyperglykémie

### 2.3.1 Hyperglykémie.

Glykémie - koncentrace glukózy v séru je jedním z nejjemněji regulovaných homeostatických parametrů. Na regulaci se podílejí játra, mimojaterní tkáně (zejména svaly) a několik hormonů. Játra jsou schopna glukózu produkovat, ale také z oběhu vychytávat a zpracovat, případně v omezené míře skladovat. Za rychlost zpracování glukózy je zodpovědný enzym *glukokinasa*.

Hlavním hormonem v regulaci glykémie je *inzulín*, který je produkován B-buňkami pankreatických ostrůvků jako přímá odpověď na hyperglykémii. Koncentrace

inzulínu v krvi tedy sleduje paralelně koncentraci krevní glukózy. Inzulín má bezprostřední vliv na zvýšené vychytávání glukózy v tukové tkáni a ve svalu. Působí přes inzulínový receptor, a jeho akce vede k mobilizaci glukózových transportérů z nitra buňky k buněčné membráně. Sekrece inzulínu dále zesiluje syntézu klíčových enzymů glykolýzy a inhibuje syntézu důležitých enzymů glukoneogeneze. Uvolňování inzulínu z B-buněk zvyšují také některé další látky – aminokyseliny, volné mastné kyseliny, ketolátky, glukagon, sekretin. Adrenalin, noradrenalin a somatostatin výdej inzulínu snižují. Opačný efekt než inzulín má hormon secernovaný A-buňkami Langerhansových ostrůvků – **glukagon**.

**Adenohypofýza** produkuje hormony, které mají tendenci zvyšovat krevní glukózu. Jsou to hlavně růstový hormon (STH) a adrenokortikotropin (ACTH). STH snižuje spotřebu glukózy v periférii, jeho dlouhodobé podávání vede k diabetu v důsledku vyčerpání B-buněk při dlouhodobé hyperglykémii.

V metabolismu sacharidů se významně uplatňují **glukokortikoidy**. Způsobují zvýšenou glukoneogenezi cestou aktivovaného katabolismu proteinů ve tkáních, zvýšeným transportem aminokyselin do jater a jejich následnou přeměnou na glukózu a sníženou utilizací glukózy v mimojaterních tkáních. Ve všech těchto účincích působí glukokortikoidy jako antagonisté inzulínu. Podobně působí **adrenalin**, secernovaný dření nadledvin pod vlivem stresových podnětů (strach, rozrušení, krvácení, hypoglykémie, atd.). Diabetogenní efekt mají také hormony štítné žlázy (15).

### 2.3.2 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) je chronické onemocnění, při němž organismus není schopen adekvátně zpracovávat glukózu v důsledku absolutního nebo relativního nedostatku inzulínu. Inzulín je buď nedostatečně (nebo vůbec) syntetizován v B-buňkách pankreatu, nebo je snížena odezva na jeho působení na receptorech – tzv. *inzulinorezistence*. Laboratorní diagnostika je založena na měření glykémie nalačno, přínosnější je orální glukózový toleranční test (OGTT) – po vypití roztoku s obsahem 150g glukózy se měří glykémie po 1 a 2 hodinách. Inzulínovou rezistenci můžeme posoudit pomocí tzv. hyperinzulinového euglykemického zámku. Měří se množství glukózy potřebné pro udržení určité glykémie při nadměrném přísunu inzulínu.(16)



DM dělíme na dva základní typy. Prvý, tzv. juvenilní, inzulin-dependentní, nebo správněji diabetes 1. typu, se vyznačuje nástupem v mladém věku, úplným nedostatkem inzulinu, má předpokládanou imunopatologickou etiologii a představuje asi 6-8% z české populace diabetiků. Druhý typ DM je heterogennější, je způsoben relativním nedostatkem inzulinu, buď jeho sníženou sekrecí, nebo periferní inzulinorezistencí. Proto se také nazýval non-inzulin dependentní DM, dnes se používá označení diabetes 2. typu. Vyskytuje se častěji u lidí obézních a správná životospráva může vést ke kompletní úpravě metabolických parametrů.

**Tab. 3 Laboratorní hodnoty pro diagnostiku DM. Převzato z (17)**

	<b>Glykémie nalačno</b>	<b>OGTT po 2 hod</b>
<b>Normální hodnoty</b>	3,6 – 6,0 mmol/l	< 7 mmol/l
<b>Porušená glykémie nalačno</b>	6,1 – 6,9 mmol/l	-
<b>Porušená glukózová tolerance</b>	> 6,1 mmol/l	8 – 11 mmol/l
<b>Diabetes mellitus</b>	> 7 mmol/l (2 měření)	>11 mmol/l

Laboratorní hodnoty, které vedou k diagnóze diabetu jsou uvedeny v tab.3. Mezi hlavní klinické příznaky patří žízeň, polydipsie, polyurie, hubnutí, snížená chuť k jídlu, zvýšená únava.(10)

V České republice je prevalence diabetu 2. typu v celé populaci asi 5%. Mezi hlavní rizikové faktory patří diabetes v rodinné anamnéze, obezita, věk nad 40 let, ženské pohlaví, nedostatek tělesného pohybu a těhotenství. (18)

### **Komplikace.**

Akutní komplikace DM zahrnují *hypoglykémii* při předávkování inzulinem nebo perorálními antidiabetiky a diabetické *hyperglykemické koma*. To buď ve formě ketoacidotické (DKA), typické pro DM 1. typu, a hyperosmolární při dekompenzaci DM 2. typu.

U osob postižených diabetem II. typu je dvakrát vyšší úmrtnost než u ostatní populace. Jde na vrub zejména chronickým cévním komplikacím. Ve srovnání s ostatní populací je u diabetiků vyšší pravděpodobnost vzniku slepoty (25x), ledvinového onemocnění (17x), gangrény (5x) a srdečního onemocnění nebo cévní mozkové příhody (2x). (18) V patofyziologii hraje hlavní roli dlouhodobé zvýšení glykémie, které vede

ke glykosylaci proteinů, hromadění metabolitů sacharidového metabolismu na membránách a tvorbě oxidovaných forem lipidů (17). Důležité je časně rozpoznání příznaků glukózové hyperosmolarity, jako je sedace a zmatenost, která může zvláště u psychiatrických pacientů s nedostatkem náhledu, činit větší potíže.(19).

## **2.4 Schizofrenie, diabetes a AP2G**

S nástupem atypických antipsychotik v 90.letech 20.století a s intenzivnějším metabolickým sledováním pacientů se schizofrenií se dostal do popředí zájmu možný nepříznivý vliv těchto léků na glukózový metabolismus. Kanadská Asociace pro Diabetes dokonce nedávno přidala schizofrenii na seznam rizikových faktorů pro vznik diabetu 2.typu. Samotný výskyt “intolerance cukrů“ u schizofrenního onemocnění popsal Lorenz již v roce 1922.(2) Nedávná průřezová studie u 26 pacientů s první epizodou bez antipsychotické medikace objevila u 15% subjektů výskyt porušené glykémie nalačno. Tu si autoři vysvětlují zvýšenou hladinou kortizolu, u pacientů procházejících stresovým obdobím v souvislosti s nástupem nemoci a nutností hospitalizace. Závažnost onemocnění by mohla mít zvýšený dopad na poruchu hypotalamo-hypofyzo-adrenální osy (4). Na druhou stranu hyperkortizolémie není typickým nálezem u chronických stádií onemocnění. Jiné studie poukázaly na větší množství intraabdominálního tuku u nemocných bez medikace v porovnání se zdravými kontrolami; další zkoumání však tyto výsledky nepotvrdilo (13). Zdá se tedy, že porucha glukózové tolerance je u schizofrenního onemocnění všeobecně předpokládána, její přesná příčina je ale zatím neznámá. (2,7,13,20)

V posledních desetiletích se objevily kazuistiky popisující vznik diabetu u schizofrenních pacientů léčených antipsychotiky. Mnoho z nich popisuje případy se závažnými hyperglykemickými komplikacemi včetně úmrtí na diabetickou ketoacidózu (6). V psychiatrických kruzích se všeobecně pokládá terapie antipsychotiky (hlavně klopazinem) za rizikový faktor vzniku diabetu, proto existuje možnost, že uveřejněné kazuistiky by mohly být jen „špičkou ledovce“ (20). V retrospektivní analýze nově vzniklých případů diabetu 2.typu (T2DM) při terapii klopazinem, olanzapinem a risperidonem získaných z US FDA MedWatch database bylo zjištěno, že 25% těchto případů vzniklo bez významného přírůstku na váze. Většina případů se objevila během prvních 6 měsíců léčby (13,19), a v jedné studii se výsledky OGTT testu upravily po

vysazení klozapinu nebo olanzapinu u 78% pacientů (2). Počet případů hyperglykémie nebo diabetu v souvislosti s užíváním antipsychotik 2.generace je shrnut v tabulce 4.

**Tab. 4 Množství publikovaných případů hyperglykémie a T2DM v souvislosti s užíváním antipsychotik 2.generace. Vyhledáno v databázi FDA MedWatch Surveillance System a na MEDLINE.\* (13,20)**

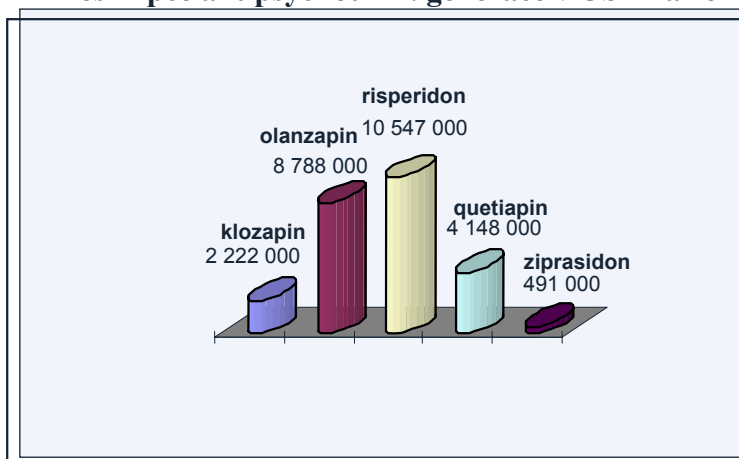
	Hyperglykémie	Diabetes	DKA/acidóza	Úmrtí
<b>Klozapin</b>	384	242	80	25
<b>Olanzapin</b>	289	188	80	15
<b>Risperidon</b>	131	131**	26	4
<b>Quetiapin</b>	46	46**	21	8

\* Data byla sesbírána v těchto obdobích: klozapin leden 1990 - únor 2001, olanzapin leden 1994 - únor 2002, risperidon 1993 – únor 2002, quetiapin leden 1997 – listopad 2003.

\*\* u těchto přípravků nerozlišuje přehled zda-li se jedná o hyperglykémii nebo diabetes.

