

# Antipsikotik İlaçların Yol Açtığı Kilo Artışı: Genlerin Payı Ne?

Kemal Yazıcı<sup>1</sup>, Aylin Yazıcı<sup>1</sup>

## ÖZET:

Antipsikotik ilaçların yol açtığı kilo artışı: genlerin payı ne?

İkinci kuşak antipsikotik ilaçların kullanımının yaygınlaşması ile birlikte bazı metabolik yan etkiler dikkati çekmeye başlamıştır. Bunlardan biri de kilo alımıdır. Kilo alımı hem genel sağlık hem de psikiyatrik morbidite yönünden önemli bir sorundur. Bazı hastalar antipsikotik ilaçların bu yan etkisine daha duyarlı görünmektedir. Bu duyarlılıkta genetik etkenlerin rolü olabileceği düşünülmektedir. Bu yazıda antipsikotik ilaçların yol açtığı kilo artışı ile ilgili genetik mekanizmalar konusunda yapılan çalışmalarda elde edilen bilgilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Bu gözden geçirmede, PubMed bilgisayar veri tabanı kullanılarak Şubat 2007'ye kadar yayımlanmış olan literatür derlenmiştir. Ayrıca, Türkçe dergiler için Türk Psikiyatri Dizini de araştırılmıştır. Veri tabanlarında tarama yapmak için "antipsychotic, genetic, weight" ve "antipsychotic, polymorphism, weight" sözcükleri kullanılmıştır.

Elde edilen veriler 1) obezite ve vücut ağırlığı ile ilişkili moleküler yollarla ilgili genler; 2) antipsikotik ilaçların etkilediği reseptörleri kodlayan ve sinaptik iletimde rol oynayan proteinlerle ilgili genler; 3) antipsikotik ilaçların metabolizması ve biyoyararlanımı ile ilgili genler başlıkları altında gruplanarak sunulmuştur. İncelenen çalışmalarda kilo artışı ile ilişkisi araştırılan genler şunlardır: leptin, melanin konsantrane edici hormon, tümör nekroz faktörü alfa, beyin kaynaklı nörotrofik faktör, dopamin D1, D2, D3 ve D4 reseptörleri, serotonin 1A, 2A ve 2C reseptörleri, serotonin taşıyıcısı protein, histamin H1 ve H2 reseptörleri, adrenerjik  $\alpha_{1a}$ ,  $\alpha_{2a}$  ve  $\beta_3$  reseptörleri, sinaptosomal ilişkili protein-25, G-proteini  $\beta_3$  alt birimi, CYP1A2 ve CYP2D6 enzimleri.

Antipsikotik ilaçlara bağlı kilo artışının genetik olarak önceden tahmin edilmesi klinisyenler için yüksek risk taşıyan kişileri belirlemek açısından çok değerli olacaktır. Bu amaçla yürütülen çalışmalardan ilgi çekici gen varyantları ve kromozom bölgeleri ortaya çıkmıştır. Çalışmalardaki pek çok kısıtlılığa rağmen, güçlü etkileri olan bazı genler saptanabilmektedir. Şu an için en öne çıkan aday genler 5HT2C reseptör geni,  $\alpha_{2a}$ -adrenerjik reseptör geni, leptin geni, G-proteini  $\alpha_3$  alt birimi geni ve SNAP-25 genleridir.

**Anahtar sözcükler:** Antipsikotik, genetik, kilo alımı, polimorfizm

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:59-70**

## ABSTRACT:

Antipsychotic-induced weight gain: The role of the genetics

Parallel to the increasingly common use of second generation antipsychotics, some metabolic side effects started to draw attention, one of which is weight gain. Weight gain is an important problem both for general health and psychiatric morbidity. Some patients appear particularly vulnerable to weight gain with antipsychotic drugs. Genetic factors are thought to play a role in this vulnerability. This article aimed to review data obtained in studies about the association of weight gain and genetic mechanisms.

In this review, literature was retrieved with the use of the computerized database PubMed up to February 2007. In addition, "Çukurova Psikiyatri Dizini (Çukurova University Psychiatry Database) website was also searched for Turkish journals. Keywords used in the search were "antipsychotic, genetic, weight" and "antipsychotic, polymorphism, weight".

Data were presented under the main headings of 1) genes involved in molecular pathways associated with obesity and body weight, 2) genes that code for receptors modulated by antipsychotic drugs and for proteins involved in synaptic transmission, 3) genes involved in the metabolism and bioavailability of antipsychotic medications. Genes investigated in reviewed studies for the association with weight gain were as follows: leptin, melanin concentrating hormone, tumor necrosis factor alpha, brain derived neurotrophic factor, dopamine D1, D2, D3 and D4 receptors, serotonin 1A, 2A and 2C receptors, serotonin transporter protein, histamine H1 and H2 receptors, adrenergic  $\alpha_{1a}$ ,  $\alpha_{2a}$  and  $\beta_3$  receptors, synaptosomal-associated protein-25, G-protein  $\beta_3$  subunit, and CYP1A2 and CYP2D6 enzymes.

Genetic prediction of antipsychotic drug induced weight gain would be very valuable for clinicians in order to identify subjects who are at high risk. Interesting gene variants and chromosomal regions have emerged from studies conducted thus far. In spite of many limitations of these studies, some genes with stronger effects can be detected. To date, the most prominent candidate genes in studies are 5HT2C receptor gene,  $\alpha_{2a}$ -adrenergic receptor gene, leptin gene, G-protein  $\beta_3$  subunit gene and SNAP-25 gene.

**Key words:** Antipsychotic, genetic, polymorphism, weight gain.

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2008;18:59-70**

<sup>1</sup>Doç. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Mersin-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri AD, Zeytinlibahçe Cad. 33079, Mersin-Türkiye

Telefon / Phone: +90-324-337-4300/1171

Faks / Fax: +90-324-337-4305

Elektronik posta adresi / E-mail address: kyazici@mersin.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance: 25 Şubat 2007 / February 25, 2007

## GİRİŞ

Ekstrapiramidal yan etkiler geçmişte antipsikotik ilaç tedavisinin en can sıkıcı sonucu olarak düşünülürdü. Yeni çıkan "atipik" ya da ikinci kuşak antipsikotik (İKA) ilaçların yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile bu yan etkiler azalırken, başka yan etkiler

dikkat çekmeye başlamıştır. Bunlardan biri de kilo artışıdır. Antipsikotiğe bağlı kilo artışı tedaviye uyumsuzluğun ana nedenlerinden biridir ve sonuçta hastalığın tekrarlama riskini artırır (1,2). Bunun yanı sıra, kilo alımı kardiyovasküler hastalık ve kanser riskini artırması nedeniyle genel sağlık ve sağkalım için de önemlidir (3). Kilo artışı psikolojik iyilik

halini de etkiler ve yaşam kalitesini azaltır (2). Antipsikotiğe bağlı kilo alımının altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Fakat büyük olasılıkla hem genetik hem de çevresel etkenlerin rol oynadığı çok etkenli bir durum sözkonusudur.

Enerji alımı enerji harcanmasından fazla olduğunda kilo artışı olur. Bu gibi durumlarda enerjinin fazla kısmı depolanacak ve bu yağ hücrelerinin büyümesi ile sonuçlanacaktır. Evrim sürecinde, doğal seçilme mekanizmaları merkezi ödül yolları aracılığıyla, yiyecek alımını ve verimli enerji depolanmasını harekete geçiren sinirsel sistemleri desteklemiş olabilir (4,5). Bu nedenle, yiyecek alımı, enerji homeostazisi ve yağ depolanması ile ilgili mekanizmaların birçok farklı ve dinamik yol ile korunuyor olması beklenebilir. Bu homeostatik yolların endojen veya ekzojen etkenlerce etkilenmesi kilo kaybı veya kilo artışı ile sonuçlanabilir. O halde, antipsikotiklerle tedavi edilen hastalar neden kilo alır? Yiyecek alımı ile enerji harcanması arasındaki denge dikkate alındığında, kilo artışı ya iştah artışı/doyma hissi gecikmesi ya da enerji harcanması/istirahatteki metabolizma hızı azalması ile veya heriki nedenin bir arada olduğu durumlarda oluşabilir.

Antipsikotiklerin neden olduğu kilo artışı ile ilgili önceki çalışmaların sonuçları antipsikotiklerin bireysel etkilerinin tedavi alan hastalar arasında önemli derecede değişkenlik gösterebileceğine işaret etmektedir (6). Biyolojik olarak benzer yaş ve cinsiyette olan, belirli bir çevrede yaşayan ve benzer yeme ve egzersiz uygulamaları olan hastalarda herhangi bir antipsikotik ilacın farklı etkiler göstermesini açıklayacak kişiye has özellikleri, yani genetik etkenleri olmalıdır. Birçok ilaç için, bu kişilerarası farklılıkların bir kısmı ilacı metabolize eden enzimleri, ilaç taşıyıcılarını ve/veya ilaç hedeflerini (reseptörler, enzimler, vb) kodlayan genlerdeki polimorfizmlere bağlıdır (7).

