



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Einfluss akuter Gabe von Amisulprid und Olanzapin auf die
Insulinsensitivität und Insulinsekretion bei gesunden Probanden:
eine doppel-blind, Plazebo-kontrollierte Studie**

Autor: Friedrich Medlin
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. M. Deuschle

Zielsetzung/Hypothese: Unter Behandlung mit atypischen Neuroleptika wird ein erhöhtes Risiko für das Auftreten diabetischer Stoffwechsellagen berichtet. Bisherige Studien lassen vermuten, dass die Atypika als heterogene Stoffgruppe nicht gleichmässig betroffen sind. Ein gesteigertes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus, das Auftreten von diabetischen Ketoazidosen und eine ausgeprägte Gewichtszunahme kann für Clozapin und Olanzapin angenommen werden, während für andere Atypika und konventionelle Neuroleptika ein etwas geringer erhöhtes Risiko zu bestehen scheint. Dagegen wurde bei der Behandlung mit dem atypischen Neuroleptikum Amisulpirid, einem selektiven Dopamin-D2,-D3- Antagonisten, über keine neuen Diabetesfälle berichtet. Unsere randomisierte, doppel-blind Studie vergleicht bei 10 gesunden, normalgewichteten, männlichen Probanden die unmittelbaren Auswirkungen von Olanzapin, Amisulprid und Plazebo auf die Insulinsensitivität peripherer Gewebe und die pankreatischer Betazellfunktion.

Methoden: 10 gesunde, normalgewichtete, männliche Probanden durchliefen in einem doppel blinden „cross-over“-Design jeweils dreimal eine kombinierte euglykämische, hyperinsulinämische und hyperglykämische automatisierten Clampuntersuchung, und zwar an getrennten Tagen nach akuter Einmalgabe von entweder Olanzapin (10mg), Amisulprid (200mg) oder Plazebo in randomisierter Reihenfolge. C-Peptid- und Proinsulinspiegel während des hyperinsulinämischen Clamps wurden mittels spezifischer Immunoassays bestimmt (IKFE, Mainz, Germany).

Ergebnisse: Die Insulinsensitivitäten unterschieden sich nicht signifikant zwischen Olanzapin, Amisulprid und Plazebo. Die C-Peptidsekretion während des hyperglykämischen Clamps war signifikant höher nach akuter Verabreichung von Amisulprid als gegenüber Olanzapin oder Plazebo. Dieses entsprach jeweils für die erste frühe und zweite Phase der Insulinsekretion (C-Peptidspiegel nach 0, 30 und 60min: Amisulprid 4.22 ± 1.45 ; 3.19 ± 1.22 ; 5.33 ± 1.85 ; Olanzapin 3.84 ± 1.37 ; 2.72 ± 0.91 ; 4.28 ± 1.96 ; Plazebo 3.59 ± 1.19 ; 2.71 ± 1.02 ; 4.54 ± 1.42 nmol/l, mean \pm SD; $p < 0.05$). Proinsulinspiegel unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Zusammenfassung: Der Dopamin-D2/D3-Rezeptorantagonist Amisulprid scheint nach unmittelbarer Verabreichung die pankreatische Insulinsekretion zu verstärken. Unsere Ergebnisse könnten eine Erklärung dafür geben, weshalb Amisulprid gegenüber Olanzapin mit einem niedrigeren Risiko behaftet ist einen Diabetes mellitus zu entwickeln.