

## Olanzapin'e Bağıli Diabetes Mellitus: Bir Olgu Sunumu

Ayşen Esen Danacı<sup>1</sup>, Selin Mızrak<sup>2</sup>, Zeliha Hekimsoy<sup>3</sup>, İlkin İçelli<sup>4</sup>

### ÖZET:

Olanzapin'e bağıli diabetes mellitus: bir olgu sunumu

Olanzapin, serotonin-dopamin antagonisti bir atipik antipsikotiktir ve şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların sağaltımında kullanılmaktadır. Klasik antipsikotiklere göre sedasyon, ortostatik hipotansiyon, ekstrapiramidal ve antikolinergik yan etkileri ortaya çıkarma olasılığı oldukça düşüktür. Bu yazıda 3 yıllık olanzapin kullanımından sonra diyabet tanısı alan 32 yaşında bir bayan hasta sunulmaktadır. Hastanın ailesinde diyabet öyküsü olmaması ve immun belirteçlerin negatif olması nedeniyle ortaya çıkan diyabetin olanzapin kullanımına bağıli olduğu düşünülmüştür. Olanzapin sağaltımı kesildikten sonra ise hastadaki diyabet tablosu düzelmiştir. Olanzapinin glikoz dengesinin bozulmasına nasıl neden olduğunu aydınlatmaya yönelik çalışmalara ve diyabeti bulunan ya da diyabet riski taşıyan hastalarda olanzapinin nasıl kullanılması gerektiğiyle ilgili yapılacak kontrollü çalışmalara gereksinim olduğu açıktır.

**Anahtar sözcükler:** olanzapin, şizofreni, diabetes mellitus, yan etki

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2003;13:94-96**

### ABSTRACT:

Diabetes mellitus due to olanzapine use: a case report

Olanzapine, a serotonin-dopamine-receptor antagonist, is an atypical antipsychotic agent used to treat schizophrenia and other psychotic disorders. It has relatively low frequency of side effects such as sedation, orthostatic hypotension, extrapyramidal symptoms, and anticholinergic side effects. Here, a 32-years-old female patient with schizophrenia who developed diabetes after 3 years of olanzapine treatment is presented. Due to lack of family history and immune marker positivity in the occurrence of diabetes, the condition was attributed to olanzapine treatment. After discontinuation of the treatment DM was improved. Controlled studies are necessary both to elucidate the mechanism by which olanzapine can cause dysregulation of glucose homeostasis, and to develop guidelines for the use of olanzapine in patients with known as well as in patients with risk factors for diabetes.

**Key words:** olanzapine, schizophrenia, diabetes mellitus, side effect,

**Bull Clin Psychopharmacol 2003;13:94-96**

### GİRİŞ

Olanzapin son yıllarda ülkemizde şizofreni sağaltımında sık bir şekilde kullanılan ve etkinliği yapılan çalışmalar ve klinik gözlemlerle gösterilen yeni bir atipik antipsikotiktir. Şizofreninin pozitif ve negatif belirtileri üzerinde, kısa dönem sağaltımında herhangi bir ekstrapiramidal belirtiyeye neden olmadan ve prolaktin düzeyini artırmadan klasik antipsikotikler kadar etkili olduğu bugüne kadar yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (1-6).

Olanzapin spesifik olarak 5-HT<sub>2</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörleri başta olmak üzere M<sub>1</sub>, H<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub> ve D<sub>4</sub> reseptörlerini de bloke etmektedir (3). Serotonin reseptör blokajı dopamin reseptör blokajı etkisinden 8 kat daha güçlüdür (7). D<sub>2</sub> reseptör afinitesi klozapinden daha güçlüyken, risperidonla bu özellik benzer olarak PET çalışmalarında bulunmuştur (8). Bir SPECT çalışma-

sında olanzapinle D<sub>2</sub> reseptör tutulmuş haloperidolden daha düşüktür (9). Bu nedenle ekstrapiramidal belirti ortaya çıkarma riski oldukça düşüktür.

Olanzapinin akut şizofreni, şizoafektif bozukluk, sekonder psikoz ve diğer psikotik bozukluğu olan hastaların tedavisinde klasik antipsikotik ilaçlar kadar etkili ve yan etkiler yönünden daha güvenilir olduğu bildirilmiştir (1,3).

