

ГЛИКОРЕГУЛАЦИЈА КОД БОЛЕСНИКА СА СХИЗОФРЕНИЈОМ НОРМАЛНЕ ТЕЛЕСНЕ МАСЕ ТОКОМ ЛЕЧЕЊА АНТИПСИХОТИЦИМА ПРВЕ ГЕНЕРАЦИЈЕ

Нађа МАРИЋ¹, Мирјана ДОКНИЋ², Александар ДАМЈАНОВИЋ¹,
Сандра ПЕКИЋ², Мирослава ЈАШОВИЋ-ГАШИЋ¹, Вера ПОПОВИЋ²

¹Институт за психијатрију, Клинички центар Србије, Београд;

²Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Код особа са шизофренијом повећана је учесталост гојазности, шећерне болести, дислипидемија и кардиоваскуларних обољења. Наведене компликације се у великој мери повезују са факторима као што су породична анамнеза, начин живота, пушење, поремећаји у начину исхране, физичка неактивност, али и антипсихотици. Док се о утицају антипсихотика друге генерације (SGA) на гликорегулацију зна доста, има врло мало података о поремећају гликорегулације код особа са шизофренијом који се лече антипсихотицима тзв. прве генерације (FGA).

Циљ рада Циљ рада је био да се испита да ли код особа са шизофренијом и нормалним индексом телесне масе (BMI) лечених са FGA постоји поремећај гликорегулације.

Метод рада У студији пресека 18 болесника који су лечени искључиво са FGA поређени су са групом од 20 здравих испитаника одговарајућег пола, старости и BMI, при чему је услов за укључивање у студију био BMI 20-25 kg/m². Одређивани су нивои гликемије, инсулина и хормона раста током извођења оралног теста оптерећења гликозом (Oral Glucose Tolerance Test – OGTT).

Резултати Вредности гликемије и инсулина наше код болесника са шизофренијом нису одступале од налаза добијених код испитаника контролне групе. Међутим, током извођења OGTT вредности гликемија и инсулина су биле значајно више код испитаника оболелих од шизофреније у односу на здраве испитанике ($p < 0,05$) – гликемија: $8,3 \pm 0,4$ mmol/l према $6,9 \pm 0,5$ mmol/l; вредност површине испод криве (AUC): 758 ± 28 mU//120 min према 640 ± 36 mU//120 min; инсулин код испитаника лечених током примене OGTT: $92,7 \pm 15,6$ mU/l; AUC за инсулин током примене OGTT: 6060 ± 1016 mU//120 min; инсулин код здравих испитаника током примене OGTT: $47,9 \pm 6,5$ mU/l; AUC за инсулин током примене OGTT: 2597 ± 256 mU//120 min.

Закључак Код особа оболелих од шизофреније нормалне телесне масе постоји повишен ризик од поремећаја гликорегулације. SGA, али и FGA, односно шизофренија *per se* могу повећати ризик од метаболичког синдрома.

Кључне речи: шизофренија; гликемија; инсулин; шећерна болест; хормон раста; антипсихотици

УВОД

Последњих десетак година психијатри се све више занимају за метаболички статус болесника са шизофренијом, посебно када су у питању особе које се лече антипсихотицима друге генерације (енгл. *second generation antipsychotics* – SGA). Пажњу привлачи удруженост шизофреније с абдоменском гојазношћу, дислипидемијом, артеријском хипертензијом и резистенцијом на инсулин, са шећерном болешћу или без ње, што су одлике метаболичког синдрома [1].

Подаци из литературе показују да је преваленција гојазности и шећерне болести код особа са шизофренијом и афективним поремећајима од један и по до два пута већа него у општој популацији [2]. Сматра се да су фактори ризика за настанак дијабетес мелитуса (DM) код болесника са шизофренијом следећи: породична анамнеза, начин живота, пушење, поремећај у начину исхране, физичка неактивност и примена SGA. Осим наведеног, за настанак DM у шизофренији битан фактор је и тзв. унутрашњи стрес (енгл. *intrinsic stress*), који подразумева дисрегулацију хипоталамохипофизноадреналне осовине (HPA) у смеру њене хиперактивације, са последичним хиперкорти-

золизмом [3]. Повишен ниво кортизола важан је чинилац поремећаја њихове гликорегулације, настанка DM и измењеног телесног састава.

