

Effetti endocrini e metabolici dei farmaci utilizzati nel disturbo bipolare

Endocrine and metabolic effects of medications used for bipolar disorder

A. Fagiolini, A. Goracci,
P. Castrogiovanni

Università di Siena,
Dipartimento di Neuroscienze,
Divisione di Psichiatria

Summary

Objective

Patients with bipolar disorder suffer a disproportionate burden of cardiovascular and endocrine illness compared to the general population. While the exact pathogenesis of this excess morbidity is not completely known, biologic, behavioral, and sociodemographic factors have been implicated. Among biologic factors, a growing body of evidence suggests that several of the medications that are commonly used to treat bipolar disorder can contribute to several of the illnesses above. While the balance between risks and benefits of medication treatment in bipolar disorder is usually favorable, an increased knowledge of these risks is imperative, in order to avoid the impression that a disruption in physical health is an inevitable token for the patient to pay in order to achieve and maintain his or her mental health. The goal of this paper is to review the endocrine and metabolic effects of medications used for the treatment of bipolar disorder.

Methods

This paper selectively reviews the literature on the endocrine risks of the medications used to treat patients with bipolar disorder. The manuscript focuses on the most practical and clinically relevant data and describes the possible strategies to prevent, monitor and treat the common endocrine illnesses that patients with bipolar disorder frequently develop during the course of treatment.

Results

Most of the medications that are used to treat bipolar disorder can affect the endocrine system. However, differences exist from one medication to another. The potential endocrine and metabolic risks of olanzapine, clozapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole, ziprasidone, lithium, valproate, carbamazepine, lamotrigine, and topiramate are reviewed and discussed. A particular attention is given to the risks of weight gain, obesity, dyslipidemia, diabetes mellitus, hyperprolactinemia, thyroid and parathyroid illness, diabetes insipidus, and sexual and reproductive dysfunctions. Medications such as clozapine and olanzapine carry a high risk of weight gain and metabolic problems but most of the other drugs are not completely free from these risks. For instance, lithium, which remains one of the mainstay of treatment of bipolar disorder is associated with a considerable risk of weight gain and other metabolic and endocrine disturbances such as hypothyroidism, hyperparathyroidism and diabetes insipidus. Carbamazepine, which is not associated to a high risk of weight gain, carries a significant risk for dyslipidemia and electrolytic disturbances. Valproate is frequently associated with significant weight gain and may increase the risk of polycystic ovary syndrome.

Conclusions

Almost all medications used to treat bipolar disorder carry a risk to cause or worsen endocrine or metabolic syndromes. However, the degree of risk is different for different agents and may be different from one patient to another.

Key words

Bipolar disorder, atypical antipsychotics • Lamotrigine • Lithium • Valproate • Topiramate • Endocrine side effects • Metabolic side effects • Metabolic syndrome • Weight gain • Diabetes mellitus • Diabetes insipidus • Thyroid dysfunction • Parathyroid dysfunction • Sexual side effects

Corrispondenza

Andrea Fagiolini, Università di Siena, Dipartimento di Neuroscienze, Divisione di Psichiatria, viale Bracci 1, 53100 Siena, Italia
• E-mail: andrea.fagiolini@gmail.com.

er. Particular attention in selecting the medication with the best risk/benefit ratio for each particular case is warranted. There is a general agreement that all patients identified as having, or developing, severe endocrine problems, such as the metabolic syndrome, should be referred to appropriate services such as a general practitioner, dietologist, dietologist and other specialist service. The possibility switching medication should be considered even in the early stages of the development of endocrine/metabolic problems (e.g. in a patient whose weight increases more than 5% from initial weight) and balanced against the risk of losing efficacy.

Introduzione

I soggetti con disturbi psichici in generale, e con schizofrenia a disturbi dell'umore in particolare, incorrono in un rischio di morbilità e mortalità decisamente maggiore di quello della popolazione generale¹. Il suicidio è il principale responsabile dell'eccesso di mortalità non naturale, ma malattie somatiche contribuiscono in modo ancora maggiore a ridurre la durata della vita dei nostri pazienti². Ad esempio, i pazienti con disturbo bipolare sviluppano frequentemente obesità ed altre malattie endocrine che contribuiscono al loro elevato rischio di malattie cardiovascolari³ e che spesso sono determinate o facilitate dai farmaci usati per la cura del disturbo psichiatrico. In questo articolo verranno discussi gli effetti endocrini e metabolici dei farmaci più frequentemente utilizzati per la cura del disturbo bipolare, con particolare attenzione agli effetti sulla prolattina, la tiroide, la distribuzione del calcio e la densità ossea, il bilancio idrico, le disfunzioni sessuali, l'obesità ed il rischio di sindrome metabolica. Purtroppo molte sono ancora le domande che rimangono aperte circa la fisiopatologia, le implicazioni mediche e l'ottimale gestione medica di tali effetti ma è comunque importante acquisire la consapevolezza e mantenere il massimo livello di allerta verso questi pericolosi eventi avversi.

Incremento ponderale e alterazioni metaboliche

I pazienti con disturbo bipolare sono individui ad alto rischio di incremento ponderale e di altri disturbi metabolici. A tal proposito McElroy⁴ ha osservato in soggetti bipolari una prevalenza di obesità del 25% (in uno studio svolto tra il 1995 ed il 2001), mentre Fagiolini et al. hanno riscontrato una prevalenza di obesità del 35% tra i pazienti reclutati tra il 1991 ed il 2000⁵ ed una prevalenza

del 45% tra i pazienti reclutati dal 2003 al 2004⁶. Gli stessi autori hanno poi osservato che la prevalenza di sindrome metabolica era del 30-40% in un campione di soggetti bipolari^{6,7}, mentre, in una coorte di pazienti con disturbo schizoaffettivo di tipo bipolare, Basu et al.⁸ hanno osservato un 42% di prevalenza di sindrome metabolica.

L'associazione tra obesità, alterazioni metaboliche e disturbi dell'umore, ed in particolare il disturbo bipolare, è stabilita da una complessa serie di eventi. Sia l'obesità che i disturbi dell'umore rappresentano condizioni multifattoriali e si può ipotizzare che tale associazione derivi dalle reciproche influenze tra le suddette condizioni. Possiamo affermare che esistano processi biologici (come la predisposizione genetica o altre disfunzioni biologiche), fattori psicologici e clinici (il contesto familiare, la fenomenologia dei sintomi depressivi, la comorbilità psichiatrica) e fattori socio-demografici (l'età e lo stato socioeconomico) che in qualche modo determinano comportamenti che provocano e mantengono il sovrappeso⁹⁻¹¹.

Indubbiamente anche il trattamento farmacologico per la malattia psichiatrica può aumentare questo rischio, tanto che la *Food and Drug Administration* (FDA) ha richiesto che il foglietto illustrativo accluso a tali farmaci dia un adeguato spazio alla descrizione della possibilità che il farmaco contribuisca all'aumento di peso, all'innalzamento dei valori glicemici e alla dislipidemia¹².

Molti farmaci sono attualmente disponibili e approvati dall'FDA per una o più fasi di trattamento del disturbo bipolare: tra questi i sali di litio, gli antiepilettici (valproato, carbamazepina, lamotrigina), gli antipsicotici (in ordine di approvazione per mania clorpromazina, olanzapina, risperidone, quetiapina, ziprasidone, e aripiprazolo). Nelle sezioni che seguono verranno discussi i rischi metabolici dei farmaci di cui sopra.

Antipsicotici atipici

A dispetto della scarsità di studi sugli antipsicotici di vecchia generazione vi è in letteratura una moltitudine di ricerche sulle sequele metaboliche legate all'uso degli antipsicotici atipici che hanno dimostrato che la maggior parte di questi farmaci sono associati ad un significativo incremento del peso corporeo, a dislipidemia e a diabete mellito. Diversi sono i fattori che possono contribuire all'aumento di peso ed alle suddette conseguenze metaboliche, tra cui fattori ambientali, sensibilità all'insulina, steroidi gonadici e alterazioni nei sistemi monoaminergici, colinergici e istaminergici¹³. Esistono inoltre dati che sottolineano l'importanza di fattori genetici. Ad esempio, Reynolds et al.¹⁴ osservando che l'assenza di una variante allelica del recettore del gene 5-HT_{2C} prediceva, in una coorte cinese trattata con clorpromazina, flufenazina, risperidone, clozapina, e sulpiride, un aumento di peso superiore al 7% del peso corporeo totale, ha suggerito che gli effetti antagonisti del recettore 5-HT_{2C} della serotonina da parte degli antipsicotici atipici possano svolgere un ruolo sinergico con l'antagonismo istaminergico contribuendo ad aumentare l'appetito¹⁵. Restano invece ancora oscure le relazioni che intercorrono tra le dosi dei farmaci utilizzati e le vie di somministrazione (orale vs. iniettiva vs. sottolinguale) ed il rischio di incremento ponderale e cambiamenti metabolici.

