

Niveles de glucosa en modelo de rata diabética bajo el uso de olanzapina

Dr. Edgardo Iniestra Villa*

*Residente de Psiquiatría de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad.

RESUMEN

Objetivo. Cuantificar la glucosa en sangre y el peso generado por la ingesta de olanzapina en ratas diabéticas.

Material y métodos. Se llevó a cabo un estudio experimental (analítico), grupal, prospectivo, incidental. Se hicieron cuantificaciones semanales de glucosa en sangre venosa a 20 ratas sanas y 20 ratas diabéticas seleccionadas en cuatro grupos de diez ratas cada uno organizándose como Grupo 1: ratas sanas. Grupo 2: ratas sanas con olanzapina. Grupo 3, ratas diabéticas; y Grupo 4, ratas diabéticas con olanzapina. El medicamento se administró continuamente por un periodo de cuatro semanas.

Resultados. Se contabilizaron cinco mediciones de peso y cinco de glucosa, iniciando con las basales y una semanal durante cuatro semanas. Se registraron los datos de las variables establecidas, se analizaron los valores mediante tablas representando medias y desviación estándar. Con la prueba T Student se determinó si existieron diferencias significativas ocurridas entre los grupos de experimentación. En los grupos de ratas diabéticas la hiperglicemia fue hasta la cuarta semana en la que se obtuvo una diferencia significativa estadísticamente y en estos dos grupos, en relación con el peso posterior a la primera semana, se hizo evidente una diferencia estadísticamente significativa al obtener un valor de $p = 0.0001$. En el grupo de ratas diabéticas con olanzapina fueron muriendo los especímenes a partir de la primera semana, logrando sobrevivir tres en la cuarta semana, no encontrándose relación con los más altos niveles de glucosa.

Conclusión. En el modelo de rata diabética que se le dio olanzapina causó hiperglicemia, por lo que se sugiere la contraindicación absoluta del empleo de este antipsicótico en diabéticos debido a que se tiene alta probabilidad de presentar complicaciones con la diabetes conduciendo a la muerte.

Palabras clave: Glucosa en sangre, ratas diabéticas, olanzapina.

Glucose levels in diabetic rat model in the use of olanzapine

ABSTRACT

Objective. Quantification blood glucose and weight caused for olanzapine diabetic rats. The study was experimental, in group, prospective, incidental.

Material and methods. We made measuring of blood glucose in 20 health rats and 20 diabetic rats, selected in 4 groups with 10 rats each, group 1: health rats, group 2: health rats with olanzapine, group 3: diabetic rats, and, group 4: diabetic rats with olanzapine. The medicine was continuous 4 weeks. We recorded 5 weight and 5 glucose measures, started with baselines and weekly for 4 weeks.

Results. We recorded data set variables were analyzed using tables the values representing mean and standard deviation. With T student find significative differences between experimental groups. In diabetic rats hyperglycemia occur in the fourth week and in these groups, obtained statistical differences in the weight at the end of the first week ($p = 0.0001$). The diabetic rats group with olanzapine was weekly die since first week and. in the fourth week only three survived without relation measuring of hyperglycemia.

Conclusion. In diabetic rat with olanzapine cause hyperglycemia and it's necessary absolute contraindication in diabetic because they have probability for complications with diabetes conducting at dead.

Key words: Blood glucose, diabetic rats, olanzapine.

INTRODUCCIÓN

La diabetes es un síndrome clínico que resulta de la secreción deficiente de insulina; esta deficiencia puede ser absoluta o relativa. La deficiencia es absoluta cuando la secreción de insulina es menor a la normal y es relativa cuando no satisface el aumento en la demanda de insulina en condiciones en las que disminuye la acción de la hormona. El marcador bioquímico de la diabetes es la hiperglucemia. La hiperglucemia es la causa de los síntomas característicos de la diabetes mal controlada: poliuria, polidipsia y pérdida de peso; en ocasiones también hay polifagia y visión borrosa. La hiperglucemia produce neuropatía, nefropatía, microangiopatía y macroangiopatía.

La diabetes puede aparecer en edades tempranas o avanzadas, puede ser resultado de un proceso autoinmunitario relacionado con predisposición genética que se desencadena por factores ambientales hasta ahora desconocidos, o bien, puede obedecer a la disminución en la sensibilidad a la acción o en la secreción de la insulina. Las dos complicaciones agudas más serias de la diabetes son la cetoacidosis diabética y el síndrome hiperosmolar no cetósico hiperglicémico.