Olanzapinin en sık görülen yan etkisi kilo artışına neden olmasıdır. Nadir görülen diğer yan etkileri ise minimal prolaktin artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükseklik, sedasyon, ortostatik hipotansiyon ve çok yüksek dozlarda nadiren ekstrapiramidal belirtilere neden olmasıdır. Son yıllarda olanzapinin hiperglisemi ve buna bağıli olarak Tip 2 diyabet yaptığını ve hiperlipidemiye neden olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (10-17). Bu çalışmalarda daha çok kilo alımı ve periferik dokularda insülin kullanım bozukluğu ile ilgili veriler üzerinde durulmakta-

<sup>1</sup>Yrd. Doç. Dr., <sup>2</sup>Araş. Gör. Dr., <sup>3</sup>Prof Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD  
<sup>4</sup>Uzman Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Endokrinoloji BD Manisa

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Yrd. Doç. Dr. Ayşen Esen-Danacı, Celal Bayar ÜTF Psikiyatri AD, Manisa - Turkey

Telefon / Phone: +90-236-235-0357  
Faks / Fax: +90-236-235-0357

Elektronik posta adresi / E-mail address: ertu-  
aadanaci@bayar.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
12 Mayıs 2003 / May 20, 2003

dır. Özellikle olanzapin dozunun artırılmasıyla ilişkili olarak glikoz metabolizması bozukluğundan bahsedilmektedir. Ancak glikoz metabolizması üzerine nasıl bir etki yaptığı konusundaki bilgiler azdır (18).

Bu literatürde olanzapin kullanımı sırasında Tip 2 diyabetin geliştiği ve tedavi kesildiğinde diabetes mellitusa (DM) bağlı semptomatik ve laboratuvar bulguların düzeldiği bir olgu sunulmaktadır.

## OLGU

32 yaşında, bekâr, bir devlet kurumunda memur olarak çalışan, yalnız yaşayan bayan hasta.

Hastanın ilk yakınmaları 1995 yılında perseküsyon ve referans sanrıları, işitsel ve görsel varsanılar şeklinde başlamış. Hastaya paranoid tip şizofreni tanısı konmuş ve haloperidol, zuklopentiksol, fluanksol, pimozid, sulpirid gibi çeşitli antipsikotik ilaçlar uygulanmış. Dört yıl önce hastanın ekstrapiramidal semptom (EPS) eşliğinin düşük olması ve kan prolaktin düzeyinin yüksekliği ve buna bağlı olarak amenoresinin olması nedeniyle; kullandığı klasik antipsikotik tedavi kesilerek 1998 Eylül ayında olanzapin 10 mg/ gün tedavisi başlanmış ve kısa sürede 20 mg/ gün dozuna yükseltilmiştir. Hasta 10 mg/ gün idame dozunda olanzapin tedavisine üç yıl kadar devam etmiş, bu süre içinde hastanın vücut ağırlığı 61 kilodan 84 kiloya ulaşmıştır. Vücut kitle indeksi (VKİ) ise 23.82'den 32.81'e yükselmiştir.

İzlemde 2001 Haziran ayında hastada polidipsi ve poliüri belirtilerinin gözlenmesi ve yapılan rutin biyokimyasal testlerde açlık kan şekerinin (AKŞ) 164 mg/ dl ve kontrol AKŞ düzeyinin de 152 mg/dl saptanması üzerine kliniğe yatışı yapıldı. Hastanede yattığı dönemde AKŞ ve tokluk kan şekeri (TKŞ) düzeyleri 150-200 mg/dl arasında idi. Hemogloblin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) %8.9 olarak ölçüldü. AKŞ'nin en az 2 kez 126 mg/dl'nin üzerinde olması nedeniyle hasta DM olarak kabul edildi (19). Hastanın kendisinde ve ailesinde DM öyküsü yoktu. Otoimmün bir olayı dışlamak için istenilen immün belirteçler (adacık hücre antikoru) negatifti. Hastanın ailesinde ve kendisinde DM öyküsü olmaması ve immün belirteçlerin negatif bulunması üzerine; ortaya çıkan hiperglisemik tablonun olanzapine bağlı olduğu düşünüldü ve olanzapin kesilerek yerine 2001 Haziran ayında flupentiksol 3 mg/ gün tedavisi başlandı. Ayrıca Hasta diyet ve  $\alpha$  glukozidaz inhibitörü olan acarbos (150 mg/gün) tedavisine alındı. Hastanın bir ay sonraki kontrol AKŞ 124, TKŞ 164 olarak saptandı. Daha sonraki takiplerinde kan şekeri düzeyleri normal sınırlarda idi. 2002 Nisan ayındaki kontrolünde insanlarla ilişki kurmakta zorlanma ve mutsuzluk şikayetlerinin başlaması üzerine, hastanın tedavisi değiştirilerek amisülpirid 300 mg/ gün tedavisi başlandı. Hem antipsikotik hem de oral antidiyabetik tedavisini, 2002 Haziran ayından itibaren

