

Yeni Kuşak Antipsikotiklerin Metabolik Yan Etkileri

Levent Mete¹, Pınar Çetinay Ünsal²

ÖZET:

Yeni kuşak antipsikotiklerin metabolik yan etkileri

Atipik antipsikotiklerle birlikte şizofreni ve psikotik bozuklukların tedavisinde umutları arttıran yeni bir döneme girilmiştir. Bu ilaçlar, şizofrenide psikopatolojinin daha büyük bir kısmını etkilemekte, depresif belirtileri azaltmakta, bozulmuş olan bilişsel işlevleri olumlu yönde değiştirmekte ve daha iyi tolere edilmektedir. Dolayısıyla, hastaların yaşam kalitesi ve tedaviye uyumları belirgin biçimde artmaktadır. Ancak, büyük bölümü son on yıl içinde kullanıma giren bu, ilaçlar şizofreni tedavisinde sağladıkları önemli katkıların yanı sıra, daha önce tipik antipsikotiklerin kullanımı sırasında aynı ölçüde sorun oluşturmeyen bazı yan etkileri de psikiyatrinin gündemine taşımışlardır. Özellikle uzun dönemde ortaya çıkmaları nedeniyle önem taşıyan kilo alımı, diyabetes mellitus ve lipid profili üzerindeki olumsuz etkiler bu yazıda gözden geçirilmektedir.

Anahtar sözcükler: atipik antipsikotik, yan etki, kilo artışı, diyabet, lipid profili, metabolik sendrom

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004;14:168-177

ABSTRACT:

Metabolic side effects of new generation antipsychotics

With the introduction of atypical antipsychotics, a promising new era in the treatment of schizophrenia and psychotic disorders has begun. These drugs effect a broader range of schizophrenic psychopathology by improving depressive symptomatology and cognitive functions. These drugs are also better tolerated and considerably improve the quality of life and treatment compliance of the patients. On the other hand, these new drugs are associated with other potentially important side effects. Three main entities among these side effects that may cause important complications in long-term treatment are reviewed: diabetes mellitus, lipid profile alterations and weight gain.

Key words: atypical antipsychotic, side effect, weight gain, diabetes mellitus, lipid profile, metabolic syndrome

Bull Clin Psychopharmacol 2004;14:168-177

Giriş

Atipik antipsikotiklerle birlikte, şizofreni ve psikotik bozuklukların tedavisinde umutları arttıran yeni bir döneme girildiğini söyleyebiliriz. Bu ilaçlar, şizofrenide psikopatolojinin daha büyük bir kısmını etkilemekte, depresif belirtileri azaltmakta ve bozulmuş olan bilişsel işlevleri olumlu yönde değiştirmektedir. Ayrıca, genellikle tipik antipsikotiklere göre daha iyi tolere edilmektedirler (1). Atipik antipsikotiklerle tedavide, öncelikle ekstrapiramidal yan etkilerin düşüklüğü dikkat çekmekte, söz konusu durum hastaların yaşam kalitesini ve tedaviye uyumlarını belirgin bir biçimde artırmaktadır.

Ancak, büyük bölümü son on yıl içinde kullanıma giren bu ilaçlar, şizofreni tedavisinde sağladıkları önemli katkıların

yanı sıra, daha önce tipik antipsikotiklerin kullanımı sırasında aynı ölçüde sorun oluşturmeyen bazı yan etkileri de psikiyatrinin gündemine taşımışlardır. Bunların başlıcaları kilo alımı, diyabetes mellitus (DM) ve lipid profili üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle ortaya çıkan kardiyovasküler sorunlardır. Söz konusu yan etkiler, "metabolik sendrom" olarak adlandırılan klinik tabloda yer alan önemli belirtiler arasındadır. Metabolik sendrom, bozulmuş glikoz metabolizması ve/veya bozulmuş insülin metabolizması (bozulmuş glikoz toleransı veya tip 2 DM veya insülin direnci, hiperinsülinemi), obezite (özellikle abdominal yağ dağılımı), dislipidemi (hipertrigliseridemi veya azalmış HDL kolesterol) ve hipertansiyon ile karakterizedir (2). Metabolik sendrom ile bağlantılı faktörler, hiperfaji, diyetle artmış yağ içeriği, sigara kullanımı, fiziksel aktivitenin azlığı, kanın pıhtılaşma anor-

¹Doç. Dr., ²Dr. İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, İzmir-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Dr. Pınar Çetinay Ünsal, İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Basinsitesi- İzmir-Türkiye

Telefon / Phone: +90-232-244-44-44/2681

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

Kabul tarihi / Date of acceptance:
28 Temmuz 2004 / July 28, 2004

mallikleri, seks hormonu anormallikleri, değişmiş hipofizer adrenal işlev, stresle başa çıkmada zorluklardır (3). Metabolik sendrom belirtilerinin yalnızca ilaç kullananlarda değil, henüz ilaç kullanmamış şizofreni tanılı kişilerde de toplum ortalamasının üzerinde görüldüğünü gösteren çalışmalar vardır. Şizofreni tanısı alan bireylerde tip 2 DM geliştirmeye yatkınlık olduğu saptanmıştır (4-7). Japonya'da yapılan bir çalışmada 248 şizofrenili hastada diyabet prevalansı %8.8 saptanmışken kontrol grubunda %5 olarak bulunmuştur (8). İtalya'da yapılan başka bir çalışmada ise bir bölgede genel popülasyondaki tip 2 DM prevalansı %3.2 olarak saptanmış; aynı bölgedeki 95 kronik şizofreni tanılı hastada diyabet prevalansı, %15.8 olarak bulunmuştur (7). Bu çalışmalar, altta yatan mekanizmaların hastalık süreciyle de ilişkili olabileceği yönünde kuşkulandırıcıdır.

