مقاله پژوهشی اصیل Original Article

قند خون و شاخص تودهی بدن بیماران تحت درمان با کلوزاپین و ضدروانیریشیهای متعارف

دكتر سيدمسعود موسوىنسب*، دكتر حسن حقشناس**، دكتر عبدالكريم احمدي ليواني***

چکیده

هقدهه: هدف این بررسی مقایسهی قند خون و شاخص تودهی بدن در بیماران تحت درمان با کلوزاپین و ضدروانپریشیهای متعارف بوده است.

مواد و روش کار: در یک بررسی مقطعی، ۲۳ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا (۳۳ مرد و هفت زن) تحت درمان با کلوزاپین بــا ٤١ بیمار تحت درمان با داروهای ضدروانپریشی متعارف (۳۳ مرد و هشت زن) از نظر قند خون ناشتا و دوساعت پس از غذا خــوردن و همچنین شاخص تودهی بدن مقایسه شدند. دادههای گردآوری شده به کمک آزمونهای آماری t و خیدو تحلیل گردیدند.

یافته ها: از بیماران تحت درمان با کلوزاپین، دو بیمار قند خون ناشتای غیرطبیعی و شش بیمار قند خون غیرطبیعی دو ساعت پس از غذا داشتند و پنج بیمار در حد تشخیص دیابت بودند که در مقایسه با گروه تحت درمان با داروهای ضدروانپریشی متعارف تفاوت معنی داری را نشان دادند. همچنین، مقایسهی شاخص تودهی بدن نشان دهندهی افزایش بیشتر وزن در گروه تحت درمان با دارو های ضدروانپریشی متعارف بود.

فتیجه گیری: درمان با کلوزاپین می تواند در زمینهی افزایش قندخون شماری از بیماران نقش داشته باشد.

كليدواژه: كلوزاپين، شاخص تودهي بدن، ديابت قندي، اسكيزوفرنيا

شیمیایی در خانواده ی لوکساپین ها جای می گیرد. این دارو که در سال ۱۹۹۰ برای درمان اسکیزوفرنیا بهویژه

مـقــدمــه کلوزایین ۱ گونهای دی بنزودیازیین است که از نظـر

^{*} روانپزشک، استاد دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شیراز. شیراز، بلوار چمران، بیمارستان حافظ، بخش روانپزشکی، (نویسنده مسئول). E-mail: mosavinm@sums.ac.ir

^{**} دکترای تخصصی روانشناسی بالینی با گرایش نوروپسیکولوژی، دانشیار دانشگاه علـوم پزشـکی و خـدمات بهداشـتی- درمـانی شـیراز. شـیراز، بلوار شهید دکتر چمران، بیمارستان حافظ، بخش روانپزشکی.

^{***} روانپزشک. ساری، خیابان امیر مازندرانی، خیابان شهبند، معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی – درمانی مازندران. 1- clozapine