О дијабетесу и шизофренији данас се највише говори у оквиру компликација лечења нетипичним антипсихотицима, тачније оланзапином, клозапином, мање рисперидоном, који постају део рутинске праксе психијатара и у нашој земљи. Истраживања су показала да примена SGA у лечењу може изазвати поремећај гликорегулације, а затим и брзо повећање телесне тежине, тако да се већ после четири недеље тежина просечно повећава за 0,5-5 kg, и то претежно на рачун висцералног масног ткива [4]. Механизам којим SGA доводе до поремећаја гликорегулације, међутим, и даље није познат. Спекулише се да су промене последица везивања SGA за серотонинске рецепторе, али и допаминске, хистаминске и остале рецепторе, да постоји могућност да SGA делују директно на бета ћелије панкреаса, да модификују дејство инсулина у јетри и мишићима итд. Иако је пажња поклоњена повезаности шизофреније и дијабетеса подстакнута ефектима SGA, оно што је посебно важно јесте да се увиди да ли су промене у метаболизму гликозе постојале и пре примене SGA.

ЦИЉ РАДА

На питање да ли поремећаји регулације гликемије код особа са шизофренијом постоје и пре било каквог излагања SGA – савремена научна јавност и даље очекује јасан одговор. Стога је циљ овога рада био да се испита да ли код особа са шизофренијом нормалне телесне масе који су лечени антипсихотикама тзв. прве генерације (FGA) током одређеног периода постоји поремећај гликорегулације. Индиректно, циљ рада је био да се утврди да ли су и болесници са шизофренијом лечени применом FGA кандидати за оболевање од шећерне болести.

МЕТОД РАДА

Болесници

У студију је укључено 18 болесника лечених у Институту за психијатрију Клиничког центра Србије у Београду од 2004. до 2006. године. Испитаници, међу којима је био једнак број жена и мушкараца, били су у просеку стари $28,8 \pm 1,6$ година, док је просечна вредност индекса њихове телесне масе (*Body Mass Index* – BMI) била $22,4 \pm 0,7 \text{ kg/m}^2$ (Табела 1).

Болесницима је постављена дијагноза шизофреније према критеријумима Десете ревизије Међународне статистичке класификације болести (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – ICD). Болест је у просеку трајала $4,5 \pm 1,4$ године (распон 0-20 година). Приликом укључивања болесника у истраживање, искључени су други психијатријски поремећаји, хроничне неуролошке, интернистичке и остале непсихијатријске болести у личној историји и актуелна обољења. Затим је обављено испитивање помоћу скале PANSS (употребљено

на је негативна, позитивна и скала опште психопатологије), како би се установила јачина актуелних психопатолошких проблема [5]. Према просечном добијеном резултату (PANSS=90,5±2,5; распон 62-103), код испитаника је утврђено акутно погоршање умерене јачине.

Лечење је у просеку трајало $3,5 \pm 1,3$ године (распон 0-15 година) и сви болесници лечени су само са FGA. Примењивани су халоперидол и флуфеназин, било кроз монотерапијске или политерапијске схеме. Политерапијске схеме подразумевале су примену неколико антипсихотика (левомепромазин, хлорпромазин, тиоридазин) током дела лечења или континуирано. Још један услов за укључивање болесника у студију био је и тај да је током последњих шест месеци забележена задовољавајућа комплијанса потврђена на најмање два контролна прегледа која је обавио надлежни психијатар, те да је болесник дао пристанак да учествује у испитивању. Истраживање је одобрио Етички комитет Клиничког центра Србије.

Контролну групу испитаника чинило је 20 здравих особа (осам мушкараца), просечне старости од $30,4 \pm 2,1$ године и просечног BMI од $23,1 \pm 3,1 \text{ kg/m}^2$. Код њих су пре почетка испитивања искључене интернистичке и психијатријске болести, као и примена медикамената.

Код шест болесника и четири здрава испитаника забележена је позитивна породична анамнеза за шећерну болест. Две испитиване групе нису се статистички значајно разликовале према полу, старосном добу и вредности BMI ($p > 0,05$).

