

ÇOCUK VE ERGEN HASTALARDA RİSPERİDONUN DİYABET OLUŞTURMA RİSKİ VE PANKREASA TOKSİK ETKİSİNİ ARAŞTIRAN 10 AYLIK TAKİP ÇALIŞMASI

Uzm.Dr. M.Süleyman Atabek
SSK Bursa Çocuk Hastanesi Çocuk Psikiyatrisi Polikliniği
Psikolog Selma Ercan
SSK Bursa Çocuk Hastanesi Çocuk Psikiyatrisi Polikliniği
Uzm.Dr.Gülseven Kılıçlı
SSK Bursa Çocuk Hastanesi Biyokimya Lab.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes mellitus(DM),risperidon, açlık kan şekeri(AKŞ), HbA1c, amilaz, lipaz.

GİRİŞ VE AMAÇ:

Diyabetes mellitus(DM), daha çok çocukluk çağında görülen tip I DM ve erişkin yaşta ortaya çıkan tip II DM olmak üzere iki şekilde görülmektedir. Tip II DM bazen, Tip I DM şekline dönüşebilir. Tip I DM'de klinik verilerin yanında insülin sekresyonunun yokluğu ya da çok düşük oluşu, glukagon gibi uyarılara C-peptid yanıtının alınamayışı, tip II DM'de yine bilinen klinik verilerin yanında, insülin sekresyonunun normal hatta normalden yüksek oluşu belirleyici niteliklerdir. Tip I DM'un gelişimi için genetik bir alt yapının gerekli olduğu kabul edilmekle birlikte çevresel faktörlerin daha önemli olduğu düşünülmektedir. Tip I DM genetik yatkın bir zeminde organa özgü otoimmün bir hastalıktır. Tip II DM ise genetik zeminin ağırlıklı olduğu, fiziksel ve ruhsal travma, obezite, fiziksel inaktivite, ilaç alımı veya bazı hastalıklar gibi herhangi bir nedenle glikoz metabolizmasının bozulması sonucu tetiklenen bir hastalıktır.

HbA1c son 2-3 ay arasındaki ortalama kan şekeri değerlerini gösteren bir parametredir.

Amilaz ve lipaz pankreasa toksik bir etki olursa artış gösteren, alınan gıda ile direkt ilişkili, pankreasın ekzokrin hücrelerinden salgılanan iki enzimdir.

Yaptığımız çalışmada, bir atipik antipsikotik olan ve çocuk psikiyatrisinde oldukça yaygın kullanılan risperidonun, çocuklarda DM oluşturma riski ve pankreas üzerine toksik etkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM:

Çalışmaya hastanemize başvurarak DSM-IV tanı ölçütlerine göre otistik spektrum bozukluğu, psikotik bozukluk, kekemelik+tik bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu + davranış bozukluğu ve mental retardasyon + davranış bozukluğu tanılarını almış, son üç aydır ilaç kullanmayan, AKŞ(açlık kan şekeri), HbA1c, Amilaz ve Lipaz değerleri normal sınırlar içerisinde olan 25 hasta ile başlanmıştır. 2 hasta şehir dışına taşındıkları ve kendilerine ulaşılamadığı için kontrollere gelmemiş, sonuçta 23 hasta istatistiksel değerlendirmeye alınmıştır.

İlaç tedavisine başlamadan önce, hastaların 12 saatlik açlık sonrası AKŞ, HbA1c, amilaz ve lipaz değerleri ölçülmüş, daha sonra risperidon tedavisine başlanılmıştır. İlk iki ay 15 günde bir kontrollere çağrılarak, tüm hastalarda en geç iki ay içinde risperidon idame tedavisine geçilmiştir. İdame tedavisi boyunca risperidon harici başka bir ilaç verilmemiştir. 10 ay boyunca her iki ayda bir AKŞ, HbA1c, Amilaz ve Lipaz değerlerine tekrar bakılmıştır. Araştırmaya alınan hastaların hiçbirinde borderline diyabet olmadığı için, hastalara Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) yapılmamıştır. DM tanısı için Amerikan Diyabet Birliği (ADA: American Diabetes Association) ölçütleri esas alınmıştır. Testlerin tümü fotometrik yöntem ile yapılmıştır. AKŞ ve amilaz için Konelab kiti, lipaz için Sentinel kiti, HbA1c için ise Roche kiti kullanılmıştır. AKŞ için 70-105 mg/dl arasındaki değerler, HbA1c için 2.9-4.6 % arasındaki değerler, amilaz için 0-95 U/l arasındaki değerler ve lipaz için ise 0-30 U/l arasındaki değerler normal sınırlar olarak kabul edilmiştir.