Olanzapina

L'olanzapina ha una ottima efficacia e trova ampie indicazioni per il disturbo bipolare, anche se purtroppo, esistono alti rischi metabolici per i pazienti che assumono questo farmaco. L'aumento di peso con questo farmaco è più la regola che l'eccezione¹⁶, e anche l'iperlipidemia è un altro frequente e ben documentato effetto negativo. Ad esempio, Koro et al.¹⁷, in un campione di 18309 persone affette da schizofrenia, hanno osservato che l'uso di olanzapina era associato con un aumento quasi quintuplicato di probabilità di sviluppare iperlipidemia rispetto a chi non assume antipsicotici ($p < 0,001$), mentre tale aumento era di tre volte tanto rispetto ai soggetti che avevano ricevuto antipsicotici tipici ($p < 0,001$).

Come si evince da case report, studi clinici prospettici e retrospettivi, olanzapina è anche coinvolta nel determinare o nell'esacerbare un diabete di tipo 2. Koller e Doraiswamy¹⁸ hanno documen-

tato 237 casi di soggetti trattati con olanzapina che presentavano iperglicemia, la maggior parte dei quali (73%) si erano osservati entro 6 mesi dall'inizio della terapia. Il 78% dei pazienti era migliorato con la sospensione o con la riduzione della dose di olanzapina ma l'iperglicemia si era poi ripresentata nell'80% dei soggetti che avevano assunto di nuovo il farmaco.

Newcomer et al.¹⁹ hanno effettuato il test di tolleranza al glucosio su un gruppo di controlli sani e soggetti schizofrenici non diabetici trattati rispettivamente con clozapina, olanzapina, risperidone, o antipsicotici tipici, osservando che i pazienti trattati con clozapina ed olanzapina erano quelli che presentavano l'aumento più marcato della glicemia. Koro et al.²⁰ hanno confrontato, rispetto al rischio di sviluppare il diabete, 2696 controlli con 19637 pazienti affetti da schizofrenia, osservando che i pazienti trattati con olanzapina presentavano un rischio più elevato di sviluppare il diabete rispetto sia ai controlli che ai pazienti in terapia con antipsicotici tipici. Anche i pazienti che avevano assunto risperidone presentavano un rischio elevato, anche se non significativo, di incorrere nell'aumento della glicemia.

Sowell et al.²¹ non ha riscontrato alcun segno di disfunzione nelle cellule beta utilizzando un patch clamp in volontari sani che avevano ricevuto olanzapina da 14 a 17 giorni. Tuttavia, uno studio in cui i cani sono stati alimentati con litio e olanzapina alla dose di 15 mg/die per un periodo di 4-6 settimane, ha dimostrato che olanzapina ha causato una notevole formazione di depositi adiposi viscerali e sottocutanei, resistenza epatica all'insulina ed un peggioramento nella compensazione delle cellule beta all'insulino-resistenza²².

Clozapina

La clozapina è talvolta utilizzata nel trattamento di pazienti bipolari resistenti. Come l'olanzapina, anche questo farmaco ha un alto rischio di incremento ponderale oltre che di diabete e ipertrigliceridemia¹⁵⁻²³.

Risperidone

Solo pochi studi ed alcuni case report hanno valutato il rischio di diabete indotto da risperidone²⁴, suggerendo comunque che il rischio di diabete o iperlipidemia per questo farmaco è basso¹⁷. In uno studio sul rapporto tra insulino-resistenza e risperidone²² in un campione di 10 cani che assume-

vano risperidone alla dose di 5 mg/die, sono stati dimostrati effetti modesti sulla adiposità, per altro non diversi da quelli prodotti dal placebo. Questo studio ha inoltre fornito dati abbastanza rassicuranti sulla scarsa probabilità che il risperidone alteri la funzione delle beta cellule.

Bisogna però ricordare che altri studi hanno associato risperidone all'aumento di peso e all'aumento del rischio di diabete nei bambini e negli adolescenti ²⁵.

Quetiapina

Poche sono le informazioni pubblicate sugli effetti metabolici della quetiapina. Rispetto alla clozapina e olanzapina, pur essendo strutturalmente correlata con esse, quetiapina ha comunque una minore propensione a determinare aumento di peso. Gianfrancesco et al. ²⁶ confrontando pazienti trattati con quetiapina, risperidone, olanzapina, e antipsicotici tipici con pazienti non trattati con antipsicotici ha osservato che i pazienti che avevano ricevuto quetiapina e risperidone avevano una probabilità di ricevere un trattamento per il diabete di tipo 2 che non differiva da quella dei pazienti che non avevano ricevuto antipsicotici o che avevano ricevuto antipsicotici convenzionali. Anche i rischi di alterazione del metabolismo lipidico sembrano non essere molto elevati con quetiapina anche se, uno studio di Shaw et al. ²⁷ di 8 settimane, due studi comparativi prospettici di Atmaca et al. ²⁸ ²⁹ di 6 settimane, due case report rispettivamente di Meyer ³⁰ e Domon e Cargile ³¹ hanno suggerito che quetiapina può condividere con altri antipsicotici atipici strutturalmente correlati con essa (la quetiapina è una dibenzodiazepina, come l'olanzapina e la clozapina) la propensione ad elevare i livelli sierici di trigliceridi. In soggetti affetti da depressione bipolare, la proporzione di pazienti trattati con quetiapina che ha dimostrato l'aumento di trigliceridi sierici è stata del 14% verso il 9% nei pazienti che avevano ricevuto placebo (Seroquel®; AstraZeneca Pharmaceuticals, LP, Wilmington, DE) ³².

Aripiprazolo

Aripiprazolo è causa improbabile di diabete ed è associato con tassi relativamente bassi di aumento di peso e dislipidemia ³³. Studi controllati con placebo in pazienti che presentavano mania acuta non hanno mostrato significative differenze nel cambiamento di peso medio tra aripiprazolo (0 kg)

e placebo (-0,2 kg) ³⁴. La media dell'aumento di peso in pazienti con disturbo bipolare trattati con aripiprazolo che hanno partecipato a uno studio controllato randomizzato di 26 settimane, in doppio cieco verso placebo, è stata di $0,5 \pm 0,8$ kg, ma la differenza tra pazienti trattati con aripiprazolo e pazienti trattati con placebo non è stata statisticamente significativa, come non sono state osservate differenze significative per la valutazione della glicemia a digiuno ed i livelli di colesterolo ³⁵.

Inoltre studi in pazienti che passano da altri antipsicotici atipici ad aripiprazolo hanno dimostrato una riduzione del peso corporeo e il miglioramento di altri effetti metabolici ³⁶.

Anche senza grande aumento di peso, aripiprazolo è stato comunque associato con lo sviluppo di diabete mellito nei bambini ³⁷.

Ziprasidone

Anche il trattamento con ziprasidone è associato con basso rischio metabolico ³³. Stimmel et al. ³⁶ hanno esaminato 3834 pazienti che avevano ricevuto ziprasidone e non hanno segnalato alcun caso di diabete mellito o di necessità di trattamento per iperglicemia. Gli studi a breve termine sui dati di laboratorio hanno mostrato con misurazioni casuali che l'incidenza di anormale innalzamento di glucosio è stata la stessa per ziprasidone e per i gruppi di confronto cui era stato somministrato placebo (8%). Nello studio CATIE sui pazienti con schizofrenia, quelli trattati con ziprasidone hanno perso una media di 0,91 kg oltre a non aver mostrato alcun cambiamento significativo di glucosio nel sangue o dei livelli di emoglobina glicosilata e oltre ad aver mostrato una riduzione del colesterolo totale e dei trigliceridi ³⁹. Inoltre in modo simile ad aripiprazolo, è stato dimostrato che il passaggio da un altro antipsicotico atipico a ziprasidone comporta spesso una riduzione del peso corporeo e di altri effetti metabolici ⁴⁰.

Litio

Uno dei ben noti effetti indesiderati del litio è l'aumento di peso, che è osservato dal 30% al 65% dei pazienti che assumono tale farmaco ⁴¹⁻⁴³. L'esatto meccanismo con cui il litio induce aumento di peso non è noto, ma sono state suggerite diverse possibili ipotesi per spiegare tale incremento ponderale tra cui l'edema ⁴⁴, un effetto diretto sui carboidrati ⁴⁵ e sul metabolismo dei grassi ⁴⁶, l'ipotiroidismo litio-indotto, l'aumento dell'appetito e la sete eccessiva che portano ad un grande consumo

di bevande ad alto contenuto calorico. Recentemente Chengappa et al.⁴³ hanno condotto uno studio per valutare i cambiamenti del peso corporeo e dell'indice di massa corporea tra i pazienti psichiatrici che ricevono litio, valproato, o topiramato: gli autori hanno osservato che i pazienti trattati con litio o valproato avevano acquisito una media (SD) di 6,3 e 6,4 kg rispettivamente, mentre i pazienti trattati con topiramato avevano perso una media di 1,2 kg ($p < 0,001$). Anche se sono stati riportati rari casi di possibile dislipidemia indotta da litio e diabete^{47,48}, il litio è assai raramente la causa primaria del diabete mellito (ma può comunque causarlo indirettamente attraverso l'aumento di peso) o della dislipidemia⁴⁹.