Zatím byl popsán jeden případ DKA spojený s užíváním aripiprazolu, a dosud nebyl hlášen výskyt porušeného glukózového metabolismu ve spojitosti s léčbou ziprasidonem (13). Při hodnocení těchto dat je nutné přihlížet také na dobu, po jakou jsou tyto přípravky na trhu a na množství pacientů jimi léčených. Počet preskripcí jednotlivých druhů AP2G za rok 2001 ve Spojených Státech ukazuje graf 1. Dalším problémem je nedostatečné zaznamenávání vedlejších účinků. Odhaduje se, že do FDA MedWatch je nahlášeno jen 1 – 10% ze všech příhod v souvislosti s léčbou, přičemž většina hlášení je z období prvních dvou let klinického používání léku.

**Graf 1 Preskripce antipsychotik 2. generace v USA za rok 2001 (20)**



Dalším nástrojem pro testování spojitosti mezi léčbou pomocí AP2G a porušeným metabolismem glukózy se staly velké retrospektivní studie. Jednalo se vesměs o analýzy databází a vyhledávání publikací, které popisují léčbu schizofrenie a její vedlejší účinky. Jako indikátory T2DM byly použity např. preskripce perorálních antidiabetik, nebo zvýšená glykémie. Metaanalýzou těchto studií s použitím AP1G terapie nebo subjektů bez léčby jako kontroly, a s ohledem na různé kovarianty (trvání terapie, pohlaví, věk), byla vypočtena rizika vzniku diabetu pro klozapin, olanzapin, quetiapin a risperidon. Výsledky ukázaly zvýšené riziko vzniku T2DM u klozapinu a olanzapinu v porovnání s AP1G i se skupinou bez terapie, zatímco risperidon a quetiapin nevykazovali zvýšené riziko ani v jednom případě, viz tab. 5. (13)

**Tab. 5 Riziko vzniku T2DM v souvislosti s léčbou AP2G. Metaanalýza retrospektivních studií. Převzato z (13).**

	v porovnání s AP1G		v porovnání bez terapie	
	OR	CI 95%	OR	CI 95%
<b>Klozapin</b>	1,37	1,25 - 1,52	7,44	1,59 - 34,75
<b>Olanzapin</b>	1,26	1,10 - 1,46	2,31	0,98 - 5,46
<b>Risperidon</b>	1,07	1,00 - 1,13	1,20	0,51 - 2,85
<b>Quetiapin</b>	1,22	0,92 - 1,61	1,00	0,83 - 1,20

Retrospektivní analýza databáze U.S. Veterans Administration zahrnovala 38 632 pacientů se schizofrenií. Signifikantní riziko rozvoje diabetu bylo vypočteno pro klozapin (OR 1,25), olanzapin (OR 1,11) a quetiapin (1,31), ale ne pro risperidon (OR 1,05). Nejsilnější efekt byl pozorován u pacientů mladších 40 let – klozapin (OR 2,13), quetiapin (OR 1,64), olanzapin (OR 1,51) a risperidon (OR 1,82). (20) Opačné výsledky přinesla analýza dat z “drug benefit“ programů v New Jersey (21). Klozapin zde vykazuje dokonce menší riziko vzniku diabetu v porovnání s žádnou terapií (OR 0,98), naproti tomu AP1G chlorpromazin a perfenazin jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku T2DM (OR 1,31 respektive 1,34). Signifikantní rozdíl nenašla ani studie sponzorovaná firmou Eli Lilly (22), která porovnávala diabetogenní účinek olanzapinu a haloperidolu. V evropském prostředí se věnoval podobné analýze *Koro et al.* (23), který sledoval skupinu pacientů v Anglii a Walesu. Terapie olanzapinem signifikantně zvyšovala riziko vzniku diabetu (adjustovaný OR 5,8, CI 95% 2,0 - 16,7), riziko spojené s léčbou risperidonom bylo nižší (OR 2,2, CI 95% 0,9 - 5,2) a malý nárůst

rizika byl pozorován i při terapii konvenčními antipsychotiky (OR1,4, CI 95% 1,1 - 1,7). (15) Nevýhodou všech těchto studií je nemožnost ověřit si kritéria stanovení diagnózy, neznalost rodinné a osobní anamnézy subjektů, užívání většího množství různých léků, a nestejná compliance pacientů.

V poslední době se množí data z dvojité slepých randomizovaných prospektivních studií, zaměřených na možnou souvislost antipsychotické medikace a porušeného metabolismu glukózy. Jejich výsledky naznačují, že klozapin a olanzapin jsou spojeny s významným rizikem hyperglykémie, inzulinorezistence nebo T2DM, v porovnání s risperidonem, ziprasidonem, haloperidolem nebo placebem. Například *Newcomer et al.* (24) našli zvýšenou hladinu glykémie nalačno i po náloži (OGTT) u pacientů užívajících klozapin nebo olanzapin v porovnání s konvenčními antipsychotiky a zdravými kontrolami. Hodnoty glykémie u risperidonu se nelišily od AP1G, ale byly významně vyšší než u kontrolních subjektů. Nicméně, některé studie (13) nepotvrdily tyto výsledky, a např. neshledaly rozdíl mezi olanzapinem a ziprasidonem v průměrné glykémii (i při signifikantní hyperinzulinémii, vyvolané pravděpodobně nárůstem hmotnosti pacientů užívajících olanzapin). V jiné sestavě (25) vznikla hyperglykémie po léčbě olanzapinem u 11,5% subjektů, a u 7,4% léčených ziprasidonem, což nepředstavovalo významný rozdíl. Aripiprazol nebyl spojen s nárůstem hyperglykémie v několika prospektivních studiích kontrolovaných placebem. (13) *McQuade et al.* (26) ale nenašli signifikantní rozdíl ani v průměrné změně glykémie nalačno mezi aripiprazolem a olanzapinem. Při srovnání rizik klozapinu a amisulpridu bylo pozorováno zvýšení glykémie nalačno a v OGTT u 7 ze 13 subjektů léčených klozapinem, ale u žádného z 12 léčených amisulpiridem. Nálezy zvýšené inzulinové rezistence jsou pro klozapin a olanzapin konzistentnější než nálezy porušené glykémie. Inzulinová rezistence silně koreluje s nárůstem hmotnosti (zvláště intraabdominálního tuku), na rozdíl od glykémie, kde je korelace se zvýšenou adipozitou menší. To na jedné straně znamená, že nález normální hladiny glukózy v krvi, ještě nevyklučuje zvýšenou rezistenci na inzulin, na stranu druhou, tyto výsledky podporují předpoklad, že klozapin a olanzapin působí negativně na glukózový metabolismus hlavně cestou zvýšení hmotnosti. Výzkum na skupině zdravých jedinců (27) ukázal zvýšenou inzulinorezistenci po léčbě olanzapinem i risperidonem, která korelovala se změnami BMI. Po regresní analýze a adjustaci efektu zvýšené hmotnosti nebyly detekovány

statisticky významné změny v inzulínové rezistenci, což naznačuje že z velké části je tato důsledkem nárůstu hmotnosti. V podobné studii, spojené s restriční dietou, nebyly pozorovány významné změny v senzitivě na inzulín při léčbě olanzapinem, risperidonem nebo placebem. (13)

Ze závěrů dosavadního zkoumání se nedá jednoznačně konstatovat, zda mají určitá antipsychotika 2.generace větší diabetogenní potenciál než jiná. Navíc, studie, které se tímto zabývaly, nezohledňovaly problematiku samotné antipsychotické účinnosti těchto léků. Dále je při hodnocení rizika vzniku diabetu nutné vzít v potaz další faktory, které se na něm podílejí – např. OR pro mužské pohlaví je 1,27, pro současnou medikaci valproátem 1,97 a se SSRI 1,63. Citrome a Volavka argumentují, že riziko spojené s užíváním antipsychotik je malé v porovnání se známými faktory, jako je rodinná anamnéza diabetu a pokročilý věk. Například sledování televize zvyšuje riziko diabetu o 14%.(2)

#### **2.4.1 Mechanizmy diabetogenního působení antipsychotik**

##### ***Zvýšení hmotnosti***

Zvýšená hmotnost je významným rizikovým faktorem pro vznik diabetu 2.typu i u psychicky zdravých lidí, neužívajících antipsychotika. Výsledky většiny klinických studií podporují hypotézu, že antipsychotická medikace má významný vliv na nárůst hmotnosti. Klozapin a olanzapin mají z tohoto hlediska nejvýraznější efekt, což koreluje s některými výsledky, které připisují těmto látkám také nejvýraznější diabetogenní potenciál. Zvýšené množství tuku, zejména intraabdominálně, zvyšuje periferní rezistenci na inzulín, a vede postupně k porušenému metabolismu glukózy a T2DM. Patofyziologie nárůstu hmotnosti vlivem terapie se vysvětluje mj. blokádou D<sub>2</sub> receptorů (snížení motivace, menší tendence k pohybu), antagonizmem histaminových H<sub>1</sub> (sedace, zvýšení chuti k jídlu) a serotoninových 5-HT<sub>2C</sub> receptorů (regulace příjmu potravy). Obrát serotoninu v mozku navíc negativně koreluje s periferní inzulínorezistencí (2, 16).

Na druhou stranu, asi u 25% případů nově vzniklého diabetu není přítomna obezita, a často porucha odezní nebo se kompenzuje po vysazení antipsychotik. Ani popisované případy těžké ketoacidózy nejsou typické pro váhou indukovaný T2DM. Tyto výsledky naznačují, že porušený metabolismus glykémie nemusí být důsledkem

zvýšené hmotnosti, přinejmenším u části případů. Je možné, že k oběma poruchám vede jeden společný mechanismus, spíše než, že by jedno bylo výsledkem druhého.(20)

### ***Antagonismus na receptorech***

Při hledání možných souvislostí mezi diabetogenním účinkem a receptorovými účinky antipsychotik je nutné sledovat též jejich receptorový profil, viz tab. 6.

