

Interesting topic

เรื่อง **Association between atypical antipsychotic agents and diabetes mellitus type 2 and hyperlipidemia**

วันอังคารที่ 9 พฤศจิกายน 2547 เวลา 13.30 – 15.00 น.

ณ ห้องประชุมภาควิชาจิตเวชศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ

อาจารย์ดาวชมพู พัฒน์ประภาพันธุ์ ประธาน

นายแพทย์สรวิศ พงษ์วัฒนาสุข ผู้เสนอรายงาน

นับตั้งแต่ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) ได้ถูกนำเข้ามาใช้ตั้งแต่ปี 1987 ซึ่งมีประโยชน์มากในการใช้รักษา schizophrenia, bipolar disorder, schizophrenia associated suicide risk, acute agitation รวมไปถึงกลุ่ม non psychotic symptom ที่เกิดในผู้สูงอายุที่มีอาการของ dementia โดยยากกลุ่มใหม่นี้ จะมี extrapyramidal side effect น้อยกว่าเมื่อเทียบกับ ยา antipsychotic กลุ่มเก่าและยังใช้รักษา negative symptom ใน schizophrenia ได้ดีกว่ากลุ่มเดิมอีกด้วย จึงเป็นยากกลุ่มที่มีแนวโน้มที่จะใช้มากในอนาคต

อย่างไรก็ตามมีการศึกษาแบบ retrospective studies พบว่ายา atypical antipsychotic มีความเกี่ยวข้องกับการเกิด metabolic abnormalities (ทำให้เกิด weight gain, hyperglyceridemia, Diabetes mellitus type2 และ diabetic ketoacidosis) ซึ่งผลดังกล่าวนี้กำลังเป็นที่สนใจเพื่อนำไปสู่การตรวจหาป้องกันและรักษาผู้ที่มี metabolic adverse effect จากยา antipsychotic ต่อไป

ในการนำเสนอครั้งนี้จะขอล่าส่วนหนึ่งของ metabolic adverse effect ในเรื่องของ การเกิด diabetes mellitus type 2 และการเกิดภาวะ hyperlipidemia หลังการใช้ยา antipsychotic

การเกิด diabetes mellitus type 2(DM type 2) ในผู้ป่วย schizophrenia

ในผู้ป่วย schizophrenia อาจมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวาน⁽⁴⁾ เพราะร้อยละ 90 ของผู้ป่วยเบาหวานนั้นเป็น DM type 2 ซึ่งพบว่าร้อยละ 90 มีภาวะอ้วนร่วมด้วย ขณะที่ผู้ป่วย schizophrenia ส่วนใหญ่มีภาวะอ้วนเช่นกันจึงได้มีการศึกษาหาความสัมพันธ์ดังกล่าวดังนี้

กลไกการเกิด DM type 2

หลังจากที่มีการศึกษาหลายการศึกษาบ่งว่ายากลุ่ม antipsychotic สามารถทำให้เกิด DM type2 ได้มีการศึกษาถึงสาเหตุที่ทำให้เกิด อาทิ เช่น

Lindenmeyer JP, Nathan AM, Smith RC⁽¹¹⁾ เห็นว่ากลไกที่ทำให้เกิดเบาหวานยังไม่ชัดเจนซึ่งอาจเกิดจาก

- Decrease sensitivity to insulin.
- Insulin resistance จาก Atypical antipsychotic drug
- Effect ของ Atypical antipsychotic ต่อ 5HT receptors
- การใช้ insulin มากเกินไปจนทำให้น้ำหนักเพิ่ม

ใน Canadian Journal of Psychiatry (April, 2001) ⁽⁹⁾ ได้ตีพิมพ์รวบรวมสาเหตุที่ยา antipsychotic ทำให้เกิดเบาหวานได้ดังนี้

- Atypical antipsychotic drugs ทำให้เกิดน้ำหนักเพิ่มมากขึ้นและน้ำหนักที่เพิ่มมากขึ้นทำให้เกิด insulin resistance และ glucose intolerance ตามมาด้วยเบาหวานในที่สุด
- สมมุติฐาน เรื่อง serotonin โดยยา atypical antipsychotic อาจ block 5HT_{1A} ที่ Pancreatic beta cell ในกรณีที่ทำให้ clozapine

