

# Diabetes som komplikation til behandling med 2.-generations-antipsykotika

Overlæge Uffe Juul Povlsen, overlæge Leif Breum & overlæge Henrik K.F. Lublin

H:S Rigshospitalet, Psykiatrisk Klinik, og Roskilde Amts Sygehus Køge, Medicinsk Afdeling

I dette nummer af Ugeskrift for Læger [1] har vi beskrevet en sygehistorie med et dødsfald, hvor der er alvorlig mistanke om diabetisk ketoacidose (DKA) hos en yngre skizofren mand, uden tidligere kendt diabetes mellitus (DM). Patienten havde i de senere år successivt modtaget behandling med tre forskellige 2.-generationsantipsykotika (SGA). Det var dog ikke muligt entydigt at pege på et eller flere af disse præparater som årsag eller medvirkende årsag til den udiagnosticerede DM.

SGA har i de seneste 4-5 år været anvendt i stigende grad og er i dag ofte førstevalgspræparatet til patienter med nyopstået skizofreni eller yngre skizofrene patienter. SGA har en høj effektivitet og en lav risiko for ekstrapyramidale bivirkninger og medfører sammenlignet med 1.-generationsantipsykotika (FGA) en højere complians og patienttilfredshed. I de seneste par år er der imidlertid blevet publiceret flere artikler, hvori det er vist, at anvendelse af SGA medfører risiko for vægtøgning, hyperglykæmi og dyslipidæmi, ikke mindst ved anvendelse af clozapin og olanzapin [2-4]. Disse faktorer øger igen risikoen for at få kardiovaskulær sygdom og DM. Mens der i de seneste år er rapporteret om en række tilfælde af DM og DKA i sammenhæng med behandling med SGA, er der derimod endnu ikke blevet publiceret større kontrollerede, randomiserede undersøgelser, hvor man dokumenterer virkningen af SGA på glukosemetabolismen [4].

## Forekomst af type 2-DM

I flere undersøgelser har man dokumenteret, at type 2-DM er 2-4 gange så hyppig blandt patienter med skizofreni som blandt den almene population [5-8]. Blandt yngre, mandlige skizofrene patienter forekommer DM fire gange så hyppigt som i den alderssvarende mandlige population [7]. *Mukherjee et al* [7] fandt i Italien blandt 98 skizofrene patienter i alderen 45-78 år en prævalens af DM på 15,8%. *Henderson et al* [9] fandt i et studie med yngre skizofrene clozapinbehandlede patienter, at 36,6% fik DM i løbet af en femårig observationsperiode. I en nylig publiceret undersøgelse fandt *Ryan et al* [10] hos 26 førsteepisode, medicinfriske skizofrene patienter med et aldersgennemsnit på 33,6 år, at 15,4% havde en påvirket glukosetolerance. Der findes ikke i litteraturen angivelser af risikoen for at

få DKA som følge af type 2-DM, men *Lean et al* [11] angiver i 2002, at der er rapporteret om 18 tilfælde af DKA i sammenhæng med clozapin og olanzapin. De fleste af disse tilfælde af DKA forekom inden for de første seks måneder af behandlingen. Hovedparten af tilfældene af DM ophører eller bedres efter seponering af SGA, dog i mindre grad for clozapinbehandlede patienter.

## Sammenligning af SGA

*Sernyak et al* (Tabel 1) fandt ved en registerundersøgelse [8], at skizofrene patienter, som fik behandling med SGA, havde 9% større risiko for at få DM end patienter behandlet med FGA. Begge patientgrupper havde en høj forekomst af DM. Prævalensen af DM var signifikant øget for alle patienter behandlet med clozapin, olanzapin og quetiapin, mens den for risperidonbehandlede kun var signifikant øget for yngre patienter.

