

Tip-1 Diyabetes Mellituslu Bir Çocukta Aripiprazol Kullanımına Bağlı Gelişen Hiperglisemi: Olgu Sunumu

**Mustafa Küçükköse¹,
Bürge Kabukçu Başay²**

¹Uzm. Dr., Aydın Devlet Hastanesi,
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği, Aydın

²Yard. Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli

Yazışma Adresi: Mustafa Küçükköse, Aydın Devlet Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği, Aydın

Telefon: +90 505 9447004

E-mail: mkucukkose79@gmail.com

Geliş Tarihi: 23 Mayıs 2015

Kabul Tarihi: 07 Aralık 2015

ÖZET

Atipik antipsikotiklerin kilo artışı, insülin direnci, dislipidemi ve tip 2 diyabet gibi birçok metabolik sorunlara neden olduğu bilinmektedir. Yeni bir antipsikotik olan aripiprazol; kilo, glikoz toleransı ve prolaktin düzeyi üzerindeki etkisi diğer antipsikotiklerle karşılaştırıldığında daha güvenli bir profile sahiptir. Ancak son yıllarda aripiprazol kullanımına bağlı olarak birkaç olguda hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz geliştiğini bildiren sunumlar bulunmaktadır. Bu olgu sunumunda, aripiprazol kullanımına bağlı olarak hiperglisemi gelişen tip 1 diyabetes mellituslu (DM) bir olgu literatür ışığında tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Hiperglisemi, diabetes mellitus, aripiprazol ve çocuk ve ergen

ABSTRACT

Aripiprazole Induced Hyperglycemia in A Child With Tip 1 Diabetes Mellitus: A Case Report

Atypical antipsychotics is known to cause a number of adverse metabolic effects, including weight gain, insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. Aripiprazole is a new atypical antipsychotic that has a safer profile compared to other antipsychotic medications with regard to its effect on weight gain, glucose tolerance and prolactin level. However, recently there have been few case reports on hyperglycemia and diabetic ketoacidosis related by aripiprazole. In this report, we discuss a clinical case with tip 1 diabetes mellitus that developed hyperglycemia during aripiprazole treatment.

Key words: Hyperglycemia, diabetes mellitus aripiprazole, child and adolescent

GİRİŞ

Yeni bir antipsikotik olan aripiprazol, pre ve postsinaptik dopamin D2 reseptörünün parsiyel agonisti, D3 reseptörünün güçlü agonistidir.¹ Parsiyel serotonin 5-HT1A ve 5-HT2C reseptör agonisti iken, serotonin 5-HT2A reseptör antagonistidir. Aripiprazol karaciğerde sitokrom P4503A4 ve 2D6 tarafından dehidro-aripiprazol aktif metabolitine çevrilir. Dehidro-aripiprazol D2 reseptörüne bağlanır ve ana bileşiği gibi etki gösterir.¹

Aripiprazolün şizofreni, bipolar bozukluk, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, yaygın gelişimsel bozukluk ve Tourette sendromu olan çocuk ve ergen hastalarda etkinliği ile ilgili çalışmalar mevcuttur.²⁻⁸

Son yıllarda atipik antipsikotiklerin kullanımı ile birlikte kilo artışı ve buna bağlı olarak obezite, insülin direnci, dislipidemi ve tip 2 diyabet gibi metabolik sorunların ortaya çıktığı görülmüştür.⁹ Yapılan çalışmalarda aripiprazolün diğer atipik antipsikotiklere göre kilo artışı, insülin direnci, dislipidemi ve tip 2 diyabet gibi metabolik sorunlara daha az neden olduğu belirtilmektedir.¹⁰⁻¹² Ayrıca diğer atipik antipsikotiklere bağlı olarak ortaya çıkan metabolik sorunlar nedeniyle ilaç değiştirilerek aripiprazole geçildiğinde metabolik sorunlarda önemli düzeyde düzelmeler olduğuna dair olgu sunumları bulunmaktadır.¹³⁻¹⁴

Ancak, aripiprazolün çocuk ve ergenlerdeki kullanım sıklığının artmasıyla birlikte aripiprazolün bir ergende hiperglisemik ketoasidoza ve tip 1 diyabeti olan bir çocukta da hiperglisemiye neden olduğuna dair olgu sunumları bulunmaktadır.¹⁵⁻¹⁶

Özellikle çocuk ve ergenlerde kullanılan atipik antipsikotiklerin metabolik açıdan kısa dönem etkileri ve tip 1 diyabet olan olgular üzerindeki metabolik etkileri ile ilgili bilinenlerin yeterli düzeyde olmadığı belirtilmektedir.¹⁵

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve karşıt olma-karşı gelme bozukluğu (KOKGB) tanıları olan tip 1 diyabetli olgumuzda verilen aripiprazol tedavisi neticesinde kan şekerinin düzenlenmesinde bozulma ortaya çıkmıştır. Bu olgu sunumunun önemi tip 1 diyabetli olgularda aripiprazol tedavisine bağlı hiperglisemi gelişen sınırlı sayıda vaka bildirimi bulunmasıdır.