Bu yazıda, özellikle uzun dönemde ortaya çıkan komplikasyonlar nedeniyle önem taşıyan üç önemli yan etki aşağıda sırasıyla gözden geçirilmekte, kullanılan ilaçlar ve altta yatan olası düzenekler yönünden tartışılmaktadır (1-95).

Kilo Alımı

Kilo alımı yalnızca atipik antipsikotiklerle değil, tipik antipsikotik kullanımı sırasında da görülür (9,10). Ancak, tüm ilaçlar aynı düzeyde kilo artışına yol açmazlar. Kilo alımı klopazin ve olanzapine çok yüksek; ketiapin, zotepin, klorpromazin ve tioridazinle yüksek; risperidon ve sertindol ile orta; ziprasidon, amisülpirid, haloperidol, flufenazin, pimozid ve molindonle düşük düzeylerde bulunmuştur (11). Başka bir kaynakta kilo alımına sebep olma eğilimleri, şu şekilde sıralanmıştır: klopazin ve olanzapine ile en fazla; bunları risperidon ve ketiapinin eşit etki ile izlemekte olduğu; ziprasidon ve aripiprazolün de eşit etkili olarak daha az bu eğilimlerinin olduğu belirtilmiştir (12). FDA başlangıç ağırlığından %7 daha fazla bir ağırlık artışını kilo alımı olarak kabul etmektedir (10).

Klopazin ve olanzapine: Klopazin ve olanzapine bu konuda en sorunlu ilaçlar olarak öne çıkmaktadır. Standart dozlarda kullanılan çeşitli antipsikotiklerle yapılan tedaviden 10 hafta sonra ağırlık değişikliğini değerlendirmek için bir meta-analiz gerçekleştirilmiş ve yeni ilaçlar arasında en büyük artışların klopazin ve olanzapine kullanımıyla ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu

ilaçlar, kilo artışının yanı sıra, yağ dokusunda klinik olarak anlamlı artışlara sebep olabilmektedir (9,13).

İlk atipik antipsikotik olan klopazinle oluşan ağırlık artışı çok sayıda çalışmaya konu olmuştur (14). Klopazin ile yapılan 5 yıllık doğal izleme çalışması söz konusu çalışmaların en geniş kapsamlı olanlarından birisidir. Şizofreni ya da şizoaffektif bozukluk tanılı 82 poliklinik hastasının kayıtları 6 aylık aralarla incelendiğinde, klopazin tedavisinin başlangıcından 46. aya kadar devam eden ciddi bir ağırlık artışı gösterdikleri saptanmıştır. Hastalar kilolarının büyük bir kısmını ilk 12 aylık süreçte almakta; bu kilo artışı, diyet ve egzersizi içeren aktif kilo verme programlarına rağmen ortaya çıkmaktadır (15).

Kinon ve arkadaşlarının çalışmasında olanzapine tedavi edilen hastalar, haloperidol ile tedavi edilenlerden anlamlı olarak daha fazla kilo almıştır. Olanzapine kilo alımının özelliği, ortalama ağırlık artışının ilk 39 haftadan sonra plato çizmeye başlamasıdır (16).

Beden / kitle indeksi (BKI) düşük kişiler, yüksek olanlara göre daha fazla kilo almaya eğilimli bulunmuşlardır. Tedavi başlangıcında BKI yüksek bulunanlar uzun süreli izlemeye daha az kilo almaktadırlar. Öte yandan ilaç dozunun kilo alımına anlamlı bir etkisi olmadığı görülmektedir (16,17). Bu bilgi, alınan kiloların verilmesi veya kilo alımının yavaşlatılması için doz azaltmanın etkisiz olacağını düşündürmektedir (16).

Melkersson ve arkadaşları (18) yaptıkları çalışmada, olanzapine tedavisi sırasındaki ağırlık artışının insülin, leptin ve kan lipidleri seviyelerindeki artışla ve insülin direnciyle ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (18).

Wirshing ve arkadaşları (19) risperidon ve sertindol ile kilo artışının tedavinin başlamasından 10 hafta sonra platoya ulaştığını gözlemlediler. Olanzapine ve klopazin kullananlara daha uzun süre kilo almaya devam etmekteydiler. Bir diğer önemli bulgu, olanzapine kullananlarda diyet ve davranışsal manevralarla olumlu sonuç alınabilirken, aynı yöntemlerin klopazin kullanan hastalarda etkisiz kalmasıydı. Ancak araştırmacılar, bu durumun, olanzapine kullanan grubun klopazin kullananlara göre daha uzun süredir tedavi görüyor olması-na bağlı olabileceğine dikkat çekmekteydiler (19).

Bir başka çalışmada, risperidonu kesip olanzapine geçen hastalarda vücut ağırlığı ve BKI'nde anlamlı artış gözlenirken; olanzapini kesip risperidona başlayanlarda vücut ağırlığı ve BKI'nde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmayan bir azalma olduğu görülmüştür (20).

Risperidon ve Ketiapin: Birer atipik antipsikotik olan risperidon ve ketiapin, her ikisi de kilo alımı konusunda daha ılımlı bir etkiye sahiptirler (14,21-24,71,73). Haloperidol, olanzapin, ketiapin ile tedavi olan şizofreni tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada ortalama kilo artışı olanzapin için 8.4 kg, ketiapin için 3.9 kg, haloperidol için 0.5 kg olarak bulunmuştur (21). Bir başka çalışmada ketiapinle kısa vadeli, minimal ağırlık artışı bildirilmiş ve ağırlık değişikliğine ilişkin yapılan uzun vadeli analizler ketiapinin elverişli bir vücut ağırlığı profiline sahip olduğunu göstermiştir (22). Uzun vadeli ketiapin tedavisinin ise ortalama ağırlığın düştüğü aşırı obez grup dışında tüm kategorilerde kilo değişikliği üzerinde minimal bir etkisi olmuştur. Ketiapinin, hiç bir dozda ağırlık üzerinde etkisi olmadığı ve artan dozla uzun vadeli kilo değişiklikleri arasında hiç bir bağlantı bulunmadığı gösterilmiştir. Klozapin tedavisi ile 6 ay boyunca ortalama 6.5 kg ağırlık artışı olan 65 hastaya ketiapin verilmesiyle sonraki 10 ay içinde ortalama 4.2 kg kilo kaybı görülmüştür (23).