Estudios han demostrado que pacientes bajo tratamiento con olanzapina presentaron niveles de glucosa en plasma que variaron entre 127 y 436 miligramos por decilitro en la primera semana de tratamiento, habiendo previamente estado en niveles normales, pero no se tuvo control estricto sobre la dieta; sin embargo, estas anomalías ocurrieron en 14% de los pacientes.

Los antagonistas de serotonina-dopamina, también llamados fármacos antipsicóticos atípicos, son eficaces frente a dos clases de discapacidades habituales en la esquizofrenia a saber, los síntomas positivos como alucinaciones, ideas delirantes, alteraciones del pensamiento y agitación y los síntomas negativos como retraimiento, afecto plano, anhedonia, pobreza de lenguaje, catatonía y deterioro cognitivo. También son eficaces para el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo que cursan con manifestaciones psicóticas o maniacas y de las alteraciones conductuales asociadas a demencia, entonces, son eficaces en todos los tipos de delirio, excepto en los casos de delirio causados por la abstinencia de alcohol o de hipnóticos sedantes.

La olanzapina está aprobada por la FDA para el tratamiento de los trastornos psicótico.

En los trastornos psiquiátricos, el empleo de antipsicóticos es frecuente, ya sean los de primera generación (típicos) como los de segunda generación (atípicos). El haloperidol y la olanzapina son de los más utilizados, se diferencian por la presencia del primero ellos de efectos colaterales tanto a corto como a largo plazo sin que esto disminuya su eficacia. La hiperglicemia en el contexto del tratamiento con antipsicóticos atípicos ha sido documentado en varios estudios de reportes de casos no controlados y la clozapina y la olanzapina han sido implicados mas frecuentemente que la risperidona.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se emplearon ratas de la raza Wistar divididas en cuatro grupos de tratamiento: (grupo 1) control sanas, (grupo 2) control sanas con uso de olanzapina (dosis de 2 mg/kg/día), (grupo 3) diabéticas sin uso de medicamento y (grupo 4) diabéticas con uso de olanzapina (dosis de 2 mg/kg/día). Las ratas que fueron usadas en este estudio tuvieron un peso entre los 200 y 260 g. Fueron contenidas en grupos de cinco ratas por contenedor de metal con medidas adecuadas (40 x 24 x 18 cm), a una temperatura controlada (20-23 °C) con ciclo de 12 horas luz-sombra. Todas las ratas fueron alimentadas con una dieta comercial no purificada (Purina Rodent Chow, TMI Nutrition, St. Louis, MO) por una semana después de su colección. Se les asignó posteriormente al azar sus dietas semipurificadas con o sin el neuroléptico determinado ($n = 10/\text{grupo}$).

Debido a que las dosis del medicamento será dado mediante la ingesta de agua, éste fue administrado gradualmente sobre un periodo de 24 h, no en bolo. Las dosis recomendadas de olanzapina fueron como la recomienda Beasley y cols. 1996, a un rango de 5 a 20 mg al día que en la rata equivale a una dosis de 0.5 a 2.0 mg/kg/día.

El medicamento se administró continuamente por un periodo de cuatro semanas. Cada solución se diluyó en agua ajustada a un pH de 5.5 a 6.0. Las ratas fueron separadas en jaulas en una cantidad de cinco ratas por jaula, el medicamento fue calculado sobre la cantidad de agua bebida asumiendo el equilibrio entre las ratas enjauladas, es decir, la concentración del medicamento en el agua bebida se ajustó tanto como fue necesario, a través del monitoreo del agua ingerida. Semanalmente cada rata fue pesada y se obtuvo una muestra de sangre venosa por medio de punción de la cola de la rata y por medio

de un glucómetro se midió la glucosa y posterior a estas cuatro semanas de continua administración del medicamento, las ratas fueron sacrificadas por decapitación.

El protocolo para el uso de animales y su manipulación fue aprobado por el comité de investigación del laboratorio de animales de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad de acuerdo con las guías establecidas (Laboratory Animal Research Committee of the University of North Texas Health Science Center and experiments fueron conducidos de acuerdo con las guías de la NIH-1985).

El mantenimiento, alimentación, vigilancia y cuidado de las ratas se llevó a cabo en el bioterio de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad.

Tipo de estudio

El estudio que se llevó a cabo fue de tipo experimental (analítico), grupal, prospectivo, incidental.