Melkerson และคณะได้ศึกษาเปรียบเทียบการใช้ conventional antipsychotic กับ clozapine พบว่า clozapine มีผลทำให้มีระดับ insulin สูงขึ้น ซึ่งทำให้มีสมมุติฐานว่าอาจเกิดจากยา clozapine ไปทำให้มี insulin resistance ก่อนแล้วเกิด hyperinsulinemia ตามมาทีหลัง

สรุปการเกิดกลไก (ยังไม่มีข้อสรุปที่ลงตัว)

1. Decrease sensitivity to insulin (from weight gain?)
2. Insulin resistance จาก atypical antipsychotic
3. Effect ของ atypical antipsychotic ต่อ 5HT_{1A} ที่ pancreatic beta cell ในกรณีที่ทำให้ clozapine

clozapine

ผลกระทบจากการเกิดเบาหวาน (Complication of diabetes)

a. Macrovascular complication

- ทำให้เกิด atherosclerosis ถ้าเป็นที่สมอง เกิด stroke
- ถ้าเป็นที่หัวใจ เกิด myocardial infarct
- ถ้าเป็นที่ขา เกิด amputation of foot for gangrene

b. Microvascular complication

ถ้าเกิดที่ retina เกิด diabetes retinopathy

ถ้าเกิดที่ renal glomerulus เกิด diabetic nephropathy

ถ้าเกิดที่ nerve sheaths เกิด diabetic neuropathy

นอกจากนี้ยังพบว่ามีอาการเกิด diabetic ketoacidosis ขึ้นโดยไม่มี stress factor ชัดเจน (เช่น infection) ซึ่งอาจเกิดจาก effect ของ antipsychotic

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวาน

- มีประวัติครอบครัวเป็นเบาหวาน
- obesity
- อายุตั้งแต่ 45 ปีขึ้นไป
- เชื้อชาติ (เช่น African American, Asian American, Hispanic American, Native American, Pacific Islander)
- History of Gestational DM
- Birth weight > 9 lbs (บางคนเอามากกว่า 4 kg)
- Hypertension (BP > 140/90)
- HDL น้อยกว่าหรือเท่ากับ 35 mg/dl และ/หรือ triglyceride level มากกว่าหรือเท่ากับ 250 mg/dl
- Polycystic ovary syndrome

ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดเบาหวานในผู้ป่วยที่ได้รับยา antipsychotic

จากการศึกษาที่ผ่านมาได้สรุปความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดเบาหวานกับการได้ยา ยารักษาโรคจิตได้ดังนี้

- การใช้ยา antipsychotic น่าจะทำให้เกิดเบาหวานได้โดยเฉพาะ DM type 2⁽¹³⁾
- โดยการเกิดเบาหวานขึ้นมาใหม่ในที่นี้เป็น DM type 2 เกิดขึ้นโดยไม่สัมพันธ์กับ weight gain⁽⁶⁾
- การเกิด new-onset DM ทำให้เกิด diabetes ketoacidosis มากขึ้นตามไปด้วยซึ่งคนไข้หลายคนมักมาพบแพทย์ด้วยอาการของ diabetes ketoacidosis^{(4),(6)} (แต่ที่นำเสนอคิดว่าไม่มี study ไหนบอกถึงภาวะ Non-ketotic hyperosmolar state เลย)
- การศึกษาที่ผ่านมามักเน้นไปทาง Atypical antipsychotic โดย clozapine, olanzapine และ quetiapine มีส่วนที่ทำให้เกิด new-onset DM แต่ risperidone ยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าทำให้เกิด new-onset DM^{(5),(2)}
- คนที่ได้รับ conventional antipsychotic มีโอกาสเกิดเบาหวานได้เช่นเดียวกับกลุ่ม atypical antipsychotic⁽¹⁰⁾
- คนอายุน้อยกว่า 40 ปี ยากลุ่ม atypical antipsychotic ทุกตัวมีโอกาสเกิดเบาหวานได้⁽²⁾
- การเกิดเบาหวานสัมพันธ์กับการใช้ clozapine โดยไม่สัมพันธ์กับ dose และ duration ของ clozapine ที่ให้⁽¹⁰⁾
- Aripiprazole ยังไม่พบว่าสัมพันธ์กันกับการเพิ่มระดับของ glucose ในกระแสเลือด⁽²⁰⁾

- Olanzapine มีโอกาสเกิด hyperglycemia โดยไม่สัมพันธ์กับขนาดของยา และ risk ของการเกิดไม่ได้ลดลงเมื่อรักษาในระยะยาวและ hyperglycemia จะดีขึ้นได้เมื่อหยุดยา (14)
- Ziprasidone ไม่เปลี่ยนแปลงระดับ glucose และ การใช้ insulin ของร่างกาย (20)

