

Şizofreni ve Diyabet: Yeni Kuşak Antipsikotiklerin Yol Açtığı Diyabet veya Metabolik Sendrom

Evrin Usta¹, Özmen Metin², Sunar Birsöz³

ÖZET:

Şizofreni ve diyabet: Yeni kuşak antipsikotiklerin yol açtığı diyabet veya metabolik sendrom

Diyabet, insülin aktivitesinde ve/veya insülin üretiminde bozukluk olması nedeniyle kan glikoz seviyelerinin yüksek seyrettiği kronik bir hastalıktır. Bu metabolik bozukluk, çeşitli komplikasyonların sonucu olarak birçok organ sistemini hasara uğratar, yaşam kalitesini kötüleştirir ve yaşam süresini kısaltır. Şizofreni hastalarında diyabet yaygınlığının genel nüfusa göre 2-4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Şizofrenide olduğu gibi şizoafektif bozukluk, bipolar bozukluk ve majör depresyon gibi diğer bazı psikiyatrik bozukluklarda da artmış diyabet yaygınlığından bahsedilmiştir. Bununla beraber son yıllarda özellikle şizofreni hastalarında yeni kuşak antipsikotik ilaçların yaygın olarak kullanılmasıyla, araştırmacılar, şizofreni hastalarında diyabet yaygınlığının arttığını veya hastaların glikoz ve/veya lipid metabolizmalarının kötüleştiğini bildirmişlerdir. Bu bildirimler araştırmacıları, şizofreni ile diyabet birlikteliğinin nedenlerini açıklamaya yöneltmiştir. Klinisyenler, şizofreni hastalarında diyabet gelişimi yanında metabolik sendrom gelişimi konusunda da dikkatli olmalıdırlar. Metabolik sendrom ölçütlerini karşılayan diyabetik olmayan hastalar, kardiyovasküler hastalık ve diyabet gelişimi için yüksek risk grubundadırlar.

Yeni kuşak antipsikotik ilaç alan hastalarda metabolik yönden izlem yapılması, metabolik sendromun veya diyabetin tanısını kolaylaştıracaktır ve erken tedavi, hastaların yaşam kalitesini arttıracak ve yaşam süresini uzatacaktır. Bu yazıda, şizofreni ile diyabet birlikteliğinin olası nedenleri ile beraber yeni kuşak antipsikotiklerin yol açtığı diyabet veya metabolik sendrom konuları gözden geçirilecektir.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, diyabet, antipsikotikler, metabolik sendrom

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:207-216

ABSTRACT:

Schizophrenia and diabetes mellitus: Diabetes mellitus or metabolic syndrome caused by new generation antipsychotics

Diabetes mellitus is a chronic disease in which blood glucose levels are continuously high because of the defects in insulin activity and/or insulin production. This metabolic disorder harms many organ systems, worsens quality of life and shortens lifetime as a result of various complications. The prevalence of type II diabetes mellitus in patients with schizophrenia has been reported to be two or four times greater than in general population. Besides schizophrenia an elevated prevalence of diabetes mellitus has been reported in several other psychiatric disorders such as schizoaffective disorder, bipolar disorder and major depression. However, with wide spread use of new generation antipsychotics in recent years particularly in the treatment of patients with schizophrenia researchers reported that prevalence of type II diabetes mellitus in these patients has been increased or patients' glucose and/or lipid profiles have been worsened. These reports have led researchers to explain the reasons of association between schizophrenia and diabetes mellitus. Clinicians should be aware of the development of metabolic syndrome as well as of diabetes mellitus in patients with schizophrenia. Nondiabetic patients who meet criteria for the metabolic syndrome represent a high risk group for cardiovascular disease and development of type II diabetes mellitus. Metabolic monitoring of patients that receiving new generation antipsychotic medication will facilitate to diagnose metabolic syndrome or diabetes mellitus and an early treatment will increase the quality of life and the lifetime of the patients. In this paper, the probable reasons of the association between schizophrenia and diabetes mellitus will be reviewed together with the diabetes mellitus or metabolic syndrome caused by the new generation antipsychotics.

Key words: Schizophrenia, diabetes mellitus, antipsychotics, metabolic syndrome

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2007;17:207-216

GİRİŞ

Diyabet, mutlak veya göreceli insülin eksikliği ve hiperglisemi ile karakterize heterojen bir grup bozukluğu içeren bir sendromdur (1). Diyabet hastalarının sayısı dünyada hızlı bir şekilde artmaktadır ve 2010 yılında 220,7 milyon insanın diyabet hastası olacağı düşünülmektedir. Diyabetin

sağlık üzerine olumsuz etkileri mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları sonucudur. Diyabetik retinopati nedeniyle çalışma yaşında birçok insan görmeduyusunu kaybetmektedir. Amerika'da ve Avrupa'da son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedeni diyabetik nefropatidir. Diyabetik ayak tüm travmatik olmayan ayak amputasyonlarının yarısından sorumludur. Diya-

¹Araş. Gör.,²Yrd. Doç. Dr., ³Prof. Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Antalya-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Evrim Usta, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Kampüs Antalya-Türkiye

Telefon / Phone: +90-535-692-7167

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

Kabul tarihi / Date of acceptance: 1 Mart 2007 / March 1, 2007

bet aynı zamanda serebrovasküler hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar için büyük bir risk etkenidir ve koroner kalp hastalığı riskini 2-4 kat arasında artırmaktadır. 40 yaşında diyabet tanısı almış bir erkeğin yaşamı 12 yıl ve bir kadının yaşamı 14 yıl kısalmaktadır (2). Şizofreni hastalarında diyabet yaygınlığının genel nüfusa göre 2-4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (3).

Bu yazıda, şizofreni ile diyabet birlikteliğinin olası nedenleri ile beraber yeni kuşak antipsikotiklerin yol açtığı diyabet veya metabolik sendrom konuları gözden geçirilecektir.

Şizofrenide Diyabet Sıklığı ve Yaygınlığı

Mukherjee ve arkadaşları 1996 yılında İtalya'da yaptıkları bir çalışmada, 45-74 yaşları arasındaki 95 şizofreni hastasında diyabet yaygınlığını %15.8 bulmuştur. Bu oran, İtalya genel nüfusundaki diyabet yaygınlığından (%2-3) beş kat daha fazladır. Bu çalışmada, antipsikotik kullanan ve kullanmayan hastalar arasında, diyabet yaygınlığı açısından belirgin bir fark bulunmamıştır (4).