I en anden registerundersøgelse af *Gianfrancesco et al* [12] blev risikoen for udvikling af type 2-DM hos patienter med psykosediagnoser undersøgt. Patienter, som ikke modtog behandling (n=3.061, gennemsnitsalder 41,9 år, standarddeviation (SD)=14,8), blev sammenlignet med patienter i antipsykotisk behandling (n=4.334, gennemsnitsalder 45,3 år, SD=19,3) med enten risperidon, olanzapin, clozapin, lavdosis FGA eller højdosis FGA. Efter 12 måneders behandling var risikoen for at få type 2-DM ikke større for de risperidonbehandlede patienter (odds-ratio=0,88, 95% konfidensinterval (CI)=0,37-2,07) end for de ubehandlede patienter. De øvrige patienter, som modtog behandling med de andre antipsykotika, havde derimod signifikant højere risiko for at få type 2-DM end de ubehandlede patienter (p < 0,05). Odds-ratio var

**Tabel 1.** Logistisk regressionsanalyse af sammenhængen mellem ordination af 2.-generationsantipsykotika (SGA) og 1.-generationsantipsykotika (FGA) og tilstedeværelse af en diagnose af komorbid diabetes mellitus hos patienter med skizofreni [8].

Aldersgruppe og ordineret medicin	Antal	Odds-ratio	95% konfidensinterval	p
<i>Alle aldre</i>				
Enhver FGA	15.984			
Enhver SGA	22.648	1,09	1,03-1,15	0,002
Clozapin	1.207	1,25	1,07-1,46	<0,005
Olanzapin	10.970	1,11	1,04-1,18	<0,002
Quetiapin	955	1,31	1,11-1,55	<0,002
Risperidon	9.903	1,05	0,98-1,12	0,15
<i>&lt;40 år</i>				
Enhver FGA	1.105			
Enhver SGA	3.076	1,63	1,23-2,16	0,001
Clozapin	232	2,13	1,36-3,35	<0,002
Olanzapin	1.474	1,64	1,23-2,21	0,0009
Quetiapin	165	1,82	1,05-3,15	<0,04
Risperidon	1.267	1,51	1,12-2,04	<0,008

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

for olanzapin=3,10 (95% CI=1,62-5,93), for clozapin=7,44 (95% CI=0,60-34,75), for lavdosis konventionelle antipsykotika=2,13 (95% CI=1,10-4,13) og for højdosis konventionelle antipsykotika=3,46 (95% CI=1,52-7,79).

Ved en registerundersøgelse af Koro *et al* [13] af patienter, som var diagnosticeret og havde modtaget behandling for skizofreni (n=19.637), fik 451 patienter DM i løbet af en opfølgingsperiode på gennemsnitligt 5,2 år (SD 3,0 år). Patienter, som havde fået DM, blev matchet med 2.696 kontrolpatienter, som ikke havde fået diagnosticeret DM. Patienter behandlet med olanzapin havde en signifikant øget risiko for at få DM i forhold til patienter, som ikke modtog behandling med antipsykotika (odds-ratio 5,8, 95% CI=2,0-16,7), og patienter, som var i behandling med FGA (odds-ratio 4,2, 95% CI=1,5-12,2). Patienter i behandling med risperidon havde en ikke-signifikant øget risiko for at få DM i forhold til patienter, som ikke modtog antipsykotika (odds-ratio 2,2, 95% CI=0,9-5,2) eller FGA (odds-ratio 1,6, 95% CI=0,7-3,8).

I en retrospektiv undersøgelse af Wilson *et al* [2] af 126 patienter, som havde påbegyndt behandling med SGA, havde 10% hyperglykæmi. Blandt 11 patienter med nydiagnosticeret DM efter påbegyndelse af behandling med clozapin, olanzapin eller quetiapin, fik fem patienter symptomer på DKA.

### Mekanismen for antipsykotikainduceret type 2-DM

Mekanismen for udvikling af DM og DKA forårsaget af SGA er ikke endeligt klarlagt. Familiær disposition, etnicitet og ikke mindst *body mass index* (BMI) er vigtige faktorer, idet de SGA, der medfører størst vægtøgning, også er forbundet med den højeste forekomst af DM (clozapin og olanzapin) [11]. Omvendt ses udvikling af hyperglykæmi og DM også uafhængigt af vægtstigning, ligesom hyperglykæmien ofte svinder eller reduceres efter seponering eller skift af præparat [11]. Undersøgelser med forskellige teknikker som insulin-clamp, Bergman-minimal-model eller oral glukosebelastning viser, at den perifere insulinresistens øges under behandling med specielt clozapin og olanzapin, hvorimod risperidon trods vægtøgende egenskaber kun i beskeden grad påvirker insulinsensitiviteten [4]. Forskellige teorier har været fremført, herunder at der sker en nedsat aktivitet af cellulære isoformer af glukosetransportører. Også nedregulering eller blokade af 5-HT<sub>2C</sub>-receptorerne har været fremført som en indirekte mekanisme, idet hæmning af serotonins effekt på mæthedsresponset medfører øget vægtstigning og dermed øget insulinresistens [14]. Betydningen af 5-HT<sub>1A</sub>-receptorblokade er mere omdiskuteret, men det har været foreslået, at et adrenerg betinget nedsat betacellerespons kunne medføre hyperglykæmi. Også påvirkning af centrale leptinreceptorer har været foreslået, men studierne er få og modstridende. Endelig medfører flere af præparaterne varierende grader af dyslipidæmi, hvilket sammen med de skizofrene patienters usunde livsstil forklarer den øgede forekomst af kardiovaskulær sygdom.