Valproato

Anche il valproato è associato ad un significativo rischio di incremento ponderale. Anche se molti medici e pazienti affermano che l'aumento di peso indotto da valproato è dovuto principalmente ad una maggiore assunzione di cibo, in realtà possono contribuire all'incremento ponderale sia la riduzione delle spese energetiche che un più basso metabolismo. Infatti, in un'analisi rispetto all'assunzione di cibo e al dispendio di energia in un gruppo di pazienti con epilessia trattati con valproato, Gidal et al.⁵⁰ hanno osservato che nei soggetti in cui si era assistito ad incremento ponderale questo era associato ad un minor tasso metabolico piuttosto che ad un maggiore apporto calorico.

Una revisione dei dati della letteratura sull'aumento di peso indotto da valproato mostra che fino al 71% dei pazienti con epilessia trattati con valproato acquista peso⁵¹. A tal proposito El-Khatib et al.⁵² in pazienti maschi e femmine con epilessia in monoterapia con valproato hanno osservato un significativo aumento di peso durante la terapia in entrambi i sessi ($p < 0,001$), anche se le donne hanno sperimentato più frequentemente un tale incremento e di una maggiore entità rispetto agli uomini. Pylvänen et al.⁵³ hanno comparato 51 pazienti trattati in monoterapia con acido valproico a 45 controlli sani rispetto alle differenze dopo il digiuno notturno di glucosio plasmatico, dell'insulina sierica, della proinsulina, e delle concentrazioni di peptide C. I soggetti trattati presentavano dopo il digiuno rispetto ai controlli iperinsulinemia ($p < 0,001$), mentre le concentrazioni sieriche di proinsulina e peptide C non erano significativamente più elevate nei pazienti rispetto

ai controlli. Questo studio suggerisce quindi che valproato non induce la secrezione di insulina, ma può interferire con il metabolismo di insulina nel fegato, dando luogo a concentrazioni più elevate di insulina nella circolazione periferica. Gli stessi autori hanno anche valutato se il trattamento con valproato connesso all'iperinsulinemia è associato anche ad altri cambiamenti metabolici e se esiste associazione tra aumento di peso, altri effetti negativi metabolici, e la sindrome metabolica⁵⁴: le conclusioni sono state che la terapia con valproato, specialmente se iniziata in giovane età, è associata ad un aumento delle concentrazioni di insulina circolante rispetto all'indice di massa corporea, il che indica che gli elevati livelli di insulina non sono una conseguenza dell'obesità.

Carbamazepina

La maggior parte degli studi pubblicati indicano un tasso di aumento di peso relativamente basso (dal 2,5 al 14% dei pazienti con epilessia)⁵¹ nei pazienti che assumono carbamazepina (CBZ). Per esempio, Coxhead et al.⁵⁵ hanno condotto una indagine della durata di 12 mesi, in doppio cieco di CBZ contro litio, osservando che i pazienti che assumevano litio tendevano ad aumentare di peso (+4 kg), mentre quelli trattati con CBZ non presentavano significativo incremento ponderale (-3,1 kg). Anche in studi in soggetti con disturbo bipolare in terapia con CBZ a rilascio prolungato, la media dell'aumento di peso è stata modesta (1,0 kg contro 0,1 kg con placebo in 3 settimane)⁵⁶. Questi dati sono stati poi confermati in studi con periodi di osservazione più lunghi (6 mesi)⁵⁷ che hanno sottolineato che l'aumento di peso in pazienti bipolari è minimo anche durante il trattamento a lungo termine con CBZ.

Il trattamento con CBZ può interferire comunque con la concentrazione di colesterolo.

Dopo 3 settimane di trattamento con CBZ a rilascio prolungato⁵⁶ si è infatti visto un cambiamento medio di colesterolo di 21,365 mg/dl rispetto ai 1,116 mg/dl osservati nei pazienti trattati con placebo ($p < 0,0001$). Nei 6 mesi successivi⁵⁷, la variazione media è stata -1,1 mg/dl per coloro che avevano già ricevuto CBZ prima di partecipare a questo studio (il cui colesterolo era pertanto già aumentato prima di iniziare lo studio) e 18,2 mg/dl per coloro che avevano iniziato CBZ all'ingresso nello studio.

Anche Brämwig et al.⁵⁸ hanno esaminato prospettivamente gli effetti di CBZ sul metabolismo

dei lipidi in adulti normolipemici e hanno osservato aumenti significativi del colesterolo totale, dell'apolipoproteina B (apoB), e delle lipoproteine a bassa densità (LDL) e dei trigliceridi, ma non delle lipoproteine ad alta densità (HDL); era inoltre presente una significativa correlazione tra la diminuzione della tiroxina libera e l'aumento del colesterolo a densità intermedia. Gli Autori hanno inoltre osservato che CBZ non sembra influenzare la sintesi endogena di colesterolo o il suo assorbimento intestinale e che l'aumento non è legato né ad un aumento di produzione di apoB, né ad un diminuito catabolismo, mentre in realtà sarebbe determinato da modifiche nella conversione della cascata di particelle LDL.

Lamotrigina

La lamotrigina può causare un lieve aumento di peso. Devinsky et al.⁵⁹ hanno preso in esame 32 studi di pazienti trattati con lamotrigina e hanno riportato una variazione media del peso corporeo di 0,5 (\pm 5) kg. Sachs et al.⁶⁰ riesaminando i dati sull'incremento ponderale con il trattamento a 52 settimane con lamotrigina, litio, e placebo per il disturbo bipolare hanno indicato che il 10,9% di pazienti trattati con lamotrigina ha guadagnato il 7% o più del proprio peso corporeo, verso l'11,8% dei pazienti trattati con litio ed il 7,6% dei pazienti trattati con placebo.

Topiramato

Studi controllati con topiramato in monoterapia⁶¹ o come terapia aggiuntiva a litio o valproato⁶⁰, non hanno dimostrato l'efficacia del topiramato negli episodi maniacali, segnalando però significative diminuzioni del peso corporeo e dell'indice di massa corporea.

Malattia metabolica: monitoraggio trattamento

Si consiglia che tutti i pazienti con disturbo bipolare siano valutati al basale per anamnesi personale e familiare di malattie cardiovascolari, dislipidemia, intolleranza al glucosio, fumo di sigaretta. Le valutazioni basali dovrebbero inoltre includere la misurazione del peso, della circonferenza vita, della pressione arteriosa, della glicemia a digiuno e dell'assetto lipidico. Il test di tolleranza al glucosio (GTT) è un ottimo indicatore del rischio di sviluppo di diabete anche se nella pratica clinica non è facilmente realizzabile.

Gli esperti dell'*American Diabetes Association* hanno raccomandato il monitoraggio del peso corporeo, della circonferenza vita, dei lipidi sierici e di glucosio a digiuno al momento dell'inizio del trattamento antipsicotico e successivamente regolarmente a intervalli programmati³¹. Una diminuzione dell'apporto calorico giornaliero, un aumento dell'esercizio fisico ed una consulenza da un dietologo dovrebbero essere raccomandati a qualsiasi paziente che ha aumentato o sta aumentando il suo peso, mentre la possibilità di cambiare i farmaci dovrebbe essere presa in considerazione per ogni paziente che aumenti peso in quantità superiore al 5-7% del peso corporeo³³. In tale ottica è importante ricordare che iperglicemia, dislipidemia e incremento ponderale a volte migliorano passando da agenti ad alto rischio, quali per esempio clozapina o olanzapina, a farmaci a rischio più basso come aripiprazolo o ziprasidone⁶³⁻⁶⁶.

Inoltre dovrebbe essere considerato un approccio mirato per affrontare l'iperglicemia, l'ipertensione, la dislipidemia ed anche la microalbuminuria, fatto che può comportare il coordinamento con un internista o con altri medici specialisti, soprattutto quando è richiesta attiva farmacoterapia per obesità, iperlipidemia e diabete⁶⁷⁻⁶⁹.

Una farmacoterapia specifica per l'obesità, per l'iperlipidemia e per il diabete comprende agenti selettivi inibitori del trasporto delle monoamine (bupropione, sibutramina); agenti che stimolano la secrezione di insulina (metformina); antiepilettici con effetto anti-obesità (topiramato) e altri agenti con effetti sull'appetito e sul peso corporeo come per esempio l'orlistat, o il bloccante del recettore CB1 dei cannabinoidi rimonabant.