نوع مقاوم به درمان مورد تأیید قرار گرفته، تحولی در درمان این بیماران پدید آورده است. با آن که در آغاز بهره گیری از این دارو عارضهی آگرانولوسیتوز، نگرانی هایی را در رابطه با این دارو پدید آورد، ولی تأثير مطلوب و به دنبال نداشتن عارضه ي اختلال حرکتی دیررس، کاربرد آن را افزایش داد (لیبرمن و همكاران، ۱۹۹۱). از ميان عوارض جانبي اين دارو كه اخيراً مورد توجه بيشتر قرار گرفته است، افزايش وزن و نوسان های قندخون را می تسوان نسام بسرد. برخسی یژوهشها افزایش وزن را در مقایسه با سایر داروهای ضدروانیریشی گزارش کرده (هندرسون^۲ و همکاران، ۲۰۰۱؛ هاگ و همکاران، ۱۹۹۸؛ داس ، ۱۹۷۹؛ پیجل ° و میندرز^۲، ۱۹۹۲؛ لیدبتر ۷ و همکاران، ۱۹۹۲) و کنترل وزن را بهدلیل این که خود عامل خطری برای بروز بیماری های قلبی - عروقی، دیابت و برخی از انواع سرطان می گردد مورد تأیید قرار دادهاند (هولدن م هولدن، ۱۹۷۰؛ جان ٩، چن گاپاً ١، بيكر ١١، گوپتا ١٢ و مورتیمر ۱۳، ۱۹۹۵). گزارشهای پیشین نشان می دهند کـه شـیوع دیابـت نـوع دو در بیمـاران مبـتلا بـه اسكيزوفرنيا پيش از آغاز درمان در مقايسه با جمعيت عادى بالاتر است (ديكسون ١٤، ويدن ١٥ و دلاهانتي ١٦، ۲۰۰۰). این میزان در بیماران درمان شده با داروهای ضدروانپریشی متعارف افزایش بیشتری نیز پیدا می کند و به ۱۰ تا ۱۹٪ می رسد (تاباتا ۱۲ و همکاران، ۱۹۸۷؛ مـوخرجي ١٨، دسينا ١٩، بوكـولا ٢٠، ساراسـني ٢١ و اسكاييكيو۲۲، ۱۹۹٦؛ كاوازوني ۲۳ و همكاران، ۲۰۰۰). از سوی دیگر برخی بررسیها از جمله کاوازونی و همکاران (۲۰۰۰) تفاوت چشم گیری میان داروهای ضدروانپریشی معمول و کلوزاپین در قندخون بیماران گزارش ننمودند، در صورتی که جیانفرانسیسکو^{۲۱}، گروگ ۲۰ و محمود ۲۰۰۰) افرایش قند خون با كلوزاپين و اولانوزاپين را بيستر از داروهاي ضدروانیریشی معمول گزارش کردند.

هدف این پژوهش ارزیابی میزان قند خون با توجه به نبود سابقه ی پیشین دیابت در بیماران تحت درمان با کلوزاپین در مقایسه با داروهای ضدروانپریشی متعارف می باشد.

مواد و روشکار

در یک بررسی مقطعی، با روش نمونه گیری در دسترس، ٤٣ بيمار با تـشخيص اسـكيزوفرنيا بريايـهى معیار DSM-IV که دست کے بهمدت یکسال كلوزاپين دريافت كرده بودند با ٤١ بيمار مبتلا به اسكيزوفرنيا كه بيشتر از يكسال با ضدروانيريشيهاي متعارف تحت درمان بودند از نظر میـزان قنـد خـون و شاخص تودهی بدن ۲۸ (BMI) مقایسه شدند. این بیماران از میان مراجعه کنندگان به درمانگاههای بیمارستانهای حافظ و ابن سینا و همچنین بیماران بستری در بیمارستانهای ابنسینا و اعصاب و روان شهر شیراز انتخاب شدند. نمونه گیری و انجام آزمایشها در نیمهی دوم سال ۱۳۷۹ تا آخر نیمهی اول سال ۱۳۸۰ انجام شد. برای انجام پروهش، نخست بیماران و همراهان آنها در یک مصاحبهی نیمه ساختاری برای گردآوری اطلاعات جمعیت شناختی، سابقهی بیماری و داشتن سابقهی دیابت بررسی شدند. از آنجا که همهی بیماران از آغاز زمان بستری شدن دارای آزمایش های خون و ادرار بودند، بر پایه ی این آزمایشها، بیمارانی که مشکوک به دیابت تشخیص داده می شدند، در بررسی شرکت داده نمی شدند.