1990 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde şizofreni hastaları üzerine çalışan bir gruptan edinilen verilere göre, diyabetin %10.8 nokta yaygınlığı gösterdiği bulunmuştur. Yaş artışı, kadın cinsiyet ve Afrikalı-Amerikan etnik gruptan olmak, artmış diyabet riskiyle ilişkilendirilmiştir. Yeni kuşak antipsikotikler yaygın olarak kullanılmaya başlanmadan önce, şizofreni hastalarında artmış diyabet riski ile ilgili birçok bilgi toplanmıştır (5).

Casadebaig ve arkadaşları tarafından Fransa'da yürütülen ve 3474 şizofreni hastasının dahil edildiği geniş çalışma sonucu olarak diyabet sıklığının hem erkekler hem de kadınlar için genel nüfusa göre 2-4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (6).

Subramaniam ve arkadaşları hiç antipsikotik kullanmayan 607 şizofreni hastasında diyabet yaygınlığını %21 olarak bulmuşlardır. Singapur genel nüfusuyla karşılaştırıldığında, 60 yaş altındaki şizofreni hastalarında diyabet yaygınlığının 2 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (7).

Ryan ve arkadaşları tarafından yapılan ve şizofreninin ilk atağını geçiren ve hiçbir antipsikotik ilaç kullanmayan genç insanları içeren önemli bir çalışmada; 'Tip II diyabet gelişiminde rol oynadığı bilinen şizofreni, tek

başına bozuk glikoz toleransından sorumlu bağımsız risk etkenidir' sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada genç hasta nüfusunun yaş ortalaması 33.6 idi ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında şizofreni hastalarının %15'inde glikoz toleransının bozulduğu tespit edilmiştir (8).

Bu çalışmalardan hareketle şizofreni; kalıtım, kilo alımı, yaş artışı, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, etnik özellik, fiziksel aktivite yokluğu, kötü beslenme ve diyabete neden olan iyatrojenik etkenler ile birlikte, tip II diyabet gelişimi için bir risk etkeni olarak kabul edilmektedir (9).

Şizofreni ve diyabet birlikteliğinin olası nedenleri

Şizofreni ve diyabet birlikteliğinin ardındaki mekanizmaların çok etkenli olduğu görülüyor. Bu etkenler temel olarak genetik, nörogelişimsel, nöroendokrin, çevresel ve iyatrojenik modelleri içerir (10).

1-Genetik modeller

Şizofreni ve tip II diyabet arasındaki yüksek birliktelik oranı, bu iki hastalık arasında biyolojik bir yakınlık olabileceğini düşündürmektedir (11).

Bozuk glikoz toleransı ve insülin direncine dair deliller, 20. yüzyılın ilk yarısında henüz antipsikotik ilaçların kullanılmaya başlanmadığı yıllarda bulunmuştur. Sir Henry Maudsley 1879 yılında '*Aklın Patolojisi*' adlı kitabında '*Diyabet, deliliğin hüküm sürdüğü ailelerde sıklıkla kendini gösteren bir hastalıktır*' diye yazmıştır. 1950' li yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, ilaç kullanmamış şizofreninin ilk atağını geçiren hastalarda ve antipsikotik ilaçların kullanılmasından önce, şizofreni hastalarında artmış tip II diyabet yaygınlığından ve tip I diyabet ile olası negatif ilişkisinden bahsedilmiştir (10).

Birçok çalışma, şizofreni hastalarının sağlıklı yetişkin kontrol gruplarıyla (%4.6) karşılaştırıldığında, %50'den fazlasında tip II diyabet aile öyküsü olduğunu göstermektedir (12).

Psikiyatrik hastalıklarda diyabet gelişiminin göreceki riskinin kontrol edildiği yaş ve cinsiyeti karşılaştıran sadece bir çalışma vardır. Regenold, 1993-1999 yılları arasında hastanede yatan 50-74 yaşları arasındaki 243 psikiyatri hastasını beş farklı tanısal grupta sınıflandırmıştır. Gruplar arasında cinsiyet, ırk veya VKİ (vücut

kütle indeksi) bakımından belirgin bir fark bulunmaktaydı. Oranlar beş tanısıl grupta da farklı bulunmuştur. Diyabet yaygınlığı, %50 gibi bir oranla şizoa-fektif bozuklukta belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu oran, bipolar tip I bozuklukta %26, demansta %18, major depresyonda %18 ve şizofrenide %13 olarak tespit edilmiştir (13). Genel nüfus ile karşılaştırıldığında tüm tanı gruplarında diyabet yaygınlığının yüksek olduğu dikkati çekmektedir.

Birbiri ile ilişkili çalışmalar hem şizofreni hem de bipolar bozuklukta ortak olası gen lokuslarının bulunduğu kromozomal bölgeler tarif etmişlerdir. Bu gen lokusları diyabete neden olabilecek faktörleri içeren 4p, 10p14, 13q32, 18p11 ve 22q11-13 kromozomları üzerindedir (14).

Diyabet yaygınlığının %50 gibi büyük oranda görüldüğü Pima yerlilerinde şizofreniden sorumlu 1q42.1 lokusunun, tip II diyabet geçişi ile ilişkilendirilmiş başka bir gen lokusu ile sıkı birlikteliği söz konusudur. Kromozom-1'de tanımlanan C-reaktif protein ve Fosfolipaz A2, Pima yerli toplumunda bozulmuş glikoz toleransı ve diyabet ile ilişkili oldukları gösterilmiş polimorfizm içeren genlerdir. Genlerdeki polimorfizmler, limbik sistemdeki dopaminerjik ton kuvvetini etkileyebilir. Bir varsayım da polimorfizmlerin, şizofrenideki nöropsikolojik işlev bozukluğuna neden olan biyolojik substratları etkileyebileceğidir (15,16).