Метод

Узорци крви за одређивање нивоа гликемије, инсулина и хормона раста узимани су у осам часова ујутро, наште, после гладовања преко ноћи. Чувани су на температури од -80°C до одређивања нивоа хормона. После гладовања преко ноћи интравенска канила је постављана у осам часова ујутро, када је започет стандардни орални тест оптерећења гликозом (*Oral Glucose Tolerance Test* – OGTT; 75 g). Током извођења OGTT, на самом почетку, у 30, 60, 90. и 120. минути узимани су узорци крви за одређивање нивоа гликемије, инсулина и хормона раста. Ниво гликемије је одређиван стандардним ензимским методима, ниво инсулина радиоимунометријским методима (RIA), са осетљивошћу од $0,6 \text{ mU/l}$ и коефицијентом варијације (CV) од 8,5% између есеја, односно од 3,8% унутар есеја, ниво хормона раста имунофлуориметријским методом, са осетљивошћу од $0,01 \mu\text{g/l}$ и CV од 6,3% између есеја, односно од 4,2% унутар есеја, ниво пролактина применом метода RIA, са осетљивошћу од 2 mU/l и CV од 6,9% између есеја, односно од 10,8% унутар есеја, а ниво кортизола такође применом метода RIA, са осетљивошћу од $4,6 \text{ pmol/l}$ и CV од 3,8% између есеја, односно од 4,4% унутра есеја.

ТАБЕЛА 1. Социодемографска обележја испитаника и основни показатељи статуса болести.

TABLE 1. Sociodemography and illness-related variables.

Параметар Parameter	Болесници са шизофренијом Schizophrenia patients	Здрави испитаници Healthy controls
Број испитаника (M/F) Number of subjects (M/F)	18 (9/9)	20 (8/12)
Старост (године) Age (years)	$28,8 \pm 1,6$	$30,4 \pm 2,1$
BMI (kg/m^2)	$22,4 \pm 0,7$	$23,1 \pm 3,1$
Дијабетес мелитус у породици Diabetes mellitus in the family	6	4
Трајање болести (године) Illness duration (years)	$4,5 \pm 1,4$	-
Трајање лечења са FGA (године) Duration of FGA exposure (years)	$3,5 \pm 1,3$	-
PANSS	$90,5 \pm 2,5$	-

M – мушкарци; F – жене
M – male; F – female

Статистичка анализа

Добијени резултати су обрађени методима декриптивне статистике, уз навођење средњих вредности и стандардне грешке (*SE*). Током примене *OGTT* утврђивани су највиши ниво гликемије и инсулинемије, односно најнижа концентрација хормона раста (супресија), а затим су те вредности статистички обрађене. Статистичка анализа је рађена применом параметријских (*t*-тест) и непараметријских тестова – Ман–Витнијевог (*Mann-Whitney*) и Вилкоксеновог (*Wilcoxon*) теста. Анализе су урађене помоћу програма *SPSS 10.0*. Вредност *p* мања од 0,05 сматрала се статистички значајном. Површина испод криве (енгл. *area under the curve* – *AUC*) је одређена применом тзв. трапезоидног метода.

ТАБЕЛА 2. Клиничка обележја и резултати хормонских анализа (наште и током извођења *OGTT*) болесника са шизофренијом и здравих испитаника контролне групе.

TABLE 2. Clinical parameters and hormonal status (fasting and *OGTT*) in patients and healthy controls.