Bugün için, 600'den fazla gen, işaretleyici ve kromozomal bölge insanda vücut ağırlığının düzenlenmesi ile ilişkilendirilmiştir (8). Bu kadar çok sayıda potansiyel etkenin varlığında, kilo artışı ile ilgili genetik mekanizmalar 3 ayrı koldan incelenebilir (9):

1. Obezite ve vücut ağırlığı ile ilişkili moleküler yollarla ilgili genler,
2. Antipsikotik ilaçların etkilediği reseptörleri kodlayan ve sinaptik iletimde rol oynayan proteinlerle ilgili genler,

3. Antipsikotik ilaçların metabolizması ve biyoyararlanımı ile ilgili genler.

Bu yazıda, yukarıdaki veriler temelinde antipsikotik ilaçların yol açtığı kilo artışı ile ilgili genetik mekanizmalar konusunda yapılan çalışmalarda elde edilen bilgilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

Bu gözden geçirmede, PubMed bilgisayar veri tabanını kullanılarak Şubat 2007'ye kadar yayımlanmış olan literatür derlenmiştir. Ayrıca, Türkçe dergiler için Türk Psikiyatri Dizini de araştırılmıştır. Veri tabanında tarama yapmak için "antipsychotic, genetic, weight" ve "antipsychotic, polymorphism, weight" sözcük grupları ve bunların Türkçeleri kullanılmıştır. Tarama sonucunda elde edilen özetler tek tek gözden geçirilerek, bu yazının konusuna uygun içeriğe sahip olan yayımlar seçilmiştir. PubMed taramasında rastlanmayan, fakat değerlendirilen literatürde referans verilen yayınlardan konuyla ilgili olanlardan da yararlanılmıştır.

## BULGULAR

Bu yazıda bulgular, giriş bölümünde antipsikotiklere bağlı kilo artışından sorumlu olabilecek genetik mekanizmalar için verilen sınıflamadaki sırayla sunulmuştur (Tablo 1). Gözden geçirilen çalışmalarda elde edilen bulgular Tablo 2'de özet olarak verilmiştir.

**Tablo 1: Bulguların Sunuluşunda Ele Alınan Başlıklar**

Ana başlık	İncelenen sistem
Obezite ve Vücut Ağırlığı ile İlişkili Moleküler Yollarla İlgili Genler	Leptin Melanin konsantrane edici hormon TNF- $\alpha$ BDNF
Antipsikotik İlaçların Etkilediği Reseptörleri Kodlayan ve Sinaptik İletimde Rol Oynayan Proteinlerle İlgili Genler	Dopaminerjik Serotonerjik Histaminerjik Adrenerjik Sinaptik sinyal iletimi SNAP-25 G-proteini
Antipsikotik İlaçların Metabolizması ve Biyoyararlanımı ile İlgili Genler	Sitokrom P450

TNF- $\alpha$ : tümör nekroz faktörü alfa, BDNF: brain derived neurotrophic factor (beyin kaynaklı nörotrofik faktör, SNAP-25: synaptosomal-associated protein (sinaptozomla ilişkili protein))

**Tablo 2: Antipsikotik ilaca bağlı kilo artışı ile aday gen ilişkisi çalışmalarının özeti**

Gen	Polimorfizm	İlaç	Ana bulgu
Leptin	-2548G/A -2548G/A	Klorpromazin, risperidon Çeşitli	A/A genotipi kilo alımıyla ilişkili(12) G aleli kilo artışı ile ilişkili (13)
TNF- $\alpha$	308G/A	Klozapin	Anlamli ilişki yok (19)
BDNF	Val66Met	Risperidon	Val/Val genotipi kilo artışı ile ilişkili
Dopamin D1	-800T/C ve -48A/G	Risperidon	Anlamli ilişki yok (30)
Dopamin D2	TaqIA TaqIA -141C ins./del. Ser311Cys	Klorpromazin, risperidon Risperidon Risperidon Risperidon	Anlamli ilişki yok (26) Anlamli ilişki yok (30) Anlamli ilişki yok (30) Anlamli ilişki yok (30)
Dopamin D3	-205A/G ve Ser9Gly	Risperidon	Anlamli ilişki yok (30)
Dopamin D4	4 farklı polimorfizm	Klozapin	Anlamli ilişki yok (25)
5HT1A	CA-tekrar Gly272Asp	Klozapin Risperidon	Anlamli ilişki yok (38) Anlamli ilişki yok (30)
5HT2A	102T/C ve His452Tyr His452Tyr 102T/C 102T/C	Klozapin Risperidon Klozapin Risperidon	Anlamli ilişki yok (38) Anlamli ilişki yok (30) Anlamli ilişki yok (36) 102C/C genotipi daha az kilo artışı ile ilişkili (30)
5HT6	-1438G/A 267C/T 267C/T	Risperidon, klorpromazin Klozapin Risperidon	Anlamli ilişki yok (45) Anlamli ilişki yok (36) 267T/T ile daha az kilo artışı (30)
5HT taşıyıcısı	Promoter (uzun/kısa) Promoter (uzun/kısa)	Klozapin Olanzapin	Anlamli ilişki yok (36) S aleli ve SS genotipi başlangıçta kilolu olmayan hastalarda daha fazla kilo artışı ile ilişkili (48)
Histamin H1	Intron2 VNTR Glu349Asp Glu349Asp	Olanzapin Klozapin Klozapin	Anlamli ilişki yok (48) Anlamli ilişki yok (19) Anlamli ilişki yok (49)
Histamin H2	-1018G/A	Klozapin	Anlamli ilişki yok (19)
Adrenerjik $\alpha_{1a}$	Arg492Cys	Risperidon	Anlamli ilişki yok (30)
Adrenerjik $\beta_3$	Arg492Cys Trp64Arg	Klozapin Klozapin	Anlamli ilişki yok (19) Arg/Arg genotipinin daha fazla kilo artışı ile ilişkili olabileceği yönünde eğilim (19)
Adrenerjik $\alpha_{2a}$	Trp64Arg -1291C/G -1291C/G	Klozapin Klozapin Olanzapin	Anlamli ilişki yok (54) G aleli daha fazla kilo artışı ile ilişkili (57) G aleli daha fazla kilo artışı ile ilişkili (58)
SNAP-25	Ddel Mnll TaII	Çeşitli	Anlamli ilişki yok (60) T/T genotipi daha fazla kilo artışı ile ilişkili, eşdeğişkenler analize katılınca ilişki kaybolmuş (60) C/C genotipi daha fazla kilo artışı ile ilişkili, eşdeğişkenler analize katılınca ilişki kaybolmuş (60)
G-proteini $\beta_3$	C825T C825T C825T	Klozapin Klozapin Olanzapin	Anlamli ilişki yok (54) T/T genotipi kilo artışı ile ilişkili (65) En fazla kilo artışı T/T genotipinde, fakat anlamli değil (66)
CYP1A2	Intron1 C/A	Klozapin	Anlamli ilişki yok (19)
CYP2D6	*1, *3, *4 alelleri 188C/T	Olanzapin Risperidon	*3 ve *4 kilo artışı ile ilişkili (69) C/C ile daha az kilo artışı (30)

## 1. Obezite ve Vücut Ağırlığı ile İlişkili Moleküler Yollarla İlgili Genler

### 1.1. Leptin

Obese (ob) geninin bir ürünü olan leptin yağ hücreleri tarafından üretilen bir hormondur. Tokluk ve enerji harcanması üzerindeki hipotalamik etkileri ile yağ dokusu miktarını ayarlar (9). Serum leptin düzeyi vücuttaki yağ miktarı ile doğru orantılıdır. Serum leptin

düzeyinin yükselmesi yiyecek alımını ve yağ depolanmasını azaltır. Leptin hipotalamusta pro-opiomelanokortin (POMK) nöronlarını aktifleştirerek  $\alpha$ -melanosit-uyarıcı hormon ( $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone;  $\alpha$ -MSH) salınmasına neden olur.  $\alpha$ -MSH ise melanokortin reseptörü 4'ü uyarır ve yiyecek alımının azalmasına ve enerji harcanmasının artmasına yol açar (10).