Şizofreni ile ilişkili 2(2p22-q21) kromozomu üzerinde bulunan gen lokuslarının, ilişkisi açısından uzak olsa da disglisemi ve obezite içeren Alstrom Sendromu ile geçişi bildirilmiştir (17). Aynı şekilde 3p24 kromozomunda bulunan gen lokusları kalıtsal olarak serum insülin konsantrasyonlarıyla ilişkili bulunmuştur (18). Ayrıca, kromozom 4p üzerinde bulunan bir gen lokusu, şizofreni ve bipolar bozuklukta olduğu gibi daha seyrek de olsa otozomal resesif geçişli dejeneratif bir hastalık olan Wolfram's Sendromunda da bulunmuştur (19). Wolfram's Sendromu optik atrofi, diyabet gelişimi, sık duygudurum bozuklukları ve psikotik bulgularla belirlidir (20). Wolfram's Sendromundan, daha önceden tanımlanamayan 4p16.1 kromozomunda bulunan tek gen mutasyonu sorumludur (21). Bu mutasyonun geçişi ile ilgili şizofreninin, bipolar bozukluğun ve majör depresyonun ailesel vakalarında çalışmalar yapılmış fakat iki ön çalışmada bu genin psikiyatrik hastalıklarla birlikteliğine dair bir kanıt elde edilememiştir (22,23).

Bununla birlikte, bu gen hafızasındaki başka polimorfizmler test edilmiş ve bu bölgede başka olası genler tanımlanmıştır. Örneğin, genomun bu bölgesi, dopamin D5 reseptörünü kodlayan bir DRD5 gen polimorfizmi içerir (24).

Tirozin hidroksilaz, sinir sisteminde dopamin sentezinde hız sınırlayıcı enzimdir. Tirozin hidroksilazı kodlayan pst1 geninin, genel nüfusta bozulmuş glikoz toleransı ve şizofrenide ortak olası gen olabileceği her zaman dikkate alınmalıdır. Tirozin hidroksilaz geni, aynı zamanda 11. kromozom üzerindeki insülini kodlayan gene bağlıdır. Gen bilinen 12 polimorfizm içerir ki bunlardan en yaygın çalışılan HUMTH01 polimorfizmidir. Şizofreni aile vakalarında bu belirleyici ile yapılan birbiriyle bağlantılı 18 çalışma çelişkili sonuçlar vermiştir. Bununla birlikte, duygudurum bozukluğu olan hastalarda bu polimorfizm ve insülin direnci arasında bir ilişki gözlemlenmiştir (25). Genel nüfusta tirozin hidroksilaz genindeki başka bir polimorfizm, bozulmuş glikoz toleransı ile ilişkilendirilmiştir (26). Sonuç olarak klozapinin tirozin hidroksilaz genini düzenlediği hayvan deneylerinde gösterilmiştir (27). Eğer bu tür bir düzenleme insanlarda bulunsaydı ve komşu insülin gen ifadesinin düzenlenmesi yaygınlaştırılsaydı, bu durum, antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen şizofreni hastalarında diyabetin ortaya çıkmasını veya diyabetin kötüleşmesini açıklayabilecek ince biyolojik bir mekanizma olduğunu gösterebilirdi (11).

İyatrojenik diyabete dair genetik durum:

Biyolojik olmayan açıklamalardan ayrı olarak, yaşam stili değişiklikleri gibi çeşitli mekanizmalar, antipsikotiklerle tedavi edilmiş hastalarda gözlemlenmiş artmış diyabet riskini açıklayabilir. Özellikle klozapin için tanımlanmış gen ekspresyonundaki kapsamlı değişiklikler, hipotalamo-hipofiz aksındaki değişiklikleri (antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda yüksek ACTH düzeyleri bildirilmiştir (28).), monoamin reseptörleri arasındaki etkileşimleri ve dolaylı etki ile kilo alımını beraberinde getirir. Bilgiler yeni olmakla beraber, tedavinin oluşturduğu disglisemi ve bazı hastalarda diyabet gelişimi veya klinik olarak glikoz tolerans bozukluğunun saptanması, hastalar normoglisemik kaldığı sürece ayrı dağılımlı bir fenotiptir. Bu, antipsikotiklerin diyabeti indükleyen potansiyel genetik duyarlılık yönleriyle tutarlıdır. Buna göre, gelecekte farmakokinetik

çalışmalar bunun temelini açıklamak açısından kullanışlı olabilir, fakat bu konuda yeterli bilgi henüz mevcut değildir (11).

Kilo alımı, antipsikotiklerle tedavi sırasında glisemik kontrolü etkileyen faktörlerden yalnızca birisidir. Başka mekanizmalar öne sürülebilir. Özellikle tip II diyabetin pato-fizyolojisiyle ilişkili olduğu gösterilen genler tarafından kodlanan proteinler, antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda diyabetin moleküler substrat adaylarıdır (11).

2- Nörogelişimsel modeller

Fötal alfa melatonin uyarıcı hormonunun (alfa-MSH) erken fötal büyüme belirteci olduğu ve diyabetik anne bebeklerinde anormal yükseklikte bulunduğu bildirilmiştir. Maternal diyabet vakalarında bu durum, beyin gelişimini ve olgunlaşmasını etkiler (10).

Andrews, bu hipoteze alternatif olarak diyabet ve şizofreni etiyojisinde gestasyonel çinko (Zn) eksikliğinin pankreas ve hipokampus gibi organları hasara uğratabileceğini bildirmiştir (29).

3- Nöroendokrinolojik modeller

Stresin, şizofreni gelişiminde rol oynadığı belirtilmiştir. Şizofreni hastalarında, hipofizo-pitüiter-adrenal eksenindeki bozukluk nedeni ile yükselmiş kortizol düzeyleri vardır. Yükselmiş kortizol düzeyleri, birçok mekanizma ile diyabet gelişimine neden olabilir. Kortizol, adipoz derive tokluk hormonu olan leptin düzeylerini düşürerek açlığa ve kilo alımına, bunun sonucu olarak da insülin direncine neden olabilir (30).

4- Çevresel modeller

Çeşitli çalışmalarda şizofreni hastalarının %60-90'ının nikotin bağımlısı olduğu ve %20-70'inin hayatlarının bazı zamanlarında maddeyi kötüye kullandıklarını bildirilmiştir. Ek olarak, yağdan zengin liften/posadan fakir diyet alışkanlığı, düşük fiziksel aktivite, düşük sosyo-ekonomik durum ve düşük eğitim seviyesi gibi etkenler, şizofreni hastalarında artmış diyabet sıklığından sorumlu faktörler olabilirler (10).

5- İyatrojenik modeller

Yeni kuşak antipsikotikler ile tedaviye başladıktan 10 gün ile 18 ay süreleri arasında diyabet gelişebildiği bildirilmiştir. Bir teori bu ilaçların kilo alımına neden

olarak diyabet geliştirdiğidir. Başka çalışmalar, bu ilaçların periferik glikoz transport metabolizmasını etkileyerek hiperinsülinemi ve insülin direncine neden olduğunu belirtmiştir (31).