**Tab. 6 Relativní potence některých antipsychotik na různých receptorech vztažená k potenci na D<sub>2</sub> receptorech. Převzato z (19).**

	Klozapin	Olanzapin	Quetiapin	Ziprasidon	Risperidon	Haloperidol
<b>D<sub>2</sub></b>	1	1	1	1	1	1
<b>H<sub>1</sub></b>	166	52,5	87,1	0,11	0,123	0,0017
<b>5-HT<sub>1A</sub></b>	0,93	0,02	1,74	1,23	0,0096	0,0013
<b>5-HT<sub>2A</sub></b>	28,2	26,9	2,63	3,24	10	0,0068
<b>5-HT<sub>2C</sub></b>	14,1	3,47	1,1	1,05	0,054	0
<b>Ach<sub>m</sub></b>	5,37	1,15	7,94	0,0028	0	0,00059
<b>α1</b>	7,94	1,1	13,8	0,51	1,66	0,078
<b>α2<sub>A</sub></b>	3,31	0,15	0,41	0,036	0,19	0,002

Při pohledu na tabulku nevystupují do popředí žádné zjevné vztahy vysvětlující diabetogenní účinek působením na některém z receptorů. Určitá souvislost může být shledána v antagonistickém účinku na serotoninových **5-HT<sub>2A</sub>** receptorech. Ten mají nejvyšší klozapin a olanzapin, s předpokladaným vysokým diabetogenním potenciálem, ale také risperidon, s méně výrazným vlivem na glykemické parametry. Podobná je situace na **5-HT<sub>2C</sub>** receptorech. Nejvyšší relativní aktivita je rovněž u klozapinu a olanzapinu, ale také u quetiapinu a ziprasidonu, které ve studiích nevykazují zvýšený diabetogenní potenciál. Navíc, dva agonisté **5-HT<sub>2C</sub>** receptorů (2,5-dimethoxy-4-iodoamfetamin a α-metyl-5-HT) způsobovali u potkanů spíše hyperglykémii, a ne hypoglykémii jak by se dalo čekat. Antagonismus na **H<sub>1</sub>** receptorech je spojován zejména s nárůstem hmotnosti(20). *Silvestre a Prous* (28) analyzovali 25 antipsychotik a jejich vazebné aktivity na 21 specifických receptorech. Nejlepším prediktorem pro riziko vzniku antipsychotiky indukovaného diabetu byla podle jejich výsledků afinita k muskarinovým M<sub>3</sub> receptorům. Tyto receptory se podílejí na parasymptické regulaci sekrece inzulínu B-buňkami pankreatu, která je závislá na glykémii (2) Na druhou

stranu mezi pacienty užívajícími muskarinové antagonisty pro EPS nebyl nikdy popsán případ nově vzniklého diabetu nebo zvýšení hmotnosti. (20)

### ***Akutní pankreatitida***

V literatuře bylo popsáno několik případů akutní pankreatitidy spojené se vznikem diabetu při léčbě klozapinem a olanzapinem. Zánět slinivky by mohl být důsledkem hyperlipidémie, která je pravidelným nálezem při léčbě antipsychotiky. Nicméně, diabetes asociovaný s AP2G je častěji spojen s hyperinzulinémií, spíše než s poruchou jeho sekrece. (20)

Vyšší výskyt ketoacidózy naznačuje možnost přímého toxického účinku na B-buňky pankreatu. *Sowel et al.* (27) ale nenašli porušenou sekreci inzulínu po terapii olanzapinem a klozapinem, když použili metodu hyperglykemického klampu. (2)

### ***Inzulínová rezistence***

Tato problematika je podrobněji rozebrána výše. Snížená senzitivita k inzulínu je častým nálezem během léčby AP2G, je součástí metabolického syndromu, a je také důsledkem zvýšené adipozity. Časem může díky down-regulaci inzulínových receptorů vést k hyperglykémii, eventuálně k T2DM. Zajímavé jsou výsledky studií, které objevily korelaci mezi schopností některých AP2G in vitro inhibovat přesun glukózových transportérů do buněčné membrány (GLUT 1 a 3) a jejich diabetogenním potenciálem.(20)

### ***Leptin***

Pozornost se obrací také na hormon tukové tkáně, leptin, jehož hladina byla v některých studiích zvýšená u pacientů s nově vzniklým T2DM a také u pacientů léčených klozapinem a olanzapinem bez diagnostikovaného diabetu. Je zodpovědný za snížení chuti k jídlu při rostoucích tukových zásobách, u mnoha obézních je ale přítomna rezistence na leptin, se zvýšením krevních hladin tohoto hormonu. Zatím nejsou dostupné vhodně naaranžované dvojité slepé kontrolované studie, které by mohly podpořit tuto hypotézu.(20)

## **3 Cíl, pracovní hypotéza**

**Cílem této práce bylo zmapovat výskyt hyperglykémie u pacientů se schizofrenií, kteří byli léčeni antipsychotiky. Výsledky zahraničních studií podporují**



hypotézu, že schizofrenie a léčba antipsychotiky jsou spojeny s vyšším rizikem poruchy metabolismu glukózy. Většina těchto prací je z USA a Západní Evropy. Nálezy hyperglykémie nebo diabetu 2.typu mohou být zčásti vysvětleny jinými dietními návyky obyvatel těchto zemí. Ve Spojených Státech, jde zvýšená prevalence poruch glukózového metabolismu často na vrub různých etnik, která nejsou v České republice významněji zastoupena. (Hispanci, „native Americans“, obyvatelé pacifických teritorií a černoši). Předpokládal jsem, že nálezy hyperglykémie u pacientů léčených antipsychotiky budou častější než by se očekávalo v celé populaci.

**Dalším cílem bylo posoudit diabetogenní potenciál jednotlivých antipsychotik.** Většina prací, které se touto problematikou zabývaly, hodnotí jako léky s největším hyperglykemizujícím účinkem *klozapin a olanzapin* v porovnání s klasickými antipsychotiky (haloperidol). Risperidon a quetiapin stojí ve svém účinku někde uprostřed, pro ziprasidon nebyl zatím nashromážděn dostatek dat, kvůli kratší době jeho klinického použití. Předpokládal jsem, že při léčbě klozapinem a olanzapinem, bude výskyt hyperglykémie vyšší, než je tomu u jiných antipsychotik první i druhé generace.

**Nakonec jsem chtěl analyzovat další faktory, které se s diabetem 2.typu pojí.** Některé studie dávají do spojitosti výskyt poruchy glukózového metabolismu při antipsychotické terapii s *obezitou, věkem do 40 let, ženským pohlavím, jinými metabolickými poruchami – hypercholesterolémií a délkou užívání léku.* Předpokládal jsem, že tyto faktory budou významné také ve sledovaném souboru pacientů PCP.

## 4 Metodika

### 4.1 Soubor

Sledovanou populaci tvořili pacienti Kliniky Psychiatrického centra Praha, kteří zde byli hospitalizováni v období od roku 2000 do konce roku 2005. Zároveň jsem do souboru zařadil i hospitalizace pacientů před rokem 2000, za předpokladu, že tito byli hospitalizováni v PCP i v intervalu let 2000 – 2005, tzn. jejich chorobopisy se nacházely v archivech z let 2000 – 2005. Nakonec tak soubor obsahoval údaje od roku 1995. Každou hospitalizaci se změřenou glykemií jsem zapsal jako samostatnou

jednotku. V případě opakovaného stanovení glykémie, v období kratším než 2 měsíce, jsem tyto hodnoty zprůměroval. Podmínkami pro zařazení do souboru byly:

- stanovená diagnóza podle MKN-10 z okruhu F2x,
- užívání některého antipsychotika po dobu nejméně dvou měsíců před datem stanovení glykémie (pacienti, jenž měli antipsychotikum užívat, ale v jejichž chorobopisu se nacházela zmínka o jistém nebo pravděpodobném non-compliance před hospitalizací, jsem do souboru nezahrnul),
- během hospitalizace byla změřena glykémie, a tento údaj se nacházel v chorobopisu

Sledované údaje dále zahrnovaly: věk, diagnóza, denní dávka antipsychotika a doba užívání, glykémie, užívání PAD nebo stanovení diagnózy diabetu, hladina TSH, další metabolické parametry – hladina cholesterolu, triacylglycerolů, výška, váha.

#### **4.1.1 Charakteristiky souboru**

Celkový počet záznamů glykémie byl 228, z toho 128 měření bylo u žen a 100 u mužů. Průměrný věk pacientů při hospitalizaci byl 31,8 let (median 28,5, SD 11,3). Dále jsem soubor rozdělil podle užívaného antipsychotika a utvořil jsem samostatnou skupinu, která zahrnovala záznamy s hyperglykemií. Pro hodnocení jsem vybral nejčastěji užívaná antipsychotika: risperidon (n=49), olanzapin (n=40), quetiapin (n=38), klozapin (n=31), sulpirid/amisulpirid (n=21), ziprasidon (n=15) a zástupce skupiny klasických antipsychotik – haloperidol (n=17). Charakteristiky jednotlivých skupin uvádí tab. 7.

**Tab. 7 Charakteristika sledovaného souboru s rozdělením podle užívaného antipsychotika.**

		Klozapin	Olanzapin	Quetiapin	Risperidon	Ziprasidon	Sulpirid*	Haloperidol
<b>Celkový počet</b>		31	40	38	49	15	21	17
<b>Ženy</b>		17	25	22	25	11	7	10
<b>Muži</b>		14	15	16	24	4	14	7
<b>Věk</b>	průměr	29,0	28,8	36,2	29,1	31,1	31,0	40,5
	median	28,0	24,0	34,0	27,0	27,0	29,0	39,0
	SD	8,9	10,3	12,7	9,9	11,9	9,3	14,4
<b>Dávka</b> (mg/den)	průměr	236,0	14,3	436,2	3,7	120,0	540,5	6,0
	median	300,0	15,0	450,0	4,0	120,0	500,0	6,0
	SD	131,0	6,5	218,6	1,9	42,1	194,7	3,1
<b>Délka</b> <b>užívání</b> (měsíce)	průměr	21,7	14,0	14,6	13,3	9,9	11,6	20,6
	median	15,0	10,0	9,5	7,0	6,0	8,0	4,0
	SD	19,2	14,1	15,0	14,6	9,1	11,3	48,5

\* do skupiny “sulpirid“ jsem zahrnul přípravky sulpirid a amisulprid.

## 4.2 Metodika hodnocení sledovaných údajů

### 4.2.1 Metodika hodnocení biochemických parametrů

Jako fyziologickou hladinu glykémie, cholesterolu, triacylglycerolů a TSH, jsem použil normální rozmezí, které stanovuje laboratoř, která tato měření prováděla. Pro glykémii je toto rozmezí 4,2-6,0; cholesterol 3,6-5,2; triacylglyceroly 0,6-1,7; HDLženy 1,16-2,60; HDLmuži 0,90-2,60.

### 4.2.2 Metodika hodnocení nadváhy

K posouzení stupně nadváhy jsem použil hodnotu BMI – Body Mass Index (index tělesné hmotnosti), který definoval *A. Quetelet*. Tato hodnota se vypočítá podle vzorce:  $BMI (kg/m^2) = hmotnost (kg) / výška^2 (m^2)$ .