El muestreo se basa en un modelo experimental que consta en la utilización de cuatro grupos experimentales de ratas Wistar del género femenino en número de 10 cada uno. Para este aspecto el objetivo de estimar el tamaño de la muestra no específicamente reduce el número de animales en el experimento, más bien estima el número mínimo de animales requeridos para alcanzar los objetivos de la investigación, es un estudio piloto, en donde se generan nuevas hipótesis, existen datos si es el caso que son insuficientes para permitir la estimación de las varianzas de las principales variables de estudio, limitando por lo tanto el cálculo del tamaño de la muestra basado estadísticamente, el número es determinado por el investigador usando experiencia y juicio; generalmente el número es relativamente pequeño (menos de diez. Khamis 1997), cada uno comparado con tres grupos control con igual número de ratas.

El análisis principal que se hizo de acuerdo con las variables establecidas, los valores se analizaron en las tablas obteniéndose medias y desviación estándar. Una probabilidad $\leq$ de 0.05 se aceptó como significativa. Todos los análisis fueron realizados mediante el programa del paquete estadístico SPSS versión 14.

Existen, básicamente, dos tipos de estudios por observación, estudios prospectivos y estudios retrospectivos. En nuestro caso se trata de un estudio prospectivo en donde se seleccionan cuatro muestras aleatorias, a saber; una muestra (grupo 1) consiste en ratas que no poseen el factor de riesgo, otro (grupo 2) con ratas que poseen un factor de riesgo (ingesta de olanzapina) una muestra más con un factor de riesgo al ser diabéticas y una última muestra (grupo 4), con ratas que poseen doble factor de riesgo (diabéticas con ingesta de olanzapina).

Criterios de selección

Se constituyeron cuatro grupos de ratas raza Wistar, en número de 10 cada grupo, sexo hembras, edad de cuatro meses, con peso que osciló entre los 200 y 250 µg dos grupos fueron sanas y dos diabéticas, un grupo de sanas y un grupo de diabéticas recibieron durante cuatro semanas olanzapina a dosis de 2 µg por kilo de peso (*Cuadro 1*).

Desarrollo

En el bioterio de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad se concentraron los cuatro grupos de ratas, fueron contenidas en grupos de cinco ratas en contenedores de metal con medidas adecuadas (40 x 24 x 18 centímetros), con una temperatura controlada (20-23 °C) y ciclos de 12 horas luz-sombra.

Todas las ratas fueron alimentadas con una dieta comercial no purificada (Purina Rodent Chow, TMI Nutrition, St. Louis, MO).

Con la finalidad de inducir la diabetes, a dos grupos se le administró estreptozotocina (N-Methylnitrosocarbamoyl - D - glucosamine, Sigma), por vía intraperitoneal, a una dosis de 50 mg/kg de peso (Cederberg y cols., 2001; Stitt y cols., 2002). A los otros dos grupos se les administró, simultáneamente, un volumen equivalente a 1 mL/kg de peso, de solución salina fisiológica con la finalidad de que los grupos estuvieran sometidos a las mismas condiciones de estrés.

Transcurridos tres días de la inducción, el valor de glucemia superior a 120 µg x dL fue el parámetro utilizado para determinar el estado diabético de los animales de los grupos experimentales.

Cuadro 1. Características de cada grupo.

Grupo	No. de Ratas	Sexo	Edad (meses)	Raza	Peso (miligramos)	Sana	Diabetes	Olanzapina (2 mg/kg)
1	10	Hembras	4	Wistar	Entre 150 y 200	Sí	No	No
2	10	Hembras	4	Wistar	Entre 150 y 200	Sí	No	Sí
3	10	Hembras	4	Wistar	Entre 150 y 200	No	Sí	No
4	10	Hembras	4	Wistar	Entre 150 y 200	No	Sí	Sí

El medicamento se administró continuamente por un periodo de cuatro semanas; en solución diluida en agua ajustada a un pH de 5.5 a 6.0.

Semanalmente cada animal fue pesado obteniéndose una muestra de sangre venosa por medio de punción de la cola de la rata y por medio de un glucómetro se midió la glucosa y posterior a estas cuatro semanas de continua administración del medicamento, las ratas fueron sacrificadas por decapitación.