Kan glikozunun merkezi düzenlenmesi hipotalamus ile kontrol edilir ve bazı antipsikotikler tarafından hipotalamik dopamin antagonizması, kan glikoz seviyelerinin düzenlenmesinde bozukluklara öncülük edebilir. Aynı zamanda serotonin 5-HT1A, 5-HT2C ve histamin H1 reseptörleri 'antipsikotiklerin neden olduğu diyabet' ile ilişkilendirilmiştir (32). Antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda gözlenen kilo alımı sıklıkla bu ilaçların histamin H1 reseptörlerinin antagonizmasına bağlı olarak ortaya çıkan antihistaminik etkilerine bağlıdır (33,34). Diğer olası mekanizma serotonin 5-HT2C reseptörlerinin antagonizmasına bağlıdır. Öyle ki, bu reseptörlerin ekspresyonu baskılanan farelerde, diğer farelerle kıyaslandığında kilo alımı tespit edilmiştir (35). Japon popülasyonunda beta -3 adreno reseptörlerindeki nokta mutasyonları, kilo alımı ve diyabet gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Lipid metabolizması fonksiyonlarında bu reseptör önemlidir (36). Bazı antipsikotik ilaçların noradrenerjik sistem üzerine olan etkileri (37), bu ilaçlarla tedavi edilen hastalarda diyabete olası yatkınlığın mekanizması olabilir. Son olarak galanın, nöropeptid-y ve leptin grubu hormonlar açlığın ve tokluğun, merkezi ve periferik kontrolünde kritik rol oynarlar ve ilaçların sorumlu tutulduğu kilo alımının önemli düzenleyicileri olabilirler (11). Olası antipsikotik ilaçların, özellikle klozapinin, leptin düzeylerini artırdığı bildirilmiştir. Bu hormona duyarlılığın azalması, antipsikotik ilaçlar ile tedavi süresince sıklıkla görülen kilo alımının bir nedeni olabilir (38,39).

Yılın belli bir mevsiminde şişmanlık görülen hayvanların suprakiazmatik çekirdeklerinde dopaminerjik nöronların iletimini azaltmak, diğer çekirdeklerde yılın belli bir mevsiminde şişmanlık sendromuna neden olan noradrenalin ve nöropeptid aracılı nöronların iletiminin artmasına neden olmuştur. Dopamin D2 reseptör agonistleri ile tedavi, bu hayvanlarda görülen metabolik bozukluğu tamamen tersine çevirebilir. Benzer mekanizmalar, yılın herhangi bir mevsiminde şişmanlık görülen hayvan modelleri için de geçerlidir. İnsanlarda dopamin D2 reseptör antagonistleri ile tedavi kilo alımı ve tip II diyabet gelişimine neden olur. Oysa dopamin reseptör aktivasyonu, diyabetik olmayan şiş-

man ve diyabetik insanlarda bu metabolik durumu düzeltir. İnsanlarda dopamin D2 reseptör gen mutasyonlarının değişik oranlarda kaybı, aşırı kilo alımı ile ilişkilendirilmiştir (40).

Ghrelin kilo alımını artırır, tümör nekrozis faktör (TNF-alfa) ve resistin insülin direncine yol açar. Yeni kuşak antipsikotiklerden klozapin, olanzapin, risperidon veya ketiyapin kullanan 60 hastada (herbir ilaç grubunda 15'er hasta bulunmaktadır) ghrelinin, resistinin ve TNF-alfanın kilo alımı ve insülin direncine etkisi incelenmiştir. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 1 yıl sonra ilaç kullanan grupta ghrelin, TNF-alfa ve resistin düzeylerinin arttığı bulunmuştur ve hastaların %80'i aşırı kilolu veya şişman olmuştur. Ghrelin ile TNF-alfa ve resistin arasında negatif geri bildirim düzeninin olabileceği bildirilmiştir ve artmış TNF-alfa ve resistin gibi sitokinlerin ghrelin düzeylerini baskılaması beklenirken, yeni kuşak antipsikotiklerin ghrelin düzeylerini artırdığı bulunmuştur (41).

Yeni kuşak antipsikotikler ile artmış diyabet veya metabolik sendrom gelişimi riski

Yeni kuşak antipsikotik ilaçları reçete eden tüm klinisyenler, kilo alımı dışında diğer tip II diyabet için risk etkenleri olan; ailede diyabet öyküsü olmak, 45 ve üstü yaş grubundan olmak, etnik özellik, gestasyonel diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve geçmişte bozulmuş açlık glikozu veya bozuk glikoz toleransı öyküsü olmak gibi etkenler konusunda da dikkatli olmalıdırlar. Tip II diyabet gelişimi için risk etkenleri olan hipertansiyon ve dislipidemi, aynı zamanda metabolik sendrom ölçütlerini karşılayan etkenlerden olabilirler. Metabolik sendrom ölçütlerini karşılayan diyabetik olmayan hastalar, kardiyovasküler hastalık ve tip II diyabet gelişimi için yüksek risk taşırlar (42). Metabolik sendromun temel özellikleri abdominal şişmanlık, dislipidemi,

bozulmuş açlık glikozu ve hipertansiyonu içerir (Tablo 1) (43). Metabolik sendrom tanısı koymak için hastaların Tablo 1'deki kriterlerin 3 veya daha fazlasını karşılamaları gerekir. Şişmanlık için (VKI) > 30 kg / m² ölçütü, bel çevresi ölçümü yerine alternatif olarak kullanılabilir (44).

2003 yılında yapılan bir ankette şizofreni tedavisinde yeni kuşak antipsikotikleri kullanan rastgele seçilmiş 300 psikiyatri hekiminin %59'u kilo artışını, %51'i diyabeti, %22'si dislipidemi ve %2'si diyabetik ketoasidozu bu ilaçların potansiyel metabolik yan etkileri olarak tanımlamışlardır. Yine ankete katılanların %90'ı, hastaları için antipsikotik tedavi seçerken bu ilaçların metabolik yan etkilerini göz önünde bulundurduklarını ve metabolik işlev bozukluğunun kendilerini yeni kuşak antipsikotik tedavi rejimlerini değiştirmeye yönelttiğini belirtmiştir (45,46).