İstatistik işlemler için, SPSS 10.0 Windows istatistik paket programı kullanılmış, tanımlayıcı istatistikler olan ortalama, standart sapma ve frekans parametrik verilerin dağılımları hesaplanmış, grafikler yapılmış, kanonik korelasyon testi uygulanmıştır.

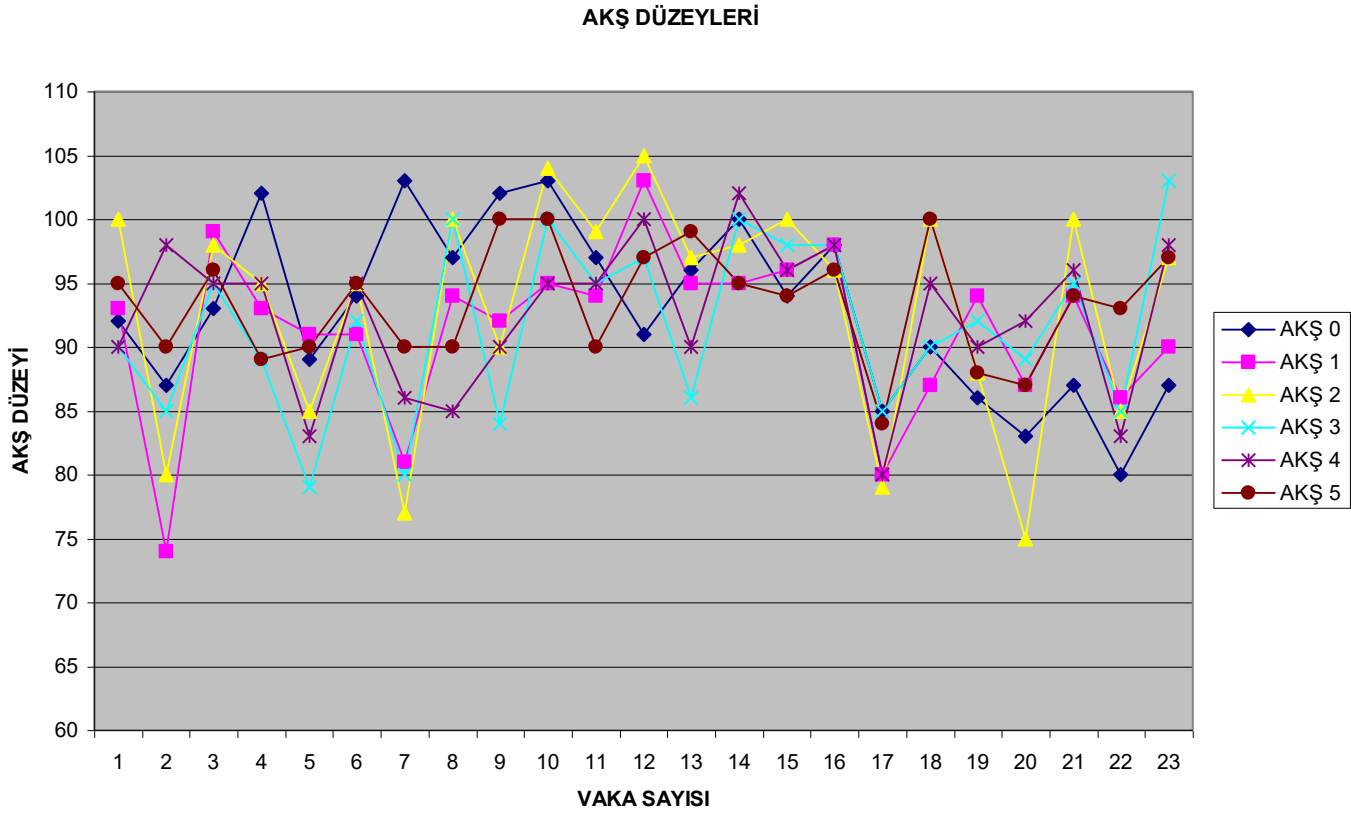
BULGULAR:

18 erkek ve 5 kız olmak üzere 23 hasta çalışmaya alınmıştır. Ay olarak yaşlarının alt sınırı 53 ay, üst sınırı ise 209 ay, ortalaması ve standart sapması $112,34 \pm 41.51$ şeklindedir.

Hastalara uygulanan idame risperidon düzeyi en düşük 0.5mg/gün, en yüksek 4 mg/gün, ortalaması ve standart sapması 1.55 ± 0.98 şeklinde bulundu.

DSM-IV tanı kriterlerine göre 23 hastanın tanıları, 8 otistik spektrum bozukluğu, 6 mental retardasyon + davranış bozukluğu, 4 psikotik bozukluk, 4 dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu + davranış bozukluğu ve 1 kekemelik + tik bozukluğu şeklinde dağılım gösteriyordu.

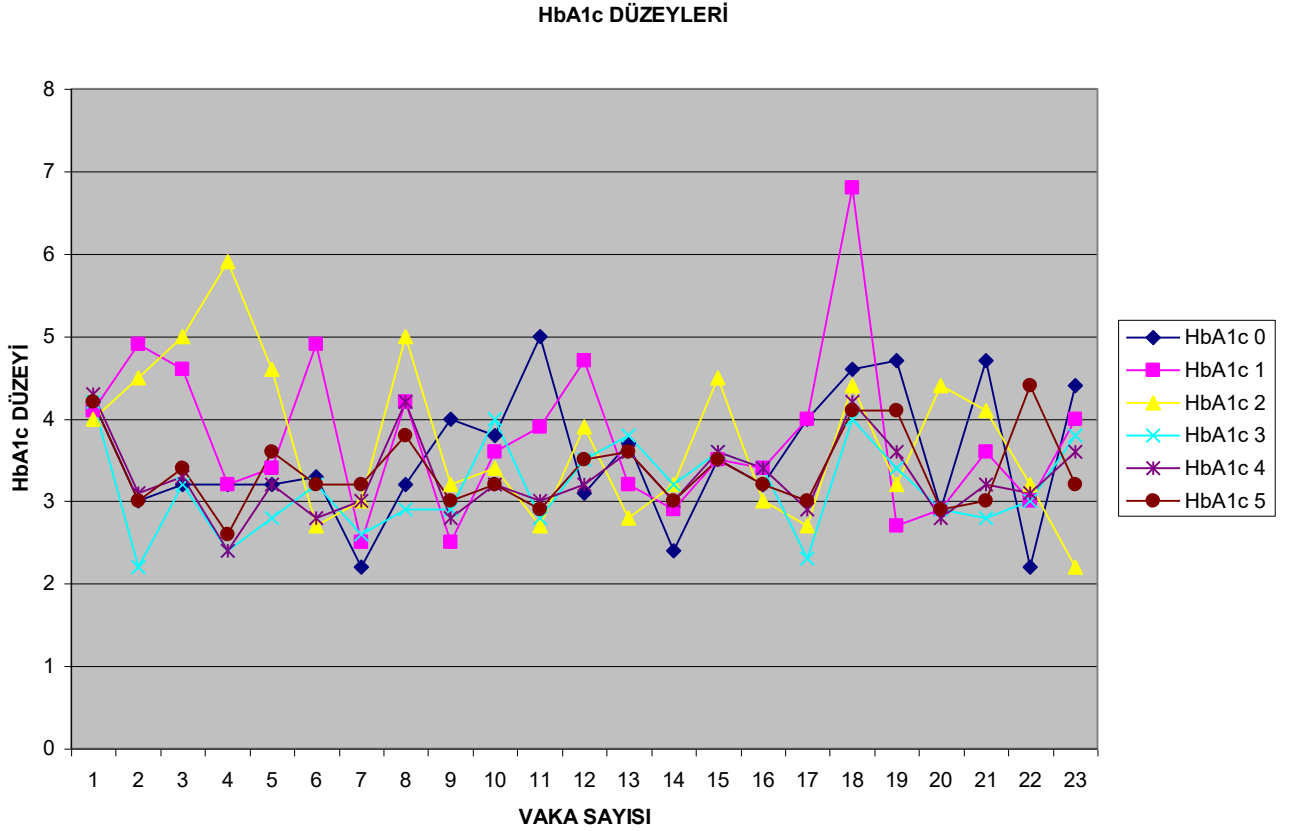
10 aylık çalışma sonunda AKŞ en düşük 74 mg/dl, en yüksek 105 mg/dl olarak ölçülmüş, hastaların hiçbirinde AKŞ değeri normal sınırlar dışına çıkmamıştır (Grafik 1).