ren bir ay süre ile kesen hastanın şizofrenik semptomlarının yeniden alevlenmesi üzerine; 2002 Temmuz ayı sonunda kliniğe yeniden yatışı yapıldı. Hastanın son aylarda uyguladığı diyet sonucu çok miktarda kilo kaybederek 66 kiloya (VKİ=25.78) düşmüş olduğu gözlemlendi. Hastada daha önce kullandığı ve yarar görmüş olduğu amisülpirid tedavisine yeniden başlandı ve hastaya açlık ve tokluk kan şekeri ölçümü ile kan şekeri takibi yapıldı. Hastanın hem açlık hem de tokluk kan şekeri düzeylerinin normal sınırlarda saptanması ve HbA<sub>2c</sub> düzeyinin %5.16 olarak gelmesi üzerine, hastanın diyabet açısından ilaçsız izlenmesi uygun görüldü. Poliklinik izleminde yapılan rutin biyokimyasal tetkiklerde bir anormallik bulunmadığı gibi; açlık ve tokluk kan şekeri yüksekliği de saptanmadı. Son kontrole geldiği 2003 Ocak ayında HbA<sub>1c</sub> düzeyi %5.26 olarak saptandı.

## TARTIŞMA

DM normal popülasyona göre şizofreni hastalarında 2-4 kat daha fazla sıklıkta ortaya çıkmaktadır. Antipsikotik ilaçların hiperglisemik etkileriyle ilgili bilgiler hemen hemen tümüyle olgu bildirimlerine dayanmaktadır. Olgu bildirimleri antipsikotik kullanımı sırasında ortaya çıkan diyabet, diyabetik ketoasidoz, hiperozmolar koma ve daha önceden bilinen diyabetin alevlenmesiyle ilgilidir (20). 2002 yılında yapılan bir literatür taramasında yayınlanan olgu bildirimlerinin 30'unun kozapinle ilgili, 26'sının olanzapinle ilgili ve az sayıda da ketiapin ve risperidonla ilgili olduğu bildirilmiştir (11). İlaçların insülin direncini artırarak, pankreas  $\beta$  hücre işlevini bozarak ve bu hücreleri hasara uğratarak diyabete neden oldukları sanılmaktadır (21). İnsülin direnci, insüline bağımlı glukoz alımında ve kullanımında bozukluk, glukozun kas ve karaciğerde glikojen şeklinde insüline bağımlı depolanmadaki bir azalma olarak tanımlanır (22). Tip 1 diyabette primer bozukluk pankreas  $\beta$  hücrelerinden insülin salınımının azalması iken; tip 2 diyabette karaciğer, kas ve yağ dokusunda insülin duyarlılığının azalması (insülin direnci) ve  $\beta$  hücre işlev yetersizliğidir. Tip 2 diyabette öncelikle insülin direnci ortaya çıkar ve normal glikoz toleransını sağlamak için gerekli olan insülin salınımı artışı oluşamaz. Beta hücre işlevleri azalmaya devam ettikçe kişide glikoz toleransı bozulur ve buna bağlı olarak tokluk kan şekeri yüksekliği saptanır. Durum daha da ilerledikçe diyabet gelişir ve açlık kan şekeri yüksekliği de oluşur.

Diyabet genetik bir yatkınlıkta uygun çevresel faktörlerin eklenmesi sonucu ortaya çıkar. Aşırı kilo da bu çevresel faktörlerin en önemlilerinden biridir. Burada sunulan olguda da hastanın olanzapin sağaltımına başlandıktan sonra 23 kilo alması ve tedaviyi kestikten sonra 18 kilo zayıflaması diyabetin ortaya çıkması ve kaybolmasıyla

la paralellik göstermektedir. Yine hastada adacık hücre antikoru (ICA)'nın negatif bulunması ve ailede diyabet öyküsünün bulunmaması, ortaya çıkan hiperglisemik tablonun olanzapine bağıli olduğunu düşündürmektedir. Bu olguda ilaç kesimi ve kilo kaybını takiben diyabetin ortadan kaybolması da olanzapinin pankreas  $\beta$  hücrelerinde kalıcı bir hasar ve buna bağıli insulin yetmezliğı ortaya çıkarmadığını; daha çok kilo artımıyla oluşan insulin direncinin diyabet tablosundan sorumlu tutulması gerektiğini akla getirmektedir. Yapılan çalışmalarda da hastaların %50'sinde ilaç kesiminden sonra diyabetin kaybolduğı ve eğer ilaç tekrar başlanırsa diyabetin tekrar ortaya çıktığı saptanmış ve bu durumun ilaca bağıli ve geri dönüşümlü olduğu ileri sürülmüştür (11).