Leptin geninin -2548G/A promoter bölge polimorfizminin fonksiyonel etkileri olduğu saptanmıştır. Bu var-

yantın A alelinin daha fazla leptin mRNA'sı oluşturduğu ve yağ dokusundan daha fazla leptin salınım hızı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (11). Çinli şizofreni hastalarında klorpromazin veya risperidon ile 10 haftalık tedavi sonucunda kilo artışının leptin geni -2548G/A promoter bölge polimorfizmi ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, A/A genotipi kilo alımı ve abdominal subkutan yağ miktarı artışı ile ilişkili bulunmuştur (12). Bu konudaki diğer çalışmada Tempelman ve arkadaşları çeşitli antipsikotikler ile tedavi edilen 73 İspanyol hastada kilo alımı ile -2548G/A polimorfizmi ilişkisini araştırmışlardır. Altı hafta ve 3 aylık dönemdeki kilo artışı ile leptin geni polimorfizmi arasında ilişki bulunmazken, 9 aylık tedavinin sonrasındaki kilo artışı -2548G aleli ile ilişkili bulunmuştur (13). Yazarlar kendi bulgularının Zhang ve arkadaşlarının bulguları ile uyumsuz olmasını ırklar arasındaki farklılıktan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada serotonin 2C reseptörü (5HT2C) geninin -759C/T polimorfizmi bazal leptin düzeyi ile ilişkili bulunmuş ve leptin sistemi ile 5HT2C gen ifadesi arasında bir etkileşim bulunabileceği ileri sürülmüştür (13). Konuyla ilgili bir gözden geçirme yazısında, Templeman ve arkadaşlarının bulgularının A/A genotipi taşıyıcılarının daha yüksek serum leptin düzeyine sahip olması ve bunun da aşırı yağ depolanmasına karşı koruyucu olacağı bilgisi ile uyumlu olduğu belirtilmektedir (10). Bununla birlikte, çalışma örneklemelerinin ve saptanan alel sıklıklarının istatistiksel açıdan yetersiz kalmış olabileceği vurgulanmaktadır.

### 1.2. Melanin-konsantre edici hormon

Melanin-konsantre edici hormon (MKH) hipotalamusta bulunan ve yiyecek alımı ve enerji dengesinin düzenlenmesinde önemli rolü olduğu düşünülen bir peptid hormondur. MKH yiyecek alımında artışa yol açar. Leptinin beyinde MKH reseptörlerinin negatif modülatörü olarak da işlev gördüğü ve bu sistemin enerji dengesinin sağlanmasında etkileşimi olduğu belirtilmektedir (14).

Chagnon ve arkadaşları genom taraması ile şizofreni ve bipolar bozukluk tanısı olan hastalar ve aile üyelerinde (toplam 508 kişi) obeziteyi araştırmışlardır (15). Bu örneklemdeki hastalar en az 3 yıldır başlıca haloperidol ve klorpromazin ile tedavi almaktaydı. Obezite sıklığının antipsikotik alan hastalarda (%30) antipsikotik almayanlara (%12) göre 2.5 kat daha fazla olduğu

saptanmıştır. Antipsikotik tedavi altında obezite gösteren en az 2 üyesi olan ailelerde yapılan analiz sonucunda kromozom 12q24 ile antipsikotiğe bağlı obezite fenotipi arasında ilişki saptanmıştır. 12q24 ise pro-MKH genine çok yakın bir pozisyonundadır. Fakat bu çalışmada, hastaların aldıkları tedaviler standart olmadığı gibi, hastaların antipsikotik almadan önce obezitesi olup olmadığı da belli değildir. Bu kısıtlılıklar bulguların kesinliğini azaltmaktadır.

### 1.3. Tümör nekroz faktörü alfa

Tümör nekroz faktörü alfa (TNF $\alpha$ ) çok işlevli bir pro-inflamatuar sitokindir. Yağ hücreleri, lenfoid doku ve iskelet kasında üretilir ve salınır (16). Biyolojik etkileri doza bağlıdır. TNF $\alpha$  düşük dozlarda yerel inflamasyonun bir düzenleyicisi olarak sadece yerel etki gösterirken, yüksek dozlarda kan dolaşımına salgılanarak endokrin etkiler gösterir (17). Çeşitli çalışmalarda değişik denek gruplarında TNF $\alpha$  geninin farklı polimorfizmleri ile vücut yağ oranı, insülin direnci, leptin düzeyleri, VKI, obezite ve bel çevresi ölçümü arasında ilişkiler bildirilmiştir (9). Bu polimorfizmler arasında yukarıdaki değişkenlerle en çok bağlantı gösteren TNF $\alpha$  -308G/A promoter bölge polimorfizmi olmuştur. Bu polimorfizmin -308A alelinin hiperinsülinemi sırasında daha verimli yağ depolanmasına neden olduğu ve dolayısıyla obeziteye katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir (18).

TNF $\alpha$  -308G/A polimorfizmi ile antipsikotiğe bağlı kilo alımı ilişkisini inceleyen bir tek çalışma vardır. Basile ve arkadaşları tedaviye dirençli 74 şizofreni hastasında 6 haftalık klozapin tedavisi ile meydana gelen kilo artışı ile anlamlı bir ilişki bulamamışlar, ancak anlamlıya yakın bir eğilim bildirmişlerdir (19). Bu çalışmada A aleli sıklığı (%14) düşük kalmıştır ve bu yüzden anlamlı ilişki saptanamamış olabilir. TNF $\alpha$ 'nın metabolik süreçlerdeki rolü göz önüne alındığında, daha geniş gruplarda ve daha fazla polimorfizmle yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

### 1.4. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (brain derived neurotrophic factor, BDNF) merkezi sinir sisteminde nöron sağkalımını, olgun nöronların başkalaşmasını ve bakımını düzenlemede anahtar bir role sahiptir (20). İnsan beyinde en bol miktarda hipokampus ve hipotala-

musta bulunur (21). Hipotalamustaki yiyecek alımının düzenlenmesiyle ilgili çeşitli çekirdeklerde BDNF'nin kendisinin ve tirozin kinaz reseptörünün bulunması, BDNF'nin aynı zamanda yeme davranışının düzenlenmesinde de rolü olduğunu göstermektedir (22). BDNF geninin bir tek nükleotid polimorfizmi tanımlanmıştır. G196A polimorfizmi BDNF'nin protein dizisinde valin yerine methionin (Val66Met) konmasına neden olur. Bu değişiklik olgun BDNF proteinini etkilemez ancak proteinin daha ham şekli olan pro-BDNF'nin hücre içinde taşınmasını ve paketlenmesini değiştirerek BDNF salınımını etkiler. Proteinde Val yerine Met bulunmasının BDNF'nin salınma veziküllerine taşınmasını ve aktiviteye bağlı BDNF salınmasını bozduğu belirtilmektedir (23). Met-Met genotipinin sağlıklı yetişkinlerde daha düşük VKI ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (24). Bununla uyumlu şekilde, yeni bir meta-analiz çalışmasında, Val/Met ve Met/Met genotiplerinin yeme bozukluğuna yakalanma riskini %33 oranında artırdığı belirtilmiştir. Bunun yanı sıra, Met/Met genotipinin Val/Met genotipine kıyasla şizofreni riskinde de %19'luk bir artış getirdiği bildirilmiştir (24).

BDNF ile VKI, yeme bozuklukları ve şizofreni arasındaki bu ilişkilere rağmen, antipsikotik ilaca bağlı kilo artışı ile Val66Met polimorfizmi ilişkisini inceleyen tek bir çalışma vardır. Çinli hastalarda 6 haftalık risperidon tedavisi sonucunda Met/Met genotipine (n=28) sahip hastaların Val/Val genotipine (n=37) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az kilo aldıkları; Val/Met genotipinde (n=55) olanların da Val/Val genotipinden anlamlıya yakın derecede daha az kilo artışı gösterdikleri bulunmuştur.

BDNF geninin bu ve diğer polimorfizmlerinin antipsikotiğe bağlı kilo artışı ile ilişkisinin daha fazla incelenmesine gerek vardır.

## **2. Antipsikotik İlaçların Etkilediği Reseptörleri Kodlayan ve Sinaptik İletimde Rol Oynayan Proteinlerle İlgili Genler**

### **2.1. Dopaminerjik Sistem**

Dopamin antagonizması halen bilinen tüm antipsikotik ajanların ana özelliğidir. Dopamin fiziksel aktivite, yiyecek alımı ve yiyeceğin pekiştirici özelliği ile ilgilidir. Dopaminerjik iletimi artıran kokain ve psikostimulan ilaçlar gibi maddeler iştah azalmasına ve kilo kaybına

yol açar (9). Bu nedenlerle dopamin reseptörleri antipsikotiklere bağlı kilo artışı için aday gen arayışında umut verici görünmektedir. Ancak, şu ana kadar elde edilen veriler pek destekleyici değildir.

Rietschel ve arkadaşları en az 28 gündür klozapin tedavisi alan 149 hastada dopamin D4 reseptör geninin 4 farklı polimorfizmi ile tedavi yanıtı ve yan etkilerin ilişkisini inceledikleri çalışmada, genotipler ile klinik değişkenler arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptamamışlardır (25).