Infatti farmaci come orlistat e sibutramina, utilizzati in combinazione con la dieta e/o programmi di esercizio fisico, sono opzioni in grado di produrre di solito da 3 a 5 kg di perdita di peso. Tuttavia la sibutramina come agente inibitore del reuptake di serotonina e noradrenalina comporta il rischio di indurre mania, mentre Orlistat non comporta questo rischio essendo un inibitore della lipasi che diminuisce l'assorbimento di grassi attraverso il binding con la lipasi pancreatica e aumentando l'escrezione fecale di grassi.

La chirurgia bariatrica di solito è riservata ai pazienti con un indice di massa corporea superiore a 40 kg/m² (vale a dire, obesità patologica) che non hanno risposto ad altre terapie, che sono in grado di sopportare un intervento chirurgico e di seguire le complesse fasi post-trattamento.

Iperprolattinemia

I principali ormoni ipofisari secreti dall'adenipofisi, tra cui la prolattina (PL), l'ormone della crescita (GH), la tireotropina (TSH), l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), l'ormone luteinizzante (LH), e l'ormone follicolo stimolante (FSH) possono essere influenzati da vari farmaci psicotropi.

Le concentrazioni sieriche di PL, pur soggette a variazioni circadiane, sono considerate normali in un range per gli uomini compreso tra 5 e 20 ng/ml (170-700 µUI/ml), nelle donne non in gravidanza tra 10 e 25 ng/ml (300-800 µUI/ml), e nelle donne in gravidanza tra 200 e 300 mg/mL (fino a 1000 µUI/ml).

L'iperprolattinemia è stato uno dei primi eventi avversi osservati nei pazienti trattati con antipsicotici. I farmaci che bloccano fortemente i recettori della dopamina D2 sulle cellule mammotrofiche dell'ipofisi anteriore sono maggiormente implicati nella disregolazione della PL⁷⁰.

I farmaci che elevano fortemente la prolattina includono la flufenazina, la trifluoperazina, l'aloiperidolo, e la maggior parte degli altri neurolettici tipici, così come il risperidone. Ad esempio in un trial randomizzato e controllato⁷¹, il 90,5% dei pazienti trattati con risperidone hanno mostrato un aumento del livello sierico della prolattina al di sopra del limite superiore del range di riferimento. Gli altri antipsicotici atipici⁷² quali aripiprazolo, clozapina, quetiapina e ziprasidone comportano un minor numero di probabilità di aumentare il rilascio di prolattina⁷³⁻⁷⁵.

L'aripiprazolo, agonista parziale del recettore D2, può addirittura ridurre l'iperprolattinemia. Le donne appaiono essere a maggior rischio per iperprolattinemia indotta da antipsicotici rispetto agli uomini⁷⁶. Tipicamente, l'iperprolattinemia associata ad antipsicotici inizia nei primi giorni, persiste durante il trattamento, e scompare, dopo la sospensione del trattamento con i farmaci responsabili, in periodi variabili che riflettono probabilmente il tasso di eliminazione della porzione legata ai tessuti di questi agenti relativamente lipofili. Meno spesso, la PL può aumentare transitoriamente e ritornare a livelli normali anche con un trattamento continuato⁷⁷⁻⁷⁹. In aggiunta ai neurolettici, altre sostanze psicoattive di utilizzo nei disturbi dell'umore possono aumentare lievemente la secrezione di prolattina. Tra questi alcuni antidepressivi come la clomipramina e la fluoxetina^{76 80-84}. Farmaci con bassa probabilità di iperprolattinemia includono

invece le benzodiazepine, il buspirone, il litio (che invece a volte può moderatamente ridurre le concentrazioni sieriche di prolattina) e gli anticonvulsivanti tra cui carbamazepina e valproato⁸⁵⁻⁹¹.

In entrambi i sessi, le tipiche manifestazioni cliniche della iperprolattinemia comprendono l'ingrossamento e l'inturgidimento della mammella, la galattorrea, la riduzione della libido, e gradi variabili di osteoporosi. Alcuni di questi effetti possono riflettere l'effetto inibitorio della PL sul rilascio di gonadotropina ipotalamica [liberando l'ormone (GnRH)], con diminuzione di estrogeni circolanti nelle donne e di testosterone negli uomini che a loro volta si traducono in maggiore attività osteoclastica^{92 93}. Nelle donne con iperprolattinemia possono anche essere presente virilizzazione e irregolarità mestruale⁹⁴⁻⁹⁷, mentre negli uomini si possono osservare disfunzioni sessuali, tra cui della funzione erettile, della fase eiaculatoria, e della spermatogenesi⁹⁸⁻¹⁰⁰. Non è ancora chiaro se una prolungata iperprolattinemia può aumentare il rischio a lungo termine di cancro ipofisario o mammario^{97-101 102}.

Gestione clinica della iperprolattinemia

Anche se classicamente, come abbiamo visto, i neurolettici sono in grado di elevare la prolattina, tendenzialmente il suo monitoraggio di routine non viene effettuato. Tuttavia, nel contesto dei sintomi associati alla iperprolattinemia quali galattorrea, ginecomastia, disfunzioni sessuali e amenorrea il monitoraggio del livello di prolattina è necessario. Una volta che l'iperprolattinemia sia stata diagnosticata, è importante differenziare se sia farmacologica oppure dovuta a cause organiche, come ad esempio un prolattinoma ipotalamico, ipotiroidismo, insufficienza renale¹⁰³. Se una paziente non ha avuto un periodo mestruale per più di 1 anno, le indagini dovrebbe includere anche le misurazioni della densità minerale ossea. Le opzioni di trattamento per l'iperprolattinemia indotta da antipsicotici comprendono la riduzione del dosaggio del farmaco responsabile ed il passaggio ad un altro con un basso rischio di aumentare la prolattina, o la prescrizione di un agonista del recettore della dopamina come amantadina, bromocriptina o cabergolina. L'uso di questi farmaci comporta però il rischio di indurre mania o di esacerbare una psicosi ed è comunque sempre meglio discutere con un endocrinologo l'uso a lungo termine della bromocriptina o della cabergolina. È inoltre

necessario tenere presente che gli agonisti della dopamina non sempre riescono a normalizzare i livelli di prolattina ¹⁰⁴.

Ipotiroidismo

Diversi psicofarmaci possono alterare il funzionamento della tiroide, di solito inducendo una diminuzione di ormoni tiroidei circolanti, associata ad un aumento dell'ormone stimolante la tiroide (TSH). Il litio è il farmaco che maggiormente è stato implicato in questa problematica, ma anche alcuni antidepressivi e antipsicotici possono interferire con la funzione tiroidea ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

In circa il 10% dei pazienti che effettuano una terapia di mantenimento con litio, l'output della triiodotironina (T3) e della tiroxina (T4) è ridotto, in parte a causa della diminuita sensibilità della tiroide al TSH, in parte a causa della eventuale diminuita adozione di iodio da parte della ghiandola, oltre che della diminuita sintesi di T3 e T4, e del loro diminuito accoppiamento con la tireoglobulina ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

L'ipotiroidismo subclinico e clinico, le patologie tiroidee autoimmunitarie e lo sviluppo di un gozzo si sviluppano maggiormente in donne di mezza età e in pazienti con pre-esistenti autoanticorpi anti-tiroide e con ipotiroidismo familiare ¹⁰⁸. È ovviamente importante non confondere i sintomi dell'ipotiroidismo con quelli della depressione maggiore ¹⁰⁵.

Gli altri farmaci che vengono utilizzati nella stabilizzazione dell'umore, inclusi la carbamazepina e il valproato, incidono assai meno frequentemente sulla funzione tiroidea ¹⁰⁹, anche se sia la fenitoina che la carbamazepina possono ridurre il binding per la globulina con la conseguenza di aumentare i livelli circolanti di ormone tiroideo libero.

Nei pazienti che assumono T4, il metabolismo di tale ormone può essere aumentato dall'uso contestuale di barbiturici, dalla carbamazepina e dalla fenitoina.

Durante il trattamento a lungo termine con litio, è opportuno condurre al basale anche dei test di funzionalità tiroidea e ripetere poi le valutazioni (anche il solo valore del TSH può essere sufficiente) ogni 6 mesi. I pazienti che sono eutiroidei dopo 2 anni possono essere controllati ogni anno. In presenza di palese ipotiroidismo indotto da litio è indicata la integrazione con tiroxina. In generale, 25 mg/die è la dose iniziale (12,5 mg/die nei pazienti con problemi cardiaci, per i quali può esse-

re necessario consultarsi con un cardiologo prima di iniziare la introduzione di tiroxina), seguita, se necessario, da aumenti con incrementi di 25 mg/die ogni 6-8 settimane con monitoraggio del TSH. Questa strategia richiede comunque una costante valutazione del rapporto rischio-beneficio relativo alla prosecuzione del trattamento con litio, che tenga anche presente il rischio di una aumentata incidenza di suicidio quando il trattamento con litio venga interrotto. Molti dei problemi metabolici e psichiatrici (es. aumento di peso, ipercolesterolemia, rallentamento psicomotorio, pelle secca, costipazione, rapida ciclicità, resistenza ai trattamenti antidepressivi) possono migliorare quando il paziente venga riportato ad una condizione di eutiroidismo. È spesso consigliato un consulto con un endocrinologo, soprattutto quando ci sono problemi medici, come ad esempio una situazione cardiaca compromessa, osteopenia o osteoporosi (un potenziale rischio con il trattamento ad alte dosi di tiroxina), o se il livello di TSH è nel range di confine (5-10 MU/L).

