

Atipik Antipsikotik Kullanan Hastalarda Ailede Diyabet Öyküsü Olmasının Glukoz Metabolizması Üzerine Olan Etkisi

Fatma Yurtsever¹, Ayşen Esen-Danacı², Fatma Taneli³, Özlem Günay⁴,
Baybars Veznedaroğlu⁵

ÖZET:

Atipik antipsikotik kullanan hastalarda ailede diyabet öyküsü olmasının glukoz metabolizması üzerine olan etkisi

Amacı: Şizofreni hastalarında diyabet normal popülasyona göre 2-3 kat daha fazla görülür. Son yıllarda atipik antipsikotiklere bağlı ortaya çıkan diyabetten de pek çok yayında söz edilmiştir. Yaş, etnik köken, şişmanlık, şişmanlık süresi, fiziksel aktivite ve ailede diyabet öyküsünün bulunması gibi risk faktörleri diyabete yakalanmayı kolaylaştırır. Bu çalışmanın amacı atipik antipsikotik kullanan hastalarda, diyabet için bir risk faktörü olan, ailede diyabet öyküsü varlığının glukoz metabolizmasını nasıl etkilediğini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya şizofreni veya başka bir psikotik bozukluk tanısı almış ve en az 1 yıldır atipik antipsikotik kullanmakta olan toplam 70 hasta alınmıştır. Hastalar ailesinde diyabet öyküsü olan ve olmayan diye iki gruba ayrılmıştır. Glukoz metabolizmasını değerlendirmek için açlık kan şekeri, oral glukoz tolerans testi, kan insülin, c-peptit, hemoglobin A1c, leptin ve ghrelin düzeylerine bakılmıştır.

Bulgular: Ailesinde diyabet öyküsü olan ve olmayan iki hasta grubunun açlık kan şekeri, oral glukoz tolerans testi, kan insülin, c-peptit, hemoglobin A1c, leptin ve ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması sonucu sadece ghrelin düzeyi ailesinde diyabet olan grupta daha yüksek bulunmuştur; diğer parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç: Atipik antipsikotik kullanan hastalarda ailede diyabet öyküsü bulunması glukoz metabolizmasının bozulma olasılığını artırabilir. Tedaviye başlamadan önce risk faktörlerini gözden geçirmek ve klinik izlemede metabolik yan etkileri değerlendirmek amacıyla gerekli değerlendirmeleri yapmak akılcıca olacaktır.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, atipik antipsikotik, metabolik yan etki, glukoz metabolizması

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:111-118

ABSTRACT:

The effect of the family history of diabetes on glucose metabolism of the patients receiving atypical antipsychotics

Objective: Diabetes is observed 2-3 times more frequently in schizophrenic patients with comparison to the general population. Recently, many publications have reported diabetes related to atypical antipsychotics. Risk factors such as age, ethnicity, overweight, duration of obesity, physical activity, and family history of diabetes seem to help development of diabetes. This study aims to investigate how the glucose metabolism is affected from familial history of diabetes which is a risk factor for the disease.

Method: Seventy patients who have a diagnosis of schizophrenia or other psychotic disorders and are treated with atypical antipsychotics for at least one year were recruited for the study. The patients were divided into two groups defined as those with or without a family history of diabetes. In order to evaluate the glucose metabolism fasting blood glucose, oral glucose tolerance, blood insulin, c-peptide, hemoglobine A1c, leptin and ghrelin levels were measured.

Results: The results of the comparison of fasting blood glucose, oral glucose tolerance, blood insulin, c-peptide, hemoglobine A1c, leptin and ghrelin levels between two patient groups with and without family history of diabetes only ghrelin levels were found to be statistically higher in the group of patients with a history of diabetes in their family; no other parameters have statistically significant differences between two groups.

Conclusion: Having a family history of diabetes may increase the probability of disturbance in glucose metabolism of the patients receiving atypical antipsychotics. It would be reasonable to evaluate the risk factors prior to the treatment and routinely review the parameters required to evaluate the metabolic side effects in clinical follow-ups.

Key words: Atypical antipsychotics, metabolic side effect, glucose metabolism

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:111-118

¹Dr., ²Doç. Dr., ³Psikiyatri AD, ⁴Doç. Dr., ⁵Dr.,
Biyokimya AD, Celal Bayar Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Manisa-Türkiye

³Doç. Dr., ⁴Psikiyatri AD, Ege Üniversitesi Tıp
Fakültesi, İzmir-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Doç. Dr. Ayşen Esen-Danacı, Celal Bayar
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD,
45010 Manisa-Türkiye

Telefon / Phone: +90-236-235-0357

Faks / Fax: +90-236-235-0357

Elektronik posta adresi / E-mail address:
aedanaci@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
1 Ağustos 2007 / August 1, 2007

GİRİŞ

Atipik antipsikotiklerin tipiklere göre daha az ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkisine ve prolaktin artışına neden olduklarının görülmesinden sonra sayıları giderek artmış ve kullanım alanları genişlemiştir. Atipik antipsikotiklerdeki polireseptör afinitesi daha az düzeyde EPS gelişimine yol

açarken, başka bazı yan etkilerin gelişmesine de neden olabilmektedir. Bunlardan birisi de ciddi bir yan etki olan insüline bağımlı olmayan (Tip 2) diyabettir (1).