Zhang ve arkadaşları 117 Çinli şizofreni hastasında dopamin D2 reseptörü geni TaqIA polimorfizmini incelemiştir (26). On haftalık klorpromazin veya risperidon tedavisi sonrası %7'den az (n=67) ve %7'den fazla (n=50) kilo alan hastalar arasında alel sıklıkları ve genotip dağılımı açısından istatistiksel fark bulunmamıştır.

Dopamin D2 reseptörünün üçüncü hücre içi ilmeğinde serin yerine sistein konmasına yol açan bir polimorfizm (Ser311Cys) bildirilmiş ve yeri dolayısıyla işlevsel bir polimorfizm olabileceği belirtilmiştir (27). Bu varyantın Gi-benzeri proteini aktiveleme yeteneğinin daha az olduğu ve şizofrenide dezorganize belirtiler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (28,29). Risperidon tedavisi alan 123 Han Çinlisi hastada yapılan bir çalışmada D2 reseptör geni Ser311Cys varyantına sahip hastaların, istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da daha az kilo alma eğilimi gösterdiği bildirilmiştir (30). Aynı çalışmada, dopamin D1 reseptör geni -800T/C ve -48A/G polimorfizmleri; D2 geni TaqIA polimorfizmi ve promoter bölgedeki -141C insersiyon/delesyon polimorfizmi ve D3 geni -205A/G ve Ser9Gly polimorfizmleri ile risperidona bağlı kilo artışı arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Psikotik bozukluklardaki dopamin varsayımı ve antipsikotik ilaçların dopaminerjik sisteme etkileri dikkate alındığında, bu sistemle ilgili araştırmalar yetersiz kalmış gibi görünmektedir.

### **2.2. Serotonerjik Sistem**

Serotonin (5HT) sistemi yiyecek alımının ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli yere sahiptir. 5HT'in kendisi güçlü bir tokluk sinyalidir. 5HT1A ve 5HT2C reseptörleri yiyecek alımını zit yönde etkiler; 5HT1A agonistleri yemeyi arttırırken, 5HT2C agonistleri yemeyi azaltır (31). En fazla kilo artışına neden olan klozapin ve olanzapin güçlü 5HT2C antagonistleridir (32). Yine bir 5HT2C antagonisti olan ziprasidonun kilo

artışı yaratmaması ise 5HT1A reseptörlerine parsiyel agonist/antagonist etkisi ile açıklanmaktadır (31).

5HT2C reseptörü kromozom Xq24 pozisyonunda bulunur. Antipsikotiklere bağlı kilo artışı ile ilişkisi açısından bu reseptörün 2 polimorfizmi ile ilgili çalışmalar vardır. Bunların biri 5HT2C reseptör geni promoter bölge polimorfizmi olan -759C/T, diğeri ise genin kodlanan bölgesindeki bir tek nükleotid polimorfizmidir (68G/C) ve reseptörün hücre dışındaki N-terminalinde sistein yerine serin (Cys23Ser) konmasına neden olur (6). Promoter bölge polimorfizminin -759C aleli daha az transkripsiyon aktivitesi gösterir, yani bu alel nispeten daha az sayıda 5HT2C reseptörü üretilmesine neden olur (33). Diğer polimorfizm olan Cys23Ser polimorfizminin Ser23 aleli daha düşük 5HT afinitesi gösterir (34).

Cys23Ser polimorfizmi fonksiyonel olmasına rağmen, Kafkas ırkından, Asyalı ve Afrikalı-Amerikalı hastalarda yapılan 3 çalışmada bu polimorfizm ile antipsikotiğe bağlı kilo artışı arasında ilişki bulunmamıştır (19,35,36).

Buna karşılık, 5HT2C reseptörünün diğer polimorfizmi ile ilgili sonuçlar umut vericidir. Reynolds ve arkadaşları 123 Han Çinli şizofreni hastasında -759C/T polimorfizmi ile kilo artışı arasında ilişki bildirmiştir (37). Bu çalışmadaki hastaların büyük bölümü klorpromazin (n=69) veya risperidon (n=46) kullanmakta olup; klozapin (n=4), flufenazin (n=3) ve sülpirid (n=1) kullanan birkaç hasta da bulunuyordu. Bu çalışmada -759T varyantı daha az kilo alımı ile ilişkili bulunmuştur. Basile ve arkadaşları 58'i beyaz ırktan ve 22'si siyah ırktan toplam 80 şizofreni hastasında ve Tsai ve arkadaşları ise 80 şizofreni veya şizoafektif bozukluk tanısı konmuş olan Han Çinli hastada klozapine bağlı kilo artışı ile 5HT2C -759 C/T polimorfizmi arasında ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir (38, 39). Basile ve arkadaşları cinsiyet ve etnik köken ile -759 C/T polimorfizmi arasında karmaşık etkileşimler olabileceğini, Tsai ve arkadaşları ise bulgularındaki uyumsuzluğun kendi çalışmalarında kronik ve tedaviye dirençli hastalara yer verilmesinden kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir. Reynolds ve arkadaşları klozapin tedavisi alan 32 Çinli hastada yaptıkları bir başka çalışmada, önceki bulgularına benzer şekilde, -759T aleline sahip hastalarda -759C aleline sahip olanlara göre daha az kilo artışı görüldüğünü belirtmişlerdir (40). Bu ilişkinin erkek hastalarda (n=21) daha belirgin olduğunu, ancak kadın hasta sayısının (n=11) yeterli ol-

maması nedeniyle cinsiyetin etkisi konusunda kesin bir yargıya varmak için daha fazla sayıda hastada bulgunun tekrarlanması gerektiğini ifade etmişlerdir. Bunun ardından, Kafkas ırkından 97 Alman hasta ile yapılan bir çalışmada, ilk kez klozapin alan hastalarda 12 haftalık tedavi sonrasında meydana gelen vücut kütle indeksi (VKİ) değişimi ile 5HT2C reseptör geni -759C/T polimorfizmi arasında bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (41). VKİ değişimi C aleli taşıyanlarda (n=81)  $2.11 \pm 1.68$ , T aleli taşıyanlarda (n=16) ise  $1.97 \pm 1.62$  olmuştur. Bu çalışmada %7'nin üzerinde kilo artışı gösterenlerin oranı CC genotipinde olanlarda T aleli taşıyanlara göre daha fazla (%58'e karşılık %44) olmakla birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılık göstermemiştir.

Yukarıda sözü edilen çalışmalardan sonra yayımlanan 4 ayrı araştırmada ise T aleli ile daha az kilo artışı ilişkisini destekleyen bulgular tekrarlanmıştır. Miller ve arkadaşları tedaviye dirençli şizofreni tanısı konmuş 41 hastayı 6 aylık klozapin tedavisi sonrası %7'den az ve %7'den fazla VKİ değişimi gösterenler olmak üzere 2 gruba ayırmışlardır (42). VKİ değişimi %7'den az olan grupta -759T alelinin daha fazla görüldüğünü ve bu aleli taşımayanların klozapin tedavisi ile kilo artışı için daha yüksek risk taşıdığını bildirmişlerdir. Ellingrod ve arkadaşları 6 hafta süreyle olanzapin alan şizofreni hastalarında (n=42) %10'dan az kilo artışı gösteren hastalarda T alelinin daha sık görüldüğünü saptamışlardır (43). Kilo artışı için %5 ve %7 eşikleri kullanıldığında ise alel dağılımı ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Kafkas ırkından, daha önce ilaç almamış 73 hastada yapılan bir çalışmada, değişik antipsikotik ilaçlar ile 6 haftalık tedavi sonrası %7'den fazla VKİ artışı gösteren hastaların oranı C aleli taşıyanlarda %59, T aleli taşıyanlarda ise %31 olarak bulunmuştur (13). Tedavi başlangıcından 3 ay sonraki ölçümlerde gruplar arasında istatistiksel fark görülmemiş, fakat 9 ay sonraki ölçümlerde bu oranlar sırasıyla %93.3 ve %61'e yükselerek anlamlı hale gelmiştir. Son olarak, Lane ve arkadaşları akut alevlenme ile hastaneye yatırılan ve daha önce İKA almamış Han Çinli hastada risperidon tedavisi ile meydana gelen kilo artışını değerlendirmişlerdir (30). 5HT2C geninin -759C/C genotipine (n=96) kıyasla, diğer genotiplerin (C/T ve T/T; n=25) ortalama 0.653 kg daha az kilo artışı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalar arasında uyumsuzluklar olmakla birlikte, sonuçlar topluca değerlendirildiğinde 5HT2C reseptör geni

-759C/T polimorfizmi gerçek bir genetik yatkınlık etkeni olarak ortaya çıkmaktadır.