GRAFİK1: AKŞ DÜZEYLERİ

AKŞ 0: İlaç kullanmadan önce, AKŞ 1: İki ay, AKŞ 2: Dört ay, AKŞ 3: Altı ay, AKŞ 4: Sekiz ay, AKŞ 5: 10 ay sonraki bulunan düzeyleri göstermektedir.

10 aylık çalışma sonunda HbA1c en düşük 2.2 %, en yüksek 6.8 % olarak ölçülmüş. Erişkinlerde HbA1c için üst sınır olarak kabul edilen 4.6 % değeri, literatürde çocuklarda 7% olarak kabul edilmektedir. Hastaların hiçbirinde HbA1c değeri normal sınırlar dışına çıkmamıştır (Grafik 2).

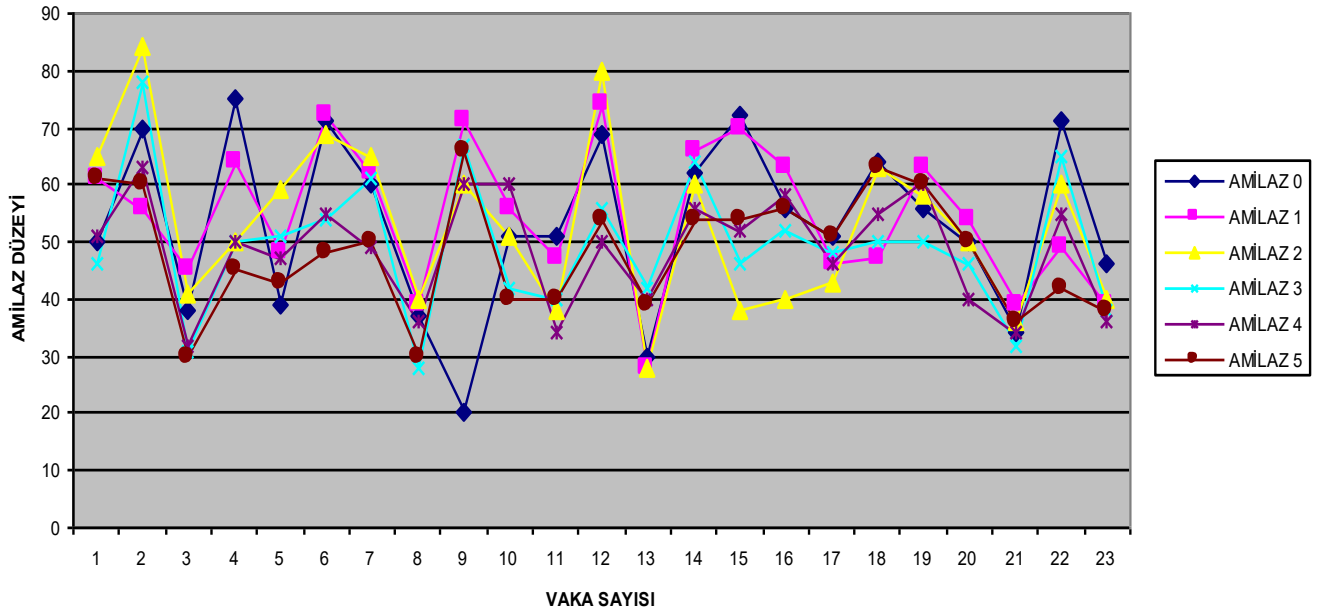


GRAFİK 2: HbA1c DÜZEYLERİ