Iperparatiroidismo e ipocalcemia

L'ormone paratiroideo (PTH o paratormone) aumenta l'assorbimento intestinale e la ritenzione renale di calcio, oltre ad aumentare la formazione degli osteoclasti e la loro attività nelle ossa. L'iperparatiroidismo, con gradi di ipercalcemia variabili, è stato associato al trattamento a lungo termine con litio, a volte in associazione con diabete insipido ^{110 111}. Il litio infatti sembra stimolare il rilascio di paratormone, e inibire l'escrezione renale di calcio. Tali effetti persistono solo occasionalmente anche dopo che il trattamento con litio venga sospeso, e possono richiedere un intervento medico, come ad esempio la somministrazione di agenti calcio-mimetici ¹¹².

L'iperparatiroidismo con ipercalcemia può essere asintomatico, ma in alcuni casi possono invece presentarsi disturbi psichiatrici tra cui ansia, depressione, sintomi ossessivo-compulsivi, paranoia, come pure compromissione cognitiva ¹¹³.

La condizione è facilmente diagnosticabile tramite la misurazione del calcio sierico e la concentrazione dello stesso PTH. Comunque, dato che l'iperparatiroidismo è spesso associato a tumori delle paratiroidi, l'ipercalcemia richiede sempre una globale valutazione medica.

Alterazioni della densità ossea sono anche state descritte durante il trattamento a lungo termine

con anticonvulsivanti (valproato, CBZ e fenitoina)^{114 115}.

Anche gli antipsicotici, soprattutto quelli che sono associati ad un aumento rilevante di prolattina e, secondariamente a decrementi di produzione di estrogeni, possono produrre cambiamenti nella mineralizzazione delle ossa ed osteoporosi.

Le raccomandazioni attuali per i pazienti a rischio di osteoporosi che assumono un medicinale che può aumentare tale rischio comprendono la misurazione al basale e il follow-up della concentrazione sierica di calcio, con il test del PTH se è presente ipocalcemia o se esistono prove radiologiche di osteoporosi. È comunque raccomandato un consulto con un endocrinologo.

Bilancio idrico

La parte posteriore ipofisaria (neuroipofisi) produce ossitocina e ormone antidiuretico (ADH o arginina-vasopressina). La sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH) è caratterizzata da iponatremia derivante dalla ritenzione di acqua. La sindrome si verifica in disturbi medici tra cui tumori maligni, e malattie neurologiche, epatiche e polmonari¹¹⁶. Inoltre la SIADH è stata associata con l'assunzione di diversi farmaci psicoattivi, tra cui in particolare, gli inibitori del reuptake della serotonina (SRIs), la carbamazepina e l'oxcarbazepina ed il litio^{117 118}; meno spesso sono implicati i triciclici (TCA) o altri tipi di antidepressivi, gli antipsicotici, gli oppioidi, e forse la nicotina e l'agente 3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine (MD-MA o "estasi")¹¹⁹⁻¹²⁷.

La SIADH può presentarsi con confusione, delirio, convulsioni, e coma associato con edema cerebrale¹²⁸. I pazienti anziani e le donne sembrano essere particolarmente a rischio per questa sindrome^{116 124 129} ed una possibile SIADH dovrebbe essere presa in considerazione anche in pazienti psichiatriche, che assumono farmaci a rischio, che mostrano un cambiamento dello stato mentale, con letargia, confusione, insorgenza ex novo di crisi epilettiche, o addirittura coma. È inoltre opportuno tenere sempre presente che l'iponatremia può anche insorgere con la massiccia introduzione di acqua, come si verifica in alcuni disturbi psicotici associati a polidipsia psicogena¹³⁰.

Il trattamento della SIADH comprende l'identificazione e la rimozione delle patologie o farmaci

responsabili. Nei casi in cui sia presente un'iponatremia severa e sintomatica, devono inoltre essere considerati la restrizione dei fluidi e, talvolta, l'uso di infusioni endovenose di soluzione salina ipertonica, somministrate molto lentamente per ridurre il rischio di mielinolisi pontina ipernatriemica^{124 131}.

Diabete insipido

Il litio può interferire con le azioni dell'ADH e del suo recettore tubulare renale e può determinare un aumento delle concentrazioni circolanti di tale ormone, ipernatremia, aumento della sete e della produzione di urine diluite, fino al diabete insipido renale (DI)^{124 132-134}.

La malattia insorge nel 10-20% dei pazienti trattati a lungo termine con litio e di solito ma non sempre, regredisce subito dopo la sospensione del litio¹³⁴⁻¹³⁷.

È quindi opportuno misurare le concentrazioni sieriche di creatinina e di elettroliti ogni 3-6 mesi durante il lungo periodo di trattamento con sali di litio, con esami più approfonditi, tra cui la clearance della creatinina e il volume e la osmolalità delle urine nelle 24 ore, nei casi in cui esista una persistente produzione di diversi litri al giorno di urina^{134 138}.

Il diabete insipido tipicamente è diagnosticato quando in 24 ore si produce un volume di urina > 3 l (o > 2 l/m² nei bambini)¹³⁹.

Oltre che alla terapia a lungo termine con litio, il DI è stato associato al trattamento con clozapina¹³² anche se paradossalmente, clozapina è stata anche utilizzata con successo per il trattamento di pazienti psicotici a rischio di DI per il sintomo della polidipsia^{140 141}.

La sindrome richiede che venga presa in considerazione un'ampia gamma di diagnosi differenziali, tra cui il germinoma ed altri tumori, il rene policistico, l'anemia falciforme, la sifilide, la tubercolosi, traumi tissutali, e cause non comuni come ad esempio l'istiocitosi, la sarcoidosi, le disfunzioni ipotalamiche (DI centrale), danni ipotalamici secondari ad eccessiva assunzione di liquidi¹⁴², alterato metabolismo del calcio o alterazioni della potassiemia. Inoltre, anche la gravidanza può aumentare il rischio di DI a causa dell'attività del metabolizzatore ADH placentare¹⁴³.

Il trattamento, se possibile, deve comprendere la rimozione dell'agente responsabile, spesso il litio, o ridurre la dose se i sintomi sono lievi. La maggior

parte dei diuretici, paradossalmente, fa regredire il DI, anche se promuovere la diuresi può portare ad ulteriore ritenzione di litio^{124 144}.

Ad esempio, anche se i diuretici tiazidici sono efficaci, essi promuovono la conservazione di litio e di sodio, inducono la perdita di potassio, sono potenzialmente pericolosi e dovrebbero quindi generalmente essere evitati.

Disfunzioni riproduttive e sessuali

Diversi agenti psicotropi regolarmente inducono effetti negativi sul funzionamento sessuale, anche tramite gli effetti dell'iperprolattinemia dei quali abbiamo già precedentemente parlato.

Il valproato è associato ad un aumento dei livelli di androgeni, che (insieme con l'aumento di peso e l'iperinsulinemia) possono contribuire all'insorgenza di una sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)¹⁴⁵ caratterizzata clinicamente da oligomenorrea, anovulazione, infertilità, irsutismo, acne, e gradi di obesità variabile.

Akdeniz et al.¹⁴⁶ ha valutato l'associazione tra valproato e anomalie riproduttive in 30 donne con disturbo bipolare trattate in monoterapia con valproato, in monoterapia con litio o con una combinazione di valproato e litio confrontate con 15 donne affette da epilessia generalizzata idiopatica (IGE) che ricevevano valproato in monoterapia. In nessuna delle pazienti trattate con litio sono stati segnalati disturbi mestruali. Al contrario, il 20% dei pazienti bipolari in terapia con valproato e il 46,7% dei pazienti con IGE in terapia con valproato ha riportato anomalie mestruali. Irsutismo è stato segnalato in quattro pazienti con IGE che ricevevano valproato ed in un paziente con disturbo bipolare trattato con litio. I livelli di testosterone totale erano significativamente più elevati in pazienti IGE che avevano ricevuto valproato rispetto ai pazienti bipolari trattati con litio. Il rapporto ormone luteinizzante/ormone follicolo-stimolante era significativamente più elevato nelle pazienti trattate con valproato.

