

**Kristina Melkersson**, med dr, överläkare, psykiatriska mottagningen, Sollentuna sjukhus, Sollentuna  
([Kristina.Melkersson@knv.ki.se](mailto:Kristina.Melkersson@knv.ki.se))

**Anna-Lena Hulting**, professor, verksamhetschef, kliniken för endokrinologi och diabetologi, Karolinska sjukhuset, Stockholm

## Antipsykotika kan påverka hormonbalansen

### Viktökning, blodlipidrubbnings och diabetes viktiga biverkningar

■ Det första antipsykotiska läkemedlet, klorpromazin, som upptäcktes 1952 [1], förbättrade dramatiskt tillståndet hos många psykotiska patienter [2]. Det gjorde det också möjligt för patienter som under årtionden hade vistats på institution eller sjukhus att skrivas ut [2]. Kunskapen om dessa läkemedels terapeutiska begränsningar och biverkningar har dock successivt ökat. Idag vet vi att antipsykotika minskar psykotisk symptomatologi [3] och reducerar risken för psykotiska återinsjuknanden [4]. Vi vet emellertid också att dessa läkemedel har biverkningar som begränsar deras behandlingspotential.

Alla klassiska antipsykotika kan ge neurologiska biverkningar: parkinsonistiska symtom, dystoni, akatisi och tardiv dyskinesi [5, 6]. De klassiska preparaten kan också ge upphov till viktökning och hyperprolaktinemi, med därtill relaterade symtom som menstruationsrubbnings, galaktoré och impotens [7-11]. Det atypiska antipsykosmedlet klorzapin, som introducerades på marknaden på 1970-talet, orsakar däremot sällan hyperprolaktinemi, parkinsonistiska symtom, dystoni, akatisi och tardiv dyskinesi, och dess antipsykotiska effekt är lika bra, eller till och med bättre, än de klassiska preparatens [12]. Olyckligtvis visade det sig dock att detta lovande läkemedel var associerat med den allvarliga biverkningen agranulocytos, vilket under lång tid begränsade dess användning [13]. Det var inte förrän i mitten av 1980-talet, när rapporter pekade på en unik terapeutisk profil för klorzapin, och risken för agranulocytos kunde hållas under kontroll genom regelbundna blodprovsanalyser, som klorzapin återerövrade en plats i behandlingsarsenalen [13].

Under 1990-talet medförde den ökade användningen av klorzapin och nya antipsykotika (t ex olanzapin och risperidon) att tyngdpunkten för biverkningarna försköts från de neurologiska bieffekterna orsakade av klassiska antipsykotika till viktökning, blodlipidrubbnings och diabetes, bieffekter orsakade speciellt av klorzapin och olanzapin [14-17], och till hyperprolaktinemi, som orsakas framför allt av risperidon [18-19]. Viktökningen, lipidrubbningsarna, den diabetogena effekten och hyperprolaktinemin kan relateras till hormonella förändringar inducerade av dessa läkemedel.

I denna sammanställning beskrivs inverkan av antipsyko-

#### SAMMANFATTAT

Hormonellt relaterade biverkningar av antipsykotiska läkemedel – t ex viktökning, blodlipidrubbnings och diabetes – har kommit i förgrunden i och med det ökade användandet av klorzapin och nya antipsykotika.