HbA1c 0: ilaç kullanmadan önce, HbA1c 1: İki ay, HbA1c 2: Dört ay, HbA1c 3: Altı ay, HbA1c 4: Sekiz ay, HbA1c 5: 10 ay sonraki bulunan düzeyleri göstermektedir.

10 aylık çalışma sonunda amilaz en düşük 20 U/l, en yüksek 84 U/l olarak ölçülmüş, hastaların hiçbirinde amilaz değeri normal sınırlar dışına çıkmamıştır (Grafik 3).

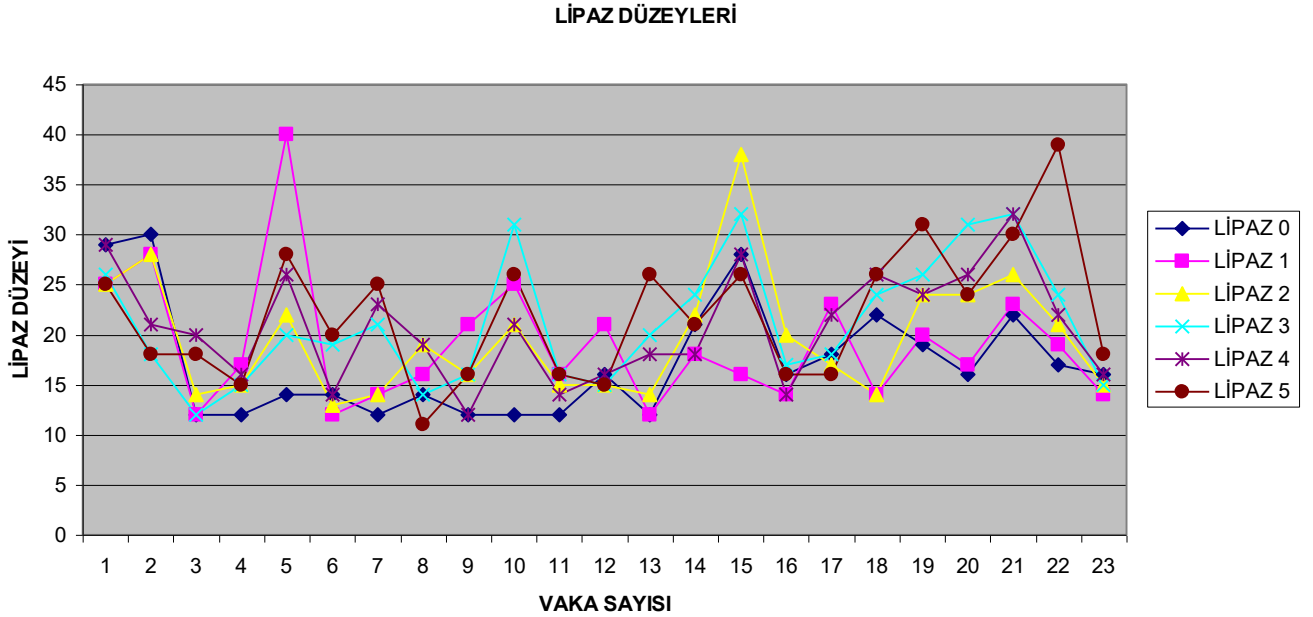
AMİLAZ DÜZEYLERİ



GRAFİK 3: AMİLAZ DÜZEYLERİ

AMİLAZ 0: İlaç kullanmadan önce, AMİLAZ 1: İki ay, AMİLAZ 2: Dört ay, AMİLAZ 3: Altı ay, AMİLAZ 4: Sekiz ay AMİLAZ 5: 10 ay sonraki bulunan düzeyleri göstermektedir.