Lindenmayer ve arkadaşlarının (71) bir çalışmasında şizofren hastalarda kan glikoz seviyesinde risperidon, klozapin ve haloperidole göre olanzapinin anlamlı bir artış gösterdiği ve klozapinle 6, olanzapinle 4, risperidon ile 3 ve haloperidolle 1 olguda anormal kan glikoz seviyesi saptandığı bildirilmiştir. Meyer'in (73) retrospektif bir çalışmasında ise kan trigliserid, kolesterol ve glikoz düzeylerinde olanzapin grubunun risperidon grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek değerler gösterdiği bildirilmiştir.

Hekimler, ilaç seçimi sırasında söz konusu yan etki olasılığını göz önünde bulundurmalı, kilo alımını izlemeli, aile üyelerini ve hastanın bakımıyla ilgilenen diğer kişileri bu riske karşı uyarmalı, gerektiğinde daha az kilo artışına neden olan bir ilaca geçmekte tereddüt etmemelidir (14,24,71,73).

Ziprasidon: Daha yeni bir atipik antipsikotik olan ziprasidon, kısa süreli klinik çalışmalarda ağırlık artışında düşük insidans göstermiştir (25). Plasebo ya da haloperidol kontrollü çalışmalarda uzun süreli etki, güvenlik ve tolerabilite açısından incelenmiştir (26). Bir çalışma stabil, kronik veya subkronik şizofrenisi olan ayaktan izlenen 301 hasta için 28 hafta boyunca yürütülmüştür. Başka bir çalışma ise stabil kronik veya subkronik şizofrenili ayaktan izlenen 599 hasta için 40

hafta boyunca yürütülmüştür. Bu son çalışmada klinik açıdan belirgin ağırlık artışı (%7) ziprasidonla tedavi edilen hastalarda haloperidol ile tedavi edilen hastalara oranla daha az görülmüştür. Meltzer, ziprasidonla yapılan uzun vadeli tedavinin iyi tolere edildiği ve kilo ya etkisinin plaseboya benzer şekilde olduğu sonucuna varmıştır (26).

Başka bir çalışmada vücut ağırlığındaki değişiklikler, başka bir antipsikotikten ziprasidona geçişi takiben değerlendirilmiştir (25). Olanzapin ve risperidondan ziprasidona geçiş yapan hastalarda kolesterol ve trigliserit düzeylerinde belirgin bir düzelme görülmüştür. Olanzapinden ziprasidona geçiş yapan hastalarda ağırlıkta ve BKL'nde belirgin bir düşüş gözlenmiştir (25).

Alta Yatan Mekanizma: Olanzapin ve klozapinle ortaya çıkan kilo artışının altında yatan mekanizmanın serotonerjik olduğu düşünülmüştür. Serotonerjik iletimi bloke eden ilaçların yiyecek tüketimini artırdığı ve bu nedenle kilo alımına sebep olabileceği bilinmektedir (27-30). Ancak veriler bunu desteklememiş, bunun yerine kilo alımıyla görece histaminerjik reseptör afinitesi arasında güçlü bir korelasyon olduğu görülmüştür (10,19). Klozapin en yüksek histaminerjik aktiviteye sahip antipsikotiktir. Onu sırasıyla olanzapin, risperidon ve ketiapin takip etmektedir. Söz konusu sıralama, kilo alımıyla histaminerjik etkinlik arasındaki ilişkiyi doğrular niteliktedir (10,19). Benzer şekilde, tipik antipsikotiklerden belirgin kilo alımına yol açan tioridazin ve klorpromazin de yüksek histaminerjik reseptör afinitesi gösteren ilaçlardır (10). Çeşitli antipsikotiklerin kilo aldırıcı özellikleri ve H1 reseptör afiniteleri arasında güçlü bir korelasyon bulunduğundan, antipsikotiklerin indüklediği kilo alımının mekanizmasında histaminin önemli olduğu düşünülmektedir (24).

Son yıllarda atipik antipsikotiklere bağlı kilo alımının mekanizmasında leptinin rolü dikkat çekmektedir (31). Leptin yiyecek alımını ve enerji dengesini düzenleyen yağ hücresi hormonudur ve bedenin yağ dokusu miktarı hakkında hipotalamusa bilgi sağlar, hücre içi lipid konsantrasyonunu etkiler (32). Olanzapin ve klozapinle ortaya çıkan kilo artışının, leptin düzeylerindeki artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (33). Atmaca ve arkadaşları (21) ketiapin, olanzapin ve haloperidolü kilo artışı, serum leptin ve trigliserid düzeyleri açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında haloperidol ve ketiapin alan gruba