Toplumun yaklaşık 1/3'ünde genetik olarak periferik insülin direncinin bulunduğu ve Tip 2 diabetes mellitusta (DM) altta yatan temel mekanizmanın bu genetik yatkınlık olduğu bilinmekte-

dir (2). Genetik olarak periferik insülin direnci bulunan grubun hepsinde DM gelişmesi beklenmez. Multifaktöriyel bir hastalık olan DM, genetik olarak yatkınlığı olanlarda, fiziksel ve ruhsal travma, herhangi bir hastalık, aşırı kilo alımı, fiziksel inaktivite, herhangi bir nedenle glikoz metabolizmasını olumsuz yönde etkileyen ilaç alımı gibi başka etkenlerin varlığında tetiklenmekte ve klinik ve/veya laboratuvar olarak belirgin hale gelmektedir (3). Antipsikotiklerin genel kullanıma girdiği günden beri yapılan yayınlar arasında tutarsızlık olsa da antipsikotik kullanımı ile glikoz metabolizmasındaki bozukluk arasında bir ilişki kurulmaktadır (4).

Tip 2 diyabetin ruhsal bozukluğu olanlarda daha yaygın olmasının altında yatan mekanizmanın hastalığın kendisine mi yoksa kısmen ya da tamamen farmakoterapiye mi bağlı olduğu konusu tartışmalıdır (3). Atipik antipsikotik ilaçlarla diyabet riski artmaktadır, bu ilaçların kullanımıyla diyabet riski 40 yaşın altına inmiştir (5). Ancak şizofreni hastalarında diyabet oranının genel popülasyona göre 2-3 kat daha fazla olması, durumu daha karmaşık hale sokmaktadır (6).

Yapılan araştırmalar ve olgu bildirimleri atipik antipsikotik kullanan hastalarda diyabet gelişiminin çok daha fazla olduğunu göstermektedir. Atipik antipsikotik alan hastalarda diyabet gelişimi açısından bir takım risk faktörleri söz konusu olup, antipsikotik tedaviye başlamadan önce hastalarda bunları ayrıntılı olarak değerlendirmek gerekir. Sözü edilen risk faktörleri şunlardır: Şizofreni ve diğer psikiyatrik bozukluklar, obezite $BKI > 30 \text{ kg/m}^2$, uzamış obezite, yaş (45 yaş üzeri), etnik köken, hipertansiyon, lipid anormallikleri (düşük HDL, yüksek serum trigliseriti), aile öyküsü, diyet, inaktivite, atipik antipsikotik ajanlar (özellikle klopazin ve olanzapin) (7).

Daha önce yayınlanmış olan olgu bildirimlerinde bahsedilen hastaların çoğunluğunda hastalık öyküsü, ailede hastalık öyküsü ve/veya obezite gibi diyabet için risk faktörlerine sahip oldukları gözlenmektedir. Bu olgu bildirimleri göstermektedir ki, yeni nesil antipsikotikler daha önce normal olan homeostatik sistemlere zarar vermekten çok var olan hastalığı veya ön hastalığı (örn. bozuk glikoz toleransı veya obezite) artırarak diyabete neden olmaktadır. Bu nedenle hastalarda risk faktörlerini değerlendirmek çok önemlidir (1). Ailede diyabet öyküsü olması kişiyi diyabete yatkın hale getiren etmenlerden birisidir. Eğer atipik antipsikotik-

ler bu yatkınlığa sahip bireylerde diyabetin ortaya çıkışına neden oluyorsa, o zaman ailesinde diyabet öyküsü bulunan hastalarda bulunmayanlara göre, antipsikotik kullanımı sonrası daha yüksek oranda diyabet görülmesi beklenir. Bu çalışmanın amacı, uzun süredir atipik antipsikotik kullanan hastalarda ailede diyabet öyküsü bulunmasının (birinci derece akrabalarında), glikoz metabolizmasında bozukluk oluşması sıklığında bir artışa neden olup olmadığının araştırılmasıdır.

YÖNTEM

Örnekleme

Çalışmaya, Celal Bayar Üniversitesi ve Ege Üniversitesi Psikiyatri Kliniklerine ayaktan başvuran ya da yatarak tedavi gören şizofreni ve diğer psikotik bozukluk tanı grubundan herhangi birine giren hastalar alındı. Çalışmaya katılma koşullarını karşılayan hastalara ait bilgiler poliklinik kartlarından ya da yatan hasta dosyaları incelenerek belirlendi. İlk etapta kriterleri karşılayan hasta grubu bu şekilde oluşturuldu.