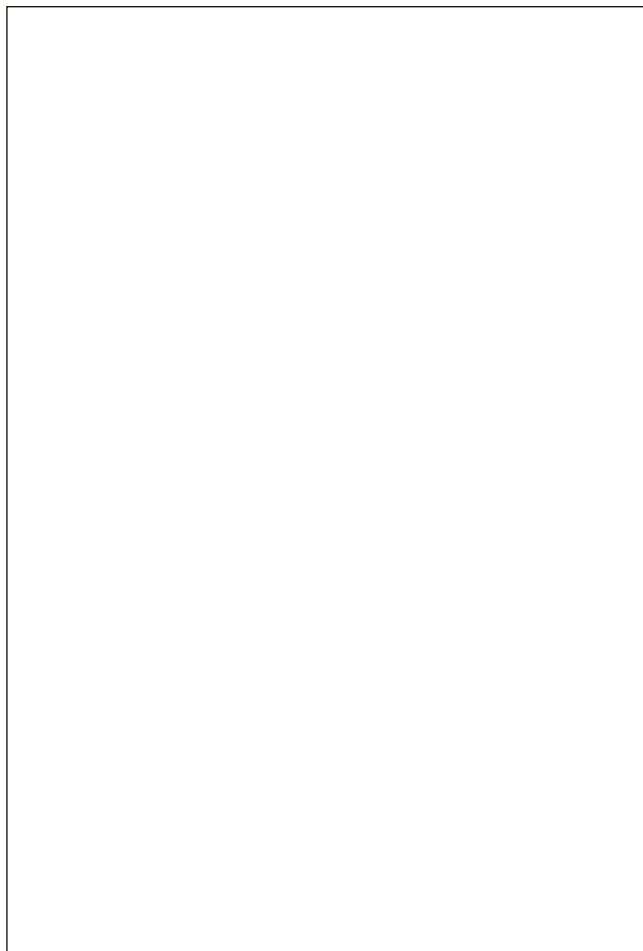
Klorzapinbehandlade patienter hade sänkta serumnivåer av tillväxthormon(GH)-beroende »insulin-like growth factor I« (IGF-I). Eftersom GH-brist anses orsaka viktökning skulle en nedreglerad GH-sekretion kunna vara en bidragande orsak till klorzapininducerad viktökning.

Olanzapinbehandlade patienter hade högre seruminsulinnivåer än patienter behandlade med klassiska antipsykotika, talande för en trolig inverkan av olanzapin på insulinsekretionen. Hos klorzapinbehandlade patienter korrelerade insulinnivåerna till klorzapinkoncentrationen, tydande på en sannolik inverkan även av klorzapin på insulinsekretionen.

Könsskillnaden i leptinnivåer, dvs att kvinnor normalt sett har högre leptinnivå än män, återfanns hos patienter behandlade med klassiska antipsykotika, men inte hos klorzapin- eller olanzapinbehandlade patienter.

Inverkan av klorzapin och olanzapin på insulin- och leptinnivåerna kan vara associerad med dessa läkemedels vikt-, hyperlipidemi- och diabetesinducerande effekter.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.



Potentiell inverkan av antipsykotiska läkemedel (streckade linjer) på reglering och insöndring av hormoner prolaktin, tillväxthormon (GH), insulin och leptin, resulterande i (heldragna linjer) sänkta serumnivåer av GH och GH-beroende »insulin-like growth factor« (IGF-I) samt förhöjda serumnivåer av prolaktin, insulin och leptin. Insulin kan ytterligare öka leptinbildningen i fettcellerna.

Figuren bygger på ett underlag av Kristina Melkersson.

tika på olika hormoner, med fokus på prolaktin, tillväxthormon, »insulin-like growth factor I«, insulin och leptin (Figur 1).

### Prolaktin

Prolaktin (Prl) bildas av laktotroferna, dvs de Prl-producerande cellerna, i hypofysens framlob [20]. Hormonets huvudfunktion är att initiera och upprätthålla laktation, men sannolikt utövar det också effekt i andra vävnader än bröstvävnaden, även om de fysiologiska rollerna för dessa effekter är bristfälligt kartlagda [20]. Den viktigaste Prl-reglerande faktorn är dopamin, som når hypofysen via det hypotalamiska–hypofysära portasystemet och aktiverar dopamin<sub>2</sub>(D<sub>2</sub>)-receptorerna på laktotroferna, vilket leder till en hämning av Prl-syntes och sekretion [21].

Hyperprolaktinemi, dvs en Prl-nivå >15 µg/l hos män och >19 µg/l hos kvinnor, kan orsakas av både sjukdomar och läkemedel (Tabell I). Bland läkemedel är det antipsykotika, dvs D<sub>2</sub>-receptorantagonister, som utgör den vanligaste orsaken till persisterande hyperprolaktinemi [22]. Antipsykotikainducerad hyperprolaktinemi ger sedan i sin tur upphov till relaterade symtom som menstruationsrubbningar, galaktorré och impotens [7–10]. Hyperprolaktinemi kan också orsaka sänkt benmineraldensitet och osteopeni [23–24], men hos patienter med antipsykotikainducerad hyperprolaktinemi har förekomsten av osteopeni inte studerats.