A la población de ratas se les realizaron semanalmente mediciones de peso usando una báscula especial y cuantificaciones de los niveles de glucosa empleando un glucómetro con capacidad de realizar mediciones desde 10 y hasta 600 $\mu\text{g} \times \text{dL}$. Las muestras se obtuvieron mediante la técnica de sangrado por punción en la cola, requiriéndose una gota de sangre para llevar a cabo la determinación, con el empleo de un glucómetro que dio la lectura en $\mu\text{g} \times \text{dL}$.

Se registraron los datos de las variables establecidas, pasando la información a una computadora donde se analizaron los valores mediante tablas representando medias y desviación estándar. Una prueba T Student se realizó para determinar si existió diferencias significativas ocurridas entre los grupos de experimentación.

Una probabilidad $\leq$ de 0.05 fue aceptada como significativa. Todos los análisis se realizaron con el uso del programa estadístico SPSS versión 14.

Se contabilizaron cinco mediciones de peso y cinco de glucosa, iniciando con las basales y una semanal durante cuatro semanas.

RESULTADOS

En los grupos de ratas sanas los niveles de glucosa fueron similares, no lográndose percibir una diferencia estadísticamente significativa.

En los grupos de ratas diabéticas la hiperglicemia fue similar durante las primeras tres semanas y es hasta la cuarta semana en la que se obtiene una diferencia significativa estadísticamente empleándose el análisis de varianza para muestra relacionadas con más de una medición (ANOVA). Las pruebas de significación de las diferencias entre grupos en los niveles de glucosa y los pesos se realizaron con la t de Student (*Figuras 1 y 2*).

Todos los análisis se efectuaron con el programa estadístico SPSS, versión 14. Se calcularon los tamaños de efecto tanto intragrupos como intergrupos y todos los cálculos se basaron en la desviación estándar agrupada, d de Cohen.

Los dos grupos de ratas diabéticas no presentaron diferencias significativas en ninguna de las mediciones de peso antes del tratamiento (t

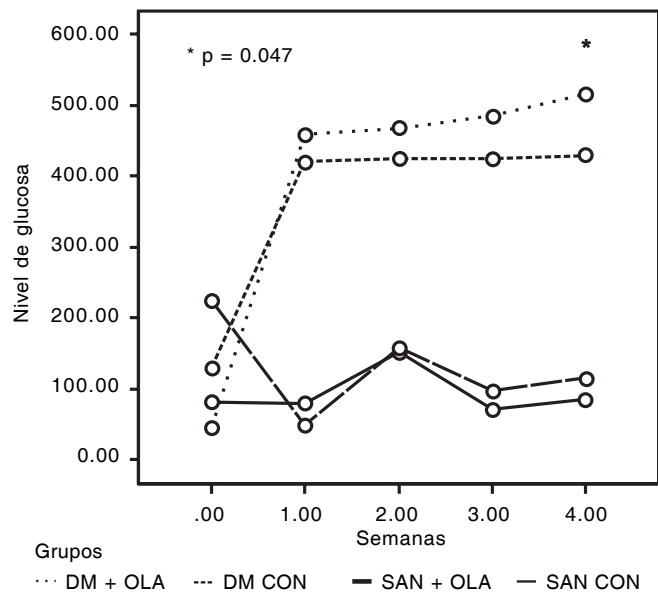


Figura 1. En la presente gráfica se observan los niveles de las medias de glucosa registrados semanalmente en los grupos de estudio. En los grupos de ratas sanas los niveles fueron similares en el transcurso del estudio, sin que se encontrara significancia estadística durante las cuatro semanas; mientras que en los grupos de ratas diabéticas hubo hiperglucemia en ambos grupos diabéticos, siendo hasta la cuarta semana en la que se encontró una diferencia estadísticamente significativa mediante el análisis de varianza para muestra relacionadas con más de una medición (ANOVA).

