

Considerazioni cliniche sull'utilizzo di aripiprazolo in un paziente schizofrenico affetto da diabete tipo II instabile indotto da antipsicotici

Clinical implications about the use of aripiprazole in a schizophrenic patient with antipsychotic-induced diabetes II

E. AGRIMI
R. POLI

U.O. di Psichiatria,
A.O. Istituti Ospitalieri, Cremona

Key words

Aripiprazole • Diabetes • Metabolic disorders

Correspondence: Dr. Roberto Poli, U.O. di Psichiatria, Area Riabilitativa, A.O. Istituti Ospitalieri di Cremona, via Belgiardino 6, 26100 Cremona, Italy
Tel. 0372 405032
Fax 0372 405070
r.poli2@ospedale.cremona.it

Summary

Patients with schizophrenia may be at greater risk for metabolic disorders such as insulin resistance, dyslipidemia and weight gain. Most studies suggest a prevalence of both diabetes and obesity among schizophrenia population about 1.5/3.0 times higher than in the general population. The diabetogenic properties of certain antipsychotics may be associated with the risk of treatment-induced weight-gain. Atypical antipsychotic used for the treatment of schizophrenia include clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, ziprasidone and aripiprazole, but they show different profiles among the metabolic risk.

We describe a schizophrenic woman treated with typical and atypical antipsychotics (Table I) who developed type II insulin dependent diabetes. Switching to aripiprazole, the patient shows significant improvement both in psychotic and metabolic symptoms (Tables II-IV).

Introduzione

I pazienti affetti da schizofrenia presentano un maggior rischio per disturbi metabolici quali l'insulino-resistenza, la dislipidemia e l'incremento ponderale rispetto alla popolazione generale.

I primi rapporti sulla probabile esistenza di un legame tra psicosi e diabete risalgono al 1879 da parte di Sir Henry Maudsley; successivamente Kraepelin osservando le fluttuazioni del peso nella popolazione schizofrenica descrisse il comportamento alimentare di questi pazienti che andava "dal rifiuto completo del cibo alla più grande voracità". Negli anni '50 ci fu un generale riconoscimento che la schizofrenia era causa di obesità e diabete e negli anni '60 fu introdotta da Hiles la definizione di "diabete da fenotiazine"¹.

Molti studi suggeriscono una prevalenza sia del diabete che dell'obesità tra la popolazione schizofrenica di circa 1,5-3,0 volte superiore rispetto alla popolazione generale².

La prevalenza del rischio metabolico è aumentata nella popolazione schizofrenica ma non è ancora chiaro se questa sia legata al trattamento farmacologico³, a fattori genetici o a fattori ambientali quali uno stile di vita poco salutare (sedentarietà, abuso di fumo, dieta sregolata), e una scarsa attenzione alla propria salute⁴. È peraltro verosimile che il meccanismo che correla schizofrenia e alterazioni metaboliche sia di genesi multifattoriale. Alcuni pazienti *drugnaïve* già al loro primo episodio di schizofrenia, infatti, presentano insulino-resistenza e alti livelli plasmatici di glucosio, insulina e cortisolo rispetto ai soggetti di controllo⁵. La presenza di una sindrome metabolica comporta un maggiore rischio per il diabete⁶, per le malattie cardiovascolari⁷, obesità addominale, dislipidemia aterogena (incremento del colesterolo totale, LDL e trigliceridi, con diminuzione dell'HDL), ipertensione e insulino-resistenza⁸.

Gli antipsicotici di seconda generazione grazie ad un miglior profilo di tollerabilità hanno pertanto consentito agli psichiatri di focalizzare l'attenzione

sugli effetti metabolici, in particolare sull'incremento ponderale e sul rischio metabolico nella popolazione schizofrenica. Questi farmaci non rappresentano però un gruppo omogeneo, mostrando differenti livelli di rischio che vengono a sovrapporsi alle cattive abitudini di vita dei pazienti schizofrenici, agli scarsi contatti con i servizi e, va riconosciuto, alla scarsa attenzione degli psichiatri alla "physical healthy".