Joffe et al.¹⁴⁷ hanno esaminato lo sviluppo di PCOS in 230 donne con disturbo bipolare che avevano iniziato ad assumere valproato e ha concluso che tale farmaco è associato a insorgenza di oligomenorrea ed iperandrogenismo. Nonostante i risultati dello studio precedentemente descritto e quelli di molti altri lavori condotti su questo argomento, le controversie riguardanti l'associazione tra l'uso di

farmaci anticonvulsivanti e sviluppo di sintomi di PCOS non sono ancora completamente risolte¹⁴⁸. Questo a causa, almeno in parte, delle piccole dimensioni dei campioni indagati e della mancanza, nella maggior parte degli studi, di indagini longitudinali, non potendo distinguere se il nesso di causalità dello sviluppo di fenomenica di PCOS è la malattia stessa o i farmaci anticonvulsivanti.

Conclusioni

I pazienti con disturbo bipolare hanno rischio particolarmente elevato di sviluppare malattie endocrine e metaboliche. Tale rischio viene ampiamente amplificato dall'uso dei farmaci che sono necessari per il trattamento del disturbo. Anche se nella maggior parte dei casi il controllo dei sintomi psichiatrici giustifica tali rischi, è sempre opportuno effettuare uno stretto monitoraggio delle possibili conseguenze metaboliche ed endocrine e, ogni volta che le condizioni psichiatriche lo permettano, considerare l'uso di farmaci a rischio più basso.

Bibliografia

- 1 Brown S. *Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis.* Br J Psychiatry 1997;171:502-8.
- 2 Van Gaal LF. *Long-term health considerations in schizophrenia: metabolic effects and the role of abdominal adiposity.* Eur Neuropsychopharmacol 2005;16(Suppl 3):S142-8.
- 3 Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparén P. *Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden.* Arch Gen Psychiatry 2001;58:844-50.
- 4 McElroy SL, Frye MA, Suppes T, Dhavale D, Keck PE jr, Leverich GS, et al. *Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder.* J Clin Psychiatry 2002;63:207-13.
- 5 Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, Novick DM, Frank E. *Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder.* Am J Psychiatry 2003;160:112-7.
- 6 Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. *Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians.* Bipolar Disord 2005;7:424-30.
- 7 Fagiolini A, Frank E, Turkin S, Soreca I, Kupfer DJ. *Metabolic syndrome in 441 patients with bipolar disorder.* J Clin Psychiatry 2008;69:678-9.
- 8 Basu R, Brar JS, Chengappa KN, John V, Parepally H, Gerson S, et al. *The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder – bipolar subtype.* Bipolar Disord 2004;6:314-8.

- ⁹ McElroy SL, Kotwal R, Malhotra S, Nelson EB, Keck PE, Nemeroff CB. *Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional.* J Clin Psychiatry 2004;65:634-51.
- ¹⁰ Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan, et al. *Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations.* Biol Psychiatry 2005;58:175-89.
- ¹¹ Holt RI, Bushe C, Citrome L. *Diabetes and schizophrenia 2005: are we any closer to understanding the link?* J Psychopharmacol 2005;19(Suppl 6):56-65.
- ¹² Citrome LL. *Increase in risk of diabetes mellitus from exposure to second-generation antipsychotic agents.* Drugs Today (Barcelona) 2004;40:445-64.
- ¹³ Kishi T, Horiguchi J. *Psychiatric disorders and neural mechanisms underlying energy intake and expenditure: a review.* Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi 2003;23:197-203.
- ¹⁴ Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. *Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism.* Lancet 2002;359:2086-7.
- ¹⁵ Masand PS. *Relative weight gain among antipsychotics.* J Clin Psychiatry 2001;60:706-8.
- ¹⁶ Dunner DL. *Safety and tolerability of emerging pharmacological treatments for bipolar disorder.* Bipolar Disord 2005;7:307-25.
- ¹⁷ Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss S, Magder LS, Kreyenbuhl J, et al. *An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients.* Arch Gen Psychiatry 2002;59:1021-6.
- ¹⁸ Koller EA, Doraiswamy PM. *Olanzapine-associated diabetes mellitus.* Pharmacotherapy 2002;22:841-52.
- ¹⁹ Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP, et al. *Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia.* Arch Gen Psychiatry 2002;59:337-45.
- ²⁰ Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss S, Magder LS, Kreyenbuhl J, 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.
- ²¹ Sowell MO, Mukhopadhyay N, Cavazzoni P, Shankar S, Steinberg HO, Breier A, et al. *Hyperglycemic clamp assessment of insulin secretory responses in normal subjects treated with olanzapine, risperidone or placebo.* J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2918-23.
- ²² Ader M, Kim SP, Catalano KJ, Ianut V, Huckling K, Richey JM, et al. *Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease: a placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs.* Diabetes 2005;54:862-71.
- ²³ 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.
- ²⁴ Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Schneider BS. *Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study.* Pharmacotherapy 2003;23:735-44.
- ²⁵ Harrison-Woolrych M, Garcia-Quiroga J, Ashton J, Herbison P. *Safety and usage of atypical antipsychotic medicines in children: nationwide prospective cohort study.* Drug Safety 2007;30:569-79.
- ²⁶ Gianfrancesco F, White R, Wang RH, Nasrallah HA. *Antipsychotic-induced type 2 diabetes: evidence from a large health plan database.* J Clin Psychopharmacol 2003;23:328-35.
- ²⁷ Shaw JA, Lewis JE, Pascal S, Sharma RK, Rodriguez RA, Guillen R. *A study of quetiapine: efficacy and tolerability in psychotic adolescents.* J Child Adolesc Psychopharmacol 2001;11:415-42.
- ²⁸ Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O, Ustundag B. *Weight gain, serum leptin and triglyceride levels in patients with schizophrenia on antipsychotic treatment with quetiapine, olanzapine and haloperidol.* Schizophr Res 2003;60:99-100.
- ²⁹ Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. *Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics.* J Clin Psychiatry 2003;64:598-604.
- ³⁰ Meyer JM. *Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia.* J Clin Psychopharmacol 2001;21:369-74.
- ³¹ Domon SE, Cargile CS. *Quetiapine-associated hyperglycemia and hypertriglyceridemia.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41:495-6.
- ³² *Seroquel (package insert).* Wilmington, DE: Astra-Zeneca Pharmaceuticals LP 2007.
- ³³ American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. *Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes.* Diabetes Care 2004;27:596-601.
- ³⁴ McQuade RD, Marcus R, Sanchez R. *Aripiprazole versus placebo in acute mania: safety and tolerability pooled analysis.* Poster presented at the 5th International Conference on Bipolar Disorder, Pittsburgh, PA, June 12-14, 2003.

- 35 Keck PE, Jr, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM. *A placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder.* J Clin Psychiatry 2006;67:626-37.
- 36 Casey DE, Carson WH, Saha AR, Liebeskind A, Ali MW, Jodi D, et al. *Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study.* Psychopharmacology (Berl) 2003;166:391-9.
- 37 Logue DD, Gonzalez N, Heligman SD, McLaughlin JV, Belcher HM. *Hyperglycemia in a 7-year-old child treated with aripiprazole.* Am J Psychiatry 2007;164:173-4.
- 38 Stimmel GL, Gutierrez MA, Lee V. *Ziprasidone. An atypical antipsychotic drug for the treatment of schizophrenia.* Clin Ther 2002;24:21-37.
- 39 Lieberman JA, Stroup ST, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenhack RA, Perkins DO, et al. *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia.* N Engl J Med 2005;353:1209-23.
- 40 Weiden PJ, Simpson GM, Potkin SG, O'Sullivan RL. *Effectiveness of switching to ziprasidone for stable but symptomatic outpatients with schizophrenia.* J Clin Psychiatry 2003;64:580-8.
- 41 Aronne LJ, Segal KR. *Weight gain in the treatment of mood disorders.* J Clin Psychiatry 2003;64(Suppl 8):22-9.
- 42 Baptista T, Teneud L, Contreras Q, Alastra T, Burguera JL, de Burguera M, et al. *Lithium and body weight gain.* Pharmacopsychiatry 1995;28:35-44.
- 43 Chengappa KN, Chalasani L, Brar JS, Parepally H, Houck P, Levine J. *Changes in body weight and body mass index among psychiatric patients receiving lithium, valproate, or topiramate: an open-label, nonrandomized chart review.* Clin Ther 2002;24:1576-84.
- 44 Vestergaard P, Amdisen A, Schou M. *Clinically significant side-effects of lithium treatment. A survey of 237 patients in long-term treatment.* Acta Psychiatr Scand 1980;62:193-200.
- 45 Mellerup ET, Thomsen HG, BJORUM N, Rafaelsen OJ. *Lithium, weight gain and serum insulin in manic-depressive patients.* Acta Psychiatr Scand 1972;48:332-6.
- 46 Birnbaumer L, Pohl SL, Rodbell M. *Adenyl cyclase in fat cells. 1. Properties and the effects of adrenocorticotropin and fluoride.* J Biol Chem 1969;244:3468-76.
- 47 Okosieme OE, Campbell A, Patton K, Evans ML. *Transient diabetes associated with withdrawal of lithium therapy.* Diabetes Care 2006;29:1181.
- 48 Bergmann T, Hahn EG, Harsch IA, Weimann A. *Lithium—a role in hyperlipidemia?* Metabolism 2007;56:583-5.
- 49 Himmerich H, Koethe D, Schuld A, Yassouridis A, Pollmächer T. *Plasma levels of leptin and endogenous immune modulators during treatment with carbamazepine or lithium.* Psychopharmacology (Berl) 2005;179:447-51.
- 50 Gidal BE, Anderson GD, Spencer NW. *Valproate-associated weight gain: potential relation to energy expenditure and metabolism in patients with epilepsy.* J Epilepsy 1996;9:234-41.
- 51 Jallon P, Picard F. *Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review.* Drug Saf 2001;24:969-78.
- 52 El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, Hopfichletr F, Haser A, Waldmann M, et al. *Valproate, weight gain and carbohydrate craving: a gender study.* Seizure 2007;16:226-32.
- 53 Pylvänen V, Pakarinen A, Knip M, Isojärvi J. *Characterization of insulin secretion in valproate-treated patients with epilepsy.* Epilepsia 2006;47:1460-4.
- 54 Pylvänen V, Pakarinen A, Knip M, Isojärvi J. *Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy.* Epilepsy Behav 2006;8:643-8.
- 55 Coxhead N, Silverstone T, Cookson J. *Carbamazepine vs. lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder.* Acta Psychiatr Scand 1992;85:114-8.
- 56 Weisler RH, Keck PE, Swann AC, Cutler AJ, Katter TA, Kalali AH; SPD417 Study Group. *Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial.* J Clin Psychiatry 2005;66:323-30.
- 57 Ketter TA, Kalali AH, Weisler RH, SPD417 Study Group. *A 6-month, multicenter, open-label evaluation of beaded extended-release carbamazepine capsule monotherapy in bipolar disorder patients with manic or mixed episodes.* J Clin Psychiatry 2004;65:668-73.
- 58 Brämsswig S, Kerksiek A, Sudhop T. *Carbamazepine increases atherogenic lipoproteins: mechanism of action in male adults.* Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;282:H704-16.
- 59 Devinsky O, Vuong A, Hammer A, Barret PS. *Stable weight during lamotrigine therapy: a review of 32 studies.* Neurology 2000;54:973-5.
- 60 Sachs G, Bowden C, Calabrese JR, Ketter T, Thompson T, White R, et al. *Effects of lamotrigine and lithium on body weight during maintenance treatment of bipolar I disorder.* Bipolar Disord 2006;8:175-81.
- 61 Kushner SF, Khan A, Lane R, Olson WH. *Topiramate*