### Rekommandationer for behandling med SGA

Den aktuelle sygehistorie [1] illustrerer sammen med den nyere litteratur behovet for rutinemæssige undersøgelser af specielt overvægtige patienter, der er i behandling med atypiske antipsykotika. Der eksisterer ikke faste retningslinjer for en sådan monitorering, men ifølge Lean *et al* [11] bør man ved anamneseoptagelse om familiære eller tidligere tilfælde af DM og hyperlipidæmi søge at identificere risikopatienter før behandling. Glukose- og lipidniveau bør undersøges før og med regelmæssige intervaller under behandling med SGA. Patienterne bør rådgives om ernæring og vigtigheden af fysisk aktivitet. SGA skal anvendes under hensyn til individuel effektivitet og individuelle risikofaktorer som f.eks. tilbøjeligheden til at tage på i vægt og få DM.

På baggrund af litteraturen foreslås følgende rekommandationer for rutinemæssige undersøgelser af patienter, som følger behandling med SGA: 1) anamneseoptagelse om familiær disposition eller tidligere tilfælde af DM, adipositas eller hyperlipidæmi, 2) undersøgelse af fasteplasmaglukoseniveau og lipidniveau før, efter en, tre og seks måneders behandling og herefter mindst en gang årligt eller ved markant vægtøgning under behandling med SGA og 3) regelmæssig kontrol af vægt, abdominalomfang og blodtryk samt systematisk rådgivning omkring ernæring og fysisk aktivitet.

Som angivet skal SGA anvendes under hensyn til individuel effektivitet og individuelle risikofaktorer som f.eks. tilbøjeligheden til at tage på i vægt og få DM. Ved eksisterende DM eller ved udvikling af DM under igangværende antipsykotisk behandling bør man så vidt muligt anvende SGA, der medfører mindst mulig risiko for, at patienterne tager på i vægt og får DM.

Korrespondance: Uffe Juul Povlsen, Distriktspsykiatrisk Center, Hans Kirks Vej 6, DK-2200 København N. E-mail: juul.povlsen@rh.dk

Antaget: 28. april 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. Povlsen UJ, Lublin H. Letal diabetisk ketoacidose hos skizofren patient. Ugeskr Læger 2004;165:•••••.
2. Wilson DR, D'Souza L, Sarkar N *et al*. New-onset diabetes and ketoacidosis with atypical antipsychotics. Schizophr Res 2002;59:1-6.
3. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR *et al*. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. J Clin Psychiatry 2002;63: 856-65.
4. Henderson DC. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus. How strong is the evidence? CNS Drugs 2002;16:77-89.
5. Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K *et al*. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. J Clin Epidemiol 2003;56:164-70.
6. Dixon L, Weiden P, Delahanty J *et al*. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. Schizophr Bull 2000;26:903-12.
7. Mukherjee S, Decina P, Bocola V *et al*. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. Compr Psychiatry 1996;37:68-73.
8. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD *et al*. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 2002;159:561-6.
9. Henderson DC, Cagliero E, Gray C *et al*. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. Am J Psychiatry 2000;157:975-81.
10. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2003;160:284-9.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

11. Lean MEJ, Pajonk FG. Patients on atypical antipsychotic drugs: another high-risk group for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1597-605.
12. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA et al. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:920-30.
13. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002;325:243.
14. Nonogaki K, Strack AM, Dallman MF et al. Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT2C receptor gene. *Nat Med* 1998;4:1152-6.