การเฝ้าระวังการเกิดเบาหวานในผู้ป่วยที่ได้ antipsychotic

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบได้ว่าผู้ป่วย schizophrenia ร้อยละ 20 มีอายุสั้นกว่ากลุ่มประชากรทั่วไป และมักมีโรคภัยไข้เจ็บรวมไปถึง เบาหวาน, ความดันโลหิตสูง, ภาวะอ้วนลงพุง โดยก่อนหน้านี้อธิบายว่าเป็นจาก lifestyle ของผู้ป่วยซึ่งมักมีสุขลักษณะที่ไม่ดี สูบบุหรี่, กินเหล้า, พฤติกรรมการบริโภคอาหารที่ไม่เหมาะสม เป็นสาเหตุ แต่ในช่วงหลังจากการที่มีการศึกษาเรื่อง metabolic effect ของยา antipsychotic จึงได้มีการประชุมเกี่ยวกับการกำหนดมาตรการ การติดตามและเฝ้าระวังผลกระทบจากการให้ยา antipsychotic โดยการประชุมมีจิตแพทย์ และ ผู้เชี่ยวชาญแต่ละสาขาได้แก่ ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคอ้วน, เวชศาสตร์ป้องกัน, เบาหวาน, โรคหัวใจ, โรคตา และ ต่อมไร้ท่อ ร่วมกันวางแผนการเฝ้าระวังและติดตามผู้ป่วยหลังจากสรุปแล้วตกลงกันได้ดังนี้⁽³⁾

- 1) ผู้ป่วย schizophrenia ทุกคนให้เจาะดู plasma glucose level ก่อนเริ่มให้ยา antipsychotic ควรจะใช้เป็น fasting blood sugar (FBS) ถ้าไม่ได้หรือผู้ป่วยไม่ร่วมมือให้ใช้ HbA_{1c} แทนได้ถ้าผลผิดปกติ (FBS ตั้งแต่ 126 mg/dl ขึ้นไป, random plasma glucose > 200 mg/dl, HbA_{1c}) ให้ปรึกษาแพทย์อายุรกรรม เพื่อตรวจประเมินและรักษาต่อไป ถ้า FBS = 100 – 125 mg/dl ให้ตรวจเลือดดูเป็นระยะ
- 2) ผู้ป่วยที่มี risk ต่อการเกิดเบาหวาน (มีประวัติครอบครัวเป็นเบาหวาน, BMI ตั้งแต่ 25 ขึ้นไป, รอบเอว ตั้งแต่ 35 นิ้วขึ้นไปในผู้หญิง และ 40 นิ้วขึ้นไปในผู้ชาย) ให้ติดตามดู FBS, HbA_{1c} หลังจากเริ่มให้ยา Antipsychotic ไป 4 เดือน และ ติดตามดูต่อไปปีละครั้งตามลำดับ แต่กรณีที่ผู้ป่วยมีน้ำหนักขึ้นให้ติดตามดู FBS, HbA_{1c} ทุก 4 เดือน
- 3) ให้คอยติดตามดูอาการของเบาหวาน เช่น polyuria, polydipsia, weight change อย่างสม่ำเสมอ
- 4) ให้ความรู้กับผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการของเบาหวาน ถ้ามีอาการที่น่าสงสัยว่าจะเป็นเบาหวานให้มาพบแพทย์เพื่อตรวจรักษา
- 5) ขณะที่ผู้ป่วยรักษาเบาหวานอยู่กับแพทย์อายุรกรรมจิตแพทย์เจ้าของไข้ควรมีการประสานงานกันเมื่อมีการเปลี่ยนยาซึ่งมีผลต่อการคุมระดับน้ำตาลของผู้ป่วย
- 6) กรณีที่ตรวจพบ plasma glucose ผิดปกติ (FBS ตั้งแต่ 126 mg/dl, BS > 200 mg/dl) ให้ปรึกษาแพทย์อายุรกรรมเพื่อประเมินและตรวจรักษาต่อไป

การเกิด hyperlipidemia ในผู้ป่วย schizophrenia

การเพิ่มระดับของ cholesterol และ triglyceride นั้นมีส่วนทำให้เกิด coronary heart disease ได้มีข้อสังเกตว่าการเพิ่มขึ้นของระดับไขมันในกระแสเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับยา antipsychotic จึงได้มีการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์นี้