Çalışmaya alınma ölçütleri

- En az bir yıldır atipik antipsikotik kullanıyor olmak,
- 18-65 yaş arasında olmak,
- Çalışmaya katılmayı ve çalışmanın koşullarına uymayı kabul ediyor olmak,

Çalışmadan dışlanma ölçütleri

- Atipik antipsikotik ile birlikte klasik antipsikotik kullanıyor olmak,
- Özgeçmiş öyküsünde pankreas hastalığı geçirmiş olması ya da halen mevcut olması,
- Endokrinopatilere sahip olması,
- Diyabet gelişimine neden olabilecek genetik sendromların olması,
- Diyabet gelişimine neden olabilecek ilaç kullanıyor olması,
- Öyküde bir kez dahi olsa glikoz toleransı bozukluğunun saptanmış olması,
- Diyabet (DM Tip 2) tanısının olması,
- Prolaktin düzeyi yüksekliği olması,
- Çocuk doğurmuş ise gestasyonel diyabet öyküsünün olması.

Celal Bayar Üniversitesi ve Ege Üniversitesi psikiyatri polikliniklerinde kayıtlı olan toplam 840 hastanın dosyası tarandı. Çalışmaya katılma koşullarını karşılayan hasta sayısı toplam 276 olarak bulundu. Bu hastalar-

dan 84'ne telefon numaraları değişmiş olduğundan, adres değişikliği olduğundan ya da telefonları cevap veremediğinden ulaşılamadı. Telefonla ulaşılan 50 hasta çalışmaya katılmayı kabul etmedi. Yirmi hasta ise başka şehirlerde ikamet ettiklerinden dolayı katılmayı kabul etmediler. Otuz yedi hasta ilaç değişikliğinden dolayı, 8 hasta ise ilacı kestiğinden, 1 hasta telefonla arandığında başka bir hastanede yatıyor olmasından, 1 hasta da hipotiroidi tedavisi aldığı ifade ettiğinden dolayı çalışmaya alınmadı. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve koşulları karşılayan toplam 75 hastanın kanları alındı. Kanları alınmış olan bu kişilerden 5'i çeşitli nedenlerle çalışmadan çıkarıldı. Hastalardan birisinde kısa süre önce tanı konmuş diyabet varlığı saptandı. Diğer bir hastada diyabet gelişimine neden olabilecek endokrin bir hastalık ve buna yönelik tedavi aldığı saptandı. Diğer 2 hastada karbonhidrat metabolizması üzerinde etkili olduğu bilinen oral kontraseptif ve beta bloker kullanımı saptandı. Son hasta ise daha sonra ifade ettiği üzere klasik antipsikotik kullandığı öğrenildi.

Araçlar

- *Sosyodemografik bilgi formu*: Bu çalışma için araştırmacılar tarafından hazırlanmış 18 maddeden oluşan ve sosyodemografik özellikleri sorgulayan bir bilgi toplama formudur.
- *Olası risk etkenlerini değerlendiren veri formu*: Bu çalışma için araştırmacılar tarafından hazırlanmış 17 maddeden oluşan diyabet açısından risk oluşturan aile öyküsü, bedensel hastalık, kullanılan ilaçlar, yaşam tarzı gibi değişkenleri sorgulayan bir bilgi toplama formudur.
- *Açlık kan şekeri (AKŞ)*
- *Glikolize hemoglobin (Hb A1c)*
- *Oral glikoz tolerans testi (OGTT)*
- *C peptid düzeyleri*
- *Kan insülin düzeyi*
- *Leptin düzeyi*
- *Ghrelin düzeyi*

Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Diabet Cemiyeti'nin önerileriyle açlık kan şekeri ve oral glikoz tolerans testleri karbonhidrat metabolizmasının bozulduğu DM tanısında altın standart testlerdir. Hb A1c testi ise DM için en temel takip testidir ve ayrıca bilinçsiz acil olgularda ise ayırıcı tanıda kullanılmaktadır. Bilindiği üzere insülin, kan glikozunu düşüren tek hormon olarak kar-