## Pseudomyxoma peritonei

1. reservelæge Lene Hjerrild Iversen, overlæge Peter Christian Rasmussen, overlæge Pål Wara, consultant N. Simon Ambrose & professor Søren Laurberg

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Kirurgisk Afdeling L, og The Leeds Teaching Hospitals, Leeds, England

Pseudomyxoma peritonei (PP) er en sjælden tilstand med en incidens på 1:1.000.000, karakteriseret ved ofte enorme mængder mucin aflejret i den peritoneale kavitet med implantationer på den peritoneale overflade og i omentet. Som navnet angiver, refererer PP til en mucinproducerende tumor af peritoneal oprindelse, hvor mucinet er kemisk forskelligt fra traditionelt mucin.

### Ætiologi og patologi

Tidligere blev PP opfattet som et ledsagefænomen til en ovarietumor. Sådan beskrev *Werth* også det første tilfælde i 1884. I en klinisk og patoanatomisk analyse af et større patientmateriale har man dog afsløret, at den mucinøse ophobning i peritoneum er relateret til et benignt adenom i appendix, ofte et rumperet mukocèle [1]. Denne opfattelse er efterfølgende blevet bekræftet på baggrund af immunhistokemiske og genetiske undersøgelser. Sekundær spredning til ovarier kan ses.

Redistributionsfænomenet [2] er en accepteret patofysiologisk hypotese, som beskriver vækst af et benignt adenom i appendix, resulterende i at appendix brister. Herved kan adenomatøse epiteliale celler spredes ud i og implanteres i peritoneum og der foranledige mucinproduktion.

Det histologiske billede er karakteriseret ved massive mængder ekstracellulært mucin. I den mucinøse masse findes sparsomme epiteliale celler ofte med *low-grade* cytologiske forandringer [3, 4]. Der er ledsagende fibrose. Mucin:celle-ratio  $\geq 10:1$  og ekspression af mucin 2 (MUC2) på bægerceller er for nylig blevet beskrevet som karakteristisk for PP [5].

Væksten er noninvasiv. PP begrænser sig således udelukkende til de peritoneale flader. Der ses derfor ikke metastasering til regionale lymfeknuder, lever eller lunger [2].

*Ronnett* og *Sugarbaker* har inddelt PP i to grupper [1, 4]: Det egentlige PP-syndrom, også kaldet dissemineret peritoneal adenomucinose, er karakteriseret ved, at der udelukkende findes benigne epiteliale celler. Væksten er altid noninvasiv. Ved pseudomyxoma/carcinomahybrid, også kaldet intermediær peritoneal mucinøs karcinomatose, findes der enkelte foci med middelhøjt differentieret karcinom. Denne tilstand kan være relateret til middelhøjt differentieret adenokarcinom i appendix. Disse to tilstande skal holdes klart adskilt fra dissemineret peritoneal mucinøs karcinomatose, hvor der er rigeligt mucinøst epitel med glandulær morfologi eller signetringscellemorfologi og *high-grade* cytologiske forandringer. Et primært mucinøst adenokarcinom i appendix eller colon er ofte relateret til denne tilstand. Da væksten er invasiv, er metastasering til lymfeknuder og invasion til andre organer hyppigt forekommende.

### Klinisk manifestation

PP giver oftest symptomer, der er forenelige med appendicitis acuta eller ovarietumor [6]. Diagnosen stilles derfor ofte ved en laparotomi eller laparoskopi, hvor det er et uventet fund (**Figur 1** og **Figur 2**). Andre hyppigt forekommende symptomer er tyngdefornemmelse, øget abdominalomfang, herniedannelse, abdominalsmerter, kvalme, træthed, urinvejssymptomer m.fl. [3]. Ved fremskreden sygdom er ileussympptomer dominerende.

### Objektive fund

Ved laparoskopi eller laparotomi findes der typisk, ud over en patologisk omdannet appendix og evt. tumorinfiltrerede ovarier, mucinøs væske og peritoneal tumorvækst i det højre subdiafragmatiske og subhepatiske rum, omentum majus, pelvis, venstre colonrende, omkring Treitz' ligament og omkring milten (**Figur 3**). Heraf følger, at peritoneum viscerae beklædende colon, galdeblære og ventrikel ofte findes tumorømdannet. Årsagen til de beskrevne prædilekationssteder menes at være bl.a. tyngdekraften og åbentstående lymfelacunaer på oment og under diafragma [2]. Tyndtarmens evige peristaltik menes at hæmme implantation. Tyndtarmen er da også kun sjældent afficeret og da oftest i slutstadiet.