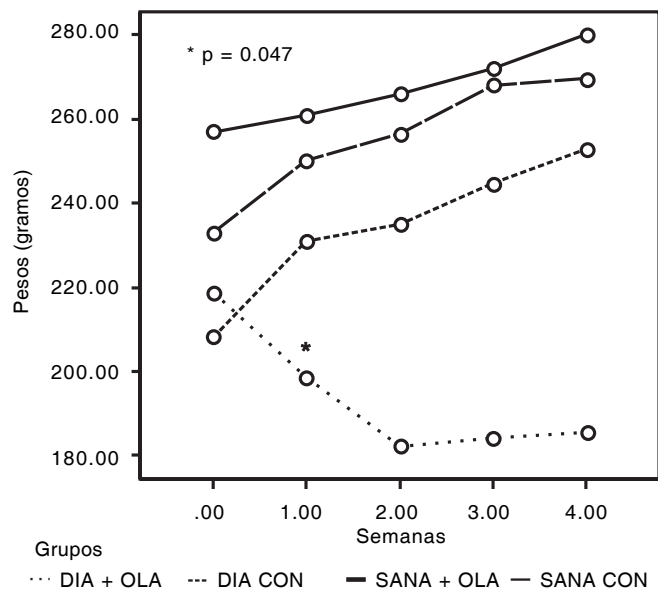


Figura 2. En la presente gráfica se observan las medias de los pesos registrados semanalmente en los grupos de estudio. En los grupos de ratas sanas y diabéticas control se observó una tendencia al aumento de peso, mientras que en las ratas diabéticas con olanzapina perdieron peso, siendo desde la primera semana en la que se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0001$).

= 0.2 a 1.7, $p = 0.86$ a 0.09), pero posterior a la primera semana, se hizo evidente una diferencia estadísticamente significativa al obtener un valor de $p = 0.0001$.

En la segunda semana, en el grupo de ratas diabéticas con olanzapina murió un espécimen, en la tercera semana fueron tres y en la cuarta semana quedaron tres vivas.

Como hallazgo, es de hacer notar que todas las ratas diabéticas que recibieron olanzapina presentaron a partir de la segunda semana la presencia de una masa en la cara anterior de la región cervical, móvil, no adherida a planos profundos, no dolorosa, que llegó a representar aproximadamente una cuarta parte del volumen de la rata, con úlcera central, pero no se exploró por no ser parte de las metas del presente estudio, siendo necesario considerar una nueva línea de investigación al respecto.

DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo investigar la cantidad de glucosa sérica en modelo de rata diabética bajo el consumo de olanzapina comparando los resultados con modelos de rata sana con y sin medicamento, así como con ratas diabéticas sin uso de antipsicótico manteniendo el control de la dieta y así hacer una aproximación más estrecha sobre el efecto de dicho fármaco con una enfermedad endocrina de base en los niveles de glucosa y peso corporal.

La cantidad de glucosa se ha estudiado ampliamente en pacientes que se les ha indicado el uso de olanzapina, considerando que cuando no se tiene diabetes, se está en alto riesgo de desarrollar esa enfermedad, pero no hay estudios que se enfoquen en pacientes diabéticos y se les tenga un control estricto de la dieta, aclarando que esto resultaría de gran complejidad puesto que en la sala se mantienen por un periodo breve de tiempo que en promedio es de tres a cuatro semanas y una vez en su hogar, la mayoría de los familiares han expresado que no les es posible seguir al pie de la letra la dieta recomendada, ingiriendo alimentos con alto contenido de carbohidratos y cuando se les realizan estudios de laboratorio, se reporta hiperglucemia.

La mayoría de la evidencia bibliográfica y la práctica clínica apoyan que hay elevación de la cantidad de glucosa con el empleo de neurolépticos y antipsicóticos, pero es más intenso específicamente con el uso de olanzapina, sin considerar las dificultades que surgen cuando se interactúa con el paciente y éste no se ajusta a una dieta ideal.

La concentración de glucosa obtenida mediante medición de sangre venosa con glucómetro, refleja una "estabilidad", incluso se han reportado disminuciones en las cantidades, pero no ha

sido posible mantener estos valores, posiblemente por no mantener una dieta estricta. Es difícil controlar la dieta a pacientes psicóticos por lo que las causas de la hiperglucemia podrían ser como consecuencia de una alimentación excesiva.

Los grupos de ratas sanas con y sin olanzapina sobrevivieron durante las cuatro semanas del estudio, en el grupo de ratas diabéticas sin medicación falleció una rata, pero fueron sólo tres ratas las que sobrevivieron ese tiempo del grupo de las diabéticas que se les dio olanzapina, sin que se les encontrara alguna causa específica, no encontrándose relación con los más altos niveles de glucosa.

CONCLUSIONES

Con el presente estudio se tiene evidencia que en modelo de rata diabética que se les da olanzapina se elevan los niveles de glucosa y se sugiere la contraindicación del empleo de este neuroléptico debido a que se tiene alta probabilidad de presentar complicaciones con la diabetes conduciendo a la muerte.