Case report

Il caso clinico che riportiamo fa riferimento a una donna di 43 anni, nubile, di basso livello socio-culturale, con diagnosi di schizofrenia paranoide (F20.02) secondo i criteri del DSM-IV-TR, effettuata quando aveva 27 anni. Il primo contatto con i nostri servizi è avvenuto a seguito del manifestarsi di un quadro psicopatologico caratterizzato da una ricca sintomatologia produttiva con tematiche deliranti a contenuto persecutorio e agiti bizzarri e oppositivi tali da indurre i familiari, dopo anni di tolleranza, a richiedere l'ospedalizzazione. Dopo il primo contatto seguirono altri ricoveri sempre per l'atteggiamento oppositivo della paziente, in particolare sull'osservanza delle prescrizioni farmacologiche. Si rese quindi necessario l'inserimento in una struttura residenziale per un'osservazione più attenta e per la formulazione di un progetto riabilitativo, in considerazione della marcata disabilità sociale con tendenza all'isolamento. Venne instaurata una terapia farmacologica con aloperidolo 6 mg/die che proseguì fino al 1996 in formulazione decanoata dose-equivalente, quando comparve un diabete instabile non controllabile con gli antidiabetici orali, che richiese ben presto un trattamento insulinico e in via prudenziale portò alla sospensione della terapia antipsicotica. La paziente fu allora presa in carico dal Centro Antidiabetico che, dopo lunghe valutazioni e monitoraggi della glicemia, prescrisse un trattamento combinato di insulina rapida e lenta, anche in considerazione della scarsa propensione della paziente a seguire la dieta prescritta. L'osservanza delle norme dietetiche è sempre risultata problematica anche in considerazione della sintomatologia psicoti-

ca residuale intercritica che innesca un'interpretatività delirante di difficile gestione.

La riacutizzazione della sintomatologia positiva rese necessaria la ripresa di una terapia antipsicotica con profilo sedativo, per cui venne iniziato trattamento con olanzapina 10 mg/die, senza considerare i possibili rischi metabolici di cui allora non vi erano ancora chiare evidenze. Il quadro psicopatologico presentava comunque la persistenza di una ricca sintomatologia: la paziente fu testata con le seguenti scale di valutazione e relativi punteggi: BPRS 76, SAPS 72, SANS 111 e GAF 35. Dopo due anni di trattamento con olanzapina i valori si erano modificati come segue: BPRS 33, SAPS 17, SANS 33, GAF 42. Tuttavia il netto peggioramento del quadro glicemico richiese dopo alcuni anni la sospensione dell'olanzapina che a fine 2002 venne sostituita con risperidone 2 mg/die (Tab. I). Il mantenimento del basso dosaggio fu consentito anche grazie alla ripresa del trattamento residenziale che ci permise una più attenta osservazione della paziente, sia sotto il profilo glicemico che quello psicopatologico.

Nel dicembre 2004, dopo un lungo periodo di discreto compenso sia sotto il profilo psicopatologico che metabolico che le aveva permesso il rientro a casa con la presa in carico da parte del servizio psichiatrico territoriale, la paziente venne ricoverata in urgenza in Terapia Intensiva per un coma diabetico, con valori della glicemia che raggiunsero 1307 mg/dl.

Alla dimissione dall'ospedale si rese necessario un nuovo periodo di residenzialità per un programma riabilitativo finalizzato all'acquisizione di una maggiore capacità di gestire il diabete e le sue conseguenze, all'osservanza della dieta e ad un attento monitoraggio del quadro metabolico.

Dopo circa 6 mesi di discreto compenso metabolico venne attentamente valutata la possibilità di reinstaurare una terapia antipsicotica. In considerazione della letteratura scientifica recente che sempre più poneva in evidenza il rischio metabolico legato alla terapia neurolettica e alla psicosi schizofrenica, la scelta ricadde sull'aripiprazolo in quanto associato a minori rischi metabolici⁹, in particolare ad un minimo incremento ponderale¹⁰ e a un più basso rischio di iperglicemia (Casey cit), in confronto agli altri antipsicotici.

Tab. I. Terapia farmacologica. *Pharmacological treatment.*

Farmaco	Dosaggio	Inizio trattamento	Fine trattamento
Aloperidolo	6 mg/die	1990	1996*
Olanzapina	10 mg/die	1996	2002
Risperidone	2 mg/die	2002	2004**
Aripiprazolo	30 mg/die	2005-(giugno)	

* Diagnosi di diabete tipo 2; ** Coma diabetico.