Параметар Parameter	Болесници са шизофренијом Schizophrenia patients	Здрави испитаници Healthy controls
Број испитаника Number of patients	18	20
Гликемија наште (<i>mmol/l</i>) Fasting glucose (<i>mmol/l</i>)	4.3±0.1	4.6±0.1
Максимална гликемија током <i>OGTT</i> (<i>mmol/l</i>) <i>OGTT</i> glucose peak (<i>mmol/l</i>)	8.3±0.4	6.9±0.5*
<i>AUC</i> гликемије током <i>OGTT</i> (<i>mmol/l/120 min</i>) <i>OGTT</i> glucose <i>AUC</i> (<i>mmol/l/120 min</i>)	758.0±28.7	640.4±35.8*
Инсулин наште (<i>mU/l</i>) Fasting insulin (<i>mU/l</i>)	8.4±1.2	11.2±1.1
Максимална инсулинемија током <i>OGTT</i> (<i>mU/l</i>) <i>OGTT</i> peak insulin (<i>mU/l</i>)	92.7±15.7	47.9±6.5*
<i>AUC</i> инсулинемије током <i>OGTT</i> (<i>mU/l/120 min</i>) <i>OGTT</i> insulin <i>AUC</i> (<i>mU/l/120 min</i>)	6060±1016	2957±256**
Хормон раста наште (<i>mU/l</i>) Fasting growth hormone (<i>mU/l</i>)	1.9±0.8	1.0±0.4
Минимална вредност хормона раста током <i>OGTT</i> (<i>mU/l</i>) <i>OGTT</i> growth hormone (<i>mU/l</i>)	0.1±0.1	0.1±0.1
<i>AUC</i> хормона раста током <i>OGTT</i> (<i>mU/l/120 min</i>) <i>OGTT</i> growth hormone <i>AUC</i> (<i>mU/l/120 min</i>)	256.0±77.1	219.1±82.4
Јутарњи ниво кортизола (<i>nmol/l</i>) Morning cortisol (<i>nmol/l</i>)	518.8±27.8	441.9±24.3*
Базни ниво пролактина (<i>mU/l</i>) Basal prolactin (<i>mU/l</i>)	989.7±259.6	352.9±45.2*

p*<0.05; *p*<0.01

OGTT – орални тест оптерећења гликозом; *AUC* – површина испод криве

OGTT – Oral Glucose Tolerance Test; *AUC* – area under curve

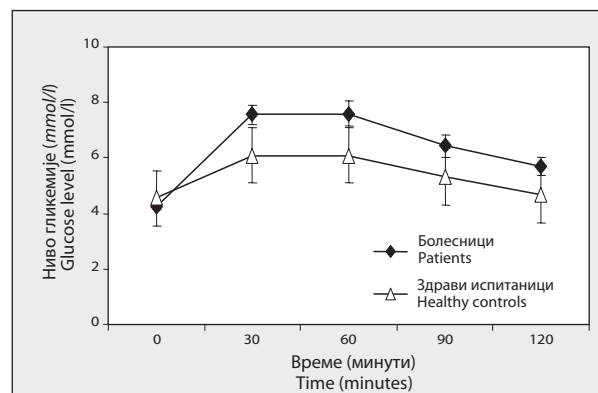
РЕЗУЛТАТИ

Резултати хормонских анализа испитаника обе групе приказани су у табели 2.

Ниво гликемије наште код болесника (4,3±0,1 *mmol/l*) није се битно разликовао (*p*>0,05) од нивоа гликемије код здравих испитаника (4,6±0,1 *mmol/l*). С друге стране, током извођења *OGTT* ниво гликемије је био значајно већи код испитаника са шизофренијом него код испитаника контролне групе, посматрајући и њен максималан одговор на тесту (8,3±0,4 према 6,9±0,5 *mmol/l*; *p*<0,05), као и вредност *AUC* (758±28 према 640±36 *mU/l/120 min*; *p*<0,05).

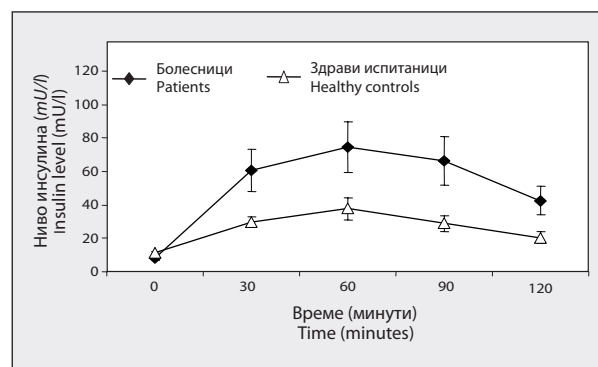
Разлика у вредности инсулина наште није била значајна (8,4±1,2 према 11,2±1,1 *mU/l*; *p*>0,05), али су током извођења *OGTT* највећи ниво инсулина и *AUC* били значајно већи код болесника са шизофренијом (инсулин током примене *OGTT*: 92,7±15,6 *mU/l*; *AUC* за инсулин током примене *OGTT*: 6060±1016 *mU/l/120 min*) него код здравих испитаника (инсулин током примене *OGTT*: 47,9±6,5 *mU/l*; *AUC* за инсулин током примене *OGTT*: 2597±256 *mU/l/120 min*).