10 aylık çalışma sonunda lipaz en düşük 11 U/l, en yüksek 40 U/l olarak ölçülmüş, 7 ölçümden lipaz değerleri 6 hastada 30 U/l olan üst sınırı geçse de, klinik olarak anlamlı değerlere ulaşmamıştır (Grafik 4).



GRAFİK 4: LİPAZ DÜZEYLERİ

LİPAZ 0: İlaç kullanmadan önce, LİPAZ 1: İki ay, LİPAZ 2: Dört ay, LİPAZ 3: Altı ay, LİPAZ 4: Sekiz ay LİPAZ 5: 10 ay sonraki bulunan düzeyleri göstermektedir.

Çalışmamızdaki değişkenlerin en düşük, en yüksek değerleri, ortalamaları, standart sapma ve standart hataları gibi tanımlayıcı istatistikleri aşağıda tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. TANIMLAYICI İSTATİSTİK

	Vaka Sayısı	En düşük Değer	En yüksek Değer	Ortalama	Standart Hata	Standart Sapma
AMİLAZ0	23	20,00	75,00	53,1739	3,1564	15,1377
AMİLAZ1	23	28,00	74,00	54,7391	2,6068	12,5017
AMİLAZ2	23	28,00	84,00	52,9565	3,0409	14,5835
AMİLAZ3	23	28,00	78,00	49,4348	2,5373	12,1686
AMİLAZ4	23	32,00	63,00	48,6522	2,0183	9,6794
AMİLAZ5	23	30,00	66,00	48,2609	2,1617	10,3670
LİPAZ0	23	12,00	30,00	17,2174	1,1845	5,6806
LİPAZ1	23	12,00	40,00	19,0000	1,3469	6,4597
LİPAZ2	23	13,00	38,00	19,6522	1,2630	6,0574
LİPAZ3	23	12,00	32,00	21,1304	1,2935	6,2034
LİPAZ4	23	12,00	32,00	20,7391	1,1320	5,4290
LİPAZ5	23	11,00	39,00	22,0000	1,3860	6,6469
AKŞ0	23	80,00	103,00	92,8696	1,4048	6,7373
AKŞ1	23	74,00	103,00	91,3913	1,3626	6,5348
AKŞ2	23	75,00	105,00	93,1739	1,8604	8,9221
AKŞ3	23	79,00	103,00	91,6087	1,4194	6,8073
AKŞ4	23	80,00	102,00	92,4783	1,2253	5,8765
AKŞ5	23	84,00	100,00	93,4348	,9385	4,5008
HBA1C0	23	2,20	5,00	3,5522	,1667	,7994
HBA1C1	23	2,50	6,80	3,7609	,2049	,9825
HBA1C2	23	2,20	5,90	3,7217	,1973	,9463
HBA1C3	23	2,20	4,20	3,1696	,1168	,5604
HBA1C4	23	2,40	4,30	3,2826	,1003	,4811
HBA1C5	23	2,60	4,40	3,3739	,0994	,4769
ILAÇ DÜZEYİ	23	,50	4,00	1,5870	,2053	,9846

Kanonik korelasyon testine göre setlerarası karşılaştırılmış, Amilaz-Lipaz ve Lipaz-HbA1c değişkenleri arasındaki ilişki $p<0.05$ düzeyinde

istatistiksel olarak anlamlı, AKŞ-HbA1c değişkenleri arasındaki ilişki ise $p < 0.01$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Veriler aşağıda tablo 2’de görölmektedir.