bonhidrat metabolizmasında önemli bir yere sahiptir. Kan insülin düzeyi analizi, karbonhidrat metabolizmasının değerlendirilmesinde ve salgılandığı pankreasın fonksiyonu, patolojileri ve insülin rezervlerinin saptanmasında önem taşır. Benzer şekilde C peptid düzeyi ise endojen ve ekzojen insülinin ayırımında insülin rezervinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Leptin 167 amino asitli bir proteindir ve esas olarak adipoz dokuda sentezlenip kana salınır. Leptin beyne, besin depoları hakkındaki bilgiyi ileten en önemli hormondur. Plazmadaki leptin hipotalamusta kendi reseptörlerini etkileyerek besin alımını azaltır. Leptin geninin mutasyonları ve leptinin komple yetmezliği şiddetli obezite ile sonuçlanır. Leptin insülin sekresyonuna ve aktivasyonuna direk olarak etkilemesi nedeniyle sadece obezite değil tip 2 DM gibi diğer metabolik hastalıklar ile de ilişkilidir (8-10). Ghrelin enerji dengesinin sağlanmasına katıldığı belirlenen en son hormondur. Uyku-uyanıklık döngüsünde, gastrik sekresyon ve motilite üzerinde, kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde, pankreasın endokrin fonksiyonlarının düzenlenmesinde, glikoz metabolizması üzerinde etkisi vardır ve ayrıca antiproliferatif etkinlik gösterir. Plazma ghrelin düzeyi BKL, vücut yağ miktarı, adipositlerin boyutu, plazma insülin, leptin ve glikoz düzeyi ile negatif korelasyon gösterir (11,12).

Uygulama

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve veri formu doldurulan hastalardan belirlenmiş olan parametrelerin bakılması için iki gün üst üste kan örnekleri alındı. Ege Üniversitesi Psikiyatri Kliniği'nde çalışmaya alınmış olan hastaların kanları yerinde alınarak, santrifüj edilip serumları ayrıldı. Soğuk zincire uyularak, alınmış olan kanlar, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'na getirildi. Celal Bayar Üniversitesi Psikiyatri Kliniği'nde çalışmaya alınmış olan hastalar laboratuvarında kanları alınarak değerlendirildi. Bazal plazma glikoz değerleri yüksek saptanan olgulara OGTT yapılmadı, bazal plazma glikoz değerleri normal olanlara ise 75 gr glikozla yükleme yapılarak 2. saatte plazma glikoz değerlerine bakıldı. Glikoz analizleri enzimatik yöntemle; insülin ve C peptid analizleri kemilüminesans yöntemiyle ilgili kitler kullanılarak E 170 (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA) analizöründe çalışılmıştır. Ghrelin (202-531 pg/ml civarında) (Peninsula laborator-

es, Inc., San Carlos, CA, USA) marka kitlerle, leptin analizleri BioSource (Europe S.A., Nivelles, Belgium) marka kitler ile enzim-immunoassay yöntemiyle çalışılmıştır.

İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmanın istatistiksel değerlendirmesinde veriler, "SPSS 10.0 for Windows" programı kullanılarak analiz edilmiştir. Elde edilen verilerden oransal olanlara ki-kare, sayısal olanlara t-testi uygulanmıştır.

BULGULAR

Ailede diyabet öyküsü

Hastaların %52,9'unda (n=37) ailerinde tanı konmuş ve tedavisi sürmekte olan diyabet öyküsü mevcuttu.

Sosyodemografik özellikler

Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik özelliklerine bakıldığında, hastaların yaş ortalaması $35,07 \pm 12,21$ idi. Ailesinde diyabet olan grupta yaş ortalaması $35,65 \pm 12,21$ iken; olmayan grupta ortalama $34,42 \pm 12,37$ idi ve aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,7$). Ailesinde diyabet olan grubun %54,1'i (n=20), olmayan grubun %63,6'sı (n=21) erkek hasta olup; gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p: 0,4$). Beden kitle indekslerine (BKİ) bakıldığında tüm hastaların %4,3'ünün (n=3) zayıf, %30'nun (n=21) normal kilolu, %40'nın (n=28) aşırı kilolu ve %25,7'sinin (n=18) obez olduğu saptandı. Ailesinde diyabetes mellitus olan ve olmayan iki grup karşılaştırıldığında sosyodemografik özellikler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılık saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1: Beden kitle indeksine göre grupların karşılaştırılması

	Toplam (n=70)		Ailesinde diyabet öyküsü olan (n=37)		Ailesinde diyabet öyküsü olmayan (n=33)		p
	%	n	%	n	%	n	
BKİ*							
Zayıf	4,3	3	5,4	2	3,0	1	0,07
Normal kilolu	30,0	21	16,2	6	45,5	15	
Aşırı kilolu	40,0	28	48,6	18	30,3	10	
Obez	25,7	18	29,7	11	21,2	7	

BKİ: Beden kitle indeksi

Kullanılan antipsikotikler

Hastaların kullandığı ilaçların dağılımına bakıldığında, %30'u olanzapin (n=21), %24,3'ü risperidon (n=17), %17,1'i klozapin (n=12), %12,9'u amisülpirid

(n=9), %11,4'ü ketiapin (n=8), %2,9'u klozapin+risperidon (n=2) ve %1,4'ü amisülpirid+klozapin (n=1) kullanılmaktaydı (Tablo 2).

Tablo 2: Kullanılan atipik antipsikotik ilaçlar

Kullanılan ilaç	n	%
Olanzapin	21	30,0
Risperidon	17	24,3
Klozapin	12	17,1
Amisülpirid	9	12,9
Ketiapin	8	11,4
Klozapin+Risperidon	2	2,9
Klozapin+Amisülpirid	1	1,4

Ailesinde diyabet öyküsü olan ve olmayan grupların, glikoz metabolizması parametreleri açısından karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmiştir.