Graden och frekvensen av hyperprolaktinemi hos patienter på behandling med antipsykotika är beroende av både sort av antipsykotika och dos. Även könet spelar in, på så sätt att antipsykotikainducerad hyperprolaktinemi är vanligare hos kvinnor än hos män, trots lägre doser av antipsykotika hos

kvinnorna [25–27]. I egna studier fann vi en lätt till måttlig hyperprolaktinemi med en högsta Prl-nivå på 60 µg/l hos en tredjedel av patienterna på långtidsbehandling med klassiska antipsykotika (45–50 procent av kvinnorna versus 10–15 procent av männen hade förhöjd Prl-nivå) [28–29]. Dessa resultat kan jämföras med andra studier, där man har använt högre doser av klassiska antipsykotika, vilka visar såväl mer frekvent som mer uttalad hyperprolaktinemi hos patienterna [25, 30–31].

Det är rimligt att anta att skillnader i Ki-värden (~ bindningskonstanten) för D<sub>2</sub>-receptorn hos antipsykotiska läkemedel [32–34] återspeglar läkemedlens olika förmåga att utöva effekt på Prl-sekretionen. Medan klassiska antipsykotika orsakar hyperprolaktinemi i varierande grad har behandling med det atypiska antipsykosmedlet klopazapin, som har ett högre Ki-värde för D<sub>2</sub>-receptorn än klassiska antipsykotika [32] och därför en svagare D<sub>2</sub>-blockerande effekt [35], visat sig inte öka Prl-nivåerna eller orsaka endast en Prl-stegring med kortvarig duration [36–37]. I motsats har både risperidon och dess metabolit 9-OH-risperidon låga Ki-värden för D<sub>2</sub>-receptorn [33]. Kliniska studier har här också visat att risperidonbehandling orsakar hyperprolaktinemi med relaterade symtom, ibland i större utsträckning än vad behandling med klassiska antipsykotika gör [18–19].

En viktig differentialdiagnos till antipsykotikainducerad hyperprolaktinemi är ett Prl-producerande hypofysadenom, s k prolaktinom, som också är den vanligaste orsaken till förhöjd Prl-nivå [22]. Om Prl-nivån hos en patient på långtidsbehandling med antipsykotika når nivåer som är jämförbara med de nivåer som ofta ses hos patienter med Prl-producerande hypofysadenom, dvs Prl-nivåer som överstiger 100 µg/l

**Tabell I.** Orsaker till hyperprolaktinemi (enligt Tolis 1980 [22]).

| Sjukdomar                              | Läkemedel                                                         |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Hypofyssjukdomar<br>(t ex prolaktinom) | Dopamin D <sub>2</sub> -receptorantagonister<br>(antipsykotika)   |
| Hypotalamiska sjukdomar                | Antihypertensiva medel                                            |
| Hypotyroidism                          | (t ex $\alpha$ -metyldopa, reserpin)                              |
| Kronisk njursjukdom                    | Opiater (t ex morfin, metadon)                                    |
| Levercirros                            | Östrogen                                                          |
|                                        | Histamin H <sub>2</sub> -receptorantagonister<br>(t ex cimetidin) |

hos kvinnor och 50 µg/l hos män, skall ett samtidigt prolaktinom misstänkas och denna diagnos verifieras [38].

## Tillväxthormon och »insulin-like growth factor I«

Tillväxthormon (GH) är viktigt inte enbart för tillväxten under barn- och ungdomsåren, utan också för vuxna hos vilka GH-brist kan orsaka viktökning, förändrad kroppskonstitution med ökad balfetma och ökad risk för kardiovaskulär sjukdom [39-40]. Hormonet bildas av GH-producerande celler, s k somatotrofer, i hypofysens framlob [41], och dess bildning står under kontroll av två hypotalamiska peptider: »growth hormone-releasing hormone«, som stimulerar GH-syntes och sekretion, och somatostatins, som hämmar GH-fri-sättning [41]. Vidare är ett flertal neurotransmittorer involverade i regleringen av GH-sekretionen, där det har visats att GH-frisättning kan stimuleras genom aktivering av  $\alpha_2$ -adren-erga, kolinerga och dopaminerga receptorer, och, omvänt, kan hämmas med antagonister för dessa receptorer [41].