قندخون ناشتا از نمونهی پلاسما پس از ۱۲ تـا ۱۵ ساعت ناشتا اندازه گیری شد. آزمایش دوم دو ساعت پس از غذا خوردن انجام شد (2HPP). قند خون ناشتای مختل به معنی قند خون بیشتر از ۱۱۰ و کمتر از

1- Lieberman	2- Henderson
3- Hagg	4- Doss
5- Pijl	6- Meinders
7- Leadbetter	8- Holden
9- John	10-Chengappa
11- Baker	12- Gupta
13- Mortimer	14- Dixon
15- Weiden	16- Delahanty
17- Tabata	18- Mukherjee
19- Decina	20- Bocola
21- Saraceni	22- Scapicchio
23- Cavazoni	24- Gianfrancesco
25- Grogg	26- Mahmoud
27 Diagnostia an	d Statistical Manual of Man

²⁷⁻ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.)

²⁸⁻ Body Mass Index

۱۲۲ (mg/dl) بود و در صورت رسیدن به (mg/dl) بیا بالاتر تشخیص دیابت داده شد. نداشتن دیابت پیش از درمان برای هر دو گروه، همتا بودن از نظر سن و جنس و تا حد امکان مدت بیماری از معیارهای ورود به بررسی بودند. تنها بیمارانی وارد بررسی شدند که افزون بر دارا بودن معیارهای یاد شده، تشخیص آنها مورد تأیید دو نفر روانپزشک قرار می گرفت. آزمایشهای قند خون ناشتا و دو ساعت پس از غذا خوردن (FBS و PP) برای بیماران درخواست گردید و برای کنترل انجام آزمایشها همهی موارد به یک آزمایشگاه ارجاع گردیدند.

قد و وزن بیماران در زمان انجام مصاحبهی اولیه برای محاسبهی BMI اندازهگیری شد.

 χ^2 و t تحلیل داده ها به کمک آزمون های آماری انجام گردیده است.

ىافته ھا

ویژگیهای جمعیت شناختی آزمودنی ها از نظر سن، مدت بیماری و مدتی که بیماران تحت درمان دارویـی

بودهاند، در جدول ۱ نشان داده شده است. دو گروه از نظر سن و مدت درمان دارویی تفاوتی نداشتند اما مدت بیماری گروه کلوزاپین، بیشتر از سایر بیماران بود. ۳۱ نفر (۸٤٪) از گروه کلوزاپین مرد و هفت نفر (۱۲٪) زن بودند. در گروه درمان با داروهای متعارف ۳۳ نفر (۸۰٪) مرد و هشت نفر (۲۰٪) زن بودند. دو گروه از نظر جنس تفاوت آماری معنی داری نداشتند.

از ٤٣ بيمار تحت درمان با كلوزاپين تنها دو بيمار قند خون ناشتای غيرطبيعي داشتند كه يك مورد در حد تشخيص ديابت قندی بود (جدول ٢). در رابطه با قند خون دو ساعت پس از غذا (2HPP) در گروه كلوزاپين شش بيمار قند خون مختل و پنج بيمار قند خون در حد تشخيص ديابت قندی داشتند، در صورتی كه در گروه تحت درمان با ضدروانپريشی های معمول تنها چهار بيمار 2HPP مختل نشان دادند، كه اين تفاوت معنی دار بود (٥٠/٠٥).

میانگین BMI دو گروه در جدول ۳ نشان داده شده است. این شاخص نیز در دو گروه مورد بررسی تفاوت معنی دار داشت (۱۰۷۵).

جدول ۱- توزیع فراوانی آزمودنیهای پژوهش برحسب سن، مدت بیماری و مدت درمان

		داروی متعارف (n=٤١)	کلوزاپین (n=٤٣)	
سطح معنىدارى	آزمون t	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	گروه
NG	, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	<u> </u>		
N.S.	•/•٣	(9/٦) ٣٢/٦	(A/V) TY/O	سن
•/•٢	۲/۳	(V/T) A/·	(4/7)11/V	مدت بیماری (سال)
N.S.	-1/٢	(Y/J) Y/9	(Y/Y) \%/1	مدت درمان (سال)

جدول ۲- فراوانی موارد قند خون طبیعی و مختل در گروههای کلوزاپین و ضدروان پریشیهای متعارف