AKŞ değerleri diyabet öyküsü olmayan grupta $95,83 \pm 33,04$, diyabet öyküsü olan grupta $104,78 \pm 50,95$ idi. Her iki grup arasında AKŞ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P=0,4$).

Diyabet öyküsü olmayan grupta OGGT değerleri $92,56 \pm 38,88$, diyabet öyküsü olan grupta ise $94,58 \pm 43,83$ idi. Her iki grup arasında OGTT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,8$).

Diyabet öyküsü olmayan gruptaki kan insülin değeri $11,64 \pm 11,96$, diyabet öyküsü olan grupta ise $10,67 \pm 6,02$ idi. Her iki grup arasında kan insülin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,7$).

C-peptid değerleri diyabet öyküsü olmayan grupta $1,75 \pm 1,08$, diyabet öyküsü olan grupta ise $1,77 \pm 0,65$ idi. Her iki grup arasında C-peptid değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,9$).

HbA1c değerleri diyabet öyküsü olmayan grupta $5,82 \pm 1,35$, diyabet öyküsü olan grupta ise $5,88 \pm 1,14$ idi. Her iki grup arasında HbA1c değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,8$).

Leptin değerleri diyabet öyküsü olmayan grupta $3,50 \pm 2,93$, diyabet öyküsü olan grupta ise $5,21 \pm 5,00$ idi. Her iki grup arasında leptin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,08$).

Ghrelin değerleri diyabet öyküsü olmayan grupta $591,44 \pm 160,81$, diyabet öyküsü olan grupta ise $681,50 \pm 93,06$ idi. Her iki grup arasında ghrelin değerleri açısından karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p=0,005$). Ghrelin ailesinde diyabet öyküsü olmayan grupta daha düşük, ailesinde diyabet öyküsü olan grupta daha yüksek düzeydeydi (Tablo 3).

Tablo 3: Ailesinde diyabet öyküsü olan ve olmayan hastaların glikoz metabolizması parametreleri açısından karşılaştırılması

	Ailesinde diyabet öyküsü bulunan (n=37)	Ailesinde diyabet öyküsü bulunmayan (n=33)	p
AKŞ (mg/dl)	104,78±51,0	95,93±33,0	0,387
OGTT (mg/dl)	94,58±43,8	92,56±38,9	0,843
İnsülin (mu/ml)	10,67±6,0	11,64±12,0	0,668
C-peptid (ng/ml)	1,77±0,7	1,75±1,1	0,940
HbA1c (%)	5,88±1,1	5,82±1,4	0,833
Leptin (ng/dl)	5,21±5,0	3,50±2,9	0,081
Ghrelin (pg/dl)	681,50±93,1	591,44±160,8	0,005*

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

* İstatistiksel olarak anlamlı

TARTIŞMA

Atipik antipsikotiklerin, farklı reseptör profilleri nedeniyle, tip 2 diyabet, hiperinsülinemi, hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperlipidemi, insülin rezistansı, BKİ'de artış, kilo alımı, hiperleptinemi, ghrelin ve prolaktin düzeyinde artış yaptığı bilinmektedir (13-17). Ailede diyabet öyküsü varlığı, kişinin gelecekte diyabet açısından risk altında olduğunu göstermektedir. Aile öyküsünde diyabet varlığının, bu ilaçları kullanan hastalarda diyabet gelişimine daha fazla yol açması beklenbilir. Atipik antipsikotik kullanan hastalarda, ailelerinde diyabet öyküsünün olup olmamasına bakılarak glikoz metabolizması verilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Atipik antipsikotiklerin hiperglisemi, insülin direnci, DKA, tip 2 diyabet yaptığı pek çok olgu bildiriminde görülmüştür. Olgu bildirimleri sunulurken bunlarda ailelerinde diyabet öyküsü olup olmadığı çoğu kez ifade edilmesine (18-20) ve bir risk etkeni olarak bildirilmesine rağmen, yalnız

başına bu risk etkeninin varlığının ilaçların bu yan etkilerini ne yönde etkilediği konusunda bir çalışma yapılmamıştır. Karbonhidrat metabolizması pek çok etmenin varlığında etkilenmektedir. Diyabetin de multifaktöriyel olduğu bilinmektedir. Bir kişinin ailesinde diyabet öyküsü varsa, bu kişide daha sonraki yıllarda özellikle risk etkenlerinin oranı fazlaştıkça diyabet gelişme riski o ölçüde artmaktadır. Bu çalışmada atipik antipsikotik kullanan hastalarda, ailede diyabet öyküsü varlığının glikoz metabolizmasını ne şekilde etkilediği kesitsel olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada AKŞ ve OGTT testi açısından ailesinde diyabet öyküsü olan grupta değerler daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. İnsülin ve C-peptid değerleri her iki grupta da bir birlerine yakın oranda saptanmıştır. HbA1c değerleri diyabet öyküsü olan grupta bir miktar daha yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu bulgu, kullanılan atipik antipsikotiklerin yarattığı riskin ailede diyabet öyküsü gibi başka bir risk faktörüne göre daha güçlü olduğunu ve diğerini gölgede bıraktığını akla getirmektedir.