Tablo 2. Değişkenler arası ilişki

Amilaz-Lipaz	Amilaz-AKŞ	Amilaz-HbA1c	Amilaz İlaç Düzeyi	Lipaz-AKŞ	Lipaz-HbA1c	Lipaz-İlaç Düzeyi	AKŞ-HbA1c	AKŞ-İlaç Düzeyi	HbA1c-İlaç Düzeyi
$r=0.874$	$r=0.879$	$r=0.907$	$r=0.674$	$r=0.854$	$r=0.885$	$r=0.501$	$r=0.844$	$r=0.44$	$r=0.64$
$p^*=0.03$	$p=0.079$	$p=0.068$	$p=0.09$	$p=0.233$	$p^*=0.019$	$p=0.51$	$p^{**}=0.009$	$p=0.69$	$p=0.147$

*Korelasyon 0.05 düzeyinde önemli (2- taraflı).

**Korelasyon 0.01 düzeyinde önemli (2- taraflı).

TARTIŞMA:

Bilindięi gibi tip II diyabet ailesel geçiş gösteren bir rahatsızlıktır. Literatürde yetişkin hastalarda atipik antipsikotiklerle oluşmuş hiperglisemi, diyabetes mellitus(DM) ve diyabetik ketoasidoz olgu bildirimleri olmakla birlikte, bu ilaçların glikoz tolerans bozukluğu ve diyabetes mellitus yapmadığına dair çalışmalar da mevcuttur. İlaçların Tip II DM oluşturma mekanizmaları, insülin üretimi ve salınımını engelleme, insülin etkinliğini azaltma, pankreatik hücre işlevlerini etkileme ve bu hücreleri hasara uğratma şeklinde farklı mekanizmalar olabilir. Bunun yanında ilaç kullanımı sonrası, kilo alımı ve glikoz metabolizmasının bozulması ile zaten zeminde bulunan diyabetin tetiklenerek daha erken oluşması varsayılabilir.

Literatürde antipsikotiklerin yetişkin hastalarda DM yapması ile ilgili çeşitli olgu bildirimleri ve retrospektif çalışmalar olmasına rağmen, çocuk ve ergenlerde bu konu ile ilgili çalışmalar oldukça azdır.

Turgay ve ark. tarafından 77 çocukla bir yıl boyunca risperidon izleme çalışmasında, diabetes mellitus oluşturmaya ilişkin herhangi bir yan etki bulunmamıştır. Benzer şekilde bu hasta popülasyonu ile yapılmış

uzun izleme çalışmasında risperidon kullanımı ve diabetes mellitus arasında nedensel bir ilişki bulunamamıştır. Bir yıla kadar 688 çocuğu kapsayan ileriye dönük çalışmalarda diabetes mellitus'a ilişkin bir yan etki oluşmamıştır.

Bizim araştırdığımız yaş grubunda, ailesel geçişi daha az olan ve obezitenin direkt olarak oluşmasını tetiklemediği, tip I diyabet görülmektedir. Bu nedenle risperidonun pankreası direkt yolla etkileyerek, diyabet yapıcı etkisinin varlığı aydınlatılmaya çalışılmıştır. Ayrıca, risperidonun kan şekeri düzeylerini etkilemesine ve diyabet oluşturup oluşturmadığına bakılmıştır.

Daha önce kullanılmış olan antipsikotik veya başka ilaçların çalışmayı etkilememesi için, çalışmaya son 3 aydır ilaç kullanmayan ve AKŞ(açlık kan şekeri), HbA1c, Amilaz, Lipaz değerleri normal sınırlar içerisinde olan hastalar alınmış ve çalışma boyunca risperidondan başka ilaç verilmemiştir.

10 aylık takip sonucunda hastaların hiçbirinin AKŞ değeri, Amerikan Diyabet Birliği'nin bildirdiği bozulmuş açlık kan şekeri alt sınırı kabul edilen 110 mg/dl'yi aşmamıştır. Hastaların tümünde 10 aylık takip sürecinde AKŞ, HbA1c, lipaz ve amilaz değerleri stabil seyretmiş, ilacı kesecek bir yan etki ve diyabet oluşmamıştır. Bu bulgular, literatürde yer alan ve yetişkin hastalarda yapılmış, bazı çalışmalar ile uyumsuzluk göstermekle birlikte, bazıları ile de paralellik göstermektedir.