Antipsikotik ilaç alan tüm hastaların %50'sinde klinik olarak belirgin kilo alımı ortaya çıkar. Fakat yeni kuşak antipsikotik ilaçların klasik antipsikotik ilaçlara göre daha fazla kilo alımına neden olduğu gösterilmiştir. Yeni kuşak ve klasik antipsikotiklerin geniş bir meta-analitik çalışması sonucu, 2.4 *lbs kilo alımı görülen haloperidol ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak klozapin ile 9.8 lbs, olanzapin ile 9.1 lbs ve risperidon ile 4.6 lbs kilo alımı görülmüştür. İlginç olarak yeni kuşak antipsikotik olan ziprasidon 1 lbs'den daha az kilo alımıyla ve klasik antipsikotik olan molindon az miktarda kilo kaybıyla ilişkilendirilmiştir (*1 lbs= 0.453 kg) (47).

Ketoasidoz gelişen nadir vakalar ve yükselmiş tip II diyabet riski, aynı zamanda yeni kuşak antipsikotikler (özellikle klozapin ve olanzapin) ile ilişkilendirilmiştir. 1968-2000 yılları arasında Dünya Sağlık Örgütü ilaç yan etkileri veritabanına kayıtlı 41316 hastanın retrospektif olarak incelenmesi sonucu yeni kuşak antipsikotiklerin klasik antipsikotiklere göre bozuk glikoz toleransı gelişimi açısından 10.22 kat daha fazla risk oranına sahip olduğu bildirilmiştir (48).

Tablo 1: Metabolik sendromun tanımı (International Diabetes Federation Criteria, Berlin 2005)

Risk etkenleri	Tanımlayıcı ölçümler
Abdominal şişmanlık / bel çevresi	Erkekler > 94 cm, kadınlar > 80 cm
Trigliserid	> 150 mg/dl
HDL-Kolesterol	Erkekler < 40 mg/dl, kadınlar < 50 mg/dl
Kan basıncı	> 130 mmHg / 85 mmHg
Açlık glikozu	> 100 mg/dl

Klozapinin ve olanzapinin hipertrigliseridemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (47). Yeni kuşak antipsikotik ilaçların glikoz ve lipid seviyeleri üzerine etkilerini inceleyen 590 hastanın dahil edildiği ve yeni kuşak antipsikotiklerden klozapini, olanzapini, risperidonu ve ketiapini, klasik antipsikotiklerden haloperidolu ve flufenazini içeren retrospektif bir çalışmada; klozapinin ve olanzapinin trigliserid düzeylerini belirgin olarak artırdığı, bunun yanında, çalışmaya dahil edilen herhangi bir yeni kuşak antipsikotik ilaçla tedavi edilen hastaların üçte birinde klinik olarak anlamlı düzeyde trigliserid yükseklikleri saptandığı bildirilmiştir (49).

1980–2001 yılları arasında Medline veritabanına kayıtlı klozapin, olanzapin, risperidon veya ketiapin kullanan hastalar diyabet gelişimi açısından retrospektif olarak incelenmiştir. 45 yeni başlangıçlı diyabet vakası bildirilmiştir. Diyabet gelişen 45 vakanın 20'si klozapin, 19'u olanzapin, 3'ü risperidon ve 3'ü ketiyapin ile ilişkilendirilmiştir. Hastaların yalnızca %50'sinde diyabet gelişimi sırasında kilo alımı olup %42 vakada diyabetik ketoasidoz gelişmiştir. %84 vakada diyabet ilk 6 ay içerisinde gelişmiştir (50). Bu çalışmanın sonuçlarıyla benzer şekilde, 2002 yılında yapılan bir literatür taramasında antipsikotik kullanımı sonucu glikoz ve/veya lipid metabolizması bozukluğu veya diyabet gelişen olguların 30'u klozapinle, 26'sı olanzapinle ve daha az sayıda olgu ketiapin ve risperidon ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda diyabet gelişen hastaların %50'sinde ilaç kesiminden sonra diyabetin kaybolduğu ve ilaç tekrar başlanırsa diyabetin tekrar ortaya çıktığı saptanmış ve bu durumun ilaca bağlı ve geri dönüşümlü olduğu ileri sürülmüştür (51,52).

Amerika Birleşik Devletleri'nde Ocak 2001 ve Aralık 2004 tarihleri arasında 57 klinikte gerçekleştirilen ve antipsikotiklerden perfenazini, olanzapini, ketiapini, risperidonu ve ziprasidonu etkinlikleri açısından karşılaştıran toplam 1493 hastanın dahil edildiği çalışmada (CATIE), olanzapin alan grupta diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha fazla kilo alımı olduğu görülmüştür. Olanzapinin glikolize hemoglobın (HbA1C), total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde daha fazla artışa neden olarak metabolik sendrom gelişimini etkilediği bildirilmiştir (53).

Sadece şizofreni hastalarında değil antipsikotiklerin kullanılabilirdiği diğer hasta gruplarında da artmış diyabet yaygınlığından bahsedilmiştir. Duygudurum bo-

zuklukları (major depresyon, bipolar-I, II ve diğer) tanısı almış, 1996-1997 yılları arasında iki geniş Amerika Birleşik Devletleri sağlık planı veritabanına kayıtlı 3496 hastanın yer aldığı retrospektif kohort çalışmasında olanzapin, risperidon, yüksek ve düşük potensli klasik antipsikotikler diyabet gelişimi açısından incelenmiştir. İnceleme periyodu boyunca 66 diyabet gelişen yeni vaka tespit edilmiştir. Olanzapin ve düşük potensli klasik antipsikotikler anlamlı olarak diyabet gelişiminden sorumlu tutulmuştur (54).

Antipsikotik ilaçların beta hücre harabiyeti yapmıyapmadıkları merak edilen bir konudur. Şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanısı almış ve antipsikotik kullanan 200 yetişkin ile yapılan prospektif vaka çalışmasında, genel nüfus ile karşılaştırıldığında bu hastalarda bozuk glikoz toleransına ve insülin direncine daha sık rastlanılmış ve bu hastalarda diyabet yaygınlığı daha yüksek bulunmuştur. Antipsikotik ilaçların beta hücre harabiyeti yaptığına dair bir kanıt elde edilmemiştir. Şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanısı alan grupta diyabet yaygınlığı %14,5 bulunmuştur. Diyabet tanısı alan hastaların %8'i eskiden biliniyordu ve bu hastaların %6.5'i yeni tanı almıştır. Bu yükselmiş yaygınlık oranına antipsikotik ilaçların etkisi incelenmemiştir. Yaş karşılaştırmalı kontrol grubunda ise diyabet yaygınlığı %1.5 bulunmuştur (55).