กลไกการเกิด hyperlipidemia

ในการศึกษาปัจจุบันนี้ยังไม่สามารถหากลไกการเกิด hyperlipidemia จากการให้ antipsychotic ได้ชัดเจน

ผลกระทบต่ออาการเกิด hyperlipidemia

- มี risk ต่อการเกิด atherosclerosis
 - ถ้าเกิดที่เส้นเลือดหัวใจ อาจเกิด myocardial infarction
 - ถ้าเกิดที่เส้นเลือดสมอง อาจเกิด stroke
 - ถ้าเกิดที่เส้นเลือดที่ขา อาจเกิด gangrene of foot
- เกิด acute pancreatitis

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด hyperlipidemia

- กินอาหารพวกที่มีไขมัน และ cholesterol สูง
- Family history of hyperlipidemia
- ใช้อาหารเสริม, สาร estrogen
- Diabetes mellitus
- Hyperthyroidism
- Nephrotic syndrome
- Alcoholism

ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด hyperlipidemia ในผู้ป่วยที่ได้รับยา antipsychotic

จากการศึกษาที่ผ่านมาได้สรุปความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด hyperlipidemia กับการได้ยา Antipsychotic ได้ดังนี้⁽³⁾

- Olanzapine มี risk ต่อ hyperlipidemia มากกว่า conventional antipsychotic 3 เท่า และมากกว่า 5 เท่า ในกลุ่มควบคุมที่ไม่ใช่ antipsychotic⁽¹⁸⁾
- Risperidone ยังไม่พบว่ามีสัมพันธ์กับการเกิด hyperlipidemia เมื่อเทียบกับ conventional antipsychotic และผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา antipsychotic⁽¹⁸⁾

- Clozapine, olanzapine, haloperidol สัมพันธ์กับการเพิ่มระดับของ cholesterol level (17)
- Olanzapine สัมพันธ์กับการเพิ่มของ lipid level มากกว่า risperidone และไม่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก (study นี้ทำในกลุ่มคนอายุ 18 – 60 ปี)⁽¹⁶⁾
- Aripiprazole ยังไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กันกับการเพิ่มของ lipid, LDL, triglyceride และ total cholesterol⁽²⁰⁾
- Clozapine, olanzapine จะสัมพันธ์กับการเพิ่มระดับของ triglycerides มากกว่า haloperidol, risperidone, quetiapine, flupenazine⁽¹⁵⁾
- Quetiapine สามารถเพิ่ม ระดับ triglycerides และ cholesterol ได้⁽²⁰⁾
- Ziprasidone จะช่วยลด triglycerides ได้ในคนที่เดิมใช้ olanzapine แล้วเปลี่ยนมาใช้เป็น Ziprasidone⁽²⁰⁾
- ในการรักษาระยะสั้น ziprasidone จะช่วยลด triglycerides และ cholesterol โดยไม่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของ BMI⁽²⁰⁾
- การเกิด hyperglycemia, dyslipidemia, obesity โดยยากกลุ่ม atypical antipsychotic จะจัดลำดับตามโอกาสเกิดได้ดังนี้ clozapine = olanzapine > quetiapine > risperidone > ziprasidone = aripiprazole⁽¹⁹⁾

การเฝ้าระวังการเกิด hyperlipidemia ในผู้ป่วยที่ได้ antipsychotic

- 1) ให้ตรวจดูระดับ Total cholesterol, LDL, HDL and triglyceride ในผู้ป่วยทุกคนถ้าทำได้
- 2) ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อ coronary heart disease(เช่น DM, smoke, hypercholesterolemia, overweight, hypertension, อายุ > 65 ปี, male, มีประวัติครอบครัว, ขาดการออกกำลังกาย) ให้ตรวจ lipid profile อย่างน้อยทุก 2 ปี (ถ้า LDL ปกติ) แต่ถ้า LDL > 130 mg/dl ควรตรวจทุก 6 เดือน
- 3) กรณีที่ LDL > 130 mg/dl ให้ส่งประเมินกับแพทย์อายุรกรรมต่อไปอาจให้คุมอาหารก่อนถ้าระดับ LDL ไม่ลดลงมาในระดับปกติพิจารณาให้ยาลดไขมัน
- 4) กรณีที่ตรวจเจอระดับ cholesterol (LDL, HDL, Total), triglyceride ผิดปกติให้ส่งปรึกษาแพทย์อายุรกรรม