göre olanzapin kullanan grupta leptin düzeylerinde büyük bir artış gözlemiştir. Ketiapinin olanzapine göre leptin düzeyini artırmada daha ılımlı bir etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Leptinin kilo alımı ile ilişkili olabilen serotonin, histamin gibi bazı nörotransmitterlerle etkileşim içinde olabileceği söylenmektedir (34,35). Atipik antipsikotikler arasındaki farklı reseptör bağlanma profilleri, kilo alımı ve leptin düzeylerini farklı oranlarda etkiliyor olabilir (33). Santral sinir sisteminde leptinerjik ve serotonerjik sistemlerin etkileşimi gösterilmiştir (36). Serotonin geri alım inhibitörü olan fluoksetinin farelerde plazma leptin düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (37). Nonogaki ve arkadaşları (37), 5HT_{2c} ve leptin reseptörleri üzerinde üzerinde çalışmışlardır; hipotalamusta yoğun olarak bulunan her iki reseptör, beslenme ile vücut ağırlığının kontrolünde etkileşim içindedirler. Bu çalışmada 5 HT_{2c} reseptör geninde mutasyon olan genç farelerin (13 haftalık) daha fazla yiyecek tükettiği ve orta yaşlarda (39 haftalık) geç başlangıçlı kısmi leptin direnci oluşumuyla kilo aldıkları görülmüştür. Öte yandan leptin salınımının serotonerjik mekanizmalarca modifiye edildiği gösterilmiştir (35). Leptin, H₁ reseptörleri üzerinden santral histaminerjik sistemin aktivasyonu aracılığı ile beslenme davranışını etkilemektedir (34). Klozapinin hiperleptinemik etkisi, 5HT_{2c} ve H₁ reseptörlerinin etkisi aracılığı ile oluşuyor olabilir (38).

Bugün gelinen noktada, kilo alımının tek bir reseptör sistemindeki ya da bir maddenin düzeyindeki değişikliklerle açıklamanın mümkün olmadığı düşünülmektedir. Preklinik bir çalışmada işlevsel 5 HT_{2c} reseptör geni olmayan mutant farelerde tokluk hissinin kaybolması ve kilo alımının gözlenmesi 5HT_{2c} reseptörünün sorumluluğuna dikkat çekmektedir (39). Yapılan açıklamaya serotonin 5HT_{2c} reseptörlerini de içeren diğer reseptör sistemlerinin dahil edilmesi olasıdır (29,39,40). Bazı klinik çalışmalar, kilo değişikliği ve 5HT_{2c} arasında ilişki göstermezken (41), daha yeni preklinik çalışmalar 5HT_{2c} reseptörünün vücut ağırlığı ve yiyecek alımının serotonerjik düzenlenmesindeki rolünü desteklemektedir (42). Ayrıca 5 HT_{2c} reseptör alt tipinin iş-tahı düzenlemede etkili olduğu gösterilmiştir (37,39,43). Olanzapin ve klozapin yüksek afiniteli 5 HT_{2c} reseptör antagonistleridir (24).

Çeşitli sitokinlerin, solubl sitokin reseptörlerinin, özellikle TNF alfa, solubl TNF reseptörleri p55 ve p75 ve solubl IL-2 reseptörünün kilo düzenlenmesinde etkile-

rinin olduğu ve klozapinin bu biyolojik markırları artırdığı bildirilmiştir (44). Birçok farmakolojik özelliği klozapine benzeyen olanzapin ile böyle bir etki görülmemiştir (45).

Melkerson ve arkadaşları (18) yaptıkları çalışmada, olanzapin kullanan hastalarda görülen kilo artışına insülin, leptin ve kan yağlarındaki artışın eşlik ettiğini gösterdiler; insülin düzeylerinde ve kan yağlarındaki artışın olanzapine bağlı kilo alımından sorumlu olabileceğini ileri sürdüler. Hiperleptineminin kilo alımında nasıl etkili olduğu kesin şekilde anlaşılamamışsa da hem kilo alımı hem de hiperinsülinemiyle ilişkili olduğu görülmektedir. Leptin, vücut ağırlığının ana düzenleyicisidir (46). Başka bir çalışmada ise 10 haftalık klozapin tedavisi boyunca BKİ'nde anlamlı düzeyde artış olurken leptin ve insülin düzeylerinde anlamlı düzeyde artış olmaması, kilo artışı ve leptin düzeyi arasındaki ilişkiye şüphe çekmektedir (47).

Glikoz Metabolizması Bozuklukları

Tipik antipsikotik kullanımı sırasında ortaya çıkan ya da alevlenen tip 2 DM olguları bilinmekte ve bu konu uzun süredir araştırılmaktadır. Son zamanlarda atipik antipsikotiklerle ortaya çıkan hiperglisemi olguları da yayınlanmakta ve giderek daha fazla dikkat çekmektedir (24,49-69).

Sınıfının en yaygın araştırılan ilacı klozapindir. Öte yandan olanzapin, risperidon ve ketiapin kullanan hastalarda da tedavi sırasında ortaya çıkan hiperglisemi ve tip 2 DM olguları bildirilmektedir. Wirshing ve Boyd yaptıkları çalışmada tedaviden önce ve sonra hastaların kan glikoz düzeyleri ölçüldüğünde olanzapin, klozapin, haloperidol kullanan hastalarda kan glikoz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenirken; risperidon ve flufenazinin kan glikoz düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını göstermişlerdir (70). Ziprasidon ile DM ortaya çıktığını gösteren yeterli bilgi bulunmamaktadır (71).

Haloperidol, risperidon, olanzapin ve klozapinin karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada (71), kan şekeri değerlerindeki yükselmenin olanzapin kullanan hastalarda en yüksek düzeyde olduğu bulgulanmıştır. Klozapin ve risperidon kullananlarda da daha ılımlı olmakla birlikte kan şekeri artışları saptanmış, haloperidol kullananlarda ise kan şekeri düzeyinin klinik sınırlar içinde

kaldığı görülmüştür. Kan şekeri yüksekliği dört grupta da kilo alımından bağımsız bulunmuştur. Yine bu dört antipsikotikle yapılan başka bir çalışmada klopazin ve olanzapin için benzer sonuçlar bulunmuştur (72). Modifiye glikoz tolerans testine tabi tutulduklarında ise olanzapin ve klopazin grubunun yükleme sonrası tüm ölçümlerinde haloperidol alan ve ilaç almayan kontrol grubuna göre anlamlı yükselmeler tespit edilmiştir. Risperidon grubunda ise ortalama kan şekeri, sadece kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (71).