Sonuç olarak şizofreni hastalarında diyabet görülme

sıklığının toplumdan daha fazla olduğu, kullanılan ilaçların diyabet riskini arttırdığı ve şizofreni hastalarının fiziksel belirtilerinin daha kolay atlanabildiğı göz önünde bulundurularak; bu hasta grubunda belirli aralıklarla rutin laboratuvar tetkiklerinin yapılması önemli gibi görülmektedir. Ortaya çıkan diyabetin insulin direncine bağıli olduğu düşünülse ve ilaç kesilmesiyle geri dönme olasılığı yüksek olsa bile ilaç kullanımı sürdürüldüğünde diyabetin nasıl bir seyir göstereceğı ve pankreas  $\beta$  hücrelerinde hasara yol açıp açmayacağı yanıtlanması gereken bir sorudur. Ayrıca genetik olarak diyabete yatkınlığı olan veya diyabet tanısı almış bir hastada, bu ilaçların nasıl kullanılacağıyla ilgili bilgilerimiz de eksiktir ve bu alanlarda yapılacak kontrollü izlem çalışmalarına gereksinim vardır.

### Kaynaklar:

1. Alvarez E, Bobes J, Gomez JC, Sacristan JA, Canas F, Carrasco JL, Gascon J, Gibert J, Gutierrez M. Safety of olanzapine versus conventional antipsychotics in the treatment of patients with acute schizophrenia. A naturalistic study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 39-48
2. Inada T, Yagi G, Miura S. Extrapyramidal symptom profiles in Japanese patients with schizophrenia treated with olanzapine or haloperidol. *Schizophr Res* 2002; 57: 227-238
3. Bhana N, Foster RH, Olney R, Plosker GL. Olanzapine: an updated review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs* 2001; 61: 111-161
4. Turrone P, Kapur S, Seeman MV, Flist AJ. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psych* 2002; 159: 133-135
5. Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L, Christodoulou GN. Prolactin responses to acute clomipramine and haloperidol of male schizophrenic patients in a drug-free state and after treatment with clozapine or with olanzapine. *Schizophr Res* 2002; 56: 11-17
6. Lykouras L, Markianos M, Hatzimanolis J, Oulis P. Dopamine receptor responsivity in schizophrenic patients in a drug-free state and after treatment with olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001; 25: 507-518
7. Stahl MS. *Essentials Psychopharmacology* Second Edition. Cambridge, Cambridge University Press, 2000; 434-435
8. Van Kammen DP, Marder SR. Serotonin-dopamine antagonists. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry* 7th Edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 2455-2473
9. Bernardo M, Parrelado E, Lomena F, Catafau AM, Font M, Gomez JC, Lopez-Carrero C, Gutierrez F, Pavia J, Salamero M. Double-blind olanzapine vs. haloperidol D2 dopamine receptor blockade in schizophrenic patients: a baseline-endpoint. *Psychiatry Res* 2001; 107: 87-97
10. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss S, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki D, Buchanan RW. An assesment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hiperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 1021-1026
11. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, Wang RH, Nasrallah HA. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 920-930
12. Ananth J, Venkatesh R, Burgoyne K, Gunatilake S. Atypical antipsychotic drug use and diabetes. *Psychother Psychosom* 2002; 71: 244-254
13. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki DA, Buchanan RW. Assesment 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. Meatherall R, Younes J. Fatality from olanzapine induced hyperglycemia. *J Forensic Sci* 2002; 47: 893-896
15. Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 841-852
16. Ramankutty G. Olanzapine-induced destabilization of diabetes in the absence of weight gain. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105: 235-236
17. Haupt DW, Newcomer JW. Hyperglycemia and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 27): S15-S26
18. Henderson DC. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: how strong is the evidence? *CNS Drugs* 2002; 16: 77-89
19. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert committee on the Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1): S5-S20
20. Buse JB. Metabolic side effects of antipsychotics: focus on hyperglycemia and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (Suppl 4): S37-S41
21. Lebovitz HE. Diagnosis, classification, and patogenesis of diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 27): S5-S9
22. Lebovitz HE. Insulin resistance and the Insulin Resistance Syndrome. In: Ebovitz HE, editor *Insulin Resistance Canada*; Science Press 2002:1-15