Leptinin diyabet öyküsü olan gruptaki düzeyi, diyabet öyküsü olmayan gruptakinden istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar ve olgu bildirimleri ile tipik ve atipik antipsikotikler kilo alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde etkili oldukları, insülin ve leptin gibi hormonların her ikisinin de bu düzenlemeyle ilgili olduğu bilinmektedir (21). Andres Herran ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada özellikle atipik antipsikotiklerden olan zafinon tedavisi alanlarda serum leptin düzeyleri kilo alımından bağımsız olarak yüksek bulunmuştur (22). Murashita ve arkadaşlarının olan zafinon alan 7 hasta üzerinde ghrelin, leptin, glikoz ve diğer metabolik parametreleri değerlendirdikleri bir çalışmada leptin ve vücut yağında artış saptanmıştır (23). Atmaca ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise atipik antipsikotik alan hastalarda serum leptin düzeyleri olan zafinon ve klozapin alan grupta daha yüksek, ketiapin alan grupta orta düzeyde ve risperidon alan grupta çok daha düşük olarak saptanmıştır (24). Melkerson ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da olan zafinon alan hasta grubunda leptin düzeyleri yüksek bulunmuştur (25). Hagg ve arkadaşlarının çalışmasında ise klozapin ve klasik antipsikotik alan grupta serum leptin düzeyleri

yüksek bulunmuş ve bu araştırmacılar antipsikotik ilaç alan ve özellikle de klozapin benzeri atipik ajanları alan hastalarda hiperleptineminin aşırı kilo ve insülin rezistansı sendromundan sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir (26).

Leptin insülin sekresyonu ve aktivasyonunu doğrudan etkilemesi nedeniyle sadece obezite değil, tip 2 DM gibi diğer metabolik hastalıklar ile de ilişkilidir. Obezlerde leptin düzeyinde artış gözlenirken diyabetiklerde leptin düzeyinin düştüğü bildirilmiştir (8,9,10,27). Bu çalışmada ise ailesinde diyabet olan grupta leptin düzeyleri beklenenin aksine diğer gruba göre yüksek çıkmıştır. Burada akla gelen iki şey vardır: birincisi kullanılan ilaçların ve hastaların sahip olduğu fazla kilonun leptin düzeyi üzerindeki etkisinin ailede diyabet öyküsü olmasından daha güçlü olabileceğidir; ikincisi ise, bu durumun, ailesinde diyabet öyküsü olan grupta oluşmakta olan bir leptin direncinin göstergesi olabileceğidir.

Ghrelinin ailede diyabet öyküsü olan grupta diyabet öyküsü olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,005$). Ghrelinin glikoz metabolizması üzerinde etkileri vardır (11). Murashita ve arkadaşları olanzapin alan 7 hastada ghrelinin düzeylerini yüksek bulmuşlardır (23). Şişman kişilerde aşırı beslenmeye cevaben ghrelinin seviyesinin azaldığı (28) gastrektomi yapılmasının plazma ghrelinin düzeyini %65-80 oranında azalttığı bilinmektedir. Masaoka ve arkadaşlarının diyabette ghrelinin patofizyolojik önemini gösterdikleri ilk çalışmalardan birinde tedavisiz diyabetik sıçanlarda plazma ghrelinin konsantrasyonları kontrollere göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Plazma ghrelinin düzeyi insülin tedavisi ile normale dönmüştür (29). Ghrelinin düzeyi anoreksiya, kalori kısıtlaması, kanser kaşeksisi gibi besin alımının azaldığı bazı durumlarda yükselmektedir. Anoreksiya nervozada artan ghrelinin seviyelerinin, şişmanlıkta görülen leptin direnci gibi patofizyolojik bir durumu yansıtmadığı veya bu artışın bir kompensatuar mekanizma olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir (12,30). Ghrelinin düzeyi BKL ile negatif korelasyon gösterir; anoreksiya ve kaşeksise artmakta, tip 2 diyabet olsun ya da olmasın obezitede azalmaktadır. Ghrelinin ve insülin sekresyonu arasında da negatif korelasyon vardır. Şişman kişilerde ghrelinin aşırı beslenmeye bağlı olarak azalır (31). Obez hastalarda ghrelinin düzeyi düşerek

yiyecek alımı azalmaktadır. İnsanda preproghrelinin/ghrelinin genindeki mutasyon obezite ile ilişkili olabilir (3).