Antipsykotiska läkemedels inverkan på GH-sekretionen har undersökts genom att man under pågående medicinering har studerat GH-svaret med olika stimulerings-test [42-43]. Flera forskare har här visat att klassiska antipsykotika blockerar det dopaminagonistinducerade GH-svaret [43], vilket talar för att klassiska preparat kan hämma den dopaminerga regleringen av GH-sekretionen. Graden av hämning av GH-sekretionen beror dock sannolikt både på dosen och på typen av klassiskt preparat som används [44].

Effekten av det atypiska antipsykosmedlet klopapin på GH-sekretionen hos schizofrena patienter har, vad vi känner till, undersökts i endast två tidigare studier [45-46]. Nair och medarbetare [45] visade att klopapinbehandling hämmade det apomorfinitinducerade GH-svaret hos kroniskt schizofrena män, och Meltzer [46] fann att det apomorfinitinducerade GH-svaret var signifikant lägre hos klopapin- och klassiskt antipsykotikabehandlade patienter än hos omedicinerade schizofrena och friska kontroller. Således, förutom klassiska antipsykotika, synes även klopapin kunna hämma den dopaminerga regleringen av GH-sekretionen.

»Insulin-like growth factor I« (IGF-I) är ett tillväxtbfrämjande hormon vars bildning framför allt är GH-beroende, men även nutritions- och insulinberoende [47]. Sålunda kan låga serumnivåer av IGF-I vara tecken på GH-brist [47]. Vi har i en egen studie analyserat IGF-I-koncentrationen i serum och använt denna som ett indirekt mått på GH-sekretionen hos schizofrena patienter på medicinering med antipsykotika [48]. Hos patienter som medicinerade med klopapin var den genomsnittliga IGF-I nivån signifikant lägre än hos patienter på klassiska antipsykotika, trots att det inte förelåg någon skillnad i kroppsmasseindex mellan patientgrupperna, vilket talar för en sänkt GH-sekretion hos klopapinbehandlade patienter [48].

Eftersom den dopaminreglerade delen av de hypotalamis-

ka systemen för GH-sekretionen selektivt undersöks med dopaminagonister, medan mätning av serum-IGF-I-nivån återspeglar GH-sekretionen i sin helhet, skulle vårt fynd av en sänkt IGF-I-nivå hos klopapinbehandlade patienter kunna tala för att även andra neurotransmittorer än enbart dopamin är involverade i klopapins inverkan på GH-sekretionen [49]. Vidare, eftersom GH-brist anses kunna orsaka viktökning [39], skulle en möjlig nedreglerad GH-sekretion hos klopapinbehandlade patienter kunna vara en bidragande faktor till klopapininducerad viktökning [48].

## Insulin

Insulin, som bildas av betacellerna i de Langerhanska öarna, utövar sin effekt genom att binda till insulinreceptorn, vilken förekommer i de flesta av kroppens vävnader [50]. Hormonets funktion är att befrämja både transport av glukos över cellmembranen och bildning av glykogen i levern samt att hämma lipolys [50]. Insulinkänsligheten i vävnaderna kan påverkas av olika faktorer, med utveckling av en mer eller mindre uttalad resistens mot hormonets effekter. Åldrande, fetma, cigarettbruk, hyperglykemi, hyperlipidemi och hyperinsulinemi är alla faktorer som kan minska insulinkänsligheten [51]. Insulinresistens leder också till en kompensatorisk ökning av insulinsekretionen, dvs hyperinsulinemi, och i förlängningen, när denna kompensation fallerar, utvecklas hyperglykemi och diabetes.

Av antipsykotiska läkemedel förefaller det vara framför allt atypiska preparat, såsom klopapin och olanzapin, som har en direkt diabetogen effekt [16, 52-53]. Ett flertal fallbeskrivningar beskriver också patienter som utvecklade diabetes mellitus, diabetogen ketoacidosis, diabeteskoma eller försämrat sockerläge av en tidigare känd diabetes efter att ha börjat medicinera med klopapin eller olanzapin [49]. Det har föreslagits att dessa två antipsykosmedel inducerar insulinresistens, och därigenom i förlängningen orsakar diabetes [54-55], men de exakta mekanismerna bakom dessa preparats diabetogena effekt är inte kända [56].