Es indispensable que a los pacientes que usan neurolépticos sean valorados por un equipo multidisciplinario que incluya a especialistas en medicina interna, endocrinólogos, nutriólogos, dietistas, y mediante psicoeducación, trabajar en los buenos hábitos alimenticios.

Quedan líneas de investigación que en su realización se orienten a indagar sobre la composición de la masa cervical que presentan las ratas diabéticas que se les da olanzapina.

Establecer líneas de investigación que se enfoquen en encontrar alternativas de tratamiento que disminuya el riesgo de incrementar los niveles de glucosa en sangre y, por ende, también disminuir las complicaciones que surgen por la hiperglucemia.

REFERENCIAS

1. Kasanin J. The blood sugar curve in mental disease, II: the schizophrenic (dementia praecox) groups. *Arch Neurol Psychiatry* 1926; 16: 414-19.
2. Thonnard-Neumann E. Phenothiazines and diabetes in hospitalized women. *Am J Psychiatry* 1968; 124: 978-82.
3. Lerman I. Atención integral del paciente diabético. 3a. Ed. México: Edit. McGraw Hill.
4. Braceland FJ, Meduna LJ, Vaichulis JA. Delayed action of insulin in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1945; 102: 108-10.
5. Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A, Lehman A. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 2000; 26: 903-12.
6. Tabata H, Kikuoka M, Kikuoka H, Bessho H, Hirayama J, Hanabusa T, et al. Characteristics of diabetes mellitus in schizophrenic patients. *J Med Assoc Thai* 1987; 70(Suppl. 2): 90-3.

7. Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio PL. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996; 37: 68-73.
8. Ai D, Roper TA, Riley JA. Diabetic ketoacidosis and clozapine. *Postgrad Med J* 1998; 74: 493-4.
9. Colli A, Cocciolo M, Franconbaniera F, Rogantin F, Cattalini N: Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment (letter). *Diabetes Care* 1999; 22: 176-7.
10. Kamran A, Doraiswamy PM, Jane JL, Hammett EB, Dunn L. Severe hyperglycemia associated with high doses of clozapine. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1395.
11. Koval MS, Rames LJ, Christie S: Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1520-1.
12. Maule S, Giannella R, Lanzio M, Villari V. Diabetic ketoacidosis with clozapine treatment. *Diabetes Nutr Metab* 1999; 12: 187-8.
13. Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE: Different influences of classical antipsychotics and clozapine on glucose-insulin homeostasis in patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 783-91.
14. Mohan D, Gordon H, Hindley N, Baker A. Schizophrenia and diabetes mellitus. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 180-1.
15. Peterson GA, Byrd SL. Diabetic ketoacidosis from clozapine and lithium cotreatment (letter). *Am J Psychiatry* 1996; 153: 737-8.
16. Pierides M. Clozapine monotherapy and ketoacidosis. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 90-1.
17. Popli A, Konicka PE, Jurjus GS, Fuller MA, Jaskiw GE. Clozapine and associated diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 108-11.
18. Smith H, Kenney-Herbert J, Knowles L. Clozapine induced diabetic ketoacidosis. *Aust NZ J Psychiatry* 1999; 33: 120-1.
19. Thompson J, Chengappa KNR, Good CB, Baker RW, Kiewe RP, Bezner J, Schooler NR. Hepatitis, hyperglycemia, pleural effusion, eosinophilia, hematuria and proteinuria occurring early in clozapine treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: 95-8.
20. Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, Marder SR, Wirshing WC. Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiatry* 1988; 44: 778-83.
21. Yazici KM, Erbas T, Yazici AH. The effect of clozapine on glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106: 475-7.
22. Bettinger TL, Mendelson SC, Dorson PG, Crismon ML. Olanzapine-induced glucose dysregulation. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 865-7.
23. Fertig MK, Brooks VG, Shelton PS. Hyperglycemia associated with olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 687-9.
24. Gatta B, Rigalleau V, Gin H. Diabetic ketoacidosis with olanzapine treatment. *Diabetes Care* 1999; 22: 1002-3.
25. Goldstein LE, Sporn J, Brown S, Kim H, Finkelstein J, Gaffey GK, Sachs G, Stern TA. New-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with olanzapine treatment. *Psychosomatics* 1999; 40: 438-43.
26. Hayek DV, Hutli V, Reiss J, Schweiger HD, Fuehl HS: Hyperglycemia and ketoacidosis on olanzapine. *Nervenarzt* 1999; 70: 836-7.
27. Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 742-9.
28. Ober SK, Hudak R, Rusterholtz A. Hyperglycemia and olanzapine (letter). *Am J Psychiatry* 1999; 156: 970.
29. Procyshyn RM, Pane S, Tse G. New onset diabetes mellitus associated with quetiapine. *Can J Psychiatry* 2000; 45: 668-9.
30. Sobel M, Jagers ED, Franz M: New onset diabetes mellitus associated with initiation of quetiapine treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 556-7.
31. Croarkin PE, Jacobs DM, Bain B. Diabetic ketoacidosis associated with risperidone treatment. *Psychosomatics* 2000; 41: 369-70.
32. Kostakoglu AE, Yazici KM, Erbas T, Guvenen N. Ketoacidosis as a side effect of clozapine: a case report. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93: 217-18.
33. Meyer JM. A retrospective comparison of lipid, glucose, and weight changes at one year between olanzapine and risperidone treated inpatients, in *Proceedings of the 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology*. Nashville, Tenn, ACNP, 2000.
34. Wilson DR, Hammond C, D'Souza L, Sarkar N. New-onset diabetes and ketoacidosis with atypical antipsychotics, in *Proceedings of the 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology*. Nashville, Tenn, ACNP, 2000.
35. Iqbal N, Oldan RL, Baird G, Schwartz B, Baloy L, Bhagoji B, Simjee M. Diabetes mellitus induced by atypical antipsychotics, in *2000 Annual Meeting Syllabus and Proceedings Summary*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
36. Lindenmayer JP, Nathan A, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl. 23): 30-8.
37. Burke JP, Williams K, Gaskill SP, Hazuda HP, Haffner M, Stern MP. Rapid rise in the incidence of type 2 diabetes from 1987 to 1996: results from the San Antonio Heart Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1450-6.
38. Lund BC, Perry PJ, Brooks JM, Arndt S. Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 1172-6.
39. Kwong K, Cavazzoni P, Hornbuckle K, Hutchins D, Signa W, Kotsanos J, Breier A. Higher incidences of diabetes mellitus during exposure to antipsychotics-findings from a retrospective cohort study in the US, in *Abstracts of the 41st New Clinical Drug Evaluation Unit Meeting*. Rockville, Md, National Institute of Mental Health, 2001, poster III-8.
40. Gianfrancesco F, Grogg A, Mahmaoud R, Markowitz J, Nasrallah HA. Association of new-onset diabetes and antipsychotics: findings from a large health plan database, in *Abstracts of the 41st New Clinical Drug Evaluation Unit Meeting*. Rockville, Md, National Institute of Mental Health, 2001, poster III-79.
41. Breier A, Kwong K, Hornbuckle K, Cavazzoni P, Carlson C, Wu J, Kotsanos J, Holman R: A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United Kingdom (poster), in *Abstracts of the 40th Annual Meeting of the American College of Neuropsychiatry*. Nashville, Tenn, ACNP, 2001.
42. Smith RC, Lindenmayer JP, Khandat A, Wahab M, Bodala P, Rosenberger J. A prospective study of glucose and lipid metabolism with atypical and conventional antipsychotics (poster), in *Proceedings of the 14th Annual Research Conference of the New York State Office of Mental Health*. Albany, New York State Office of Mental Health, 2001.
43. Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Cooper TB, et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 255-62.
44. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. Reliability and validity of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenics. *Psychiatry Res* 1988; 23: 99-110.
45. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25: S5-S20.
46. Czobor P, Volavka J, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, Cooper TB, et al. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 244-51.
47. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP, Selke G. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:337-345.
48. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD: Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in US adults. *Diabetes Care* 1998; 21: 518-24.
49. Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Tollefson GD. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 92-100.
50. Karenly C, Lowenstein B. Chlorpromazine induced diabetes. *Dis Nerv Syst* 1968; 29: 827-8.
51. Baldessarini RJ, Lipinski JF. Toxicity and side effects of antipsychotic, antimanic, and antidepressant medications. *Psychiatr Annals* 1976; 6: 484-3.
52. Bouchardat J, Chatelain R. [An exceptional neuroleptic accident: diabetes insipidus induced by thioridazine.] *Annales Medico-Psychologiques* 1968; 1: 306 (French).