OLGU

Polikliniğimizde takip edilen 8 yaşındaki erkek hastaya, hiperaktivite, dikkat eksikliği, öfke nöbetleri, inatlaşma ve arkadaşlarına karşı fiziksel şiddet girişiminde bulunması nedeni ile DEHB kombine tip ve KOKGB tanısı konmuştur. Özgeçmişinde, hastanın 5 yaşındayken tip 1 diyabet tanısı aldığı ve hastalığı nedeniyle insülin tedavisi ile izlendiği öğrenilmiştir. Olgunun kilosu 25 kg,

boyu 128 cm, vücut kitle indeksi (VKİ) 15.2 kg/ m² olduğu ve yapılan hemogramının, açlık kan şekerinin (AKŞ), lipid değerlerinin ve karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin normal sınırlar içinde olduğu görülmüştür. Hastaya uzun etkili metilfenidat 18 mg/gün tedavisi başlanmıştır. Olgunun 15. gündeki kontrolünde var olan şikayetlerinin aynen devam ettiği ve AKŞ'nin normal aralıkta olduğu tespit edilmiştir. Olgunun 1. aydaki kontrolünde ise mevcut şikayetlerinde azalma olmaması üzerine uzun etkili metilfenidat 27 mg/gün olarak düzenlenmiştir. Olgunun 2. aydaki kontrolünde mevcut şikayetlerinde kısmi azalma olması ve tip 1 diyabeti nedeniyle tedavisine sabah alınmak üzere aripiprazol 2,5 mg/gün eklenmiştir. Aripiprazol başladıktan 2 gün sonra kontrole gelen olgunun aripiprazol tedavisine başladıktan 12 saat ve 24 saat sonrası evde ölçülen AKŞ ve tokluk kan şekeri (TKŞ) değerlerinin >300 mg/dl olduğu öğrenilmiştir. Bunun üzerine takip edildiği Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Bölümüne başvuran olgunun burada ölçülen AKŞ ve TKŞ değerlerinin >250 mg/dl olduğu görülmüştür. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Bölümü'nden bir hekim tarafından yapılan değerlendirme sonucunda kan şekerindeki yüksekliğin aripiprazole bağlı olabileceği düşünülerek olgu bize yönlendirilmiştir. Son yapılan hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin normal sınırlar içinde olduğu, ancak AKŞ'nin 210 mg/dl olduğu görülmüştür. Hastanın aynı dönemde herhangi bir enfeksiyon geçirmediği, yeme alışkanlığında ve insülin tedavi dozunda herhangi bir değişiklik olmadığı öğrenilmiştir. Hastanın yapılan kan tahlillerinde enfeksiyona yönelik herhangi bir bulgu elde edilmemiştir. Aripiprazol tedavisine ara verilmiş ve bu süre zarfında sadece uzun etkili metilfenidat 27 mg/gün olarak devam edilmiştir. Olgu 48 saat sonra kontrole çağırılmıştır. Yapılan görüşmede aripiprazol kesildikten 24 saat sonra evde ölçülen AKŞ'nin ve TKŞ'nin normal değerlerde çıktığı öğrenilmiştir. Olgunun kontrolünde hemogramının, AKŞ'nin, lipid değerlerinin ve karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin normal sınırlar içinde olduğu saptanmıştır. Ancak hastanın başvuru şikayetlerinde kısmi düzelme olması nedeniyle tedavisi uzun etkili metilfenidat 36 mg/gün ve haloperidol tedricen artırılarak 2 mg/gün olarak düzenlenmiştir. Tedavi düzenlendikten 15 gün sonraki kontrolünde olgunun hiperaktivitesinde, öfke nöbetlerinde ve arkadaşlarına şiddet uygulama davranışlarında önemli derecede azalma olduğu saptanırken, dikkatinde kısmi düzelme olması üzerine tedaviye atomoksetin 18 mg/gün eklenmiştir. Ayrıca olgunun takiplerinde AKŞ ve TKŞ değerlerinde herhangi bir anormallik olmadığı görülmüştür. Hastanın polikliniğimize başvurduktan sonra 4. aydaki kontrolünde dikkatini toplama ve sürdürme sorunlarının devam etmesi üzerine tedavisi atomoksetin 25 mg/gün şeklinde düzenlenmiştir ve bu tedavinin

başlanmasından bir ay sonraki kontrolünde mevcut şikayetlerinde önemli derecede düzelme olmuştur. Hastanın tedavisi hala kliniğimizde uzun etkili metilfenidat 36 mg/gün, haloperidol 2 mg/gün ve atomoksetin 25 mg/gün olarak devam etmekte ve AKŞ ve TKŞ düzenlenmesi ile ilgili herhangi bir sıkıntı yaşanmamaktadır.