Amilsülprid, ziprasidon ve aripiprazol tedavilerinin vücut ağırlığına ve adipoz doku oluşumuna etkilerinin minimal olduğu bildirilmekle ve bu ilaçlar diyabet gelişimi ile ilişkilendirilmemekle beraber (43), aripiprazol tedavisi ile iki vakada diyabetik ketoasidoz gelişimi bildirilmiştir. Bu vakalardan biri, tedaviye başlandıktan 18 ay sonra ilerleyici kilo alımı ve sonrasında hiperglisemi, hiperlipazemi ve diyabetik ketoasidoz gelişen 33 yaşında erkek şizofreni hastasıdır (56). Diğeri ise tedaviye başlandıktan 4 gün sonra hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz gelişen 34 yaşında Afrikalı-Amerikan kadın şizofreni hastasıdır (57).

Özet olarak, diyabet veya metabolik sendrom gelişimi riskini, klozapinin ve olanzapinin belirgin olarak, ketiyapinin ve risperidonun daha düşük oranlarda artırdığını söyleyebiliriz. Amilsülprid, ziprasidon, aripiprazol ve sertindol tedavileri ile glikoz ve/veya lipid metabolizması bozuklukları arasındaki ilişkiyi aydınlatan sınırlı sayıda yayınlanmış bilgi bulunmaktadır.

Klinisyenler, yeni kuşak antipsikotik alan hastalar-

da hiperglisemi, tip II diyabet, diyabetik ketoasidoz ve metabolik sendrom gelişimi riski olduğunu akıllarında tutmalıdırlar. Yeni kuşak antipsikotikler ile tedavinin erken aşamalarında bazı hastalarda görülebilen yeni başlangıçlı diyabetin, diyabetik keto asidoz şeklinde kendini gösterebileceği unutulmamalıdır. Ayrıca, belirgin olarak kilo alımının olmaması, yeni başlangıçlı diyabette rastlanılabilen bir durumdur. Ek olarak, Henderson ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları 5 yıllık nütüralistik çalışma benzeri uzun dönemli çalışmalar, yeni başlangıçlı diyabet riskinin antipsikotiklerle tedavi süresi boyunca sürdüğünü ve bu riskin tedavinin ilk bir kaç ayı veya yılı ile sınırlı olmadığını göstermiştir. Henderson ve arkadaşları, bu çalışmada diyabet sıklığını tedavi süresi boyunca her yıl benzer şekilde %7 olarak bulmuştur (50).

Koruyucu Önlemler ve Tedavi

1- Tip II diyabete neden olabilecek risk etkenleri hakkında bilgi sahibi olmak için tüm şizofreni hastalarının kişisel ve ailesel öyküsü ve diyabet semptomları her klinik vizitte sorgulanmalıdır.

2- Yeni kuşak antipsikotik alan hastalarda VKI, bel çevresi, kan basıncı, açlık kan glikoz ve lipid değerleri ilk başvuru anında ve devamında Tablo 2'de belirtilen aralıklarla bakılmalıdır. ADA (Amerikan Diyabet Birliği) / APA (Amerikan Psikiyatri Birliği) komite bildirisinde, kan glikoz ve lipid değerlerinin ilk başvuru anında yüksek bulunması durumunda, bu değerlere daha sık aralıklarla bakılması gerektiği önerilmiştir. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) kılavuzunda, normal LDL-kolesterol değerleri varlığında 2 yılda bir ve LDL-kolesterol >130 mg/dl değerinde 6 ayda bir kan lipid profiline bakılması önerilmektedir. Mount Sinai kılavuzunda glikoz izlemi için açlık kan glikozu veya HbA1C bakılabileceği belirtilmiştir. Fakat ADA, HbA1C' nin göreceli du-

yarsızlığı nedeniyle tarama testi olarak kullanılmasını önermemektedir (46).

3- Özellikle klozapin ve olanzapin gibi yüksek risk taşıyan ajanlarla tedaviye başlandığında veya orta riskli ajanlarla tedaviye başlanan tip II diyabet açısından yüksek risk oluşturan hastalarda hiperglisemi veya diyabetik ketoasidoz gelişimini daha çabuk saptamak ve kullanılan ajanı daha hızlı kesmek için, tedavinin ilk 3-6 ayında her ay metabolik izlem sağlanmalıdır (50).

4- Yeni kuşak antipsikotik bir ilaç reçete edildiğinde hastalara diyet ve düzenli olarak egzersiz yapmaları önerilmelidir. Haftanın 5 günü 30 dk.'lık orta düzeyde egzersiz yapılması önerilebilir.

5- Bilişsel davranışçı terapilerin, kilo vermeyi amaçlayan fiziksel egzersiz programları, diyet, farmakolojik ve cerrahi tedaviler ile birlikte etkili tedavi seçeneklerinden oldukları ve en yüz güldürücü sonuçları, uzun döneme yayılmış beslenme, yemek yeme ve fiziksel egzersiz davranışlarını değiştiren tedavi yaklaşımlarının verdiği bildirilmektedir (58). Bilişsel davranışçı grup terapisinden fayda görebileceğini düşündüğümüz hastalarda bu tedavi seçeneği göz önünde bulundurulmalıdır.

6- Aile üyeleri, diyabetin (yorgunluk, poliüri, polidipsi) ve diyabetik ketoasidozun semptomları hakkında eğitilmelidirler ve aile üyelerine bu semptomlar geliştiğinde acilen profesyonel bir sağlık uzmanıyla iletişime geçmeleri söylenmelidir. Hastada laboratuvar anormallliği saptandığında veya diyabeti düşündüren semptomlar varlığında, hasta, ileri tetkik ve tedavi için endokrin polikliniğine yönlendirilmelidir.

7- ADA / APA komite bildirisinde, yeni kuşak antipsikotiklerle tedavinin herhangi bir döneminde %5 veya daha fazla kilo alımı veya kan lipid ve/veya glikoz değerlerinde düzensizlik saptanması durumunda kullanılan ilacın daha güvenli bir yeni kuşak antipsikotikle değiştirilmesi önerilmektedir (50). Antipsikotik deği-

Tablo 2: Yeni kuşak antipsikotik kullanan hastalarda metabolik izlem için öneriler (ADA / APA komite bildirisinden, 2004).