L'aripiprazolo venne titolato lentamente sino a 30 mg/die, dosaggio risultato ottimale nel tempo.

A distanza di circa un anno la buona compliance al trattamento farmacologico, antipsicotico e insulinico, una raggiunta autonomia nel monitoraggio quotidiano della glicemia e una sufficiente osservanza delle prescrizioni dietetiche, hanno consentito la dimissione a casa della paziente con appoggio e sostegno da parte di un Centro Diurno psichiatrico. Sul piano psicopatologico lo switch ha determinato un netto miglioramento sia sul piano sintomatologico, sia sul piano del funzionamento complessivo, come testimoniato dalla valutazione delle scale: BPRS 23, SAPS 16, SANS 30, GAF 56. In effetti la paziente aveva acquisito una sufficiente autonomia che le consentiva di utilizzare i mezzi pubblici per andare e venire da casa (abita in un piccolo centro dell'hinterland cremonese) e inoltre in casa era in grado di occuparsi di alcune faccende domestiche e di aiutare la madre anch'essa affetta da psicosi residuale.

Le glicemie effettuate dopo l'inizio con la terapia con aripiprazolo hanno presentato oscillazioni meno marcate rispetto al passato, rimanendo all'interno di un range di buon compenso. Lo confermano i valori dell'emoglobina glicosilata che rappresentano una "traccia storica" delle glicemie. Infatti dopo il picco dell'ottobre 2005, che risentiva ancora dei valori alti raggiunti nei mesi precedenti allo switch, l'emoglobina glicosilata si è attestata su valori significativamente più bassi. Non sono stati rilevati picchi iperglicemici > 350 mg/dl (sporadici, avvenuti mentre la paziente nei fine settimana non mantiene un buon controllo della dieta), né picchi ipoglicemici, frequenti nel passato con valori fino a 30 mg/dl. Il quadro lipidico si è mantenuto nei valori di norma, sia per quanto riguarda il colesterolo totale e i trigliceridi, sia per buoni valori di HDL.

La paziente continua ad essere monitorata nei valori glicemici, emoglobina glicosilata, profilo lipidico e peso corporeo (Tabb. II, III) presso il Centro Antidiabetico al quale si reca autonomamente con regolarità. Tale abilità dimostra una discreta comprensione della paziente della malattia diabetica e dei rischi che questa comporta per la sua salute e l'acquisita capacità di gestirsi in sufficiente autonomia nell'assunzione della

2004	Kg 74	28,2
2005*	Kg 65	24,8
2006**	Kg 56	21,4
2007**	Kg 58	22,1

* Valore successivo al coma diabetico; ** Valori durante trattamento con aripiprazolo.

terapia e nel monitoraggio della glicemia sia nei controlli quotidiani con il gluco-test, sia nella frequentazione del Centro Antidiabetico.

Discussione

L'osservazione del caso descritto pone in evidenza le difficoltà nell'assistenza e nel trattamento dei pazienti schizofrenici affetti da diabete tipo II. Come messo in evidenza dalla letteratura recente tale condizione di comorbilità è sempre di più frequente osservazione e richiede notevoli cautele sia per individuare una corretta terapia neurolettica capace di controllare efficacemente i sintomi psicotici e nel contempo garantire una buona compliance al trattamento. L'osservanza dei protocolli dei trattamenti insulinici richiedono a loro volta grandi capacità di adattamento del paziente psicotico ad un nuovo stile di vita e di autonomia nella rilevazione della glicemia e nell'autosomministrazione dell'insulina. L'acquisizione di tali abilità richiede un affiancamento assiduo ed un training di addestramento prolungato nel tempo. Il rischio di una riacutizzazione psicotica necessita di un sostegno farmacologico efficace sui sintomi ma che non interferisca sul funzionamento cognitivo del paziente ma soprattutto sul quadro metabolico.