Insulin, som även är involverat i regleringen av kroppsvikt, kan orsaka viktökning genom en direkt effekt på fettvävnaden och genom att öka aptiten via hypoglykemi [57]. Med syftet att försöka förklara möjliga mekanismer bakom antipsykotikainducerad viktökning analyserade vi därför insulin-nivåer i serum hos patienter på behandling med olika antipsykotika. Vi fann att 10 av 14 olanzapinbehandlade patienter hade förhöjda fasteinsulinnivåer, med värden mellan 194 och 373 pmol/l (referensgräns <144 pmol/l) [54]. Den genomsnittliga insulinnivån var också signifikant högre hos olanzapinbehandlade patienter än hos patienter behandlade med klassiska antipsykotika (234 vs 115 pmol/l,  $P < 0,05$ ), trots nästan samma kroppsmasseindex, vilket pekar på en trolig inverkan av olanzapin på insulinsekretionen [58]. Medan vi inte fann någon signifikant skillnad i insulinnivå mellan klopapin- och klassiskt antipsykotikabehandlade patienter korrelerade insulinnivåerna positivt med serumkoncentrationen av klopapin men inte av klassiska preparat, talande för en sannolik inverkan på insulinsekretionen även av klopapin [48, 58]. Sammanfattningsvis skulle en inverkan av klopapin och olanzapin på insulinsekretionen kunna förklara dessa två preparats viktökande effekt, medan andra mekanismer sannolikt är involverade i viktökning orsakad av klassiska antipsykotika [58].

## Leptin

Leptin, som upptäcktes 1994, bildas av fettcellerna [59]. Hormonet är viktigt för kroppsviktshomeostasen och kan antas påverka aptiten genom att det binder till leptinreceptorerna i hypotalamus i proportion till den perifera fettvävnadens storlek [57]. Injektioner av leptin minskar födointag och kroppsvikt [57].

Annons

Annons

Annons

Annons

**Tabell II.** Kliniska åtgärder vid hormonellt relaterade biverkningar av antipsykotika.

| Symtom                                                                | Hormonell avvikelse                                                        | Kliniska åtgärder                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Menstruationsrubbing, galaktorré, impotens                            | Hyperprolaktinemi, dvs Prl>15µg/l hos män, >19 µg/l hos kvinnor            | <b>1.</b> Sänk dosen av antipsykotika, om detta kan göras med bibehållen antipsykotisk verkan. <b>2.</b> Byt sort av antipsykotika från risperidon och klassiska preparat till klorzapin eller olanzapin. <b>3.</b> Behandla med en samtidig dopaminagonist, t ex bromokriptin.                               |
| Viktökning/övervikt, förändrad kropps-konstitution med bål-fetma      | Sänkt GH-insöndring och serum-IGF-I-nivå                                   | <b>1.</b> Sänk dosen av antipsykotika, om detta kan göras med bibehållen antipsykotisk verkan. <b>2.</b> Byt i första hand från det atypiska preparatet klorzapin till klassiska eller nya antipsykotika.                                                                                                     |
| Ökad aptit, viktökning/övervikt, insulinresistens, diabetesutveckling | Hyperinsulinemi, hyperleptinemi, hyperlipidemi och eventuellt hyperglykemi | <b>1.</b> Byt sort av antipsykotika från klorzapin och olanzapin till klassiska preparat, ziprasidon eller eventuellt risperidon. <b>2.</b> Först om sådant byte inte är möjligt med hänsyn till den antipsykotiska verkan, behandla samtidigt med lipidsänkande medel och/eller antidiabetika/insulinterapi. |

vikt [60, 61]. Vid övervikt finner man emellertid vanligtvis höga serumleptinnivåer, vilket anses bero på leptinresistens i hypotalamus [60, 62].