- monotherapy in the management of acute mania: results of four double-blind placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2006;8:15-27.
- 62 Chengappa KN, Schwarzman L, Hulihan JF. *Adjunctive topiramate therapy in patients receiving a mood stabilizer for bipolar I disorder: a randomized, placebo-controlled trial.* *J Clin Psychiatry* 2006;67:1698-706.
- 63 Zink M, Mase E, Dressing H. *Combination of ziprasidone and clozapine in treatment-resistant schizophrenia.* *Hum Psychopharmacol* 2004;19:271-3.
- 64 Garman PM, Ried LD, Bengtson MA, Hsu C, McConkey JR. *Effect on lipid profiles of switching from olanzapine to another second-generation antipsychotic agent in veterans with schizophrenia.* *J Am Pharm Assoc* 2007;47:373-8.
- 65 Mitsonis CI, Dimopoulos NP, Mitropoulos PA, Kararizou EG, Katsa AN, Tsakiris FE, et al. *Aripiprazole augmentation in the management of residual symptoms in clozapine-treated outpatients with chronic schizophrenia: open-label pilot study.* *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:373-7.
- 66 Spurling RD, Lamberti JS, Olsen D, Tu X, Tang W. *Changes in metabolic parameters with switching to aripiprazole from another second-generation antipsychotic: retrospective chart review.* *J Clin Psychiatry* 2007;68:406-9.
- 67 Kontos N, Freudenreich O, Querques J. *Using a medical model with psychotic patients.* *Am J Psychiatry* 2006;163:1646-7.
- 68 Chen CH, Chiu CC, Huang MC, Wu TH, Liu HC, Lu ML. *Metformin for metabolic dysregulation in schizophrenic patients treated with olanzapine.* *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;15:32:925-31.
- 69 Goff DC. *Integrating general health care in private community psychiatry practice.* *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl 4):49-54.
- 70 Langer G, Sachar EJ, Nathan RS, Tabrizi MA, Perel JH, Halpern FS. *Dopaminergic factors in human prolactin regulation: a pituitary model for the study of a neuroendocrine system in man.* *Psychopharmacology* 1979;65:161-4.
- 71 Potkin SG, Saha AR, Kuyawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, et al. *Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder.* *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:681-90.
- 72 Lai YC, Chiou CC, Chen CH, Huang MC. *Significant elevations of prolactin levels in patients who shifted from conventional depot antipsychotics to long-acting risperidone.* *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:523-4.
- 73 Wahl R, Ostroff R. *Reversal of symptomatic hyperprolactinemia by aripiprazole.* *Am J Psychiatry* 2005;162:1542-3.
- 74 Wolf J, Fiedler U. *Hyperprolactinemia and amenorrhea associated with olanzapine normalized after addition of aripiprazole.* *J Clin Pharm Ther* 2007;32:197-8.
- 75 Shim JC, Shin JG, Kelly DL. *Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: placebo-controlled trial.* *Am J Psychiatry* 2007;164:1404-10.
- 76 Bushe C, Shaw M. *Prevalence of hyperprolactinemia in a naturalistic cohort of schizophrenia and bipolar outpatients during treatment with typical and atypical antipsychotics.* *J Psychopharmacol* 2007;21:768-9.
- 77 Brown WA, Laughren TP. *Tolerance to the prolactin-elevating effects of neuroleptics.* *Psychiatry Res* 1981;5:317-22.
- 78 Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. *Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials.* *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:55-68.
- 79 Paparrigopoulos T, Liappas J, Tzavellas E, Mourikis I, Soldatos C. *Amisulpride-induced hyperprolactinemia is reversible following discontinuation.* *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:92-6.
- 80 Orlando G, Brunetti L, Vacca M. *Ritonavir and Saquinavir directly stimulate anterior pituitary prolactin secretion, in vitro.* *Int J Immunopathol Pharmacol* 2002;15:65-8.
- 81 Papakostas GI, Miller KK, Petersen T, Slarsky KG, Hilliker SE, Klibanski A, et al. *Serum prolactin levels among outpatients with major depressive disorder during the acute phase of treatment with fluoxetine.* *J Clin Psychiatry* 2006;67:952-7.
- 82 Ziambaras K, Dagogo-Jack S. *Tumor-grade hyperprolactinemia induced by multiple medications in the setting of renal failure.* *Endocrinol Pract* 1999;5:139-42.
- 83 Fowlie S, Burton J. *Hyperprolactinaemia and non-puerperal lactation associated with clomipramine.* *Scott Med J* 1987;32:52-3.
- 84 Barbaro D, Faggionato F, Pallini S, Carnesecche C, Palla A, Bombara M, et al. *Verapamil acute administration: a new dynamic test in hyperprolactinemic states.* *Metabolism* 1999;48:1351-6.
- 85 Monteleone P, Maj M, Ariano MG, Iovino M, Fiorenza L, Steardo L. *Prolactin response to sodium valproate in schizophrenics with and without tardive dyskinesia.* *Psychopharmacology* 1988;96:223-6.
- 86 Isojärve JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV. *Effects of carbamazepine on the hypothalamic-pituitary-gonadal*