Поређење нивоа гликемије и инсулина током извођења *OGTT* код испитаника оболелих од шизофреније и испитаника контролне групе приказано је на графиконима 1 и 2.



ГРАФИКОН 1. Ниво гликемије током извођења *OGTT* код болесника са шизофренијом и здравих испитаника контролне групе.

GRAPH 1. *OGTT* glucose levels in schizophrenia patients and healthy controls.



ГРАФИКОН 2. Ниво инсулинемије током извођења *OGTT* код болесника са шизофренијом и здравих испитаника контролне групе.

GRAPH 2. *OGTT* insulin levels in schizophrenia patients and healthy controls.

Вредности хормона раста наште биле су без разлике између болесника и здравих испитаника, као и ниво његове супресије током извођења *OGTT*, ако се посматра минимална вредност овог параметра код две посматране групе. Вредност *AUC* за ниво хормона раста била је већа код испитаника оболелих од схизофреније, али без статистичке значајности ($p > 0,05$).

Вредности кортизола су код испитаника са схизофренијом биле $518,8 \pm 27,8$ *nmol/l*, што је значајно више ($p < 0,05$) од вредности овог параметра забележеног код испитаника контролне групе ($441,9 \pm 24,3$ *nmol/l*). Ниво пролактина је такође био повишен ($p < 0,05$) код болесника ($989,7 \pm 259,6$ *mU/l*) у односу на здраве испитанике ($352,9 \pm 45,2$ *mU/l*), што је последица допаминергичког антагонизма у тубероинфундибулној осовини услед ефеката *FGA*, а представља очекивани налаз.

ДИСКУСИЈА

У истраживању је приказана промена гликорегулације код болесника са схизофренијом лечених са *FGA*. Иако се нивои гликемије и инсулина наште у групи болесника и контролној групи здравих испитаника нису значајно разликовали, током извођења *OGTT* вредности гликемије и инсулина су биле значајно веће код испитаника са схизофренијом. Повишене вредности кортизола забележене код болесника последица су „унутрашњег стреса”, тј. актуелног погоршања основне болести, и могући разлог промене гликорегулације с обзиром на утицај гликокортикоида на метаболизам гликозе. Анализирајући вредности хормона раста током примене *OGTT*, код испитаника са схизофренијом забележена је његова адекватна супресија, као и у групи здравих испитаника, што значи да нема поремећаја у регулацији лучења хормона раста у контролној групи. Уопштено, код психоза се у извесним случајевима може очекивати поремећај лучења хормона раста, јер су неке студије забележиле парадоксални скок хормона раста код таквих болесника током извођења *OGTT*, што би могло допринети промени гликорегулације [6, 7].

Актуелна студија показала је да промена у гликорегулацији не зависи стриктно од ефеката *SGA*, као што данас мисли већина аутора. Наиме, из резултата наше студије се могу претпоставити два узрока промене у метаболизму гликозе: или *FGA* утичу на дате промене, или се болест *per se* одликује њима. Дизајн ове студије не дозвољава да се та два узрока раздвоје. Такође, према нашем сазнању, ово је једино истраживање у земљи које се бавило питањем гликорегулације у схизофренији у зависности од типа антипсихотика. У светској литератури постоји неколико истраживања која су значајна за актуелну тему.

У студији Њукамера (*Newcomer*) и сарадника [8], која је обухватила 17 испитаника просечне старости

од 40 година који су лечени са *FGA* најмање три месеца, типични антипсихотици нису изазвали било какве поремећаје гликорегулације. У нашој студији, међутим, лечење применом *FGA* трајало је дуже од три године. У осталим доступним студијама *FGA* су најчешће били део палете лекова који су упоређивани (на пример, халоперидол са оланзапином или клозапином, односно халоперидол и флуфеназин са *SGA*) [9-11]. У оваквим поређењима пажња није била усмерена посебно на *FGA* као групи, а често нису примењивани ни *OGTT*, ни остали прецизнији тестови.

Слично нашем истраживању, Коен (*Cohen*) и сарадници [12] су бележили ниво гликемије и инсулинемије код 200 болесника са схизофренијом током извођења *OGTT*. Није, међутим, разматрано да ли су болесници на терапији или не, и која врста антипсихотика је примењивана. Забележено је да 7% испитаника пати од хипергликемије, да код 5,5% постоји смањено подношење гликозе, а да је код 14,5% уочен клинички испољен дијабетес, од чега је 8% боловало од ове болести и раније, док је код 6,5% испитаника она тек откривена.