Serotonin sisteminin diğer genleri ile ilgili çalışmalar ise genelde anlamlı ilişki göstermemiştir. Klozapin alan 80 şizofreni hastasının kilo artışı açısından ileri doğru izlendiği bir çalışmada, kilo artışı ile 5HT1A reseptör geni CA-tekrar polimorfizmi ve 5HT2A reseptör geni 102T/C, His452Tyr polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (38). 5HT1A geninin kodlama bölgesindeki bir polimorfizm olan Gly272Asp polimorfizmi ve 5HT2A geninin His452Tyr polimorfizmi ile risperidona bağlı kilo artışı arasında ilişki bulunmamıştır (30).

Çinli şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada da 5HT2A reseptör geni 102T/C ve 5HT6 geni 267C/T polimorfizmleri ile klozapine bağlı kilo alımı arasında bir ilişki saptanmamıştır (36). Ancak yine Çinli hastalarda yapılan bir çalışmada tam aksi yönde bulgular elde edilmiştir. Lane ve arkadaşları risperidon ile tedavi edilen 123 hastadan oluşan bir grupta 5HT2A 102C/C genotipine (n=12) sahip hastaların T/T genotipine (n=54) sahip olanlara göre daha az kilo artışı gösterdiğini (T/C genotipi ile fark yok, n=57) ve 5HT6 267T/T genotipinin (n=5), T/C (n=50) ve C/C (n=68) genotiplerine kıyasla daha az kilo alımı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (30). 5HT2A reseptör geninin bir diğer polimorfizmi de genin promoter bölgesine yakın bir bölgedeki tek nükleotid farkından kaynaklanan olan -1438G/A polimorfizmidir. Bu polimorfizmin fonksiyonel olabileceği ve A aleli varlığının genin promoter aktivitesini belirgin olarak arttırdığı, dolayısıyla daha fazla reseptör sentezine yol açtığı ileri sürülmüştür (44). Mou ve arkadaşları Çinli bir hasta grubunda (n=84) 5HT2A reseptörünün -1438G/A polimorfizmi ile 10 haftalık risperidon ve klorpromazin tedavisi sonucundaki kilo alımı arasında bir ilişki bulunmamıştır (45).

İnsan 5HT taşıyıcısı geni kromozom 17q12 bölgesinde bulunur ve serotoninin presinaptik nörona ve plateletlere geri-alımını sağlayan bir transmembran protein kodlar (46). 5HT taşıyıcısı geninin promoter bölge polimorfizmi (44 baz çifti insersiyon-delesyon polimorfizmi) uzun (L) ve kısa (S) alellere neden olur ve kısa alel daha az 5HT taşıyıcısı protein sentezine yol açar (47) Şizofreni tanısı almış 93 Çinli hastada yapılan 5HT sisteminin çeşitli polimorfizmlerinin incelendiği bir çalışmada 5HT taşıyıcısı promoter bölge polimorfizmi ile klozapine bağlı kilo alımı arasında bir ilişki bulunmamıştır

(36). 5HT taşıyıcısı SS (n=53), LS (n=25) ve LL (n=6) genotipleri benzer oranda kilo artışı göstermiştir.

Buna karşılık, Hırvat kökenli 94 kadın şizofreni hastasında yapılan bir çalışmada aksi yönde bulgular elde edilmiştir. Olanzapin ile tedavi edilen hastalarda 3 ay sonundaki kilo artışı ile 5HT taşıyıcısı geni promoter bölge 44 baz çifti polimorfizmi ve aynı genin intron2 değişken-sayıli-ardarda-tekrarlı (variable-number-tandem-repeat, VNTR) bölge polimorfizmi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada olanzapin ile 3 aylık tedavi sonunda hastalar ortalama 3.31±4.39 kg almıştır (başlangıçtaki kilonun %5±%6'sı). İlk analizde 5HT taşıyıcısı polimorfizmleri ile kilo artışı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Fakat başlangıçtaki VKİ 27.3 kg/m<sup>2</sup>'den fazla olan kilolu hastalar çıkarılınca, kalan 69 hastada VKİ artışı ile 5HT taşıyıcısı promoter bölge polimorfizmi arasında bağlantı bulunmuştur. Bu polimorfizmin S aleli ve SS genotipine (5HT taşıyıcısı geninin daha az aktive olması ile ilgili) sahip olanların olanzapin ile daha fazla kilo artışı gösterdiğini bildirilmiştir (48).

### 2.3. Histaminerjik sistem

Histaminin enerji homeostazisinde rol oynadığının gösterilmesinin yanı sıra, antipsikotik ajanların antihistaminik etkinliği ile kilo artışına yol açma eğilimleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar histamin H1 reseptörlerini bu açıdan ilgi çekici hale getirmiştir (9). Ancak H1 reseptör polimorfizmi ile antipsikotiğe bağlı kilo artışını inceleyen sadece 2 çalışma vardır (19,49). Bunların her ikisinde de klozapin ile meydana gelen VKİ veya kilo değişikliği ile H1 geni Glu349Asp polimorfizmi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Basile ve arkadaşları aynı çalışmada kilo artışı ile H2 geni -1018G/A polimorfizmi arasında da bir ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir (19). Fakat bu 2 çalışmada da alel frekansları düşük kaldığından daha geniş örneklem gruplarına ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.

### 2.4. Adrenerjik sistem

Katekolaminler enerji harcanmasında önemli rol oynadıkları için, katekolaminlerle ilgili genler kilo alımı ile ilişkili genlerin araştırılmasında ilgi odağı olmuştur. Norepinefrin (NE) hipotalamusun paraventricüler çekirdeğindeki  $\alpha$ -reseptörleri vasıtasıyla sıçanların yeme davranışını ters yönlere etkileyebilir.  $\alpha_1$ -adrenerjik re-

septör agonistleri yiyecek yemeyi azaltırken,  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptör agonistleri yeme davranışını uyarmaktadır (50). Katekolaminlerin periferik etkileri de vardır.  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  ve  $\beta_3$  adrenerjik reseptörler yağ hücrelerinde lipolize neden olarak bazal metabolik hızın artması ve ısı üretilmesinde rol oynar. Bunun tersine,  $\alpha$ -reseptörleri lipolizi engelleyici etki gösterirler (51).  $\beta_3$  adrenerjik reseptör Trp64Arg polimorfizminin obezite ve bazal metabolik hız düşüklüğü ile ilgili olduğu belirtilmektedir (52,53).

Lane ve arkadaşları Çinli hastalarda  $\alpha_{1a}$  reseptörünün Arg492Cys polimorfizmi ile risperidona bağlı kilo alımı arasında ilişki saptanmadığını bildirmişlerdir (30). Kafkas ırkından ve Afrikalı-Amerikalı hastalardan oluşan bir grupta yapılan çalışmada, klozapine bağlı kilo artışı ile  $\alpha_{1a}$  ve  $\beta_3$ -adrenerjik reseptör polimorfizimleri arasında ilişki bulunmamıştır (19). Bu çalışmada,  $\beta_3$ -adrenerjik reseptör geni Trp64Arg polimorfizmi için anlamlı ilişkiye doğru bir eğilim bulunmuştur. Arg/Arg genotipinde olanların klozapinle belirgin olarak daha fazla kilo aldıkları (+7.4 kg'a karşılık +3.4 kg) saptanmış olmasına rağmen, Trp/Arg genotipi (n=5) ve Arg/Arg genotipi (n=3) frekanslarının çok düşük kaldığı belirtilmektedir (10). Aynı polimorfizmi inceleyen ve genotip dağılımı daha dengeli olan (Trp/Trp=62; Trp/Arg=24; Arg/Arg=1) bir başka çalışmada, tedaviye dirençli şizofrenisi olan 87 Asyalı hastada klozapin ile görülen kilo artışı Trp/Arg genotipinde en yüksek olmuş, fakat istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir (54). Şimdiye kadar saptanan bulgular  $\beta_3$ -adrenerjik reseptör geni Trp64Arg polimorfizminin rolünü desteklememektedir.

İnsanda  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptör kodlayan 3 gen ( $\alpha_{2a}$ ,  $\alpha_{2b}$  ve  $\alpha_{2c}$ ) klonlanmıştır (55). Bunlardan  $\alpha_{2a}$  reseptörünü kodlayan genin promotör bölgesinde -1291 pozisyonunda bir C/G tek nükleotip polimorfizmi belirlenmiştir (56). Bu genetik varyasyonun lipid mobilizasyonu, yağ birikimi ve sempatik-hipotalamik-pituiter-adrenal sistem üzerindeki etkileri yoluyla vücut ağırlığı değişikliklerinde rol oynayabileceği belirtilmektedir (57).