53. Baptista T, Lacruz A, Angeles F, Silvera R, de Mendoza S, Mendoza MT, Hernandez L. Endocrine and metabolic abnormalities involved in obesity associated with typical antipsychotic drug administration. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 223-31.
54. Brambilla F, Guastalla A, Guerrini A, Riggi F, Rovere C, Zanoboni A, Zanoboni-Muciaccia W. Glucose-insulin metabolism in chronic schizophrenia. *Dis Nerv Syst* 1976; 37: 98-103.
55. Foss MC, Paula FJ, Paccola GM, Piccinato CE. Peripheral glucose metabolism in human hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 721-6.
56. Scherthaner G, Prager R, Punzengruber C, Luger A: Severe hyperprolactinemia is associated with decreased insulin binding in vitro and insulin resistance in vitro. *Diabetologia* 1985; 28: 138-42.
57. Wozniak KM, Linnoila M. Hyperglycemic properties of serotonin receptor antagonists. *Life Sci* 1991; 49: 101-9.
58. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RS, Hayden DL, Schoenfeld DA, Goff DC: Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000; 157:975-981
59. Ghaeli P, Dufresne RL. Serum triglyceride levels in patients treated with clozapine. *Am J Health System Pharm* 1996; 53: 2079-81
60. Sheitman BB, Bird PM, Binz W, Akinli L, Sanchez C. Olanzapine-induced elevation of plasma triglyceride levels (letter). *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1471-2.
61. Osser DN, Najarian DM, Dufresne RL. Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 767-70.
62. Henderson DC. Schizophrenia and comorbid metabolic disorders. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(6 Suppl.): 11-20.
63. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1334-49.
64. De Nayer A, De Hert M, Scheen A, Van Gaal L, Peuskens J, On behalf of the Consensus Group. Belgian consensus on metabolic problems associated with atypical antipsychotics. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2005; 9: 130-7.
65. Poulin MJ, Cortese L, Williams R, Wine N, McIntyre RS. Atypical antipsychotics in psychiatry practice: practical implications for clinical monitoring. *Can J Psychiatry* 2005; 50: 555-62.
66. Cohn TA, Sernyak MJ. Metabolic monitoring for patients treated with antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 492-501.
67. Lean ME, Pajonk FG. Patients on atypical antipsychotic drugs: another high-risk group for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1597-605.
68. Kohen D. Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective. *Br J Psychiatry* 2004; 184(Suppl. 47): S64-6.
69. Regenold WT, Thapar RK, Marano C, Gavirmemi S, Kondapavuluru PV. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord* 2002; 70: 19-26.
70. Hedenmalm K, Hagg S, Stahl M, Mortimer O, Spigset O. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug Saf* 2002; 25: 1107-16.
71. Melkersson K, Dahl M-L. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics. Literature review and clinical implications. *Drugs* 2004; 64: 701-23.
72. Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 480-91.
73. Koller E, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G. Clozapine-associated diabetes. *Am J Med* 2001; 111: 716-23.
74. Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 841-52.
75. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Schneider BS. Risperidone associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 735-44.
76. Koller EA, Weber J, Doraiswamy PM, Schneider BS. A survey of reports of quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 857-63.
77. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss S, Magder LS, Kreyenbuhl J, et al. An 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: 243-5.
78. Kornegay CJ, Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Incident diabetes associated with antipsychotic use in the United Kingdom general practice research database. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 758-62.
79. De Hert M, Hanssens L, Van Winkel R, Wampers M, Van Eyck D, Scheen A, et al. Reversibility of antipsychotic treatment-related diabetes in patients with schizophrenia. A case series of switching to aripiprazole. *Diabetes Care* 2006; 29: 2329-30.
80. Ader M, Kim SP, Catalano KJ, Ionut V, Hucking 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.
81. Johnson DE, Yamazaki H, Ward KM, Schmidt AW, Lebel WS, Treadway JL, et al. Inhibitory effects of antipsychotics on carbachol-enhanced insulin secretion from perfused rat islets. Role of muscarinic antagonism in antipsychotic-induced diabetes and hyperglycemia. *Diabetes* 2005; 54: 1552-8.
82. Gough S, Peleaver R. Diabetes and its prevention: pragmatic solutions for people with schizophrenia. *Br J Psychiatr* 2004;184: S106-11.
83. De Hert M, van Eyck D, De Nayer A. Metabolic abnormalities associated with second generation antipsychotics: fact or fiction? Development of guidelines for screening and monitoring. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21(Suppl. 2): S11-5.

Recibido: Febrero 7, 2010.

Aceptado: Agosto 11, 2010.