Код испитаника наше студије лечених са *FGA* нивои гликемије и инсулинемије наште нису се значајно разликовали од вредности ових параметара измерених код испитаника контролне групе. У истраживању Хендерсона (*Henderson*) и сарадника [13], међутим, код испитаника који су лечени применом *SGA* ниво инсулинемије наште, али и остали показатељи резистенције на инсулин, били су поремећени, што може да укаже на то да *FGA* изазивају блажи поремећај гликорегулације. Томе у прилог говори и налаз Меркелсона (*Melkersson*) и Дала (*Dahl*) [14], који су уочили да је индекс резистенције на инсулин *HOMA* код болесника који примају *FGA* 3,97, а код болесника који примају клозапин (*SGA*) 4,26, показујући тиме да је резистенција на инсулин израженија у другом случају.

Према налазима Рајана (*Ryan*) и сарадника [15], уколико се не примењују антипсихотици, подношење гликозе је смањено за 15,4%, а, слично резултатима нашег истраживања, ови аутори су показали да се код особа са схизофренијом бележи повећан ниво инсулина и резистенције на инсулин чак и када је њихов *BMI* нормалан. Овим резултатима отворило се ново питање: да ли и код нелечених болесника постоји повишен ризик за настанак ДМ? У прилог томе говори и студија Мукхерџеа (*Mukherjee*) и сарадника [16], која је код нелечених болесника са схизофренијом открила хипергликемију у већем проценту у односу на болеснике лечене халоперидолом.

Не умањујући значај могућности да поремећена гликорегулација у схизофренији постоји и пре излагања било којем типу антипсихотика, сматрамо да она превазилази тему актуелног рада. Зато ће у даљем тексту пажња бити усмерена на последице уочене поремећене гликорегулације код болесника лечених антипсихотикима.

Поремећај у регулацији инсулина изазван је нагомилавањем масног ткива у абдомену. Нагомилана висцерална маст представља депо из којег се повећано луче слободне масне киселине активацијом $\beta 3$ адренорецептора. Ово се нарочито дешава ноћу, а експерименти на псима су потврдили да повећан флуks слободних масних киселина делује на јетру тако што повећава хепатичку резистенцију на инсулин и директно инхибира дејство инсулина у јетри [17]. Сматра се да хепатичка резистенција на инсулин представља примарно оштећење у развоју периферне резистенције на инсулин, па и код особа које нису гојазне постоји ризик од развоја хепатичке резистенције на инсулин. Антипсихотици би променом централног норадренергичког система могли да утичу на повећано ослобађање слободних масних киселина из висцералних масних депоа [18]. С друге стране, промена симпатичког тонуса такође би могла да модулира и лучење инсулина. Дакле, хепатичка резистенција на инсулин и смањено лучење инсулина код генетски предиспонираних особа били би услов за настајак манифестног ДМ.

Новија испитивања потврдила су утицај централног нервног система на настајак резистенције на инсулин, што, пак, потврђује концепт тзв. себичног мозга, који је поставио Петерс (*Peters*) са сарадницима [19] 2004. године. Наиме, према овом концепту, све је подређено обезбеђивању енергетских супстрата мозгу, па се може претпоставити да мозак, који је иначе велики потрошач енергије, код „умно поремећене“ особе мења статус на периферији (хипергликемија, резистенција на инсулин), како би себи обезбедио веће количине гликозе која је неопходна да подржи низ трансмитерских процеса укључених у процесирање информација у психози.