	قند خون ناشتا		قند خ	خون دو ساعت پس	از غذا	
متغيرها	نرمال	در حد مختل	دیابت قندی	نرمال	در حد مختل	دیابت قندی
کلوزاپین(n = ٤٣)	٤١	١	١	44	٦	٥
سایر داروها (n=٤١)	٤١	•	•	***	٤	•
آزمون مربع خى		غير قابل محاسبه		1	p<٠/٠٥ و ۲۰/۰	x

لموزاپین و ضد روان پریشیهای متعارف	(BMI) در گروههای تحت درمان با ک	جدول ۳ – مقایسهی شاخص تودهی بدن (
------------------------------------	---------------------------------	-----------------------------------

سطح معنی داری	t برآورد	درجهی آزادی	انحراف معيار	میانگین	فراواني	
•/•1	Y/0•	۸۲	٤/٥	۲٥/٣	٤٣	كلوزاپين
			٤/٤	۲۲/9	٤١	ضدروان پریشی متعارف

BMI در بیماران تحت درمان با کلوزاپین که قندخون غیرطبیعی داشتند، بیشتر از کل بیماران بود ولی تفاوت معنی داری نداشت.

بحث

یافته های این پژوهش نشان داد که درمان با کلوزاپین می تواند در زمینه ی افزایش قند خون شماری از بیماران نقش داشته باشد. ۱۱/٦٪ از بیماران تحت درمان با كلوزايين قند خون دو ساعت پس از غـذا در حد تهخیص دیابت داشتند. گرچه ۹/۷٪ از دریافت کنندگان داروهای متعارف دارای قندخون بالا بودند، ولی هیچ کدام در حد تـشخیص دیابت قنـدی نبودند. این یافته ها با یافته های پژوهش هایی که احتمال بروز دیابت با کلوزاپین را در مقایسه با سایر داروهای ضدروان پریشی متعارف بیشتر گزارش نمودهاند (هندرسون و همکاران، ۲۰۰۱؛ هاگ و همکاران، ۱۹۹۸؛ داس، ۱۹۷۹؛ پیجل و میندرز، ۱۹۹۸؛ لیدبتر و همکاران، ١٩٩٢) هم سو است. عوامل گوناگونی از جمله بالابودن وزن پیش از آغاز درمان، افزایش وزن بیشتر از ۱۰٪ در طول درمان، وجود اختلال تنظیم گلوکز پیش از درمان، افزایش فشار خون بیشتر از ۱٤٠/٩٠، تاریخچهی مثبت خانوادگی دیابت قندی و همچنین مصرف دخانیات در افزایش خطر بروز دیابت قندی نوع دو در بیماران مبتلا به اسكيزوفرنيا مؤثر دانسته شدهاند (جيان فرانسيسكو و همکاران، ۲۰۰۰). از آنجا که پژوهش حاضر بهصورت مقطعی و مقایسهای بوده است، امکان بررسی دو عامل مداخله گر شامل وزن پیش از آغاز درمان و افزایش

وزن در طول درمان وجود نداشت که خود نیاز به بررسیهای آیندهنگر دارد.

شاخص توده ی بدن در دو گروه مورد بررسی تفاوت معنی داری را نشان داد (p<·/٠١) که خود می تواند از عوامل زمینه ساز در بروز تغییرات قند خون در بیماران تحت درمان با کلوزایین باشد.

برخی بررسی ها افزایش سن را در رابطه با اختلال قند خون و یا دیابت مؤثر دانسته اند (موخرجی و همکاران، ۱۹۹۳). با آن که میانگین سنی آزمودنی های پژوهش حاضر از سایر بررسی ها پایین تر است، افرادی که افزایش قند خون را در آزمایش 2HPP نشان دادند با سایر بیماران به ویژه گروه تحت درمان با داروهای ضدروانپریشی متعارف تفاوت معنی دار داشتند (۱۹۹۰). این یافته نشان دهنده ی آن است که بیماران تحت درمان با کلوزاپین در سنهای بالاتر، در زمینه ی تغییرات قند خون و تغییرات وزن نیاز به توجه بیشتری دارند.