- axis in male patients with epilepsy: prospective study. *Epilepsia* 1989;30:446-52.
- ⁸⁷ Marken PA, Haykal RF, Fisher JN. Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia. *Clin Pharm* 1992;11:851-6.
- ⁸⁸ Hirschfeld RM. Management of sexual side effects of antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 14):27-35.
- ⁸⁹ El Khoury A, Tham A, Mathe AA, Aberg-Wistedt A, Stain-Malmogran R. Decreased plasma prolactin release in euthymic lithium-treated women with bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 2003;48:14-8.
- ⁹⁰ Kopecek M, Bares M, Svarc J, Dockery C, Horáček J. Hyperprolactinemia after low dose of amisulpride. *Neuroendocrinol Lett* 2004;25:419-22.
- ⁹¹ Kopecek M, Bares M, Horáček J, Mohr P. Low-dose risperidone augmentation of antidepressants or anxiolytics is associated with hyperprolactinemia. *Neuroendocrinol Lett* 2006;27:803-6.
- ⁹² Misra M, Papakostas GI, Klubanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1607-18.
- ⁹³ Romeo JH, Ybarra J. Hypogonadal hypogonadism and osteoporosis in men. *Nurs Clin No Am* 2007;42:87-99.
- ⁹⁴ Wieck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences: selective literature review. *Br J Psychiatry* 2003;182:199-204.
- ⁹⁵ Haddad, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004;64:2291-314.
- ⁹⁶ Thangavelu K, Geetanjali S. Menstrual disturbance and galactorrhea in people taking conventional antipsychotic medications. *Exp Clin Psychopharmacol* 2006;14:459-60.
- ⁹⁷ Prabhakar VK, Davis JR. Hyperprolactinaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:341-53.
- ⁹⁸ Loh C, Leckband SG, Meyer JM. Risperidone-induced retrograde ejaculation: case report and review of the literature. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:111-2.
- ⁹⁹ Aleem M, Choudhari J, Padwal V. Hyperprolactinemia affects spermiogenesis in adult male rats. *J Endocrinol Invest* 2005;28:39-48.
- ¹⁰⁰ Giagulli VA, Carbone D. Hormonal control of inhibin-B in men. *J Endocrinol Invest* 2006;29:706-13.
- ¹⁰¹ Szarfman A, Tonning JM, Levine JG, Doraisvamy PM. Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 2006;26:748-58.
- ¹⁰² Harvey PW, Everett DJ, Springall CJ. Hyperprolactinaemia as an adverse effect in regulatory and clinical toxicology: role in breast and prostate cancer. *Hum Exp Toxicol* 2006;25:395-404.
- ¹⁰³ Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:585-610.
- ¹⁰⁴ Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1050-7.
- ¹⁰⁵ Bocchetta A, Loviselli A. Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006;2:23-8.
- ¹⁰⁶ Kelly DL, Conley RR. Thyroid function in treatment-resistant schizophrenia treated with quetiapine, risperidone, or fluphenazine. *J Clin Psychiatry* 2005;66:80-4.
- ¹⁰⁷ Ramschak Schwarzer S, Radkohl W, Stiegler C, Dimai HP, Leb G. Interaction between psychotropic drugs and thyroid hormone metabolism: overview. *Acta Med Austriaca* 2000;27:8-11.
- ¹⁰⁸ Livingstone C, Rampes H. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol* 2006;20:347-55.
- ¹⁰⁹ Eirís-Puñal J, Del Río-Garma M, Del Río-Garma MC, Lojo-Rocamonde S, Novo-Rodríguez I, Castro-Gago M. Long term treatment of children with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. *Epilepsia* 1999;40:1761-6.
- ¹¹⁰ Khandwala HM, Van Uum S. Reversible hypercalcemia and hyperparathyroidism associated with lithium therapy: case report and review of literature. *Endocr Pract* 2006;12:54-8.
- ¹¹¹ Suda DA, Schlickman PW, Perry PJ. Clinical dilemma of lithium-induced hyperparathyroidism in a treatment-responsive patient. *Ann Clin Psychiatry* 2006;18:131-2.
- ¹¹² Sloan JA, Shelly MA. Normalization of lithium-induced hypercalcemia and hyperparathyroidism with cinalcet hydrochloride. *Am J Kidney Dis* 2006;48:832-7.
- ¹¹³ Chiba Y, Satoh K, Ueda S, Kanazawa H, Tamura Y, Horiuchi T. Marked improvement of psychiatric symptoms after parathyroidectomy in elderly primary hyperparathyroidism. *Endocrine J* 2007;54:379-83.
- ¹¹⁴ Caksen H, Dulger H, Cesur Y, Atas P, Tunar O, Odabas D. Evaluation of thyroid and parathyroid functions in children receiving long-term carbamazepine therapy. *Int J Neurosci* 2003;113:1213-7.
- ¹¹⁵ Nicolaidou P, Georgouli H, Kotsalis H, Matsimos Y, Papadopoulou, Fretzayas A, et al. Effects of anticonvulsant therapy on vitamin-D status in children: prospective monitoring study. *J Child Neurol* 2006;21:205-9.
- ¹¹⁶ Ellison DH, Berl T. *Clinical practice: the syndrome*

- of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2064-72.
- ¹¹⁷ Weaver A, Dobson P. Nocturnal enuresis in children. *J Fam Health Care* 2007;17:159-61.
- ¹¹⁸ Sarma S, Ward W, O'Brien J, Frost AD. Severe hyponatremia associated with desmopressin nasal spray to treat clozapine-induced nocturnal enuresis. *Aust NZ J Psychiatry* 2005;39:949-50.
- ¹¹⁹ Ananth J, Lin KM. SIADH: a serious side effect of psychotropic drugs. *Int J Psychiatr Med* 1987;16:401-7.
- ¹²⁰ Davison P, Wardrope J. Acute amitriptyline withdrawal and hyponatremia. *Drug Safety* 1993;8:78-80.
- ¹²¹ Gandelman MS. Review of carbamazepine-induced hyponatremia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994;18:211-33.
- ¹²² Rider JM, Mauger TF, Jameson JP. Water handling in patients receiving haloperidol decanoate. *Ann Pharmacother* 1995;29:663-6.
- ¹²³ Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: review of spontaneous reports. *Can Med Assoc J* 1996;155:519-27.
- ¹²⁴ Siegel A, Baldessarini RJ, Klepser MB, McDonald JC. Primary and drug-induced disorders of water homeostasis in psychiatric patients: principles of diagnosis and management. *Harvard Rev Psychiatry* 1998;6:190-200.
- ¹²⁵ Kalantar-Zadeh K, Nguyen MK, Chang R, Kurtz I. Fatal hyponatremia in a young woman after ecstasy ingestion. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:283-8.
- ¹²⁶ Mann K, Rossbach W, Müller MJ, Müller-Siecheneder F, Pott T, Linde I, et al. Nocturnal hormone profiles in patients with schizophrenia treated with olanzapine. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:256-64.
- ¹²⁷ Romero S, Pintor L, Serra M. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone due to citalopram and venlafaxine. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29: 81-4.
- ¹²⁸ Vucicevic Z, Deogoricija V, Alfirevic Z. Fatal hyponatremia and other metabolic disturbances associated with psychotropic drug polypharmacy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;45:289-92.
- ¹²⁹ Lane RM. SSRIs and hyponatremia. *Br J Clin Pract* 1997;51:144-6.
- ¹³⁰ Dundas B, Harris M, Narasimhan M. Psychogenic polydipsia review: etiology, differential, and treatment. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9:236-41.
- ¹³¹ Fried LF, Palevsky PM. Hyponatremia and hypernatremia. *Med Clin No Am* 1997;81:585-609.
- ¹³² Bendz H, Aurell M. Drug-induced diabetes insipidus: incidence, prevention and management. *Drug Safety* 1999;21:449-56.
- ¹³³ Sze L, Ulrich B, Brandle M. Severe hypernatremia due to nephrogenic diabetes insipidus: lifethreatening side effect of chronic lithium therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:596-8.
- ¹³⁴ Raedler TJ, Wiedemann K. Lithium-induced nephropathies. *Psychopharmacol Bull* 2007;40:134-49.
- ¹³⁵ Hetmar O, Rafaelsen OJ. Lithium: long-term effects on the kidney. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76:193-8.
- ¹³⁶ Livingston C, Rampes H. Lithium: review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol* 2006;20:347-55.
- ¹³⁷ Paw H, Slingo ME, Tinker M. Late onset nephrogenic diabetes insipidus following cessation of lithium therapy. *Anaesth Intensive Care* 2007;35:278-80.
- ¹³⁸ Baldessarini RJ, Tarazi FI. *Pharmacotherapy of psychosis and mania*. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th edn. New York: McGraw-Hill Press 2005, pp 461-500.
- ¹³⁹ Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13:96-104.
- ¹⁴⁰ Henderson DC, Goff DC. Clozapine for polydipsia and hyponatremia in chronic schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1994;36:768-70.
- ¹⁴¹ Spears NM, Leadbetter RA, Shutty MS Jr. Treatment of polydipsia and hyponatremia in psychiatric patients: can clozapine be a new option? *Neuropsychopharmacology* 1995;12:133-8.
- ¹⁴² Perkins RM, Yuan CM, Welch PG. Dipsogenic diabetes insipidus: report of a novel treatment strategy and literature review. *Clin Exp Nephrol* 2006;10:63-7.
- ¹⁴³ Adam P. Evaluation and management of diabetes insipidus. *Am Fam Physician* 1997;55:2146-53.
- ¹⁴⁴ Finch CK, Kelley KW, Williams RB. Treatment of lithium-induced diabetes insipidus with amiloride. *Pharmacotherapy* 2003;23:546-50.
- ¹⁴⁵ Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
- ¹⁴⁶ Akdeniz F, Taneli F, Noyan A, Yüncü Z. Valproate-associated reproductive and metabolic abnormalities: are epileptic women at greater risk than bipolar women? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:115-21.
- ¹⁴⁷ Joffe H, Cohen L, Suppes T, McLaughlin WL, Lavori P, Adams JM, et al. Valproate is associated with new-onset oligomenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59:1078-86.
- ¹⁴⁸ Rasgon N. The relationship between polycystic ovary syndrome and antiepileptic drugs: a review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:322-40.