Klasifikace nálezů BMI a zdravotní rizika, které přinášejí podle International Obesity Task Force (IOTF) a WHO uvádí tab. 8.(3)

**Tab. 8 Klasifikace nálezů BMI a jejich zdravotní rizika.**  
Převzato z (3).

BMI	Kategorie podle WHO a IOTF	Zdravotní rizika
18,5 - 24,9	normální rozmezí	minimální
25,0 - 29,9	nadváha	nízká až lehce zvýšená
30,0 - 34,9	obezita I.stupně	vysoká
35,0 - 39,9	obezita II.stupně	vysoká
> 40	obezita III.stupně	velmi vysoká

### 4.3 Statistika

Základní charakteristiky veličin (průměr, median, mode, směrodatná odchylka) jsem vyhodnotil v programu *MS Office Excel*. V rámci celého výběru jsem tyto charakteristiky spočítal pro věk, glykémii, hladinu cholesterolu a BMI. V jednotlivých skupinách, definovaných užívaným antipsychotikem, jsem výpočty provedl také pro denní dávku a délku užívání léku. Pro každý lék jsem vyhodnotil podíl případů hyperglykémie. Ve skupině s nálezem hyperglykémie jsem se zaměřil na věk hospitalizovaných, délku užívání antipsychotika, glykémii, hladinu cholesterolu a BMI. Údaje o hladině TSH, triacylglycerolů a LDL/HDL cholesterolu byly v chorobopisech dostupné méně často než jsem předpokládal. Například nejčastěji se vyskytující údaj - hladina TSH - byla přítomna ve 47 případech (z 228 všech záznamů). Z tohoto důvodu jsem pro tyto údaje nestanovil základní charakteristiky, ale posuzoval je samostatně. Záznam o diagnostikovaném diabetu nebo užívání perorálních antidiabetik se v souboru vyskytl jen 3-krát. V těchto chorobopisech se nenacházela zmínka o době stanovení diagnózy, proto se nedá zjistit, který lék v té době pacienti užívali. Jelikož jejich glykémie nepřekračovala normu, nezařadil jsem tyto záznamy do skupiny s výskytem hyperglykémie.

Další analýza byla provedena za pomoci MUDr. Kopečka z PCP, v programu Statistica. Hodnotu glykémie jsme analyzovali jako alternativní kvalitativní veličinu, což znamená, že v našem případě mohla nabývat dvou hodnot – normální glykémie a hyperglykémie. Pro ověření hypotézy, že některá antipsychotika jsou spojena s větším rizikem výskytu hyperglykémie než jiná, jsme použili *Fisherův exaktní test*. Byl zvolen, proto, že je přesný a je vhodný pro analýzu malých skupin.(29) Jelikož záznamů glykémie v testovaném souboru bylo relativně málo, rozhodli jsme se analyzovat hladinu glukózy v krvi i jako kvantitativní veličinu - to znamená, že může

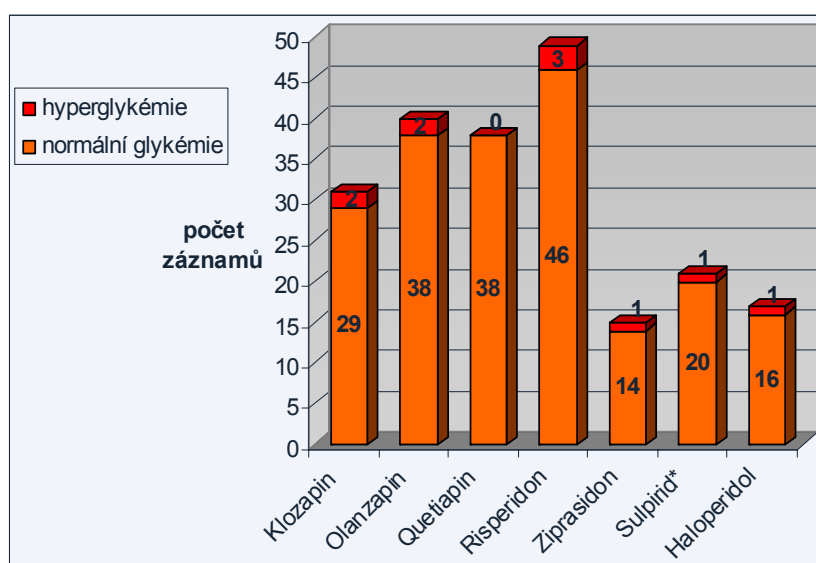
nabývat různých hodnot. To, zda jsou hodnoty v normálním rozmezí nebo představují, podle výše uvedených kritérií, hyperglykémii jsme v tomto případě nebrali v úvahu. Porovnávali jsme všechny skupiny a hledali jsme rozdíly v glykémii mezi různými antipsychotiky. Použili jsme *Analýzu rozptylu - ANOVA* Unequal N HSD (Tukey Honest Significant Difference pro nestejně N), kde jako proměnná byla stanovena glykémie. Stejnou analýzu jsme poté aplikovali na další charakteristiky výběru. Jako proměnné jsme postupně zadali věk pacientů, délku užívání antipsychotika, hladinu cholesterolu a hodnotu BMI. Hladina významnosti byla pro všechny testy stanovena na  $p < 0,05$ .

## 5 Výsledky

### 5.1 Výskyt hyperglykémie

Hyperglykémie se v testovaném souboru 228 záznamů glykémie u pacientů PCP vyskytovala 10-krát, to znamená, že představovala 4,4% ze všech záznamů. Nejvíce naměřených hyperglykemií bylo ve skupině léčené risperidonem ( $n=3$ ), nejméně u quetiapinu ( $n=0$ ). Vzhledem k počtu všech záznamů glykémie ve skupině, se vyskytovala glykémie nejčastěji u ziprasidonu (6,7%), nejméně často opět u léčených quetiapinem (0%). Přehled výskytu hyperglykémie v testovaném souboru ukazuje graf 2.

**Graf 2 Výskyt hyperglykémie podle užívaného antipsychotika**



Ještě jednou jsem tyto údaje shrnul do tab. 9, která ukazuje i procentuální výskyt případů hyperglykémie v jednotlivých skupinách. Tato tabulka ukazuje, že procento pozitivních záznamů je ve všech skupinách velmi podobné. Není výrazně vyšší výskyt hyperglykémie při léčbě některým antipsychotikem. Výjimkou je quetiapin, u kterého nebyl v testovaném souboru nalezen žádný případ naměřené hyperglykémie.

**Tab. 9 Počet záznamů hyperglykémie v jednotlivých skupinách.**

	Všechna měření	Hyperglykémie	
		počet	%
Klozapin	31	2	6,5
Olanzapin	40	2	5,0
Quetiapin	38	0	0,0
Risperidon	49	3	6,1
Ziprasidon	15	1	6,7
Sulpirid	21	1	4,8
Haloperidol	17	1	5,9

## 5.2 Hyperglykemizující účinek antipsychotik

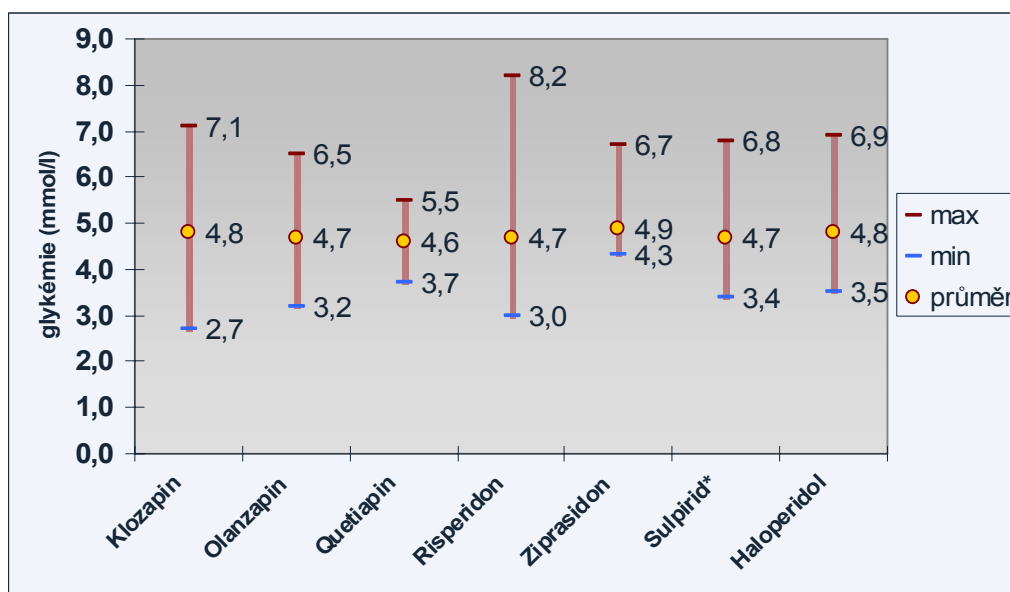
Pro statistické vyhodnocení rizik, která jsou spojena s užíváním jednotlivých antipsychotik, jsme použili Fisherův exaktní test. Pomocí tohoto testu jsme porovnali rizika vzniku hyperglykémie u všech skupin navzájem mezi sebou. Výsledky tohoto testu ukazují (tab. 10), že mezi terapií jednotlivými antipsychotiky neexistuje v našem souboru významný rozdíl, co se týče výskytu hyperglykémie.

**Tab. 10 Srovnání rizik výskytu hyperglykémie mezi jednotlivými skupinami antipsychotik – Fisherův exaktní test.** (Pozn.: Zkratka n.s. znamená nesignifikantní rozdíl, nebylo dosaženo hladiny významnosti  $p < 0,05$ .)

	Haloperidol	Klozapin	Risperidon	Ziprasidon	Olanzapin	Sulpirid	Quetiapin
Haloperidol	XXXXXXX	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Klozapin	n.s.	XXXXXXX	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Risperidon	n.s.	n.s.	XXXXXXX	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Ziprasidon	n.s.	n.s.	n.s.	XXXXXX	n.s.	n.s.	n.s.
Olanzapin	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	XXXXXX	n.s.	n.s.
Sulpirid	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	XXXXXXX	n.s.
Quetiapin	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	XXXXXXX

Hodnotu glykémie jsem dále hodnotil jako kvantitativní veličinu. Rozpětí naměřených hodnot se pohybovalo od 2,6 do 8,2 mmol/l, průměr i medián byli shodně 4,7 mmol/l, SD 0,7. Nejvyšší průměrnou hodnotu glykémie jsem našel ve skupině s léčbou ziprasidonem (4,9 mmol/l), nejnižší při léčbě quetiapinem (4,6 mmol/l). Porovnání hladiny glykémie mezi jednotlivými antipsychotiky ukazuje graf 3.

**Graf 3 Glykémie jako kvantitativní veličina. Porovnání mezi skupinami podle antipsychotické terapie.**



Hladina glykémie analyzovaná pomocí ANOVA Tukey Honest Significant Difference pro nestejně N: mezi žádnými dvěma skupinami v našem souboru nebyl signifikantní rozdíl v průměrné hladině glykémie (nebyla dosažena hladina významnosti  $p < 0,05$ ).