Nel nostro caso la terapia con aripiprazolo si è rivelata efficace sia sui sintomi della dimensione positiva che su quella negativa, ha ottenuto una buona compliance dal paziente e in particolare non sembra aver interferito negativamente sul quadro glucidico e lipidico. Anzi, come si evince dalla Tabella IV vi è stata una discreta stabilizzazione delle glicemie con valori

Tab. II. Quadro lipidico e Hb glicosilata. *Lipid status and glycosylated haemoglobin.*

	Colesterolo Tot	HDL	Trigliceridi	Emoglobina glic
Maggio 2005*	185	62	68	7.9
Ottobre 2005	181	55	59	9.6
Settembre 2006	180	66	52	7.3
Luglio 2007	178	65	55	6.9

* Valori pre-aripiprazolo.

Tab. IV. Variazioni della terapia insulinica. *Insulin therapy variations.*

	Ins. rapida UI	Ins. lenta UI
2005*	10+10+10	20
2006	10+10+10	20
2007	6+8+8	20

* Pre-aripiprazolo.

mediamente più bassi e con conseguente riduzione del dosaggio di insulina necessaria. Un altro dato significativo è rappresentato dal significativo calo ponderale e conseguente stabilizzazione del peso che si è mantenuta costante nel tempo.

Le osservazioni derivanti dal nostro caso confermano quanto già evidenziato dal Consensus Panel ¹¹ dell'American Psychiatric Association, American Diabetes Association, American Association of Clinical

Bibliografia

- Hiles BW. *Hyperglycemia and glycosuria following chlorpromazine therapy.* JAMA 1956;162:1651.
- Wild S. *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030.* Diabetes Care 2004;27:1047-53.
- Lieberman JA. *Metabolic changes associated with antipsychotic use.* Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2004;6 (Suppl.2):8-13.
- Holt R, Bushe C, Citrome L. *Diabetes and schizophrenia 2005: are we any closer to understanding the link?* J Psychopharm 2005;19(Suppl.6):56-65.
- Sacks FM. *Metabolic syndrome: epidemiology and consequences.* J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl.18):3-12.
- Newcomer J. *Abnormalities of glucose metabolism associated with atypical antipsychotic drugs.* J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl.18):36-46.
- Mackin P, Bishop D, Watkinson H, Gallagher P, Ferrier IN. *Metabolic disease and cardiovascular risk in people treated with antipsychotics in the community.* Br J Psychiatry 2007;191:23-9.

Endocrinologist and the North American Association for the Study of Obesity (2004) sul rischio metabolico del paziente schizofrenico in trattamento con antipsicotici che riconobbe la clozapina e l'olanzapina come farmaci a più alto rischio metabolico ⁶, risperidone e quetiapina con un livello di rischio intermedio e aripiprazolo e ziprasidone con i farmaci a più basso rischio.

Il nostro caso conferma tali indicazioni e, di più, concorda con alcuni casi riportati in letteratura in cui l'utilizzo di aripiprazolo sembra indurre un miglioramento dei disturbi metabolici ^{8 12 13}.

Se la scelta del farmaco e la personalizzazione delle cure rappresentano uno strumento indispensabile per il controllo sintomatologico della schizofrenia, l'attenzione agli stili di vita, all'esercizio fisico e alle abitudini alimentari della persona, ma anche l'addestramento alla cura di sé e della propria salute fisica rappresentano una necessità imprescindibile per un progetto di cura efficace.

- Casey DE. *Dyslipidemia and atypical antipsychotics drugs.* J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl.18):27-35.
- Chavez B, Poveda R. *Efficacy with high-dose aripiprazole after olanzapine-related metabolic disturbances.* Ann Pharmacother 2006;40:2265-8.
- Wirshing DA. *Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications.* J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl.18):13-26.
- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists. *Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes.* Diabetes Care 2004;27:596-601.
- Ku-Lin S, Chih-Ken C. *Reversal of antipsychotic-induced hyperprolactinemia, weight gain and dyslipidemia by aripiprazole: a case report.* J Clin Psych 2006;67:8:1307.
- De Hert M, Hanssens L, van Winkel R, Wampers M, Van Eyck D, Scheen A, et al. *Reversibility of antipsychotic treatment-related diabetes in patients with schizophrenia. A case series of switching to aripiprazole.* Diabetes care 2006;29:2329-30.