TARTIŞMA

Bu yazıda, tip 1 diyabetes mellituslu bir olguda aripiprazol başlandıktan 48 saat sonra gelişen ve ilacın kesilmesiyle düzelen bir hiperglisemi olgusu tartışılmış, tip 1 diyabetli olgularda aripiprazole bağlı olarak kan şekerinde artış olabileceği ve klinik pratikte buna dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Atipik antipsikotiklerin metabolik yan etkilerinin mekanizması tam anlaşılamamasına rağmen kısa ve uzun süreli kullanımında metabolik sorunlar ortaya çıkmaktadır.¹⁵ Atipik antipsikotiklerin hiperglisemiye ve insülin direncine neden olması ile ilgili olarak dört farklı açıklama bulunmaktadır. Birinci açıklamada; yapılan bir çalışmada ilk kez atipik antipsikotik kullanan olguların %15'inin kan şekeri düzeyinin arttığı ifade edilmiştir. Bu çalışmada olguların yaşam tarzları ve beden tipleri kontrol grubuyla eşleştirildiğinde, atipik antipsikotik alan olguların kortizol düzeyinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Çalışmalarda uzun dönemde kortizol ve hiperglisemi arasında bir bağlantı saptanmazken, kısa dönem kullanımlarda kortizol yükselmesi ile hiperglisemi arasında ilişki olduğuna dair bir görüş yer almaktadır.⁹ İkinci açıklamada; antipsikotiklere bağlı kilo artışı ile insülin direnci ve dislipidemi arasındaki ilişki çok iyi bilinmektedir.¹⁷

Bu görüşe göre, antipsikotik kullanımından hemen sonra lipid düzeylerinde değişiklik olabileceği ve klasik metabolik belirtilerden (kilo artışından) önce insülin direncinin ortaya çıkabileceği belirtilmektedir. Bu konuda yapılan bir hayvan çalışmasında olanzapin ve klopazapin alındıktan 2 saat sonra insülin hassasiyetinde doza-bağımlı bir şekilde azalma olduğu izlenmiştir.¹⁸ Ek olarak Jin ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada antipsikotik kullanıma bağlı olarak diyabet tanısı alan olguların yaklaşık %50'sinin hipergliseminin ilk ortaya çıktığı dönemde önemli derecede kilo artışının olmadığı ve insülin direnci olan bu olgulara ekzojen insülin uygulansa bile kan dolaşımından hücre içine glikoz geçişinde sorunlar yaşanabileceğine dair bulguların olduğu ifade edilmektedir.¹⁹

Üçüncü açıklamada; atipik antipsikotiklerin 5HT_{2A} reseptörünü baskılaması neticesinde insülin direncinin ortaya çıktığını ve bu nedenle glikozun kas ve yağ dokusuna geçişinde sorunlar ortaya çıktığı belirtilmektedir.²⁰

Dördüncü açıklamada ise; atipik antipsikotiklerin kullanımından hemen sonra ortaya çıkan insülin direncinin

ya glukoz değerini düzenleyen transkript faktör olan hepatosit nuklear faktör 1'in direkt inhibisyonundan ya da sitokrom P450 1A2 aktivasyonu boyunca bu transkript faktörünün inhibe olmasından kaynaklanabileceğine dair görüş belirtilmektedir.²¹