### 5.3. Další sledované veličiny

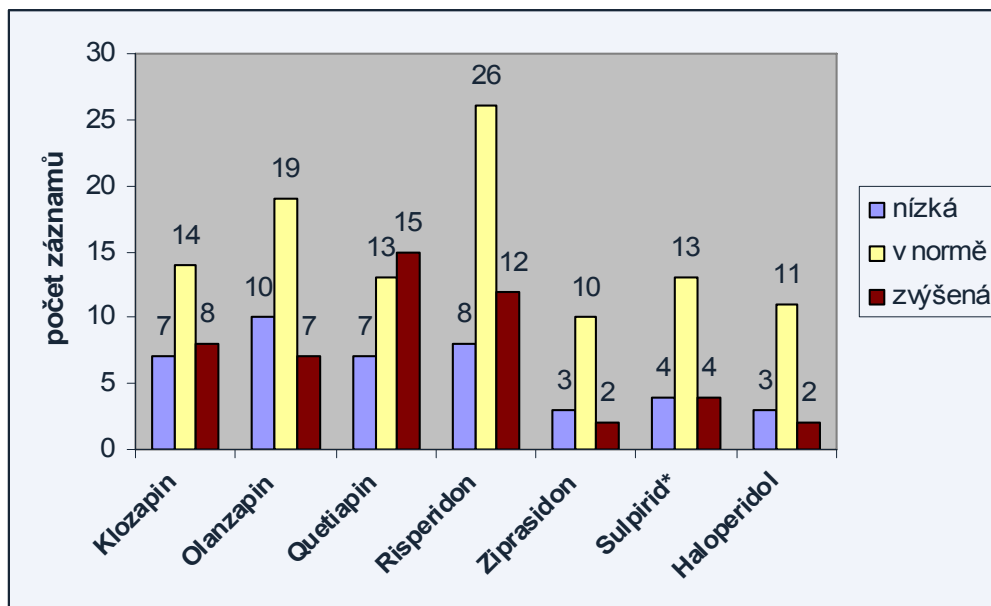
#### 5.3.1 Hladina cholesterolu

Porovnání hladin cholesterolu u jednotlivých antipsychotik. Počet všech záznamů cholesterolu v souboru byl 214. To znamená, že jen u 14 záznamů glykémie nebyl stanoven také cholesterol. Všechny hodnoty se nacházely v rozpětí 2,48 – 8,96

mmol/l. Průměr pro celý soubor byl 4,59 mmol/l, směrodatná odchylka 1,14. Kvalitativní rozložení hodnot pro hladinu cholesterolu v jednotlivých skupinách ukazuje graf 4.

**Graf 4 Rozložení hodnot pro hladinu cholesterolu v jednotlivých skupinách.**

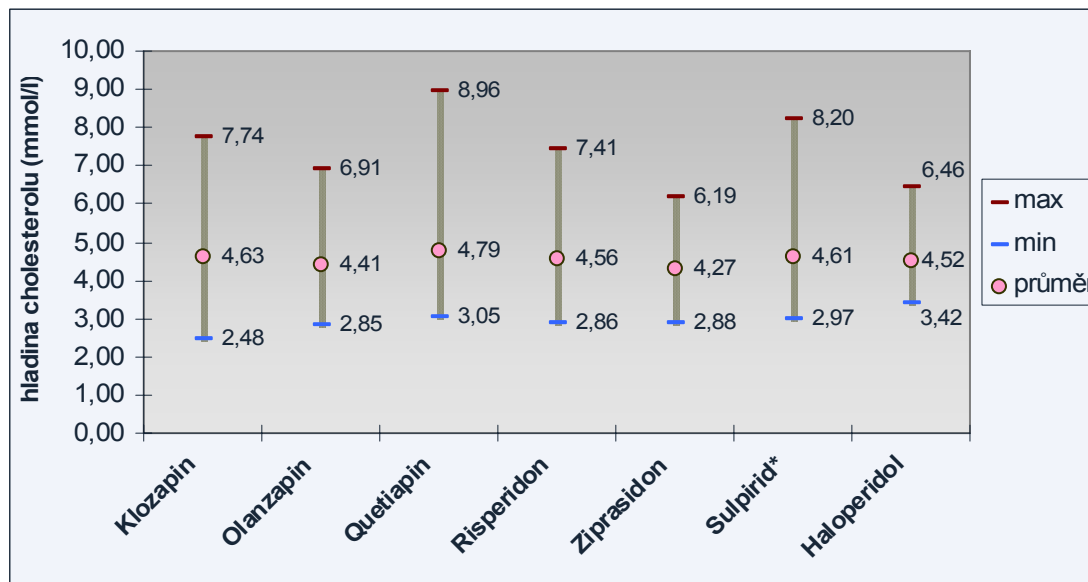
**Hodnoty se nacházejí ve třech kategoriích – nízká, v normě, zvýšená.**



Nejvyšší incidence hypercholesterolémie byla ve skupině léčené quetiapinem (n=15) to znamená, že u 42,9% pacientů léčených quetiapinem byla při měření nalezena hypercholesterolémie. Naopak nejnižší je incidence u ziprasidonu (n=2) a haloperidolu (n=2), přičemž procentuelně vyjádřeno je to 12,5%, respektive 13,3%. Četnost hypercholesterolémie se u ostatních antipsychotik nacházela v rozmezí od 19% do 27,6%. Ve skupině léčené ziprasidonom bylo také nejméně odchylek ve smyslu plus či minus od normálního rozmezí hladiny cholesterolu – 68,7% záznamů bylo v mezích normy. Pro haloperidol to bylo jen o něco méně – 66,7%, a pro sulpirid 62,0%. Na opačném pólu stojí quetiapin, kde nálezy normální hladiny cholesterolu představují 37,1% záznamů, a olanzapin, kde to bylo 42,1%. Ve skupině s olanzapinem byl ale pozorován nejvyšší výskyt hypocholesterolémie.



**Graf 5 Hladina cholesterolu jako kvantitativní veličina. Graf ukazuje rozpětí naměřených hodnot ve skupinách jednotlivých antipsychotik a průměrnou hodnotu.**



Hladinu cholesterolu, jako kvantitativní veličinu, zobrazuje graf 5. Nejvyšší průměrnou hodnotu jsem zjistil u quetiapinu (4,79 mmol/l), nejnižší u pacientů léčených ziprasidonem (4,27 mmol/l). Největší rozpětí naměřených hodnot bylo ve skupině s quetiapinem (5,91 mmol/l), nejmenší u haloperidolu (3,24 mmol/l).

Vliv na hladinu cholesterolu mezi jednotlivými skupinami antipsychotické terapie jsme porovnali pomocí Analýzy rozptylu - ANOVA Tukey Honest Significant Difference pro nestejně N. V tomto testu jsme *ne našli* signifikantní rozdíl mezi žádnou dvojicí skupin – nebylo dosaženo hladiny významnosti  $p < 0,05$ .

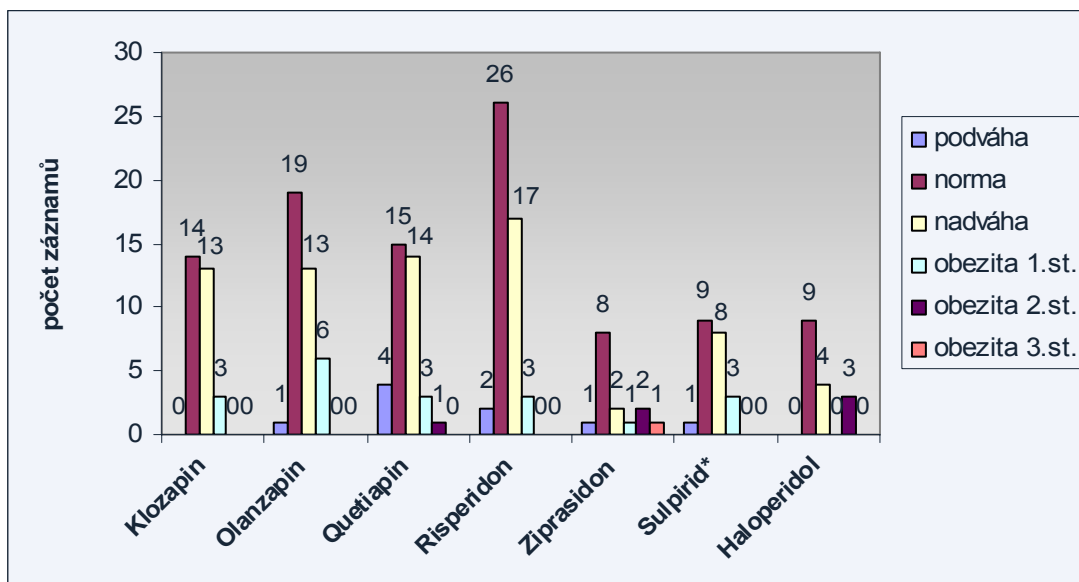
Výsledky kvalitativních i kvantitativních analýz ukazují, že nejvýraznější negativní efekt na hladinu cholesterolu má antipsychotikum quetiapin, naopak nejpříznivější výsledky se pozorovaly u pacientů léčených ziprasidonem a haloperidolem. Analýza rozptylu neprokázala významný rozdíl v hladině cholesterolu mezi léčbou různými antipsychotiky.

### 5.3.2 BMI

Hodnotu BMI jsem sledoval jako indikátor vlivu antipsychotik na nárůst hmotnosti při terapii antipsychotiky. Kvalitativně mohla tato veličina dosahovat 6

hodnot, jak již bylo výše uvedeno podle klasifikace WHO a IOTF. Přehled výsledků ukazuje graf 6. BMI bylo možné vypočítat pro 222 záznamů, což znamená, že pro 6 záznamů glykémie nebyla známa hodnota BMI.

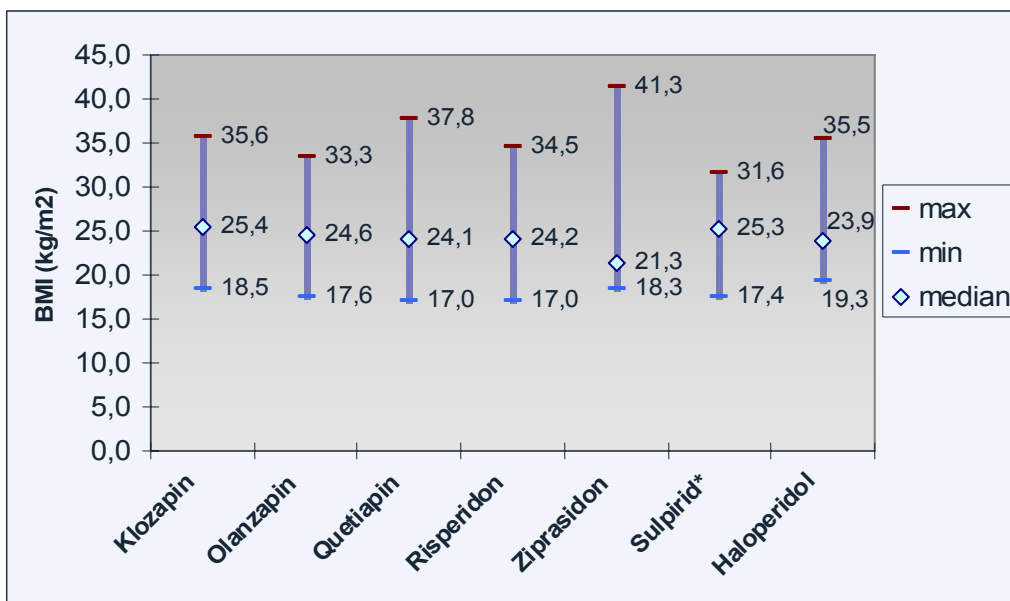
**Graf 6 Výskyt kvalitativních hodnot BMI v jednotlivých skupinách podle terapie antipsychotiky.**



Nejvyšší podíl zvýšených hodnot BMI jsem našel ve skupině léčené klozapinem (53,3%), nejnižší u pacientů léčených ziprasidonem (40%). Co se týče obezity, ta se nejčastěji vyskytovala u ziprasidonu (26,7%), nejméně často při léčbě risperidonem (8,3%). Ve skupině léčené quetiapinem byl relativně častý výskyt podváhy (n=4), což představovalo 10,8% záznamů BMI této skupiny. BMI v normálním rozmezí jsem nejčastěji pozoroval u pacientů léčených haloperidolem (56,2%), nejméně často u quetiapinu (40,6%).