Inverkan av antipsykotika på serumleptinnivån hos patienter med psykotisk sjukdom har undersökts i några studier [58, 63, 64]. Brömel och medarbetare [63] fann att serumleptinnivåerna snabbt ökade efter det att klorzapinbehandling hade inletts. Flertalet av deras tolv studerade patienter uppvisade samtidigt viktökning [63]. I en annan studie rapporterade Kraus och medarbetare [64] att leptinnivåer och vikt signifikant ökade hos patienter som fick behandling med klorzapin eller olanzapin, men inte hos patienter som fick haloperidol. I en egen studie [58] avseende tre patientgrupper på monoterapi med klassiska antipsykotika (n=19), klorzapin (n=14) eller olanzapin (n=14) fann vi att den normalt förekommande könsskillnaden i serumleptinnivåer, dvs att kvinnor har högre leptinnivå än män [65], förelåg hos patienter på behandling med klassiska antipsykotika, men inte hos klorzapin- eller olanzapinbehandlade patienter [58]. Sammanfattningsvis talar dessa tre studier [58, 63, 64] för en inverkan på leptinregleringen av klorzapin och olanzapin men inte av klassiska antipsykotika.

Eftersom det är känt att insulin stimulerar leptinbildningen i fettcellerna [66], och insulinresistens med hyperinsulinemi har sammankopplats med förhöjda serumleptinnivåer [67-69], kan påverkan på leptinnivåerna hos klorzapin- och olanzapinbehandlade patienter vara sekundär till deras förändrade insulinsekretion [49]. Det kan dock inte uteslutas att klorzapin och olanzapin påverkar leptinnivåerna genom en direkt effekt på leptinproduktionen i fettcellerna eller genom att orsaka leptinresistens i hypotalamus [49]. Eftersom leptin är ett hormon som är viktigt för kroppsviktshomeostasen [57] kan inverkan av klorzapin och olanzapin på serumleptinnivåerna vara kopplad till dessa läkemedels viktökande effekt.

### Blodlipidrubbingar

Flera studier har rapporterat förekomst av hyperlipidemi vid behandling med klorzapin och olanzapin, och då framför allt stegrade serumtriglyceridnivåer [15, 70-73]. Vi undersökte själva olanzapinbehandlade patienter och fann att 10 av 14 patienter hade tecken på det metabola syndromet, dvs hyperlipidemi, insulinresistens och övervikt [54]. Mekanismerna bakom hyperlipidemin vid klorzapin- och olanzapinbehandling är emellertid okända. Man vet inte om dessa två läkemedel primärt orsakar insulinresistens med hyperlipidemi som

konsekvens, eller utövar en direkt effekt på lipidmetabolismen [49]. Eftersom hyperlipidemin och det metabola syndromet ökar risken för kardiovaskulär sjukdom [74] föreslår vi att patienter på långtidsbehandling med antipsykotika, speciellt klorzapin och olanzapin, regelbundet kontrolleras avseende vikt, blodglukos och blodlipider [49].

### Biverkningar att beakta och åtgärda

Vi har schematiskt lämnat förslag på kliniska åtgärder (Tabell II) som kan tillgripas för att komma tillrätta med hormonella och metabola biverkningar vid antipsykotikabehandling. Eftersom många patienter med psykosjukdomar ofta använder antipsykotika under långa tidsperioder är det viktigt att dessa biverkningar beaktas och åtgärdas. Det är först då som ett optimalt användande av antipsykotiska läkemedel möjliggörs.

### Referenser

- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
- Osser DN, Najarian DM, Dufresne RL. Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels. *J Clin Psychiatry* 1999;60:767-70.
- Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000;157:975-81.
- Dickson RA, Dalby JT, Williams R, Edwards AL. Risperidone-induced prolactin elevations in premenopausal women with schizophrenia [letter]. *Am J Psychiatry* 1995;152:1102-3.
- Shiwach RS, Carmody TJ. Prolactogenic effects of risperidone in male patients – a preliminary study. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98:81-93.
- Melkersson K, Hulting AL, Hall K. Hormonal evaluation in schizophrenic patients treated with neuroleptics. *Neuroendocrinology Letters* 1999;20:199-204.
- Melkersson K, Hulting AL, Rane A. Dose requirement and prolactin elevation of antipsychotics in male and female patients with schizophrenia or related psychoses. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:317-24.
- Melkersson K, Hulting AL. Prolactin-secreting pituitary adenoma in neuroleptic treated patients with psychotic disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000;250:6-10.
- Rosen T, Bosaeus I, Tölle J, Lindstedt G, Bengtsson BÅ. Increased body fat mass and decreased extracellular fluid volume in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 1993;38:63-71.
- Rosen T. Effects on cardiovascular risk factors. In: Juul A, Jørgensen JOL, editors. *Growth hormone in adults: Physiological and clinical*

Annons

Annons

ical aspects, 1st ed. New York, NY: Cambridge University Press; 1996. p. 283-94.