ЗАКЉУЧАК

Схизофренија носи са собом повишен ризик за гојазност и ДМ услед двоструког поремећаја: хиперинсулинемије, којој претходи промена телесног састава и повећање резистенције на инсулин, и хиперкортизолемије. Један од фактора ризика је и сама терапија: SGA, али и FGA, или, пак, болест *per se*. Ризик од поменутих компликација у смеру развоја метаболичког синдрома важно је проценити при преписивању лекова који изазивају повећање телесне тежине и дисрегулацију енергетске хомеостазе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zimet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: A global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Tromb* 2005; 12:295-300.
2. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004; 27(2):596-601.
3. Kinon B, Basson B, Gilmore J, et al. Long term olanzapine treatment: weight change and weight related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:92-100.
4. Tarricone I, Casoria M, Ferrari B, et al. Metabolic risk factor profile associated with use of second generation antipsychotics: a cross sectional study in a community mental health centre. *BMC Psychiatry* 2006; 6:1-8.
5. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13(2):261-76.
6. Grottoli S, Gasco V, Ragazzoni F, Ghigo E. Hormonal diagnosis of growth hormone hypersecretory states. *J Endocrinol Invest* 2003; 26(10):27-35.
7. Misra M, Miller K, Herzog DB, et al. Growth hormone and ghrelin responses to an oral glucose load in adolescent girls with anorexia nervosa and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4):1605-12.
8. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:337-45.
9. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, et al. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from the large health database. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:920-30.
10. Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K, et al. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *J Clin Epidemiology* 2003; 56:164-70.
11. Holt RI, Bushe C, Citrome L. Diabetes and schizophrenia 2005: Are we any closer to understand the link? *J Psychopharmacol* 2005; 19:56-65.
12. Cohen D, Stolk RP, Grobbee DE, Gispens de Wied CC. Hyperglycemia and diabetes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Diabetes Care* 2006; 29(4):786-91.
13. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(1):19-28.
14. Melkersson KI, Dahl ML. Relationship between levels of insulin or triglycerides and serum concentrations of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170:157-66.
15. Ryan M, Collins P, Thakore J. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160:284-9.
16. Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapichio PL. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996; 37:68-73.
17. Bergman RN, Ader M. Atypical antipsychotics and glucose homeostasis. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(4):504-14.
18. Ader M, Kim S, Huckling K, Kabir M, Bergman RN. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease. *Diabetes* 2005; 54:862-71.
19. Peters A, Schweiger U, Pellerin L, et al. The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 28(2):143-80.

GLUCOREGULATION IN NORMAL WEIGHT SCHIZOPHRENIA PATIENTS TREATED BY FIRST GENERATION ANTIPSYCHOTICS

Nađa MARIĆ¹, Mirjana DOKNIĆ², Aleksandar DAMJANOVIĆ¹,
Sandra PEKIĆ², Miroslava JAŠOVIĆ-GAŠIĆ¹, Vera POPOVIĆ²

¹Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

²Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION Schizophrenia patients are at greater risk of obesity, diabetes mellitus (DM), lipid abnormalities and cardiovascular disorders. The metabolic complications in patients are associated with several risk factors: family history of DM, lifestyle, smoking, dietary habits, physical inactivity, but also with antipsychotic medication. In literature, most publications have been focused on the effects of the second generation antipsychotics (SGA) on glucose metabolism. However, less attention has been paid to abnormality in glucoregulation, patients with schizophrenia treated with the first generation antipsychotics (FGA).

OBJECTIVE The present study evaluated glucose metabolism in normal weight schizophrenia patients treated with FGA.

METHOD The cross-sectional study included 18 patients (FGA treated) and 20 healthy controls with neither group differences in sex distribution, age, nor in BMI. Inclusion criteria were normal BMI (20-25 kg/m²). The glucose levels, insulin levels and growth hormone levels during oral glucose tolerance test (OGTT) were measured.

RESULTS Fasting glucose and insulin levels did not differ significantly between groups. Groups differed in OGTT glucose

and insulin peak and area under curve (AUC), level of significance $p < 0.05$ (patients vs. controls: glucose peak 8.3 ± 0.4 vs. 6.9 ± 0.5 mmol/l, glucose AUC 758 ± 28 vs. 640 ± 36 mU/l/120 min; insulin peak in patients 92.7 ± 15.6 mU/l; insulin AUC 6060 ± 1016 mU/l/120 min, insulin peak in controls 47.9 ± 6.5 mU/l; insulin AUC 2597 ± 256 mU/l/120 min).

CONCLUSION Patients with schizophrenia, although with normal body mass index, are at high risk of abnormal glucose regulation. Not only SGA increase the risk of impaired glucoregulation and metabolic syndrome, but this may also be due to FGA or schizophrenia *per se*.

Key words: schizophrenia; glucose; insulin; diabetes; growth hormone; antipsychotics

Nađa MARIĆ
Institut za psihijatriju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Tel/faks: 011 3065 638
E-mail: nadjamaric@yahoo.com