BMI jako kvantitativní veličinu reprezentuje soubor hodnot v rozpětí od 17,04 do 41,26 kg/m<sup>2</sup>. Průměr pro celý soubor byl 25,07 kg/m<sup>2</sup>, směrodatná odchylka 4,56. Z porovnání průměrných hodnot BMI mezi antipsychotiky vychází nejlépe ziprasidon (průměr = 21,3 kg/m<sup>2</sup>), nejvyšší průměrné BMI bylo při léčbě klozapinem (25,4 kg/m<sup>2</sup>) a sulpiridem (25,3 kg/m<sup>2</sup>). Největší rozpětí naměřených hodnot jsem pozoroval ve skupině léčené ziprasidonem (23 kg/m<sup>2</sup>), nejmenší ve skupině se sulpiridem (14,2 kg/m<sup>2</sup>). Situaci v jednotlivých skupinách ukazuje graf 7.

**Graf 7** Hodnota BMI jako kvantitativní veličina. Graf ukazuje rozpětí naměřených hodnot ve skupinách jednotlivých antipsychotik a median.



K porovnání hodnot BMI mezi všemi skupinami navzájem jsme opět použili analýzu rozptylu – ANOVA. Výsledky neukázaly signifikantní rozdíly v BMI mezi žádnými z uvedených skupin. Žádné antipsychotikum v sledovaném souboru nebylo spojeno s významně vyššími hodnotami BMI než ostatní antipsychotika. Nejvyšší průměrné BMI a největší podíl zvýšeného BMI byl ve skupině léčené klozapinem.

#### 5.4 Skupina „hyperglykémie“

**Tab. 11** Základní charakteristiky některých sledovaných veličin ve skupině s pozitivním nálezem hyperglykémie. Pro porovnání jsou připojeny také údaje pro celý soubor.

		Věk (roky)	Délka užívání (měsíce)	cholesterol (mmol/l)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
záznamy s hyperglykemií	min	18	2	3,10	18,2
	max	54	70	5,46	35,6
	průměr	32	16	4,44	24,5
	median	29	5	4,40	21,9
celý soubor	průměr	32	16	4,59	25,1
	median	29	9	4,43	24,6

Pro všechny výše sledované veličiny jsem u skupiny s pozitivním nálezem hyperglykémie vypočítal základní statistické charakteristiky souboru. Výsledky jsou uvedeny v tab. 11. Při porovnání skupiny záznamů s hyperglykemií a celého souboru vychází najevo, že:

- hyperglykémie byla častěji zjištěna u žen (7 z 10 záznamů). V celém souboru bylo 56,1% záznamů glykémie změřeno u osob ženského pohlaví.
- průměrný věk a také medián věku jsou pro hyperglykemickou skupinu a celý soubor stejné. Nicméně maximální věk u záznamů s hyperglykemií byl jen 54 roků, zatímco v celém souboru to bylo 68 let.
- průměrná *délka užívání* byla ve vybrané skupině stejná jako v celém souboru, to je 16 měsíců. Medián jako hodnota méně ovlivnitelná náhodnou extrémní hodnotou, byl pro celý soubor 9 měsíců, zatímco u skupiny s hyperglykemií jen 5 měsíců. V této skupině bylo 7 z 10 záznamů hyperglykémie po méně než 5-měsíčním užívání léku. To souhlasí s předpokladem, že porucha glukózového metabolismu se objevuje většinou v průběhu prvních 6 měsíců léčby.
- průměrná hodnota hladiny cholesterolu i její medián byly u skupiny s hyperglykemií o něco nižší než v celém souboru. Avšak tato hodnota byla dostupná jen u 7 z 10 záznamů hyperglykémie.
- zatímco průměrná hodnota BMI je jen nepatrně nižší v hyperglykemické skupině, tento rozdíl je výraznější při porovnání medianů – 21,9 kg/m<sup>2</sup> u hyperglykemií s 24,6 kg/m<sup>2</sup> pro celý soubor. Při pohledu na skupiny podle antipsychotické terapie je vidět, že podobně nízká hodnota mediánu se vyskytuje jen při léčbě ziprasidonem (21,3 kg/m<sup>2</sup>).

Tyto výsledky podporují hypotézu, že významné množství poruch glukózového metabolismu při terapii antipsychotiky není výlučně dáno nárůstem hmotnosti nebo obezitou pacientů.

## 6 Diskuse

### 6.1 Výskyt hyperglykémie

Jelikož se mi nepodařilo najít srovnatelné údaje o výskytu hyperglykémie v celé české populaci, mohu své výsledky porovnávat pouze s prevalencí diabetu 2.typu. Ve

sledovaném souboru se objevila hodnota zvýšené glykémie u 4,4% všech záznamů. Pokud bychom zahrnuli do skupiny porušeného metabolismu glukózy další 3 případy DM 2.typu v osobní anamnéze, dostali bychom číslo 5,7%. Další možností by bylo vybrat jen nálezy glykémie  $\geq 7,1$  mmol/l (dvě taková měření by potvrdila diagnózu diabetu) a případy potvrzeného diabetu. Počet těchto záznamů je 6, což představuje 2,6%. V porovnání s prevalencí DM 2.typu u české populace, která činí 5%, to **nepředstavuje** vyšší výskyt hyperglykémie nebo diabetu u pacientů se schizofrenií léčených antipsychotiky. Samozřejmě, zvýšená glykémie ještě nutně neznamená diabetes. Ten potvrdí až opakované měření, výsledky OGTT testu a klinické příznaky. Podle Studie o národním zdraví a zdravé výživě, NHANES – USA, mělo pouze 13% do té doby ještě nezjištěných diabetiků hladinu glukózy nalačno nad 7,7 mmol/l.(18) Sporadicky změřená hyperglykémie tudíž ještě nemusí automaticky znamenat propuknutí diabetu v budoucnosti. Určitou možnost srovnání dovoluje prospektivní, dvojité slepá kontrolovaná studie (25), která našla zvýšenou glykémii při léčbě olanzapinem a ziprasidonem u 11,5% respektive u 7,4% pacientů. (13)

Všechna měření hladiny glukózy v krvi nalačno byla prováděna na začátku hospitalizace. Lze předpokládat, že pacienti byli v této době pod vlivem většího stresu v důsledku relapsu psychózy a jejich glykémie mohla být ovlivněna zvýšenou hladinou kortizolu jakožto stresového hormonu. V jedné průřezové studii našli autoři hyperglykémii u 15% subjektů na začátku psychotického onemocnění, ještě předtím, než byla zahájena antipsychotická léčba.(7)

Podle těchto výsledků se zdá, že výskyt porušeného metabolismu glukózy není v populaci českých pacientů s psychotickým onemocněním tak vysoký, jak ukazují některé americké studie (7), dokonce není vyšší než je prevalence diabetu v České republice (18). Důležitým faktorem by zde mohl být rozdíl v dietních návycích v různých zemích, nebo také nedostatečné sledování metabolických parametrů u psychiatrických pacientů a vysoké procento nedagnostikovaného diabetu. Silnější důkazy pro nebo proti této hypotéze by mohly přinést prospektivní kontrolované studie, ve kterých by se u pacientů pozorovaly příznaky diabetu a prováděl OGTT test jako nejvhodnější metoda pro stanovení diagnózy diabetu, popř. by se stanovovala hladina inzulínu. V případě dalších retrospektivních studií by bylo vhodné prozkoumat větší archivy nebo databáze pacientů se schizofrenií, a tak zahrnout do souboru více pacientů.

## 6.2 Hyperglykemizující účinek jednotlivých antipsychotik

Procentuální výskyt hyperglykémie u pacientů ve sledovaném souboru byl, co do četnosti při léčbě jednotlivými antipsychotiky, v tomto pořadí: *ziprasidon*(6,7%) > *klozapin* > *risperidon* > *haloperidol* > *olanzapin* > *sulpirid* > *quetiapin*(0%). Při porovnání průměrných hladin glykémie při léčbě jednotlivými antipsychotiky bylo pořadí: *ziprasidon*(4,9 mmol/l) > *klozapin*, *haloperidol* > *risperidon*, *olanzapin*, *sulpirid* > *quetiapin*(4,6 mmol/l). V této studii tedy vykázal největší hyperglykemizující efekt ziprasidon, nejnižší quetiapin. Tyto výsledky jsou víceméně v rozporu se studiemi ze zahraničí. Ziprasidon je na trhu kratší dobu než většina ostatních přípravků a údaje o jeho hyperglykemizujícím efektu nejsou zatím konzistentní (2); dostupná data však ukazují, že by měl přinášet menší riziko T2DM než například olanzapin (2,13). Skupina léčená ziprasidonem byla nejmenší (n=15), což může mít zkreslující vliv na použitou statistiku. Dalo by se namítnout, že v praxi je ziprasidon často nasazen u pacientů, kteří trpěli metabolickými komplikacemi během léčby jiným antipsychotikem. To ale platí více pro BMI nebo hladinu cholesterolu, jejichž průměrné hodnoty jsou naopak ve skupině léčených ziprasidonem nejnižší v porovnání s ostatními skupinami. Navíc se předpokládá, že porucha glukózového metabolismu se objevuje brzy po začátku léčby a po výměně nebo vysazení léku ve většině případů rychle odezní (u většiny hlášených případů se glykémie vrátila do normálního rozmezí po 2-3 týdnech od vysazení preparátu). (20)

Předpokládal jsem, že největší hyperglykemizující efekt bude mít klozapin a olanzapin. Americká asociace pro diabetes vydala prohlášení, že mezi atypickými antipsychotiky právě klozapin a olanzapin přinášejí největší riziko pro vznik diabetu 2.typu. (13) Moje výsledky naopak ukazují nižší výskyt hyperglykémie u olanzapinu v porovnání se ziprasidonem, risperidonem a haloperidolem. Klozapin podle předpokladů vykazuje vyšší hodnoty glykémie a častější výskyt hyperglykémie než většina sledovaných preparátů.