İki çalışmada  $\alpha_{2a}$  reseptör geni -1291C/G polimorfizmi ile antipsikotiğe bağlı kilo artışı arasında ilişki bildirilmiştir. Bunların ilkinde, kronik şizofrenisi olan 93 Çinli hastada klozapin tedavisi ile meydana gelen kilo artışı 14±6.2 aylık izlem ile değerlendirilmiştir (57). Kilo artışı G/G genotipine sahip hastalarda (n=32) en yüksek (+8.5±7.2 kg), C/G genotipine sahip olanlarda (n=44) or-

ta (+5.8±7 kg) ve C/C genotipine sahip hastalarda (n=12) ise en düşük (+2.8±6.1 kg) olmuş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı polimorfizmi inceleyen bir başka çalışmada, en az 3 aydır olanzapin ile tedavi edilen 62 Koreli hasta değerlendirilmiş ve genotipler ile kilo artışı arasında önceki çalışma aynı yönde (G/G ile en fazla, C/C ile en az kilo artışı) bir ilişki saptanmıştır (58). Antipsikotik ilaca bağlı kilo artışı ile  $\alpha_{2a}$  reseptör geni -1291C/G polimorfizmi ilişkisinin sağlamaştırılması için bu iki çalışmanın bulgularını destekleyen başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 2.5. Sinaptik sinyal iletimi

### 2.5.1. SNAP-25

SNAP-25 (synaptosomal-associated protein; sinaptozomla ilişkili protein) bir presinaptik plazma membranı proteindir ve nörotransmitter salınımını şekillendiren vezikülün membrana yapışması ve birleşmesi mekanizmasının temel bir parçasıdır (59). SNAP-25 sinaptik plastisite ve sinaptogenez ile de ilişkilidir (60). SNAP-25 pankreas adacıklarından insülin salınımıyla ilgilidir ve insuline duyarlı dokularda da bulunur (61). SNAP-25'in insülin regülasyonundaki potansiyel rolü bu proteindeki anormallikler ile kilo artışı ve glukoz regülasyonu arasında bir bağlantıya işaret edebilir. Aynı zamanda, bu proteinle ilgili genetik varyasyonlar nörotransmitter salınımını da etkileyebilir.

SNAP-25 geninin 3 ayrı polimorfizmini (Ddel, MnlI, Tail) inceleyen bir çalışmada klozapin, olanzapin, risperidon ve haloperidol tedavisi alan 59 hastada, MnlI ve Tail polimorfizimleri ile kilo alımı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. MnlI polimorfizminin T/T genotipine ve Tail polimorfizminin C/C genotipine sahip hastalar diğer genotiplere göre daha fazla kilo artışı göstermiştir (60). Fakat cinsiyet, etnik köken, tedavi süresi ve başlangıçtaki PANSS ölçeği puanı istatistiksel analizlere katılınca kilo artışı ya da VKİ değişikliği ile polimorfizm arasındaki ilişki ortadan kalkmıştır.

Bu polimorfizmlerin SNAP-25 işlevinde ne gibi bir değişiklik yarattığı henüz bilinmemektedir ve proteinin 3-boyutlu yapısını veya üretimi miktarını etkileme olasılığının düşük olduğu bildirilmektedir (62).

### 2.5.2. G-proteini sistemi

Monoamin reseptörleri hücre içinde G-proteinleri (heterotrimeric guanine nucleotide binding proteins)



ile eşleşmiş haldedir. G-proteinleri  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  alt birimlerinden oluşur. Ligandın bağlanmasıyla reseptörün aktifleşmesi sonucu G-proteinleri  $G\alpha$  ve  $G\beta\gamma$  parçalarına ayrışır ve her iki parça da kompleks hücre içi olayları harekete geçirir. G-proteinlerinin  $\beta_3$  alt birimi GNB3 geni tarafından kodlanır (63). Bu genin C825T polimorfizmi sinyal iletimi ile ilgili işlevsel sonuçlar doğurur. T aleli 41 aminoasitlik bir delesyona yol açar ve bu şekilde oluşmuş olan  $\beta_3$  alt birimi hücre içi sinyal iletiminin daha fazla olmasına neden olur. G-protein  $\beta_3$  alt biriminin 825T alelinin obezite ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (63). T alelinin insan yağ hücresi kültüründe lipolizin  $\alpha$ -adrenerjik kontrolünün bozulması ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir (64).

Tsai ve arkadaşları bu polimorfizm ile klozapine bağlı kilo artışı ilişkisini incelemişlerdir (54). 87 Çinli hastada 4 aylık klozapin tedavisi öncesinde ve sonrasında vücut ağırlığı ölçülmüş ve en fazla kilo artışının (+4.4±4.2 kg) C/C genotipinde, en az kilo artışının (+1.9±3.8 kg) ise C/T genotipinde olduğu görülmüştür. Ancak bu farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı gibi, bunu takip eden Çinli hastalardaki bir başka çalışmada ters yönde bulgular bildirilmiştir. Wang ve arkadaşları 134 şizofreni hastasında ortalama 13 aylık klozapin tedavisi sonrasında vücut ağırlığında ortalama 5.9±0.6 kg artış olduğunu (ortalama değişim oranı %10.1±1.1) saptamışlardır (65). Kilo artışı en fazla T/T genotipine sahip hastalarda (+9.6±1.4 kg, %16.2±2.5) olurken, C/T genotipinde daha az (+5.3±0.8 kg, %9.3±1.2) ve C/C genotipinde ise en az (+3.2±1.4 kg, %5.5±2.4) kilo artışı olmuştur. Genotip grupları arasında hem kg hem de yüzdelik oranlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Üçüncü bir çalışma çoğunluğu Kafkas ırkından olmak üzere, olanzapin tedavisi alan 42 şizofreni hastası ile yapılmıştır. Altı haftalık tedavi sonrasında T/T genotipinde olan hastalar en fazla oranda (%16.6) kilo artışı göstermiş, C/C ve C/T genotipinde olanlar ise benzer oranda (%9.7 ve %9.2) kilo almıştır. Ancak bu çalışmadaki sonuçlar da istatistiksel anlamlılık göstermemiştir (66).

GNB3 geni C825T polimorfizmi ile ilgili bu karışık sonuçlara rağmen, T alelinin obezite, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı ile kilo verdirici ilaçlara yanıtla ilişkili bulunmuş olması (63,64), antipsikotiklere bağlı kilo artışı açısından bu gen ile ilgili daha fazla çalışma yapılmaya değer görünmektedir.

### 3. Antipsikotik İlaçların Metabolizması ve Biyoyararlanımı ile İlgili Genler

Sitokrom P450 proteinleri ilaçların metabolizması ve kolesterol, steroidler ve diğer lipidlerin sentezi ile ilgili birçok reaksiyonu katalize eden monooksijenaz enzimlerdir. Sitokrom P450 karaciğer enzim sistemindeki genetik varyasyonların pek çok ilacın metabolizmasını etkilediği ve ilaç düzeylerini değiştirerek etkililik azalmasına ya da yan etki artışına yol açtığı bilinmektedir (67). Bu temelde sitokrom P450 sistemindeki genetik değişiklikler antipsikotiklere bağlı kilo artışı için potansiyel adaylar olarak düşünülebilir. Öte yandan, bu görüş ancak kilo artışı doza bağımlı bir yan etki ise doğru olacaktır. Oysa kilo artışı ile antipsikotik dozu arasında açık bir bağlantı bulunmamaktadır ve bu sitokrom P450 sisteminin konuyla ilgili olma ihtimalini azaltmaktadır (9). Buna karşılık, 2 sitokrom P450 enzimi obezite ile ilişkili bulunmuştur. Kromozom 8q12.1 pozisyonundaki CYP7A1 geninin Bsal polimorfizmi VKI ile kromozom 15q21 pozisyonundaki CYP19 geninin 4. intronundaki bir tetranükleotid tekrar polimorfizmi de VKI, abdominal obezite ve egzersizsiz takiben oluşan yağ kaybı ile ilişkilendirilmiştir (6). Bu 2 enzimin antipsikotik metabolizması ile ilgisi bilinmemektedir.

Antipsikotiklerin yol açtığı kilo artışı ile sitokrom P450 sistemi polimorfizmi ilişkisini araştıran 3 çalışma vardır. Klozapin kan düzeyinin CYP1A2 ve CYP3A4 enzimlerinin aktivitesi ile belirlendiği bilinmektedir. CYP1A2 aktivitesinin yüksekliği klozapin kan düzeylerinin düşük olmasına neden olur. Bu enzim geninin 1. intron C/A polimorfizmi tanımlanmıştır ve A/A genotipinde olanlar A/C veya C/C genotipinde olanlara göre %60-70 daha fazla CYP1A2 aktivitesine sahiptir (68). Klozapin tedavisi alan 70 hastadan oluşan bir grupta CYP1A2 enziminin bu polimorfizmi vücut ağırlığındaki artışla ilişkili bulunmamıştır (19).