Özellikle yetişkinlerde atipik antipsikotik alımının diyabete yol açtığı konusundaki belirsizliğe rağmen, bu hastalarda kilo izleme ve glikoz düzeylerine rutin olarak bakılmasının gerekli olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da, çocuk ve ergenlerde risperidon kullanımının DM'a yol açmadığı, pankreasa toksik etki yapmadığı ve kullanımının güvenli olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Ancak daha fazla sayıda hastayla ve uzun süreli ilaç kullanılarak yapılacak çok merkezli çalışmaların, DM ile antipsikotik ilaç kullanımı arasındaki ilişkiyi aydınlatmakta yararlı olacağına inanıyoruz.

KAYNAKLAR:

- 1- Sperling MA. Diabetes Mellitus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors The Endocrine System: Textbook of Pediatrics. Nelson, Part XXV, 2000, chapter 599, p.1782.
- 2- Comi RJ. Drug-induced diabetes mellitus. In: LeRoith D, Taylor SI, Olsefsky JM, editors Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins Press, 2000. p.582-587.
- 3- Modified from ADA guidelines, Clinical practice Recommendations, Diabetes Care 1999;22(Supplement 1).
- 4- Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Schneider BS. Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. Pharmacotherapy,2003;23(6):735-44.
- 5- Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. Am J Psychiatry,2003;160(2):290-6.
- 6- Wirshing DA, Pierre JM, Eyeler J, Weinbach J, Wirshing WC. Risperidone-associated new-onset diabetes. Biol Psychiatry, 2001;50(2):148-9.
- 7- Gianfrancesco F, Grogg A, Mahmoud R, Wang RH, Meletiche D. Differential effects of antipsychotic agents on the risk of development of type 2 diabetes mellitus in patients with mood disorders. Clin Ther. 2003;25(4): 1150-71.

- 8- Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*;2003;159 (4),561-6.
- 9- Turgay A, Binder C, Synder R, Fisman S. Long-term safety and efficacy of risperidone for the treatment of disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *Pediatrics*. 2002; 110 (3).
- 10- Turgay A, and Binder C. Risperidone-associated diabetes mellitus in children. *Pediatrics*. 2004; 113 (2).
- 11- McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH. Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. *Can J Psychiatry*, 2002 Feb;47(1):94.
- 12- Haupt DW, Newcomer JW. Hyperglycemia and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*, 2001;62 Suppl 27:15-26; discussion 40-1.
- 13- Ananth J, Venkatesh R, Burgoyne K, Gunatilake S. Atypical antipsychotic drug use and diabetes. *Psychother Psychosom*.2002 Sep-Oct;71(5):244-54.
- 14- Caro JJ, Ward A, Levinton C, Robinson K. The risk of diabetes during olanzapine use compared with risperidone use: a retrospective database analysis. *J Clin Psychiatry*. 2002 Dec;63(12): 1135-9.
- 15- The correct citation is American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition(DSM-IV-TR) Text Revision Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
- 16- Hedenmalm K, Hagg S, Stahl M, Mortimer O, Spigset O. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug Saf*. 2002; 25 (15): 1107-16.
- 17- Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. 2001; 62 Suppl 23:30-8.
- 18- Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Scheweiger JA, Cooper BP, Sekle G. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Apr; 59 (4): 337-45.
- 19- Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. *Ann Clin Psychiatry*. 2002 Mar; 14(1): 59-64.

20- Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki DA, Buchanan RW. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ*. 2002 Aug 3; 325 (7358): 243.

21- Meyer JM. A retrospective comparison of lipid, glucose and weight changes at one year between olanzapin and risperidone treated inpatients. *Schizophrenia Research*. 2001; 49(1): 287.

22- Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 10.0 Windows)

23- John Bernand Henry, M.D. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, Nineteenth Edition, 1996; 197-202, 525-529, 637-638.