Sonuçta ghrelinin yiyecek alımı ve vücut ağırlığı artışında önemli bir rolü olup, diyabetik hastalarda da yüksek düzeyde saptanması glikoz metabolizması ile ilişkisi olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada atipik antipsikotik kullanımına bağlı beklediğimiz yüksekliğin dışında, ailesinde diyabet öyküsü olan grupta ghrelinin düzeyinin diğer gruptan anlamlı düzeyde daha yüksek olması; bu grubun diyabet gelişimi açısından daha fazla risk altında olduğunu göstermektedir.

Tip 2 diyabet kronik bir hastalık olup, hiperglisemi kontrol altında tutulmazsa zaman içinde pek çok organ yetmezliği ve işlev bozukluğuna yol açar. Bu açıdan önemli bir hastalıktır. Psikiyatrik hasta popülasyonunda ilaç tedavisi genellikle uzun sürelidir. Bu yüzden de tedaviye uyumda yan etkilerin önemi büyüktür. Tedaviye başlarken hastayı bireysel olarak ele almak, yan etkilerin gelişimi açısından risk etkenlerini taşıyıp taşımadığını göz önünde tutmak gerekir.

Bu çalışmada glikoz metabolizmasına yönelik pek çok parametrede gruplar arasında istatistiksel farklılık olmasa da aile öyküsünde diyabet olan grupta genellikle bir artış saptanmıştır. Bakılan tüm parametreler içinde rutin izlemde pek çalışılmayan, fakat son yıllarda karbonhidrat metabolizmasında ve yeme davranışında önemli bir rolü olduğu bilinen, ghrelinin diyabet öyküsü olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Karbonhidrat metabolizmasındaki bozulma kronik bir süreçtir ve neredeyse en son aşama olan klinik diyabet aşamasında hiperglisemi oluşmakta, açlık plazma glikozundaki yükselme insülin kompensasyonunun yetmediği, postprandiyal hiperglisemi ve oral glikoz toleransında bozulmanın ardından açığa çıkmaktadır. Diyabet açığa çıkmadan yıllar önce özellikle mikrovasküler komplikasyonlar gelişmiş olmaktadır. Bu çalışma atipik antipsikotik alan hastaların, klinik izleminde, özellikle ailesinde diyabet öyküsü olanlarda, bir takım rutin tetkiklerin yanında ghrelinin de bakılmasının önemli olduğuna işaret etmektedir.

Sonuç olarak ailede diyabet olması bir risk faktörüdür. Bu ve buna benzer risk faktörlerinin olup olmadığı tedaviye başlamadan önce araştırılmalıdır. Bu ilaçların glikoz, lipid, prolaktin düzeyleri üzerine etkilerinin olduğu göz önünde bulundurularak, tedaviye başlan-

madan önce hastanın ne kadar risk altında olduğu mutlaka araştırılmalı, ilaç seçimi buna göre yapılmalı, izlemde de hastalar belirli aralıklarla metabolik açıdan değerlendirilmelidir. Rutin olarak baktığımız tetkikler (AKŞ, OGTT vs.) ancak son döneme ulaşmış bir glikoz metabolizması bozukluğunun kan tablosuna yansımaları olduğundan, glikoz metabolizmasını değerlendirmede kullanılan leptin, ghrelin gibi rutinde kullanılmayan parametreler aslında glikoz metabolizmasının erken dönem habercileri olduğundan özellikle riskli grupta

yer alan hastalarda bakılmalıdır. Bu çalışma bu alanda yapılan literatürdeki ilk çalışma olması açısından önemli bir yere sahiptir; bir diğer üstünlüğü ise hastalarda diyabete neden olabileceği bilinen neredeyse tüm risk faktörlerinin dışlanmış olmasıdır. Ancak çalışmanın bir izlem çalışması olmaması ve hastaların ilaç tedavisine başlamadan önceki kan değerlerinin bilinmemesi çalışmanın önemli bir kısıtlılığıdır. Antipsikotik kullanan hastalarda değişik risk faktörlerini değerlendiren izlem çalışmalarına ihtiyaç olduğu açıktır.

Kaynaklar:

- Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, Marder SR, Wirshing WC. Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 778-783
- Bennet PH. Epidemiology type 2 diabetes mellitus. In: LeRoith D, Taylor SI, Olsefsky JM, editors. *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000.p.544-548
- Kurt E, Oral ET, Verimli A. Şizofren ve diğer psikotik hastalarda klasik ve yeni antipsikotik ilaçların insülin ve glukoz metabolizması üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002; 12: 57-63
- Liebzeit KA, Markowitz JS, Caley CF. New onset diabetes and atypical antipsychotics. *European Neuropsychopharmacology* 2001; 11: 25-32
- Micheal E, Lean J, Pajon FG. Patients on atypical antipsychotic drugs; another high-risk group for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26: 1597-1605
- Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio PL. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996; 37: 68-73
- Henderson DC. Diabetes mellitus and other metabolic disturbances induced by atypical antipsychotic agents. *Curr Diab Rep* 2002; 2: 135-140
- Imagawa K, Numata Y, Katsuura G, Sakaguchi I, Morita A, Kikuoka S, Matumoto Y, Tsuji T, Tamaki M, Sasakura K, Teraoka H, Hosoda K, Ogawa Y, Nakao K. Structure-function studies of human leptin. *J Biol Chem* 1998;273:35245-35249
- Fox C, Esparza J, Nicolson M, Bennett PH, Schulz LO, Valencia ME, Ravussin E. Plasma leptin concentrations in Pima Indians living in drastically different environments. *Diabetes Care* 1999;22: 413-417
- Moriya M, Okumura T, Takahashi N, Yamagata K, Motomura W, Kohgo Y. An inverse correlation between serum leptin levels and hemoglobin A1c in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43: 187-191
- Bronsky J, Kotaska K, Prusa R. Ghrelin-structure, function and clinical applications. *Cesk Fysiol* 2004;53: 80-85
- Stephen R. Daniels. What is ghrelin? *J Pediatrics* 2004;144: 30
- Esen-Danaci A, Mızrak S, Hekimsoy Z, İçelli İ. Olanzapine bağlı diabetes mellitus: bir olgu sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003;13: 94-96
- Koller E, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G. Clozapine-associated diabetes. *Am J Med*. 2001; 111: 716-723
- Liberty IF, Todder D, Umansky R, Harman-Boehm I. Atypical antipsychotics and diabetes mellitus: an association. *Isr Med Assoc J*. 2004;6: 276-279
- Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Borba CP, Evins E, Hayden D, Weber MT, Anderson EJ, Allison DB, Daley TB, Schoenfeld D, Goff DC. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents. A frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch Gen psychiatry* 2005; 62: 19-28
- Ananth J, Venkatesh R, Burgoyne K, Gunatilake S. Atypical antipsychotic drug use and diabetes. *Psychother Psychosom* 2002;71:244-254
- 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: 438-443
- Wilson DR, D'Souza L, Sarkar N, Newton M, Hammond C. New-onset diabetes and ketoacidosis with atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 2002; 59: 1-6
- Seaburg HL, McLendon BM, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated severe hyperglycemia, ketonuria, and acidosis: Case report and review of literature. *Pharmacotherapy* 2001;21: 1448-1454
- Melkerson KI, Hulting A-L. Insulin and leptin levels in patients with schizophrenia or related psychoses-a comparison between different antipsychotic agents. *Psychopharmacology* 2001;154: 205-212
- Herran A, Garcia-Unzueta MT, Amado JA, de La Maza MT, Alvarez C, Vazquez-Barquero JL. Effects of long-term treatment with antipsychotics on serum leptin levels. *Br J Psychiatry* 2001;179: 59-62
- Murashita M, Kusumi I, Inoue T, Takahashi Y, Hosoda H, Kangawa K, Koyama T. Olanzapine increases plasma ghrelin level in patient with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30: 106-110

24. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:598-604
25. Melkersen 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: 742-749
26. Hagg S, Soderberg S, Ahren B, Olsson T, Mjorndal T. Leptin concentrations are increased in subjects treated with clozapine or conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry* . 2001; 62: 843-848
27. Abdelgadir M Elbagir M, Eltom M, Berne C, Ahren B. Reduced leptin concentrations in subjects with type 2 diabetes mellitus in Sudan. *Metabolism* 2002; 51: 304-306
28. Gültekin H, Şahin S, Budak N. Beslenme davranışı: farmakolojik hedef moleküller. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2004; 13: 77-87
29. Masaoka T, Suzuki H, Hosoda H, Ota T, Minegishi Y, Nagata H, Kangawa K, Ishii H. Enhanced plasma ghrelin levels in rats with streptozotocin-induced diabetes. *FEBS Lett* 2003; 541:64-68
30. Broglio F, Gottero C, Benso A, Prodam F, Destefanis S, Gauna C, Maccario M, Deghenghi R, van der Lely AJ, Ghigo E. Effects of ghrelin on insulin and glycemic responses to glucose, arginine, or free fatty acids load in humans. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; 88: 4268-4272
31. Tassone F, Broglio F, Destefanis S, Rovere S, Benso A, Gottero C, Prodam F, Rossetto R, Gauna C, van der Lely AJ, Ghigo E, Maccario M. Neuroendocrine and metabolic effects of acute ghrelin administration in human obesity. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2003; 88: 5478-5483
32. Schaller G, Schmidt A, Pleiner J, Woloszczuk W, Wolzt M, Luger A. Plasma ghrelin concentrations are not regulated by glucose or insulin. A double-blind, placebo-controlled crossover clamp study. *Diabetes* 2003; 52: 16-20