Při použití statistických nástrojů zmíněných výše, však nebyl nalezen signifikantní rozdíl mezi jednotlivými skupinami antipsychotické terapie, co se týče výskytu hyperglykémie ani průměrné glykémie nalačno. Nedá se tak jednoznačně říci, že terapie některým antipsychotikem představuje vyšší riziko vzniku hyperglykémie

nebo diabetu 2. typu. Tyto výsledky jsou limitovány počtem záznamů zahrnutých do sledovaného souboru. Retrospektivní analýzy databází v zahraničí pracovaly s tisíci záznamy, zatímco archiv PCP jich poskytoval jen desítky. Naproti tomu velké databáze nabízejí méně prostoru pro důkladnější prostudování záznamů. Já jsem prošel anamnézu každého pacienta a snažil jsem se vždy zjistit jaké byly okolnosti terapie, hlavně dodržování léčby. Mnoho potencionálních záznamů jsem z důvodu nejasnosti v délce a dodržování léčby do souboru nezařadil. Pacienti Kliniky PCP nemusí představovat reprezentativní výběr populace českých pacientů s psychotickým onemocněním. Klinika PCP nemá spádovou oblast, řeší více případy těžší, diagnosticky problematictější, často rezistentní k léčbě. Pacienti zde hospitalizovaní by neměli být starší 65 let. Na druhou stranu by se dalo předpokládat, že právě v takovémto souboru léčených, bude výskyt nežádoucích komplikací poruch glukózového metabolismu vyšší.

### **6.3 Další faktory s možnou spojitostí se vznikem diabetu 2. typu**

**BMI:** Nadváha nebo obezita patří mezi hlavní rizikové faktory vzniku T2DM. Léčba antipsychotiky vede k vzestupu hmotnosti a nárůstu inzulinové rezistence. Předpokládá se, že to je jednou z důležitých příčin antipsychotiky indukovaného diabetu. Nicméně u mnoha pacientů s nadváhou se diabetes nevyvine a naopak asi 25% případů nebylo spojeno s nárůstem hmotnosti. Výsledky této práce podporují tvrzení, že porucha glukózového metabolismu nemusí být spojena s vyšší hmotností. Medián BMI u záznamů s hyperglykemií byl nižší než hodnota pro celý sledovaný soubor (21,3 vs. 24,6). Navíc nejnižší medián BMI jsem našel ve skupině pacientů léčených ziprasidonem (21,3 kg/m<sup>2</sup>), ve které byl naopak nejvyšší výskyt hyperglykémie. Mnohé prospektivní kontrolované studie poukazují na nárůst hmotnosti při léčbě antipsychotiky, nejvíce u olanzapinu a klozapinu, většinou však nezaznamenávají korespondující vyšší výskyt diabetu. Tyto výsledky nepodporují tvrzení, že vyšší výskyt porušeného metabolismu glukózy jde na vrub častějšímu výskytu obezity mezi pacienty se schizofrenií léčenými antipsychotiky.

**Cholesterol:** Hladina cholesterolu je jedním z parametrů metabolického syndromu a nabízí pojitko mezi negativním působením antipsychotik na metabolismus a výskytem hyperglykémie nalačno. Výsledky této práce opět nenašly korelát mezi těmito dvěma veličinami. Nejvíce patologických odchylek v hladině cholesterolu jsem

nalezl ve skupině léčené quetapinem, kde naopak chyběl nález zvýšené glykémie. Skupina léčených ziprasidonem měla zase nejnižší výskyt hypercholesterolemie a největší procento nálezů v mezích normy. Průměrná hodnota a median byly v celém souboru jen nepatrně vyšší než ve skupině s nálezem hyperglykémie. Pro hladinu cholesterolu tedy platí stejné tvrzení jako pro hodnotu BMI. Je ale nutné zmínit, že záznamy cholesterolemie byly ve skupině s hyperglykemií k dispozici jen u 7 z 10 záznamů. Samozřejmě je důležité hodnotit také zvláště hladinu HDL a LDL cholesterolu. V této práci to nebylo možné, jelikož separátní údaje o hodnotách HDL a LDL byly v souboru velmi sporadické.

**Věk:** V celé populaci stoupá incidence diabetu 2.typu s věkem.(18) Silným argumentem pro hypotézu, že léčba antipsychotiky může nějakým mechanismem přímo indukovat T2DM je to, že velká část případů nově vzniklého onemocnění je u pacientů relativně mladých. V retrospektivní analýze U.S. Veterans Administration health care system byl pozorován nejvyšší diabetogenní efekt u pacientů mladších 40 let (20). Průměrný věk a median věku celého souboru a hyperglykemické skupiny jsem shledal jako stejný. Nejstaršímu pacientovi v celém souboru bylo 68 let, ve skupině s hyperglykemií jen 54. Záznamy pacientů nad 40 let tvořily v obou případech stejnou část – přibližně 20%. Nicméně se nepotvrdila stoupající tendence výskytu poruchy glykémie nalačno s věkem jak je tomu ve zdravé populaci.

**Délka užívání léku:** Výsledky většiny studií ukazují, že léčbou indukovaný diabetes se objevuje v prvních 6 měsících léčby antipsychotiky. Medián délky užívání antipsychotika před naměřením zvýšené glykémie byl 5 měsíců a v 7 z 10 případů byla hyperglykémie nalezena po méně než 5 měsících léčby konkrétním antipsychotikem. Medián délky užívání medikace pro celý soubor byl 9 měsíců. Moje výsledky se v tomto směru nevymykají nálezům v jiných studiích a hlášeným případům antipsychotiky indukovaného diabetu.

**Pohlaví:** V celém souboru bylo 56,1% záznamů glykémie u osob ženského pohlaví. Hyperglykémie byla nalezena u 7 žen a 3 mužů. Množství záznamů s hyperglykemií je sice nízké, ale v případě, že by se potvrdil tento poměr na větších skupinách, by se mohly otevřít nové pohledy na tento problém.



Na závěr je třeba zmínit, že pomocí Analýzy rozptylu ANOVA, nebyl nalezen signifikantní rozdíl mezi terapií jednotlivými antipsychotiky v hodnotách BMI, v hladině cholesterolu ani v délce užívání léku. Při porovnání věku pacientů bylo dosaženo hladiny významnosti  $p < 0,05$  při srovnání skupiny užívající olanzapin a quetiapin (průměrná hodnota byla 27,82 vs. 36,88 let,  $p = 0,0092$ ), a užívajících risperidon v porovnání s quetiapinem (průměr 28,93 vs. 36,88 let,  $p = 0,0370$ ). Tyto výsledky a výše zmíněné úvahy proto poukazují jen na možné souvislosti a předpoklady, které by potřebovaly další zkoumání, nejlépe na větších souborech nebo v prospektivních studiích s možností dvojité slepé kontroly sledovaných parametrů. Výrazně může tyto výsledky ovlivňovat také polyfarmacie mnoha sledovaných pacientů, přičemž léky z jiných terapeutických skupin mohou ovlivnit glukózový metabolismus.

#### **6.4 Klinická preventivní doporučení (2, 13, 20, 30)**

Výsledky této studie neprokázaly zvýšené riziko hyperglykémie nalačno a potažmo diabetu 2. typu u pacientů se schizofrenním onemocněním užívajících antipsychotika 2. generace. Nicméně, mnohé zahraniční studie a klinická zkušenost ukazují, že tato skupina obyvatel je ohrožena metabolickými komplikacemi minimálně z důvodu časté nadváhy (průměr BMI sledovaného souboru byl  $25,07 \text{ kg/m}^2$ , což je hodnota v pásmu nadváhy). Zavedení antipsychotik 2. generace do praxe přineslo významné snížení výskytu některých nežádoucích účinků léčby (EPS, sedace a další) a zaměřilo pozornost na nové, respektive dosud méně významné, vedlejší projevy. Metabolické komplikace jsou příčinou kratší očekávané délky a nižší kvality života. V neposlední řadě také zhoršují spolupráci nemocných v léčbě. Odborníci z oblasti psychiatrie a diabetologie proto stanovili některá doporučení, která mají za úkol zabránit vzniku metabolických poruch, případně včas diagnostikovat a léčit poruchy již vzniklé. Sem patří:

1. adekvátně informovat pacienty o rizicích spojených s užíváním antipsychotické medikace
2. naučit pacienty rozpoznávat symptomy diabetu, jako je zvýšený pocit žízně, polyurie, únava a další symptomy (nepravidelný puls, porucha zraku nebo sexuální dysfunkce)

3. vhodně edukovat pacienty o zásadách zdravého životního stylu (zdravý způsob stravování, pravidelné cvičení, nekouření). U této skupiny lidí je náročnější dosáhnout příznivého výsledku, z důvodu snížené iniciativy, kognitivního deficitu a do různé míry postrádaného náhledu na problém
4. ošetřující psychiatr by se měl aktivně ptát na příznaky počínajícího diabetu a v případě zjištění diabetu by měl doporučit pacienta ke specializované léčbě
5. v případě výrazného zhoršení metabolického stavu po nasazení antipsychotika by měla být zvážena výměna antipsychotika, s ohledem na poměr zisk/riziko dané terapie. Změna preparátu by měla následovat po zvýšení hmotnosti o 2,3 kg v průběhu 4 týdnů
6. monitorování metabolických parametrů by mělo být nedílnou součástí léčby každého pacienta se schizofrenií užívajícího antipsychotika. Konsenzus odborníků navrhl monitorovací protokol, uveden v tab. 12

**Tab. 12 Monitorovací protokol pro pacienty užívající antipsychotika 2.generace. Klinický stav pacienta si může vyžádat častější kontroly než je uvedeno. Převzato z ADA-APA consensus guidelines (2, 30)**

Položka	Na začátku terapie				Poté		
	začátek	4 týdny	8 týdnů	12 týdnů	čtvrtletně	ročně	1x / 5let
<i>Anamnéza</i>	x					x	
<i>BMI</i>	x	x	x	x	x		
<i>Obvod pasu</i>	x					x	
<i>Krevní tlak</i>	x			x		x	
<i>Glykémie nalačno</i>	x			x		x	
<i>Lipidový profil</i>	x			x			x
<i>Glykosylovaný hemoglobin</i>	x			(x)		x	

## 7 Závěr

Výskyt hyperglykémie nalačno ve sledovaném souboru pacientů se schizofrenním onemocněním léčených anitpsychotikem byl 4,4 %. Největší počet záznamů s hyperglykémií jsem našel u pacientů léčených ziprasidonem (6,7 %), nejvyšší průměrnou hodnotu glykémie nalačno také ve skupině užívající ziprasidon (4,9 mmol/l). Nejméně záznamů hyperglykémie bylo u pacientů léčených quetiapinem (0,0 %), nejnižší průměrná glykémie byla opět ve skupině užívající quetiapin (4,6 mmol/l). Statisticky jsme nenašli významný rozdíl v hladině glukózy nalačno ani ve výskytu hyperglykémie mezi žádnými dvěma sledovanými antipsychotiky.

Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl ( $p < 0,05$ ) v hladině cholesterolu, BMI, ani délce užívání léku mezi terapií jednotlivými antipsychotiky. Signifikantně nižší byl věk pacientů léčených olanzapinem a risperidonem v porovnání s těmi, jenž byli léčeni quetiapinem (průměrné hodnoty 27,82 a 28,93 vs. 36,88 let).

Pacienti s nálezem hyperglykémie nalačno se nelišili ve věku a v průměrné hladině cholesterolu od celého souboru. Lišili se ale v medianu pro délku užívání léku před měřením glykémie (záznamy s hyperglykémií 5 měsíců, celý soubor 9 měsíců). Nižší byla i průměrná hodnota BMI (24,5 vs. 25,1 kg/m<sup>2</sup>) a výraznější rozdíl ukazoval medián BMI u záznamů s hyperglykémií proti celému souboru (21,9 vs. 24,6 kg/m<sup>2</sup>).

## 8 Souhrn – summary

**Úvod a cíle:** Od zavedení atypických antipsychotik do praxe se začaly objevovat případy léčbou indukovaného diabetu. Příčinou může být váhový přírůstek, působení na receptorech v CNS nebo na B-buňkách pankreatu. Standardizovaná mortalita je u pacientů se schizofrenií 1,5 – 2,6 krát vyšší než v celé populaci. To je zejména důsledek 2-3 krát vyššího rizika kardiovaskulárního onemocnění, ke kterému diabetes přispívá. Studie k této problematice pocházejí převážně z USA a západní Evropy. V této práci šlo o zmapování výskytu poruch glukózového metabolismu u pacientů kliniky PCP a porovnání diabetogenního potenciálu jednotlivých antipsychotik.

**Metodika:** Soubor retrospektivní studie (n = 228) tvořily záznamy glykémie u pacientů se schizofrenií, kteří byli léčeni min. 2 měsíce antipsychotikem. Sledoval se

také věk, délka užívání, BMI a krevní cholesterol. Tyto proměnné byly analyzovány parametricky i neparametricky (jako kvantitativní i kvalitativní veličiny). Pro porovnání jednotlivých antipsychotik byl použit Fisherův exaktní test a Analýza rozptylu ANOVA.

**Výsledky:** V sledovaném souboru představovaly nálezy hyperglykémie 4,4% všech záznamů (n=10). Průměrná glykémie byla nejvyšší při léčbě ziprasidonem (4,9 mmol/l) s nejvyšším podílem záznamů s hyperglykémií (6,7%). Bez nálezu hyperglykémie byla skupina s quetiapinem, která měla také nejnižší průměr (4,6 mmol/l). Hodnoty BMI a cholesterolu nekorelovaly s hladinou glukózy. Potvrdilo se, že většina případů se objeví v prvních 5 měsících terapie a často u pacientů do 40 let. Rozdíly v glykémii, BMI a cholesterolu mezi jednotlivými antipsychotiky, nedosáhly hladiny významnosti  $p < 0,05$ .

**Závěr:** Terapie antipsychotiky u schizofrenie byla v této práci spojena s nižším výskytem hyperglykémie než se předpokládalo a než je výskyt diabetu 2.typu v celé populaci (5%). Nebyl nalezen signifikantní rozdíl v diabetogenním potenciálu jednotlivých antipsychotik a nepotvrdila se korelace mezi zvýšením BMI, cholesterolémie a vznikem diabetu.

**Klíčová slova:** schizofrenie, léčba antipsychotiky, glykémie nalačno, diabetes mellitus, retrospektivní studie, preventivní opatření.

**Introduction:** Since the introduction of atypical antipsychotics, cases of treatment-induced diabetes has emerged in the literature. This may be caused by weight gain or wide effects on receptors both in CNS or periphery. Standardized mortality in schizophrenia patients is 1,5 -2,6 times higher than in general population. That is mainly because of a 2-3 times higher risk of cardiovascular disease, to which diabetes highly contributes. Most work on this topic has come from USA or Western Europe. The aim of this study was to assess the incidence of glucose metabolism disturbances in psychiatric inpatients of PCP and to consider the diabetogenic potential of given antipsychotics.

**Methods:** The studied group consisted of patients with schizophrenia, treated with an antipsychotics for at least 2 months, in which glycaemia records were retrospectively available (n=228; M=100, F=128). Records of cholesterol level, BMI, age and duration of medication were also followed. These parameters were analyzed both as qualitative and quantitative values. Comparison of the antipsychotic therapy groups was conducted using Fisher's exact test and ANOVA.

**Results:** Hyperglycaemia was present in 4,4% (n=10) of total number of the records. The highest average glycaemia was found in the group treated by ziprasidone (4,9 mmol/l), with the highest occurrence of hyperglycaemia (6,7%). No hyperglycaemia was found in the quetiapine group which have shown also the lowest average glycaemia (4,6 mmol/l). Blood cholesterol and BMI values did not show any clear correlation with glycaemia. Most of the hyperglycaemia records were taken less than 5 months after the onset of medication and were found particularly in patients younger than 40 years. Differences in glycaemia, BMI values and blood cholesterol across groups were not statistically significant ( $p>0,05$ ).

**Conclusion:** Antipsychotic therapy in schizophrenia brings less hyperglycaemia complications than was expected, even less than the prevalence of diabetes in general population (5%). We didn't find significant difference in diabetogenic potential between any of studied antipsychotics. These results, although obtained on a relatively small sample of patients, do not confirm a common occurrence of hyperglycaemia and other metabolic disturbances in patients treated with antipsychotics.

**Key words:** schizophrenia, antipsychotic treatment, adverse effects, fasting glycaemia, diabetes mellitus, retrospective study, preventive implications

## 9 Seznam použité literatury

1. HÖSCHL, C., LIBIGER, J., ŠVESTKA, J. *Psychiatrie*. 1.vyd. Praha: Tigris, spol. s.r.o., 2002. Kapitola 11, Schizofrenní poruchy, s. 341 – 400.
2. HÖSCHL, C. Diabetes in schizophrenia and the second generation neuroleptics. [email] Symposium 'Hot spots in psychopharmacology', 13. světový psychiatrický kongres (WPA), Egypt, Káhira, 9.-15.9.2005.
3. KLENER, P et.al. *Vnitřní lékařství*. 1.vyd. Praha: Galén: Karolinum, cop. 1999.

Kapitola 16, Poruchy metabolismu a výživy, podkapitola 16.5 Obezita, s. 708 – 718.

4. KATO, M. et al. Metabolic syndrome in schizophrenia: a pilot study. Presented at the 156th annual meeting of the American Psychiatric Association, May 17–22, 2003, San Francisco (CA)

5. LITTRELL, K. et al. Insulin resistance and syndrome X among schizophrenic patients. Presented at the 156th annual meeting of the American Psychiatric Association, May 17–22, 2003, San Francisco (CA).

6. HEISKANEN, T. et al. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 2003, vol. 64, p 575–579.

7. TOALSON, P. et.al. The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2004, vol. 6, p. 152-158.

8. MARDER, S. R. et.al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2004, vol. 161, no. 8, p. 1334-1349.

9. RYAN, M. C. et al. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2003, vol. 160, p, 284-289.

10. HÖSCHL, C. et al. A specific laboratory test for primary depression. *Acta Univ. Carolinae Medica*, 1985, vol. 31, no. 5-6, s. 347-364.

11. ALLISON, D. B. et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 1999, vol. 60, p. 215-220.

12. THAKORE J.H. et al. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002, vol. 26, p. 137-141.

13. NEWCOMER, J. W., HAUPT, D. W. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry*, 2006, vol. 51, no. 8, p. 480-491.

14. HÖSCHL, C., LIBIGER, J., ŠVESTKA, J. *Psychiatrie*. 1.vyd. Praha: Tigis, spol. s.r.o., 2002. Kapitola 25, Psychofarmaka, s. 691-704.

15. MURRAY, R. K. et.al. *Harperova biochemie*. 3. čes. vyd. Jinočany: Nakladatelství H+H, 2001. Kapitola 21, Glukoneogeneze a řízení hladiny krevní glukózy, s. 200-211.

16. HÖSCHL, C. Diabetes in schizophrenia and the second generation neuroleptics. [email] Symposium 'Hot spots in psychopharmacology', 13. světový psychiatrický kongres (WPA), Egypt, Káhira, 9.-15.9.2005. Prezentace v programu MS Powerpoint.

17. KLENER, P et.al. *Vnitřní lékařství*. 1.vyd. Praha: Galén: Karolinum, cop. 1999. Kapitola 16, Poruchy metabolismu a výživy, podkapitola 16.5 Diabetes mellitus, s. 725-741.

18. Kolektiv autorů. Manuál prevence v lékařské praxi, sv. 1, Prevence poruch a nemocí. 2.vyd. Praha: Státní zdravotní ústav, 1994. Kapitola 4, Diabetes II.typu: zjištění a intervence, s. 20-23.
19. HÖSCHL, C. Endokrinní systém a psychiatrie. In: Blahoš, J., Zamrazil, V.(eds.). Endokrinologie-interdisciplinární obor. Praha, Triton 2006, s. 227-240. ISBN 80-7254-788-7
20. LEAN, M. E. J., PAJONK, F. G. Patients on Atypical Antipsychotic Drugs. *Diabetes Care*, 2003, vol. 26, no. 5, p. 1597-1605.
21. WANG, P. S. et al. Clozapine use and risk of diabetes mellitus. *J Clin Psychopharmacol*, 2002, vol. 22, p. 236-243.
22. KINON, B. J. et al. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 2001, vol. 62, p. 92-100.
23. KORO, C. E. et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested casecontrol study. *BMJ*, 2002, vol. 325, p. 243-245.
24. NEWCOMER, J. W. et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, vol. 59, p. 337-345.
25. BREIER, A. et al. Olanzapine versus ziprasidone: results of a 28-week double-blind study in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2005, vol. 162, p. 1879-87.
26. McQUADE R. D. et al. Long-term weight effects of aripiprazole versus olanzapine. Poster presented at the 156th American Psychiatric Association (APA) Annual Meeting, 17-22 May 2003, San Francisco (CA).
27. SOWELL, M. O. et al. Hyperglycemic clamp assessment of insulin secretory responses in normal subjects treated with olanzapine, risperidone, or placebo. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, vol. 87, p. 2918-23.
28. SILVESTRE, J. S., PROUS, J. Research on adverse drug events. I. Muscarinic M3 receptor binding affinity could predict the risk of antipsychotics to induce type 2 diabetes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2005, vol. 27, no. 5, p. 289-304.
29. PROCHÁZKA, B. Biostatistika pro lékaře. 1. vyd. Praha : Karolinum, 1999. 190 s. ISBN 80-7184-987-1.
30. COHN, T.A., SERNYAK, M.J. Metabolic monitoring for patients treated with antipsychotic medications. *Can J Psychiatry*, 2006, vol. 51, no. 8, p 492-501.