Olanzapin ve risperidon ile tedavi edilen hastaların retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada, olanzapinin yetişkin hastalarda açlık glikoz ve lipid düzeylerinde risperidona göre anlamlı düzeyde daha büyük artışlara yol açtığı görülmüş ve kan şekeriindeki artışın kilo alımıyla korele olmadığı saptanmıştır (73).

Altta yatan mekanizma: Atipik antipsikotiklerle tedavi sırasında ortaya çıkan kan glikoz düzeyi değişikliklerinin olası nedenleriyle ilgili birçok görüş ileri sürülmüştür. Antipsikotikler, insülin duyarlılığını azalttığı bilinen yağ dokusunu artırdıkları için diyabete yakınlık oluşturabilirler (72).

Öte yandan herhangi bir ağırlık artışı olmadan da glikoz regülasyonunda değişiklikler görülebilmektedir. Bu yaklaşımı benimseyen araştırmacılar diyabet gelişmesi için kilo alımının anlamlı bir risk faktörü olmadığını ileri sürmekte ve atipik antipsikotik kullanımı sırasında ağırlık artışı göstermemelerine karşın diyabet geliştiren hastaların varlığı söz konusu görüşü desteklemektedir (15,24,54).

Belki klopazin ve onun kimyasal analogları olan olanzapin ve ketiapin, pankreas üzerindeki toksik etkileriyle DM'a yol açmaktadırlar. Olanzapin ve klopazinin, haloperidol ve diğer tipik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında 5-HT_{1a}, 5-HT_{2a}, ve 5-HT_{2c} reseptörlerine bağlanma afinitesinin yüksek olduğu bilinmektedir (24). Bu potansiyel etkinin mekanizması, hala açıklanamamışsa da birçok nedenden dolayı serotonerjik sistemi içermesi olasıdır: 5-HT_{1a} bölgelerinin antagonizması, pankreatik beta hücre yanıtılığını azaltarak insülin salınımlarında azalmalara neden olabileceği gibi, 5-HT_{2a/c} reseptörlerinin agonizmi de hiperglisemiye yol açabilir (74-76).

Newcomer ve arkadaşları (72), tip 2 DM'da insülin salınımlarındaki düşüşün pankreas beta hücrelerindeki azalmaya bağlı olduğunu ve aynı zamanda dokularda

insüline karşı gelişen direncin de hastalığın oluşumunda rol oynadığını ileri sürmektedirler. Araştırmacılar bu varsayımlarını sınamak amacıyla yaptıkları çalışmada, tipik antipsikotik tedavi alan hastalarla karşılaştırıldığında olanzapin ve klopazin ile tedavi edilenlerde insülin direncinde artış bulmuşlardır (72). Söz konusu durum, olanzapin ve klopazinin artmış insülin direnci yoluyla DM'a yol açtığı fikrini desteklemektedir. Bu mekanizmayı doğrulayan bir çalışma da ülkemizde yapılmıştır ve klopazinin glikoz metabolizmasına etkilerini incelediklerinde toplam 6 hastada bu ilacın kan glikoz, insülin, C peptid düzeylerini artırdığı ve bulguların insüline direnç oluşumunu desteklediği gösterilmiştir (77). Nogaki ve arkadaşlarının (37) prelinik çalışmasında 5HT_{2c} reseptör geninde mutasyon olan genç farelerin daha fazla yiyecek tükettikleri ve orta yaşlarda geç başlangıçlı kısmi leptin direnci oluşumuyla kilo aldıkları, aynı zamanda bu daha yaşlı farelerde insüline direnç ve bozulmuş glikoz toleransı geliştiği bildirilmiştir. Yağdan zengin yiyecekler tükettiklerinde de hiperlipidemi-siz hiperglisemi geliştirmişlerdir. Beslenme kontrolünde serotonin ve leptin sinyalleşmesinde bir ayrışma olabileceğini ve beyindeki serotonin işlevlerindeki bir bozukluğun tip 2 DM'a yol açabileceğini öne sürmüşlerdir.

Yeni kuşak antipsikotikler ile hiperglisemi ilişkisinde tartışılan bir konu da adrenerjik mekanizmalardır. Klopazinin α_1 , α_2 ve β adrenerjik reseptör antagonistik etkisi vardır (78). Olanzapin de benzer antagonistik etki göstermektedir. Ancak α_1 reseptörlerine afinitesi, α_2 afinitesinden daha fazladır (79). Klopazinin α adrenerjik aktivitesi, diyabet oluşumunda bir mekanizma olarak öne sürülmüştür; α_2 adrenerjik reseptörler üzerindeki etkinin pankreas adacıkları üzerinde inhibitör özellik gösterdiği düşünülmektedir (49). Ancak çelişkili olarak α_2 adrenerjik reseptör blokajının insülin sekresyonunu artırdığı yönünde (80) yayınlar da vardır. Bu nedenle klopazin ve olanzapinin α adrenerjik reseptörler üzerindeki etkisinin, eğer insüline direnç oluşumu gibi ek bir mekanizma yoksa, tek başına hiperglisemiye yol açması beklenmez (31).

Atipik antipsikotikler, insülin reseptör bölgesinde bağlanma özelliklerini değiştirerek doğrudan insülin direncine sebep olabilirler. Bir diğer olasılık atipik antipsikotiklerin, insüline duyarlı glikoz taşıyıcılarının sayısını veya yarı ömrünü azaltmaları ya da mikrozomdan plazma membranına taşıyıcı gidiş gelişini engellemeleridir (81).