Table 1. Comparative Side Effect Risk of Antipsychotic Agents

| | CPZ | HPD | Clozapine | Olanzapine | Quetiapine | Risperidone | Ziprasidone |
|---------------------|------|------|-----------|------------|------------|-------------|-------------|
| Anticholinergic | +++ | + | ++++ | ++ | + | + | + |
| EPS | +++ | ++++ | 0 | + | +/- | ++ | + |
| Orthostasis | ++++ | + | ++++ | ++ | ++ | ++ | + |
| Hyperprolactinemia | ++ | +++ | 0 | + | 0 | +++ | + |
| QTc prolongation | ++ | + | + | + | + | + | +++ |
| Sedation | ++++ | + | ++++ | +++ | +++ | + | + |
| Tardive Dyskinesia | +++ | ++++ | 0 | + | ? | + | ? |
| Weight gain | ++ | + | ++++ | +++ | ++ | ++ | +/- |
| Glucose intolerance | +++ | + | +++ | +++ | ? | + | ? |

Key

CPZ = chlorpromazine HPD = haloperidol

+/- = Negligible + = Minimal risk of occurrence ++ = Low risk of occurrence

+++ = Moderate risk of occurrence ++++ = Highest risk of occurrence

? = Inadequate data to assess relative risk

[adapted from Carnahan (2001); Crismon ML (2002); and Miller (2000)]

Table 2— SGA's and metabolic abnormalities

| Drug | Weight gain | Risk for diabetes | Worsening lipid profile |
|---------------|-------------|-------------------|-------------------------|
| Clozapine | +++ | + | + |
| Olanzapine | +++ | + | + |
| Risperidone | ++ | D | D |
| Quetiapine | ++ | D | D |
| Aripiprazole* | +/- | - | - |
| Ziprasidone* | +/- | - | - |

+ = increase effect; - = no effect; D = discrepant results.

* Newer drugs with limited long-term data.

Reference

1. Newman SC, Bland RC: Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry* 1991; 36:239-245
2. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD et al. (2002), Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159(4):561-566.
3. Stephen RM, Susan ME, Alexander LM, et al: Physical Health Monitoring of Patients with Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1334-1349
4. Dixon L, Weiden P, Delahanty J et al. (2000), Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 26(4):903-912.
5. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA et al. (2002), Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry* 63(10):920-930.
6. Jin H, Meyer JM, Jeste DV (2002), 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* 14(1):59-64.
7. KumarP, Clark M: Diabetes mellitus and other disorders of metabolism. *Clinical Medicine* 4th edition 1998: 974-979.
8. McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH. Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. *Can J Psychiatry* 2001;46:273-281.
9. Wirshing: Antipsychotic Metabolic Effects: Weight Gain, Diabetes Mellitus, and Lipid Abnormalities. *Can J Psychiatry* 2001;April
10. Jin H, Meyer JM: Glucose Dysregulation. *Psychiatric Times* 2003; March: issue3
11. Mary AE: Drug-induced Diabetes Mellitus Hyperglycemia due to Atypical Antipsychotics. *US Pharmacist* Vol.28
12. Evidence-Based Practices: Shaping Mental Health Services Toward Recover: Workbook for clinical and practical supervisors Chapter 5: Antipsychotic side effects
13. Kenneth, Patrizia C, Kenneth H, David H, William S, Jim K, Alan B: Higher incidences of Diabetes Mellitus during exposure to Antipsychotics-Findings from a Retrospective Cohort study in the US. *NCDEU Poster Abstracts*

14. Koller E, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated diabetes. *Pharmacotherapy*. 2002;22:841-52.
15. 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* 63:856–865, 2002
16. 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* 63:425–433, 2002
17. Lieberman JA: Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 160:290–296, 2003
18. 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 hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Nov;59(11):1021-6.
19. Baptista T, Zarate J, Joober R, Colasante C, Beaulieu S, Paez X, Hernandez L: Drug induced weight gain, an impediment to successful pharmacotherapy: focus on antipsychotics. *Curr Drug Targets*. 2004 Apr;5(3):279-99.
20. Metabolic Issues in Psychiatry (2003-12-11) : Metabolic Issues in the Treatment of Bipolar Disorder. (www.critical-breakthroughs.com/main.php?nextlink=storybody&dispid=1429)
21. Eugene B, Anthony SF, Dennis LK, Stephen LH, Dan LL, J.Larry J. Chapter 173 Diabetes mellitus: Harrison manual of medicine 15th edition 2002; 787