از محدودیتهای این بررسی کم بودن نمونهی زنان در گروه کلوزاپین است. با در نظر گرفتن این نکته که برخی از پژوهشها احتمال وقوع دیابت با کلوزاپین را در زنان بیشتر دانستهاند (هاگ و همکاران، ۱۹۹۸)، بررسی گسترده تری با آزمودنی های بیشتر می تواند ایس نکته را روشن نماید.

سياسگزاري

از مرکز تحقیقات روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز و همکاران گرامی در آزمایشگاه های بیمارستان اعصاب و روان شیراز و بیمارستان حافظ که در ایس

- Hayden, D.L., Schoenfeld, D.A., & Goff, D.C. (2001). Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *American Journal of Psychiatry*, 157, 975-981.
- Holden, J.M., & Holden, U.P. (1970). Weight changes with schizophrenia psychosis and psychotropic drug therapy. *Psychosomatics*, 11, 551-561.
- John, J.P., Chengappa, K.N.A., Baker, R.W., Gupta, B., & Mortimer, M.T. (1995). Assessment of changes in both weight and frequency of use of medications for treatment of gastrointestinal symptoms among clozapine-treated patients. *Annual Clinical Psychiatry*, 7, 119-125.
- Leadbetter, R., Shutty, M., Pavalonis, D., Vieweg, V., Higgins, P., & Downs, M. (1992). Clozapine-induced weight gain: Prevalence and clinical relevance.

 *American Journal of Psychiatry, 149, 68-72.
- Lieberman, J.A., Saltz, B.L., Johns, C.A., Pollack, S., Borenstein, M., & Kane, J. (1991). The effects of clozapine in tardive dyskinesia. *British Journal* of *Psychiatry*, 158, 503-510.
- Mukherjee, S., Decina, P., Bocola, V., Saraceni, F., & Scapicchio, P.L. (1996). Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Comprehensive Psychiatry*, 37, 68-73.
- Pijl,H.,& Meinders,A.E.(1996). Body weight change as an adverse effect of drug treatment. *Drug Safety*, *14*, 329-342.
- Tabata, H., Kikuoka, M., Kikuoka, H., Bessho, H., Hirayama, J., & Hanabusa, J. (1987). Characteristics of diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Journal of Medical Association of Thailand*, 70, (suppl 2), 90-93.

پـــژوهش نهایـــت همکـــاری را داشــتهانـــد قـــدردانی می شو د.

دریافت مقاله:۱۳۸۲/٤/۸؛ دریافت نــسخه ی نهایی: ۱۳۸۲/۸/۱۸؛ یذیرش مقاله: ۱۳۸۲/۹/۱

منابع

- Cavazoni, P., Baker, R. W., Kwongk, K., Hornbuckle, K., Hutchins, D., Jovanovic, L., Kotsanos, J., Breier, A., & Buse, J. (2000). A pharmacoepidemiological study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the US. Presented at the 41st annual meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit. Phoenix, Arizona. May 28-31.
- Dixon, L., Weiden, P., & Delahanty, J. (2000). Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia sample. *Schizophrenia Bulletin*, *26*, 903-912.
- Doss, F.W. (1979). The effect of antipsychotic drug on body weight: A retrospective review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 40, 528-530.
- Gianfrancesco, F., Grogg, A., & Mahmoud, R., (2000).

 Association of newly reported diabetes and antipsychotics in psychosis patients: Findings from a large health plan database. Presented at the 39th annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. San Juan, Porto Rico. Dec. 10-14.
- Hagg,S.,Joelsson,L.,Mjorndal,T.,Spigset,O.,Oja,G., & Dahlqvist,R.(1998). Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 294-299.

Henderson, D.C., Cagliero, E., Gray, C., Nasrallah, R.A.,