İnsülinin yağ dokusunda leptin üretimini uyardığı bilinmektedir (82). Leptin düzeyindeki artışın hiperinsülinemi ve insülin direnciyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (83). Melkersson ve arkadaşları (18) yaptıkları çalışmada, olanzapin kullanan hastalarda leptin düzeyindeki yükselmenin insülin düzeyindeki artışa ve insülin direncine bağlı olduğunu saptamışlar; olanzapinin beta hücrelerine ve insülin salınımına doğrudan etki yapabileceğini ileri sürmüşlerdir (18).

Howes ve arkadaşları (84), klozapinin insülin duyarlılığı ve glikoz kontrolüne etkilerini araştırdıkları prospektif çalışmada, tedaviye başladıktan sonraki dört ay içinde glikoz kontrolünün BKİ ve insülin duyarlılığındaki değişikliklerden bağımsız olarak bozulduğunu gösterdiler. BKİ ve insülin direncinde anlamlı artışların olmaması, daha önceki çalışmalarda belirtilen artmış insülin direncine atfedilen kilo artışı mekanizmasını doğrulamamıştır (84). Alternatif bir mekanizma, ilacın glikoz düzenlenmesine doğrudan etkisinin olmasıdır. Klozapin nöronal hücrelerde glikoz geri alımını azaltır (85). Bu da, glikoza duyarlı nöronların normal olarak kabul ettiği plazma glikoz düzeylerini yeniden düzenleyecektir; bunun anlamı ise glikoz seviyesinin olduğundan daha düşük algılanmasıdır ve bu glikoz düzeylerinde kompensatuar artışla sonuçlanır. Bu mekanizma, insülin direncindeki değişiklikten bağımsız plazma glikoz düzeyindeki hızlı artışı açıklayabilir (84).

Leptinin insülin salınımı üzerinde hem uyarıcı hem baskılayıcı etkileri olan pankreatik beta hücrelerinin işlevlerini etkilediği bilinmektedir (86). Kraus ve arkadaşları (33) ilaç kullanmayan ve haloperidol kullanan hastalarla leptin düzeyinde artış olmadığını, öte yandan olanzapin ve klozapin kullanan hastalarda leptin düzeyinin yükseldiğini gösterdiler. Bir başka çalışmada, hem klozapin hem de tipik antipsikotik kullanan hastalarda kandaki leptin düzeyinin artmış olduğu görüldü (38). Leptin düzeyi verilen ilaç dozuyla bağlantılı değildir. Çalışmanın bir diğer bulgusu, klozapin kullanan hem kadın hem de erkek hasta gruplarında leptin düzeyleri yüksek bulunurken, tipik antipsikotik kullananlarda söz konusu yükselmenin yalnızca erkeklerde görülmesiydi. Bromel ve arkadaşları (87) klozapin tedavisinin başlamasından sonra serum leptin düzeylerinin hızlı bir şekilde arttığını saptadılar. Bu çalışmalarda insülin düzeyleri ölçülmemişse de olanzapin kullananlarda kan glikoz düzeylerinin kilo değişikliği ile pozitif kore-

lasyon gösterdiği bilinmektedir. Bromel (87) ve Kraus'un (33) çalışmalarının aksine Kıvırcık ve arkadaşlarının (47) çalışmasında klozapin kullanan hastalarda tedavinin 10 haftalık döneminde leptin düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmediği gibi insülin düzeylerinde de anlamlı bir değişiklik olmamıştır. İnsülinin yağ hücrelerinde leptin üretimini uarması, hiperinsülineminin artmış leptin düzeyleri ile bağlantılı olması (82) göz önüne alındığında bu çalışmada klozapin tedavisi süresince değişmemiş insülin düzeyleri ile leptin düzeylerinin sabit kalması birbiriyle uyumludur (47).

Diyabet riskini arttıran diğer bir faktör fiziksel aktivitenin azalmasıdır. Klozapin kullananlarda fiziksel aktivitenin azaldığı bilinmekte ve bunun ilacın sedasyon yapıcı etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (88).

Yapılan bir izleme çalışmasında, hastaların genellikle yağ ve karbonhidrat tüketimlerinin yüksek ve fizik aktivitelerinin düşük olduğu beş yıllık dönem boyunca, beslenme alışkanlıklarını düzeltmek ve aktivitelerini artırmak için yapılan girişimlerin başarısız olduğu görülmüştür (15).

Egzersiz, tip 2 DM gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir (88). Klozapin, olanzapin, ketiapin kullanan hastaların kan glikoz düzeyleri ve HbA1c için düzenli olarak izlenmesi de önerilmektedir (10). Vücut ağırlığının %5'ini aşan kilo artışlarında glikoz intoleransı gelişme riski iki katına yükseldiği için, kilo değişikliklerinin izlenmesi önem taşımaktadır. Hastalara çok su içme ve sık idrara çıkma gibi diyabet semptomlarının olup olmadığı sorulmalıdır (10,18). Diyabet gelişme riski tedavi boyunca devam edeceğinden her 6 ayda bir klozapin kullanan hastaların diyabet ve lipid anormallikleri için açlık kan glikozları ölçülmelidir, normal sınırların dışında bir değer bulunursa tokluk kan şekeri, glikolize hemoglobin veya oral glikoz tolerans testi gibi ileri tetkikler yapılmalıdır (15).