ilaç yan etkileri Naranjo'nun ilaç yan etki olasılığı ölçeği (Adverse drug reaction (ADR) probability scale) ile değerlendirilebilmektedir. Bu ölçeğe göre 9 ve üzeri puan kesin (definite), 5-8 puan arası kuvvetle muhtemel (probable), 1-4 puan arası olası (possible), 0 puan şüpheli (doubtful) olarak değerlendirilmektedir.²² Olgumuz bu ölçeğe göre değerlendirildiğinde; aripiprazole bağlı hiperglisemi olduğuna dair literatürde daha önceden yayınlar olması (1 puan), hipergliseminin şüpheli ilacın verilmesinden sonra ortaya çıkması (2 puan), ilaç kesildikten sonra hipergliseminin düzelmesi (1 puan), ilaç dışında hiperglisemiye neden olabilecek başka bir nedenin saptanmaması (2 puan), hipergliseminin objektif bir kanıtla doğrulanması (1 puan) (laboratuvar düzeyinde hematolojik değerlendirme) ile toplam 7 puan almaktadır. Bu veri tip1 diyabetli olguda gelişen hipergliseminin kuvvetli olasılıkla aripiprazole bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Bu olgu sunumu aripiprazolün tip 1 diyabetli olgularda hiperglisemiye neden olabileceğinin altının çizilmesi bakımından dikkat çekicidir. Ancak, aripiprazolün ve diğer antipsikotiklerin hangi etkenlere bağlı olarak hiperglisemiye neden olduğuna dair ileri çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. DeLeon A, Patel NC, Crismon ML. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clin Ther* 2004; 26: 649-666.
2. Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S ve ark. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165(11): 1432-1441.
3. Biederman J, Mick E, Spencer T, Doyle R, Joshi G, Hammerness P ve ark. An open-label trial of aripiprazole monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Spectr* 2007; 12(9): 683-689.
4. Findling RL, Short EJ, Leskovec T, Townsend LD, Demeter CA, McNamara NK ve ark. Aripiprazole in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18(4): 347-354.
5. Masi G, Cosenza A, Millepiedi S, Muratori F, Pari C, Salvadori F. Aripiprazole monotherapy in children and young adolescents with pervasive developmental disorders: a retrospective study. *CNS Drugs* 2009; 23(6): 511-521.
6. Tramontina S, Zeni CP, Ketzer CR, Pheula GF, Narvaez J, Rohde LA. Aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(5): 756-764.

7. Stigler KA, Diener JT, Kohn AE, Li L, Erickson CA, Posey DJ ve ark. Aripiprazole in pervasive developmental disorder not otherwise specified and Asperger's disorder: a 14-week, prospective, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19(3): 265-274.
8. Seo WS, Sung HM, Sea HS, Bai DS. Aripiprazole treatment of children and adolescents with Tourette disorder or chronic tic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18(2): 197-205.
9. Newcomer JW, Haupt DW. In review: The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 480-491.
10. L'Italien G, Casey D, Ray S, Carson W, Marcus RN. Comparison of metabolic syndrome incidence among schizophrenia patients treated with aripiprazole versus olanzapine or placebo. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(10): 1510-1516.
11. Davies MA, Sheffler DJ, Roth BL. Aripiprazole: a novel atypical antipsychotic drug with a uniquely robust pharmacology. *CNS Drug Rev* 2004; 10: 317-336.
12. Vincent W, Harris SB, Houlden RL. Canadian Diabetes Association position paper: Antipsychotic medications and associated risks of weight gain and diabetes. *Canadian J Diabetes* 2005; 29: 111-112.
13. Gaston RL, George M, Azhahan N. Diabetic control and atypical antipsychotics: a case report. *J Med Case Rep* 2008; 2 (1): 155.
14. De Hert M, Hanssens L, van Winkel R, Wampers M, Van Eyck D, Scheen A ve ark. Reversibility of Antipsychotic Treatment-Related Diabetes in Patients with Schizophrenia A case series of switching to aripiprazole. *Diabetes Care* 2006; 29(10): 2329-2330.
15. Stern AP, Trieu ML. A Case of Antipsychotic-Induced Hyperglycemia in a Child with Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012; 5 (22): 403-404.
16. Dhamija R, Verma R. Diabetic Ketoacidosis Induced by Aripiprazole in a 12-Year-Old Boy. *Diabetes Care* 2008; 31(6): e50.
17. Newcomer JW, Haunt DW, Fucetola R, Melson, AK, Schweiger JA, Cooper BP ve ark. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 337-345.
18. Houseknecht K Robertson AS, Johnson DE, Rollemma H. Diabetogenic effects of some atypical antipsychotics: Rapid whole body insulin resistance following a single dose. *Diabetologia* 2005; 45(Suppl 1): A212.
19. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: An analysis of 45 published cases. *Ann Clin Psychiatry* 2002; 14: 59-64.
20. Gilles M, Wilke A, Kopf D, Nonell A, Lehner H, Deuschle M. Antagonism of the serotonin (5-HT)-2 receptor and insulin sensitivity: Implications for atypical antipsychotics. *Psychosom Med* 2005; 67: 748-751.
21. Bucholz S, Morrow AF, Coleman PL. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: An update on epidemiology and postulated mechanisms. *Intern Med J* 2008; 38: 602-606.
22. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA ve ark. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-245.