Olanzapini metabolize eden CYP2D6 enziminin polimorfizmi ile kilo artışı ilişkisini inceleyen bir çalışmada ise anlamlı sonuç bildirilmiştir (69). Onbir erkek hastadan oluşan bir grupta, VKI yüzde değişiminin \*1/\*1 genotipinde heterozigot\*1/\*3, \*4 genotiplerine göre belirgin olarak daha az olduğu bildirilmiştir. Bu enzim geninin ana işlevsel aleli \*1 alelidir ve \*3, \*4, \*5, \*6 alelleri bozuk aleller olarak tanımlanmaktadır (70). Buna göre \*1/\*1 genotipi dışındaki genotiplerin daha yüksek

olanzapin kan düzeyine neden olduğu ve dolayısıyla daha fazla kilo artışı yarattığı ileri sürülmüştür. Fakat bu çalışmada incelenen polimorfizmlerin olanzapin kan düzeyini etkileyip etkilemediği belirlenmemiştir ve örneklem çok küçüktür.

CYP2D6 enziminin bir diğer polimorfik formunda ekzon 1'de gerçekleşen 188C/T mutasyonu proteinin yapısında bir amino asit değişikliğine (Pro34Ser) yol açar ve enzimin katalitik aktivitesinin yavaşlamasına neden olur (71). Bu polimorfizmi inceleyen bir çalışmada, risperidon ile tedavi edilen Han Çinli hastalarda CYP2D6 188C/C genotipinin (n=29), C/T (n=37) ve T/T (n=50) genotiplerine göre daha az kilo artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (30). Yukarıda işaret edildiği gibi, C/T ve T/T varyantları CYP2D6 hızının yavaşlaması sonucunu doğurur ve bu enzim ile metabolize edilen risperidonun kan düzeyinin yükselmesine neden olur. Yazarlar bu genotiplere sahip hastalarda daha fazla kilo artışı görülmesini risperidon konsantrasyonunun daha fazla olması ile açıklamaktadır. Ancak, hastaların kan risperidon düzeyi ölçülmemiştir.

Farmakokinetik yollar çok karmaşıktır ve plazma düzeyini belirleyen enzimlerle ilgili olarak ilaların kan ve beyin düzeylerinin farklılığı, metabolitlerin aktif olup olmaması veya metabolitlerin de metabolize edilip edilmemesi ve ilaçlara karşı doku duyarlılığının kişi-

den kişiye farklı olması gibi pek çok değişken söz konusudur. Çalışma sonuçları yorumlanırken bu değişkenlere dikkat edilmelidir.

## SONUÇ

İKA kullanımı şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda olduğu kadar başka pek çok psikiyatrik bozuklukta da giderek yaygınlaşmaktadır. Hastalar bu ilaçları çoğu zaman ömürboyu veya en azından yıllar boyunca kullanmak zorundadır. Bununla birlikte, ilaca bağlı kilo alımı giderek hastaların en çok şikayet ettikleri konulardan biri haline gelmektedir. Antipsikotiğe bağlı kilo artışının genetik olarak önceden tahmin edilmesi klinisyenler için yüksek risk taşıyan kişileri belirlemek açısından çok değerli olacaktır. Bu amaçla yürütülen çalışmalardan ilgi çekici gen varyantları ve kromozom bölgeleri ortaya çıkmıştır. Çalışmalardaki pek çok kısıtlılığa rağmen, güçlü etkileri olan bazı genler saptanabilmektedir. Şu an için en öne çıkan aday genler 5HT2C reseptör geni,  $\alpha_{2a}$ -adrenajik reseptör geni, leptin geni, G-proteini  $\beta_3$  alt birimi geni ve SNAP-25 genleridir. Farmakogenetik alanındaki hızlı gelişmeler göz önüne alındığında, antipsikotiğe bağlı kilo artışı için klinik pratikte kullanılacak DNA testlerinin önümüzdeki 5-10 yıl içinde geliştirilmesi beklenebilir.

## Kaynaklar:

- Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophrenia Research* 2004; 66: 51-57
- Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28(Suppl. 1): 83-96
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *New England J Med* 2003; 348: 1625-1638
- Cummings DE, Schwartz MW. Genetics and pathophysiology of human obesity. *Annu Rev Med* 2002; 54: 453-471
- Bulik CM, Allison DB. The genetics epidemiology of thinness. *Obes Rev* 2001; 2: 107-115
- Chagnon YC. Susceptibility genes for the side effect of antipsychotics on body weight and obesity. *Curr Drug Targets* 2006; 12: 1681-1695
- Evans WE, Johnson JA. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001; 2: 9-39
- Perusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Snyder EE, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res* 2005; 13: 381-490
- Correll CU, Anil K, Malhotra, Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain. *Psychopharmacology* 2004; 174: 477-489
- Muller DJ, Kennedy JL. Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia. *Pharmacogenomics* 2006; 7: 863-887
- Hoffstedt J, Eriksson P, Mottagui-Tabar S, Arner P. A polymorphism in the leptin promoter region (-2548 G/A) influences gene expression and adipose tissue secretion of leptin. *Horm Metab Res* 2002; 34: 355-359
- Zhang ZJ, Yao ZJ, Mou XD, Chen JF, Zhu RX, Liu W, Zhang XR, Sun J, Hou G. Association of -2548G/A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene with antipsychotic agent-induced weight gain. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003; 25: 2119-2123
- Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. Polymorphisms of the 5-HT2C receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 195-200

14. Kokkotou EG, Tritos NA, Mastaitis JW, Sliker L, Maratos-Flier E. Melanin-Concentrating Hormone Receptor Is a Target of Leptin Action in the Mouse Brain. *Endocrinology* 2001; 142: 680-686
15. Chagnon YC, Merette C, Bouchard RH, Emond C, Roy MA, Maziade M. A genome wide linkage study of obesity as secondary effect of antipsychotics in multigenerational families of eastern Quebec affected by psychoses. *Mol Psychiatry* 2004; 9:1067-1074
16. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; 95: 2111-2119
17. Rosmond R. The glucocorticoid receptor gene and its association to metabolic syndrome. *Obes Res* 2002; 10: 1078-1086
18. Pihlajamäki J, Ylinen M, Karhapa P, Vauhkonen I, Laakso M. The effect of the -308A allele of the TNF-alpha gene on insulin action is dependent on obesity. *Obes Res*. 2003; 11: 912-917
19. Basile VS, Masellis M, McIntyre RS, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle. *J Clin Psychiatry* 2001;62 (Suppl) 23: 45-66
20. Lewin GR, Barde YA. Physiology of the neurotrophins. *Annual Review of Neuroscience* 1996;19: 289-317
21. Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* 1995; 270: 593-598
22. Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF. BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO J*. 2000; 19: 1290-1300
23. Gunstad J, Schofield P, Paul RH, Spitznagel MB, Cohen RA, Williams LM, Kohn M, Gordon E. BDNF Val66Met polymorphism is associated with body mass index in healthy adults. *Neuropsychobiology*. 2006; 53: 153-156
24. Gratacos M, Gonzalez JR, Mercader JM, de Cid RD, Urretavizcaya M, Estivill X. Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met and Psychiatric Disorders: Meta-Analysis of Case-Control Studies Confirm Association to Substance-Related Disorders, Eating Disorders, and Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2007 61:911-922
25. Rietschel M, Naber D, Oberlander H, Holzbach R, Fimmers R, Eggermann K, Moller HJ, Propping P, Nothen MM. Efficacy and side-effects of clozapine: testing for association with allelic variation in the dopamine D4 receptor gene. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15: 491-496
26. Zhang ZJ, Yao ZJ, Zhang XB, Chen JF, Sun J, Yao H, Hou G, Zhang XB. No association of antipsychotic agent-induced weight gain with a DA receptor gene polymorphism and therapeutic response. *Acta Pharmacol Sin* 2003; 24: 235-240
27. Itokawa M, Arinami T, Futamura N, Hamaguchi H, Toru M. A structural polymorphism of human dopamine D2 receptor, D2(Ser311\_Cys). *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1993; 196: 1369-1375
28. Cravchik A, Sibley DR, Gejman PV. Functional analysis of the human D2 dopamine receptor missense variants. *Journal of Biological Chemistry* 1996; 271: 26013-26017
29. Serretti A, Macciardi F, Smeraldi E. Dopamine receptor D2 Ser Cys311 variant associated with disorganized symptomatology of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1998; 34:207-210
30. Lane HY, Liu YC, Huang CL, Chang YC, Wu PL, Lu CT, Chang WH. Risperidone-related weight gain: genetic and nongenetic predictors. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26: 128-134
31. Reynolds GP, Hill MJ, Kirk SL. The 5-HT2C receptor and antipsychotic induced weight gain - mechanisms and genetics. *J Psychopharmacol*. 2006; 20 (Suppl) 4: 15-18
32. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686-1696
33. Buckland PR, Hoogendoorn B, Guy CA, Smith SK, Coleman SL, O'Donovan MC. Low gene expression conferred by association of an allele of the 5-HT2C receptor gene with antipsychotic-induced weight gain. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 613-615
34. Okada M, Northup JK, Ozaki N, Russell JT, Linnoila M, Goldman D. Modification of human 5-HT(2C) receptor function by Cys23Ser, an abundant, naturally occurring amino-acid substitution. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 55-64
35. Rietschel M, Naber D, Fimmers R, Moller HJ, Propping P, Nothen MM. Efficacy and side-effects of clozapine not associated with variation in the 5-HT2C receptor. *Neuroreport* 1997; 8: 1999-2003.
36. Hong CJ, Lin CH, Yu YW, Yang KH, Tsai SJ. Genetic variants of the serotonin system and weight change during clozapine treatment. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 265-268
37. Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang X. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism. *Lancet* 2002; 359: 2086-2087.
38. Basile VS, Masellis M, De Luca V, Meltzer HY, Kennedy JL. -759C/T genetic variation of 5HT2C receptor and clozapine-induced weight gain *Lancet* 2002; 360: 1791
39. Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Lin CH. -759C/T genetic variation of 5HT(2C) receptor and clozapine-induced weight gain. *Lancet* 2002; 360: 1790
40. Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. Polymorphism of the Promoter Region of the Serotonin 5-HT2C Receptor Gene and Clozapine-Induced Weight Gain. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 677-679
41. Theisen FM, Hinney A, Bromel T, Heinzel-Gutenbrunner M, Martin M, Krieg JC, Remschmidt H, Hebebrand J. Lack of association between the -759C/T polymorphism of the 5-HT2C receptor gene and clozapine-induced weight gain among German schizophrenic individuals. *Psychiatr Genet* 2004;14: 139-142
42. Miller DD, Ellingrod VL, Holman TL, Buckley PF, Arndt S. Clozapine-Induced Weight Gain Associated With the 5HT2C Receptor - 759C/T Polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 133B: 97-100
43. Ellingrod VL, Perry PJ, Ringold JC, Lund BC, Bever-Stille K, Fleming F, Holman TL, Miller D. Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT2C receptor and olanzapine. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005; 134: 76-78
44. Parsons MJ, D'Souza UM, Arranz MJ, Kerwin RW, Makoff AJ. The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 406-410
45. Mou XD, Zhang ZJ, Yao ZJ, Liu W, Zhang XR, Shi JB, Sun J. No association of -438G/A polymorphism in promoter region of 5-HT2A receptor gene with antipsychotic agent-induced weight gain. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2005; 22: 575-576