Lipid Profili

Kilo alımının bir diğer önemli sonucu trigliseridlerdeki artıştır. Bu durum yol açtığı sonuçlar nedeniyle önemlidir. Yüksek trigliserid düzeyi koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay ve diğer ciddi komplikasyonların riskinin artmasına yol açar (10). Yeni kuşak antipsikotikler hiperlipidemi (kolesterol ve trigliserid artışı) yapma eğilimlerine göre klozapin, olanzapin, ke-

tiapin=risperidon, ziprasidon=aripiprazol şeklinde sıralanmıştır (12). Risperidon ve tipik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında, klozapin ve olanzapinle tedavi edilen hastalarda trigliserid düzeylerinde anlamlı artış bulunmuştur (70,71). Risperidon ve olanzapinin metabolik etkilerini karşılaştıran retrospektif bir çalışmada (73) tedaviden 1 yıl sonra risperidona göre olanzapinle, açlık trigliserid ve kolesterol düzeylerinde anlamlı olarak daha büyük artışların görülmesi bu bulguları desteklemektedir. Melkersson ve arkadaşlarının (18) olanzapin kullanan hastalarla yaptığı çalışmada trigliserid düzeylerinin kan glikoz ve insülin seviyeleri ile korele olduğu ve kolesterol düzeylerinin de kan glikoz değerleri ile korele olduğu görülmüştür. Sonuçlar olanzapin kullanımının trigliserid değerlerinin yükselmesi ile bağlantısını göstermektedir. Klasik antipsikotik alan hastalarla karşılaştırıldığında klozapin ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek serum trigliserid düzeyleri saptanmıştır (89-91). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise ketiapin, olanzapin ve haloperidol karşılaştırılmış; olanzapin kullanan grupta ketiapin ve haloperidol kullanan gruba göre trigliserid düzeylerinde daha büyük bir artış saptanmıştır (21). Yine aynı yazarların (92) ketiapin, olanzapin, risperidon, klozapini leptin ve trigliserid düzeyleri açısından çalıştıkları çalışmalarında; klozapin ve olanzapin grubunda ketiapin ve özellikle risperidon grubu ile karşılaştırıldığında leptin ve trigliserid düzeylerinde daha büyük artışlar gözlenmiştir. Daha önceden gösterilen trigliserid ve serum leptin düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon (93) bu çalışma ile doğrulanmıştır (92). Aşırı kilo kan kolesterol değerinin yükselmesi ile korelasyon göstermektedir (94). Klozapin ve olanzapin kullanan hastalarda kilo artışı ile kolesterol düzeyinin yükselmesi birbiri ile bağlantılıdır (71).

Klozapin ile tedavi gören hastalarda tipik antipsikotik kullanan hastalara göre serum trigliseridlerinde anlamlı artış görülmüştür (15,89). Bir çok hasta, sonuçları etkileyebilen lipid düşürücü ilaçlar almıştır (15). Olanza-

pin tedavisi boyunca kilo alımı ve serum kolesterolü arasında anlamlı bir birliktelik vardır ve ek olarak tokluk serum kolesterolü olanzapin kullananlarda haloperidol kullananlardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Daha fazla kilo alımı olan hastalar, artmış serum total kolesterolü için daha fazla risklidir (16). Öte yandan olanzapin tedavisinde kolesterol ve kilo alımı arasındaki ilişki, tedavi edilen şizofreni tanılı hastalarda artmış kolesterol baskınlığına sebep olmuyor gibi görünmektedir. Ayrıca tedavi ile ilgili olmayan yükselmiş kolesterol insidansının %8-%16 olması, şizofreninin uzun dönemde ciddi bir hiperkolesterolemi riski ile ilişkili olabileceğini gösterebilir (16).

Sonuç

Görüldüğü gibi, şizofreninin ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde yeni ve umut verici bir aşamayı başlatan yeni kuşak antipsikotiklerin bir çok avantajının yanı sıra bazı önemli yan etkileri de bulunmaktadır. Bu nedenle söz konusu ilaçları kullanırken özellikle kardiyovasküler sorunlar konusunda dikkatli olunmalı, tedaviye başlarken hastayı bireysel olarak ele almalıdır (31). Obesite, ailede diyabet öyküsü, hiperglisemi gibi risk faktörleri varsa ilaç seçimi konusunda dikkatli olunmalıdır. Risk faktörlerinin olması halinde ve atipik antipsikotik tedavisi başlanan hastalarda öncelikle belli aralıklarla kilo takibi gereklidir (31). Kilo artışının saptanması, diğer yan etkilere karşı uyanık olmayı sağlar. Tedaviye başlamadan önce açlık glikoz ve lipid profilinin incelenmesi ve bu tetkiklerin tedavinin ilk 6 haftasının sonunda ve daha sonra her 3 ayda bir tekrarlanması uygun olacaktır (10,31). Başlangıç kan şekerleri yüksek olmasa bile erkek hastaların kan şekeri izlemelerinin ve her iki cinsiyette özellikle yaşlı hastalarda kilo ölçümlerinin daha dikkatli sürdürülmesi önerilmektedir (95). Kan glikoz ve/veya serum lipid değerleri yükseldiğinde dahiliye konsültasyonu istenmelidir (31).

Kaynaklar:

1. Kinon BJ, Lieberman JA. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: A critical analysis. *Psychopharmacology* 1996; 124: 2-34
2. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 575-579
3. Hansen BC. The metabolic syndrome X. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892: 1-24
4. Dynes JB. Diabetes in schizophrenia diabetes in non-psychotic medical patients. *Dis Nerv Syst* 1969; 30: 341-4