	Tedavi öncesi	4. hafta	8. hafta	12. hafta	3 ayda bir	Yılda bir	5 yılda bir
Geçmiş öykü	X					X	
Ağırılık (VKI)	X	X	X	X	X		
Bel çevresi	X					X	
Kan basıncı	X			X		X	
Kan şekeri	X			X		X	
Lipid profili	X			X			X

VKI= Vücut kütle indeksi Klinik duruma göre daha sık izlem gerekebilir.

şimi düşünüldüğünde, ilacın göreceli risklerinin ve faydalarının hasta ile beraber gözden geçirilmesi gerekmektedir (9).

Sonuç

Epidemiyolojik çalışmalar sonucu şizofreni hastalarında saptanan artmış diyabet yaygınlığının etiyojisine ilişkin birçok etken ileri sürülebilir. Özellikle genetik etkenlerin ve biyolojik substratların (leptin, nöropeptid-y, ghrelin vs.) bu etiyojiyi ne ölçüde etkilediklerini aydınlatan daha çok sayıda kalıcı araştırmalara gereksinim duyulmaktadır. Ayrıca yeni kuşak antipsikotiklerin, kilo alımı dışında glikoz ve/veya lipid metabolizması bozukluklarına veya insülin direncine yatkınlığı artırıcı ve diyabet veya metabolik sendrom gelişimine öncülük eden gen ifadesindeki değişiklikleri ve mo-

noamin reseptörleri arasındaki etkileşimleri ne ölçüde etkiledikleri merak edilen bir konudur. Ancak, farmakoepidemiolojik ve klinik çalışmaların sonuçları, şizofreni hastalarında bazı antipsikotik ilaçların glikoz ve/veya lipid metabolizmasında bozukluklara neden olarak diyabet veya metabolik sendrom gelişimi riskini artırdığını göstermektedir. Ayrıca bu sonuçlar, ilaç seçiminin, hastalığın gidişini ve iyatrojenik etkenlerin oluşumunu ne ölçüde etkilediği konularında da bize önemli kanıtlar sunmaktadır. Bu nedenle, hekimin görevi 'önce zarar vermeyiniz' ilkesinden hareketle ilaçların fayda ve zarar oranını belirlemek, diyabet veya metabolik sendrom gelişimi riskini artıracı ilaçları bilinçli bir şekilde kullanmaktır.

Teşekkür: Sayın Yrd. Doç. Dr. Buket Cinemre'ye yazımızı inceleyerek düzeltmemize yardımcı olduğu için teşekkür ederiz.

Kaynaklar:

1. Sadock BJ, Sadock VA. Endocrine and Metabolic Disorders, Diabetes Mellitus, Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Eighth edition, Volume two, 2004; 2161-2162
2. Charbonnel B. What a psychiatrist needs to know about diabetes, Eur Psychiatry, 2005; 20: 330-334
3. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA.. Changes in glucose and cholesterol levels inpatients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. Am J Psychiatry 2003; 160: 290-296
4. Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio PL.. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. Comp Psychiatry 1996; 37: 68-73
5. Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A, Lehman A.. Prevalence on correlates of diabetes in national schizophrenia samples. Schizophr Bull 2000; 26: 903-912
6. F Casadebaig , A Philippe, J.M. Guillaud-Bataille, M.F. Gausset, N Quemada and J.L. Terra. Schizophrenic patients: physical health and access to somatic care. Eur Psychiatry 1997; 12: 289-293
7. Subramaniam M, Chong SA, Pek E.. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. Can J Psychiatry 2003; 48: 345-347
8. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2003; 160(2): 284-289
9. Thomas P, Raymond P, Charbonnel B, Vaiva G. Are the specific care requirements for patients with schizophrenia and diabetes or with a risk of diabetes? Eur Psychiatry 2005; 20: 358-363
10. Rouillon F, Sorbara F. Schizophrenia and diabetes: epidemiological data, Eur Psychiatry 2005; 20: 345-348
11. Bellivier F. Schizophrenia, antipsychotics and diabetes: genetic aspects, Eur Psychiatry 2005; 20: 335-339
12. Che_a D, Dumitrescu C, Georgescu M, Cocioab_ G, Lichiardopol R, Stamoran M, Ionescu-Tîrgovişte C, P_unescu-Georgescu M, Mincu I.. A study on the types of diabetes mellitus in first-degree relatives of diabetic patients. Diabete Metab 1990; 16: 11-15
13. Regenold WT, Thapar RK, Marano C, Gavirneni S, Kondapavuluru PV. Increase prevalence type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorder independent of psychotropic drug use. J Affect Disord 2002; 70: 19-26
14. McGuffin P, Tandon K, Corsico A. Lincage and association studies of schizophrenia. Curr Psychiatry Rep 2003; 121-127
15. Wolford JK, Gruber JD, Ossowski VM, Vozarova B, Antonio Tataranni P, Bogardus C, Hanson RL.. A C-reactive protein promoter polymorphisms associated with type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. Mol Genet Metab 2003; 78: 136-144
16. Wolford JK, Konheim YL, Colligan PB, Bogardus C. Association of a F479L variant in the cytosolic phospholipase A2 gene (PLA2G4A) with decreased glucose turnover and oxidation rates in Pima Indians. Mol Genet Metab 2003; 79: 61-66
17. Hager J, Dina C, Francke S, Dubois S, Houari M, Vatin V, Vaillant E, Lorentz N, Basdevant A, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P.. A genomewide scan for human obesity genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 10. Nat Genet 1998; 20: 304-308