46. Heils A, Teufel A, Petri S, Seemann M, Bengel D, Balling U, Riederer P, Lesch KP. Functional promoter and polyadenylation site mapping of the human serotonin (5-HT) transporter gene. *J Neural Transm Gen Sect* 1995; 102: 247-254
47. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996; 274: 1527-1531
48. Bozina N, Medved V, Kuzman RM, Sain I, Sertic J. Association study of olanzapine-induced weight gain and therapeutic response with SERT gene polymorphisms in female schizophrenic patients. *J Psychopharmacol* 2007; 21:728-734
49. Hong CJ, Lin CH, Yu YW, Chang SC, Wang SY, Tsai SJ. Genetic variant of the histamine-1 receptor (glu349asp) and body weight change during clozapine treatment. *Psychiatr Genet*. 2002; 12:169-171
50. Wellman PJ. Norepinephrine and the control of food intake. *Nutrition*. 2000; 16: 837-842
51. Hellstrom L, Reynisdottir S, Langin D, Rossner S, Arner P. Regulation of lipolysis in fat cells of obese women during long-term hypocaloric diet. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996; 20: 745-752
52. Arner P, Hoffstedt J. Adrenoceptor genes in human obesity. *J Intern Med*. 1999; 245: 667-672
53. Sipilainen R, Uusitupa M, Heikkinen S, Rissanen A, Laakso M. Polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene affects basal metabolic rate in obese Finns. *Diabetes*. 1997; 46: 77-80
54. Tsai SJ, Yu YW, Lin CH, Wang YC, Chen JY, Hong CJ. Association study of adrenergic beta3 receptor (Trp64Arg) and G-protein beta3 subunit gene (C825T) polymorphisms and weight change during clozapine treatment. *Neuropsychobiology*. 2004; 50: 37-40
55. Bylund DB. Subtypes of alpha 2-adrenoceptors: pharmacological and molecular biological evidence converge. *Trends Pharmacol Sci* 1988; 9: 356-361
56. Lario S, Calls J, Cases A, Oriola J, Torras A, Rivera F. MspI identifies a biallelic polymorphism in the promoter region of the alpha 2A-adrenergic receptor gene. *Clin Genet* 1997; 51: 129-130
57. Wang YC, Bai YM, Chen JY, Lin CC, Lai IC, Liou YJ. Polymorphism of the adrenergic receptor alpha 2a -1291C>G genetic variation and clozapine-induced weight gain. *J Neural Transm*. 2005; 112: 1463-1468
58. Park YM, Chung YC, Lee SH, Lee KJ, Kim H, Byun YC, Lim SW, Paik JW, Lee HJ. Weight gain associated with the alpha2a-adrenergic receptor -1,291 C/G polymorphism and olanzapine treatment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006; 5: 394-397
59. Hodel A, Snap-25. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 1998; 30: 1069-1073
60. Muller DJ, Klempan TA, De Luca V, Sicard T, Volavka J, Czobor P, Sheitman BB, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Lieberman JA, Honer WG, Kennedy JL. The SNAP-25 gene may be associated with clinical response and weight gain in antipsychotic treatment of schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2005; 379: 81-89
61. Jagadish MN, Fernandez CS, Hewish DR, Macaulay SL, Gough KH, Grusovin J, Verkuynen A, Cosgrove L, Alafaci A, Frenkel MJ, Ward CW. Insulin-responsive tissues contain the core complex protein SNAP-25 (synaptosomal-associated protein 25) A and B isoforms in addition to syntaxin 4 and synaptobrevins 1 and 2, *Biochem. J*. 1996; 317: 945-954
62. Brophy K, Hawi Z, Kirley A, Fitzgerald M, Gill M. Synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence of linkage and association in the Irish population. *Mol Psychiatry*. 2002; 7: 913-917
63. Siffert W. G protein polymorphisms in hypertension, atherosclerosis, and diabetes. *Annu Rev Med*. 2005; 56: 17-28
64. Hauner H, Meier M, Jockel KH, Frey UH, Siffert W. Prediction of successful weight reduction under sibutramine therapy through genotyping of the Gprotein beta3 subunit gene (GNB3) C825T polymorphism. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 453-459
65. Wang YC, Bai YM, Chen JY, Lin CC, Lai IC, Liou YJ. C825T polymorphism in the human G protein beta3 subunit gene is associated with long-term clozapine treatment-induced body weight change in the Chinese population. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15: 743-748
66. Bishop JR, Ellingrod VL, Moline J, Miller D. Pilot study of the G-protein beta3 subunit gene (C825T) polymorphism and clinical response to olanzapine or olanzapine-related weight gain in persons with schizophrenia. *Med Sci Monit*. 2006;12:47-50
67. Dahl ML. Cytochrome p450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 453-470
68. Ozdemir V, Kalow W, Okey AB, Lam MS, Albers LJ, Reist C, Fourie J, Posner P, Collins EJ, Roy R. Treatment-resistance to clozapine in association with ultrarapid CYP1A2 activity and the C>A polymorphism in intron 1 of the CYP1A2 gene: effect of grapefruit juice and low-dose fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol*. 2001; 21: 603-607
69. Ellingrod VL, Miller D, Schultz SK, Wehring H, Arndt S. CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain. *Psychiatr Genet*. 2002; 12: 55-58
70. Lohmann PL, Bagli M, Krauss H, Muller DJ, Schulze TG, Fangerau H, Ludwig M, Barkow K, Held T, Heun R, Maier W, Rietschel M, Rao ML. CYP2D6 polymorphism and tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry*. 2003; 36: 73-78
71. Johansson I, Yue QY, Dahl ML, Heim M, Sawe J, Bertilsson L, Meyer UA, Sjoqvist F, Sundberg MI. Genetic analysis of interethnic difference between Chinese and Caucasians in the polymorphism of debrisoquine and codeine. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 1991; 40: 553-556