45. Nair NP, Lal S, Cervantes P, Yassa R, Guyda H. Effect of clozapine on apomorphine-induced growth hormone secretion and serum prolactin concentrations in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 1979; 5:136-42.
46. Meltzer HY. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology* 1989;99:18-27.
48. 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.
49. Melkersson K. Influence of antipsychotic drugs on hormone levels [dissertation]. Stockholm: Karolinska Institute, Sweden, 2000.
53. Hägg S, Joelsson L, Mjörndal T, Spigset O, Oja G, Dahlqvist R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry* 1998;59: 294-9.
54. 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.
55. Yazici KM, Erbas T, Yazici AH. The effect of clozapine on glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106:475-7.
58. Melkersson K, Hulting AL. Insulin and leptin levels in patients with schizophrenia or related psychoses – a comparison between different antipsychotic agents. *Psychopharmacology* 2001;154:205-12.
63. Brömel T, Blum WF, Ziegler A, Schulz E, Bender M, Fleischhaker C, et al. Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy. *Mol Psychiatry* 1998;3:76-80.
64. Kraus T, Haack M, Schulz A, Hinze-Selch D, Kühn M, Uhr M, et al. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1999;156:312-4.

Fullständig referenslista kan erhållas från författaren.

## SUMMARY

Influence of antipsychotic drugs on hormone levels – important side effects to be noted

**Kristina Melkersson, Anna-Lena Hulting**

*Läkartidningen 2001;98:5462-9*

Hormonally related side effects of antipsychotic drugs, e.g. weight gain, hyperlipidemia and diabetes have come to the forefront in that the use of clozapine and new antipsychotics have increased. Hormones involved are prolactin, growth hormone (GH), insulin-like growth factor I (IGF-I), insulin and leptin. Patients treated with clozapine had lower levels of GH-dependent IGF-I than patients receiving classical antipsychotics. Patients treated with olanzapine had higher serum insulin levels than those receiving classical antipsychotics, indicating a probable influence of olanzapine on insulin secretion. In clozapine-treated patients the insulin levels correlated to the clozapine serum concentration, indicating a likely influence also of clozapine on insulin secretion. The gender difference, i.e. that women normally have higher leptin levels than men, was found in patients receiving classical antipsychotics, but not in patients treated with clozapine or olanzapine.

Correspondence: Kristina Melkersson, Sollentuna Psychiatric Polyclinic, Nytorpsvägen 10, SE-191 35 Sollentuna, Sweden. (Kristina.Melkersson@knv.ki.se)

# Särtryck

Läkartidningen

I samband med 1994 års handikappreform beslutade riksdagen att stimulera utvecklingen av rehabilitering och habilitering med 1,4 miljoner kronor, bidrag som Socialstyrelsen fördelade och följde upp. Ett axplock av de medicinskt fokuserade projekt som bedömts vara av riksintresse har presenterats som separata artiklar i Läkartidningen under 1996 och 1997 och i serieform under 1999–2001.

Denna serie har nu samlats i ett särtryck, som av Socialstyrelsens projektgrupp kompletterats med två rapporter som inte redovisats i tidningen.

Särtrycket täcker ett brett spektrum av rehabilitering och habilitering, t.ex. vid slaganfall, demens och svåra hjärnskador, för barn med särskilda behov och de många små grupperna med ovanliga funktionshinder. Skriften har distribuerats av Socialstyrelsen. En mindre upplaga finns att beställa från Läkartidningen.

Priset är 100 kronor.



## Habilitering och rehabilitering

Beställer härmed.....ex av  
Habilitering och rehabilitering

.....  
namn

.....  
adress

.....  
postnummer

.....  
postadress

Insändes till **LÄKARTIDNINGEN**  
**Box 5603**  
**114 86 Stockholm**

**Faxnummer: 08-20 74 35**

**www.lakartidningen.se**  
under särtryck, böcker