18. Mitchell BD, Cole SA, Hsueh WC, Comuzzie AG, Blangero J, MacCluer JW, Hixson JE. Linkage of serum insulin concentrations to chromosome 3p in Mexican Americans. *Diabetes* 2000; 49: 513-516
19. Collier DA, Barrett TG, Curtis D, Macleod A, Arranz MJ, Maassen JA, Bunday S. Linkage of Wolfram syndrome to chromosome 4p16.1 and evidence for heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 855-863
20. Blasi C, Pierelli F, Rispoli E, Saponara M, Vingolo E, Andreani D. Wolfram's syndrome: a clinical, diagnostic, and interpretative contribution. *Diabetes Care* 1986; 9: 521-528
21. Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, Behn P, Kalidas K, Bernal-Mizrachi E, Mueckler M, Marshall H, Donis-Keller H, Crock P, Rogers D, Mikuni M, Kumashiro H, Higashi K, Sobue G, Oka Y, Permutt MA. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet* 1998; 20: 143-148
22. Evans KL, Lawson D, Meitinger T, Blackwood DH, Porteous DJ. Mutational analysis of the Wolfram syndrome gene in two families with chromosome 4p-linked bipolar affective disorder. *Am J Med Genet* 2000; 96: 158-160
23. Torres R, Leroy E, Hu X, Katrivanou A, Gourzis P, Papachatzopoulou A, Athanassiadou A, Beratis S, Collier D, Polymeropoulos MH. Mutation screening of the Wolfram syndrome gene in psychiatric patients. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 39-43
24. Eubanks JH, Altherr M, Wagner-McPherson C, McPherson JD, Wasmuth JJ, Evans GA. Localization of the D5 dopamine receptor gene to human chromosome 4p15.1-p15.3, centromeric to the Huntington's disease locus. *Genomics* 1992; 12: 510-516
25. Chiba M, Suzuki S, Hinokio Y, Hirai M, Satoh Y, Tashiro A, Utsumi A, Awata T, Hongo M, Toyota T. Tyrosine hydroxylase gene microsatellite polymorphism associated with insulin resistance in depressive disorder. *Metabolism* 2000; 49: 1145-1149
26. Sten-Linder M, Wedell A, Iselius L, Efendic S, Luft R, Luthman H. DNA polymorphisms in the human tyrosine hydroxylase/insulin/insulin-like growth factor II chromosomal region in relation to glucose and insulin responses. *Diabetologia* 1993; 36: 25-32
27. Tejedor-Real P, Faucon Biguet N, Dumas S, Mallet J. Tyrosine hydroxylase mRNA and protein are down-regulated by chronic clozapine in both the mesocorticolimbic and the nigrostriatal systems. *J Neurosci Res* 2003; 72: 105-115
28. Kaneda Y, Fujii A, Ohmori T. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic schizophrenic patients long-term treated with neuroleptics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26(5): 935-938
29. Andrews RCR. Diabetes and schizophrenia: genes or zinc deficiency. *Lancet* 1992; 340: 1160
30. Ryan MCM, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome. *Life Sci* 2002; 71: 239-257
31. Sneed KB, Gonzalez EC. Type 2 Diabetes mellitus induced by an atypical antipsychotic medication. *JABFP* May-June 2003; 16: 251
32. Gianfrancesco F, White R, Wang RH, Nasrallah HA. Antipsychotic-induced type 2 diabetes: Evidence from a large health plan database. *J Clin Psychopharmacol*, August 2003; 23: 328-329
33. Goudie AJ, Halford JC, Dovey TM, Cooper GD, Neill JC. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 2209
34. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, Jayathilake K, Meltzer HY, Roth BL. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 519-526
35. Tecott LH, LM Sun, SF Akana, AM Strack, DH Lowenstein. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT2c serotonin receptors. *Nature* 1995; 374: 542-546
36. T. Fujisawa H, Ikegami, E, Yamato K, Takekawa, Y, Nakagawa, Y, Hamada T, Oga1, H, Ueda, M, Shintani, M, Fukuda and T. Ogihara. Association of Trp64Arg mutation of the beta3-adrenergic-receptor with NIDDM and body weight gain. *Diabetologia* 1996; 39: 349-352
37. Shayegan DK, Stahl SM. Atypical antipsychotics: matching receptor profile to individual patient's clinical profile. *CNS Spectr* 2004; 9: 6-14
38. Brömel T, Blum WF, Ziegler A, Schulz E, Bender M, Fleischhaker C, Renschmidt H, Krieg JC, Hebebrand J. Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 76-80
39. Hägg S, Söderberg S, Åhrén B, Olsson T, Mjörndal T. Leptin concentrations are increased in subjects treated with clozapine or conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 843-848.
40. Pijl H. Reduced dopaminergic tone in hypothalamic neural circuits: expression of a "thrifty" genotype underlying the metabolic syndrome? *Eur J Pharmacol*, 7 November 2003; 480: 125-131
41. Birkás Kováts D, Palik E, Faludi G, Cseh K. Possible connection between ghrelin, resistin and TNF- α levels and metabolic syndrome caused by atypical antipsychotics. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, Sep 2005; 7: 132-139
42. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res*, 2004; 1-18
43. International Diabetes Federation Metabolic Syndrome Consensus, Berlin 2005.
44. Expert Panel. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001; 285: 2486-2497
45. K Altınbaş, E Kurt, ET Oral. İkinci kuşak antipsikotiklerin endokrin yan etkileri: İstisna mı, kural mı?, *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2005; 6: 259-266
46. Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. The atypical therapy and metabolic issues and national survey: practice patterns and knowledge of psychiatrists. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24(suppl 1): 1-6
47. Schatzberg AF, Nemeroff CB. Treatment of schizophrenia, weight gain, diabetes, and hiperlipidemia, *Textbook of Psychopharmacology*, The American Psychiatric Publishing, Third Edition, 2004; 897-898

48. Hedenmalm K, Hägg S, Ståhl M, Mortimer O, Spigset O. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug safety*, 2002; 25: 1107-1116
49. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J. Clin Psychiatry*, 2002; 63: 856-865
50. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. *Ann. Clin. Psychiatry*, 2002; 14: 59-64
51. A. E. Danacı, S. Mızrak, Z. Hekimsoy, İ. İçelli. Olanzapin'e bağlı diabetes mellitus: Bir olgu sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2003; 13: 94-96
52. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, Wang RH, Nasrallah HA. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry*, 2002; 63: 920-930
53. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*, 2005; 353: 1209-1223
54. Gianfrancesco F, Grogg A, Mahmoud R, Wang RH, Meletiche D. Differential effects of antipsychotic agents on the risk of development of type 2 diabetes mellitus in patients with mood disorders. *Clin. Ther.* 2003; 25: 1150-1171
55. Cohen D, Stolk RP, Grobbee DE, Gispen-de Wied CC. Hyperglycemia and Diabetes in Patients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorders. *Diabetes Care*, 2006; 29: 786
56. Reddy MS, Bahta E, Levine S, Manas K, Slay LE. Elevated lipase and diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *JOP*. 2006; 7: 303-305
57. Church CO, Stevens DL, Fugate SE. Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Diabet Med*. 2005; 22: 1440-1443
58. Sertöz ÖÖ, Mete HE. Obezite tedavisinde bilişsel davranışçı grup terapisinin kilo verme, yaşam kalitesi ve psikopatolojiye etkileri: sekiz haftalık izlem çalışması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2005; 15: 119-126