5. Mc Kee HA, D'arcy PF, Wilson PJK. Diabetes and schizophrenia: a preliminary study. *J Clin Hosp Pharm* 1986; 11: 297-299
6. Felker B, Yazel JJ, Short D. Mortality and medical co-morbidity among psychiatric patients: a review. *Psychiatr* 1996; 47: 1356-63
7. Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio PL. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996; 37: 68-73
8. Tabata H, Kikuoka M, Kikuoka H, Bessho H, Hirayama J, Hanabusa T, Kubo K, Momotani Y, Sanke T, Nanjo K. Characteristics of diabetes mellitus in schizophrenic patients. *J Med Assoc Thai* 1987; 70 (suppl. 2): 90-93
9. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP. Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686-1695
10. Wirshing DA. Adverse effects of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl. 21): 7-10
11. Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, Baptista EA. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: Mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 205-219
12. Tandon R, Jibson MD. Safety and Tolerability: How do second generation atypical antipsychotics compare? *Current Psychosis and Therapeutics Reports* 2003; 1: 15-21
13. Gupta S, Droney T, Al-Samarrai S, Keller P, Frank B. Olanzapine-induced weight gain. (letter) *Ann Clin Psychiatry* 1998; 10: 39
14. Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl. 23): 5-12
15. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA, Goff DC. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 975-981
16. Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Tollefson GD. Long-term olanzapine treatment: Weight related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 92-100
17. Hummer M, Kemmler G, Kurz M, Kurthaler I, Oberbauer H, Fleischacker WW. Weight gain induced by clozapine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5: 437-440
18. Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 742-749
19. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, Mintz J, Marder SR. Novel antipsychotics: Comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 358-363
20. Ried LD, Renner BT, Bengtson MA, Wilcox BM, Acholonu WWJ. Weight change after an atypical antipsychotic switch. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1381-1386
21. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Geçici Ö. Weight gain, serum leptin and triglyceride levels in patients with schizophrenia on antipsychotic treatment with quetiapine, olanzapine and haloperidol. *Sch Research* 2003; 60: 99-100
22. Brecher M, Rak IW, Westhead EK. The long-term effect of quetiapine ('Seroquel') monotherapy on weight in patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2000; 4: 287-292
23. Reinstein M, Sirovskaya L, Jones L. Effect of clozapine-quetiapine combination therapy on weight and glycaemic control. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 99-104
24. Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, Marder SR, Wirshing WC. Novel antipsychotics and new onset diabetes mellitus. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 778-783
25. Daniel DG, Copeland LF. Ziprasidone: Comprehensive overview and clinical use of a novel antipsychotic. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 819-828
26. Meltzer HY. Long term efficacy of oral ziprasidone in schizophrenia: results of three controlled trials. *International Congress on Schizophrenia Research*; April 28-May 2 2001; Whistler, British Columbia, Canada
27. Goodall E, Oxtoby C, Richards R, Watkinson G, Brown D, Silverstone T. A clinical trial of the efficacy and acceptability of d-fenfluramine in the treatment of neuroleptic-induced obesity. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 208-213
28. Silverstone T, Goodall E. Serotonergic mechanisms in human feeding: Pharmacologic evidence. *Appetite* 1986; 7: 85-97
29. Fletcher PJ. Increased food intake in satiated rats induced by the 5-HT antagonists methysergide, metergoline and ritanserin. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 96: 237-242
30. Bernstein JG. Psychotic drug induced weight gain: Mechanism and management. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11: 194-206
31. Anıl AE, Meltzer HY. Atipik antipsikotiklere bağlı glikoz metabolizması bozuklukları. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 12: 225-232
32. Auwerx J, Steals B. Leptin. *Lancet* 1998; 351: 737-742
33. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Kuhn M, Uhr M, Pollmacher T. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 312-314
34. Morimoto T, Yamamoto Y, Mobarakeh JI, Yanai K, Watanabe T, Watanabe T, Yamatodani A. Involvement of the histaminergic system in leptin-induced suppression of food intake. *Physiol Behav* 1999; 67: 679-683
35. Dryden S, Brown M, King P, Williams G. Decreased plasma leptin levels in lean and obese Zucker rats after treatment with the serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Horm Metab Res* 1999; 31: 363-366
36. Liebowitz SF, Alexander JT. Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 851-864
37. Nonogaki K, Strack AM, Dallman MF, Tecott LH. Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT2c receptor gene. *Nat Med* 1998; 4: 1152-1156
38. Hagg S, Söderberg S, Ahren B, Olsson T, Mjörndal T. Leptin concentrations are increased in subjects treated with clozapine or conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 843-848

39. Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF, Julius D. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. *Nature* 1995; 374: 542-546
40. Rockwell WJ, Ellinwood EH, Trader DW. Psychotropic drugs promoting weight gain: Health risks and treatment implications. *South Med J* 1983; 76: 1407-1412
41. Rietschel M, Naber D, Fimmers R, Propping P, Nothen MM. Efficacy and side-effects of clozapine not associated with variation in the 5-HT_{2c} receptor. *Neuroreport* 1997; 8: 1999-2003
42. Heisler LK, Chu HM, Tecott LH. Epilepsy and obesity in serotonin 5-HT_{2c} receptor mutant mice. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 861: 74-78
43. Curzon G, Gibson EL, Oluyomi AO. Appetite suppression by commonly used drugs depends on 5-HT receptors but not on 5-HT availability. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 21-25
44. Pollmacher T, Hinze-Selch D, Mullington J. Effects of clozapine on cytokines and soluble cytokine receptors. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 403-409
45. Schuld A, Kraus T, Haack M, Hinze-Selch D, Kuhn M, Pollmacher T. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors during treatment with olanzapine. *Schizophr Res* 2000; 43: 164-166
46. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, Mc Camish MA, O'R Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N. Engl J Med* 1999; 341: 879-884
47. Kıvrık BB, Alptekin A, Çalışkan S, Çömlekçi A, Örük G, Tümöklü M, Kürklü K, Arkar H, Türk A, Çalışkan M, Yeşil S. Effect of clozapine on serum leptin, insulin levels, and body weight and composition in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 795-799
48. Yamada J, Sugimoto Y, Ujikawa M. The serotonin precursor 5-hydroxytryptophan elevates serum leptin levels in mice. *Eur J Pharmacol* 1999; 383: 49-51
49. Popli AP, Konicki PE, Jurjus GJ, Fuller MA, Jaskiw GE. Clozapine and associated diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 108-111
50. Kamran A, Doraiswamy PM, Jane JL, Hammett EB, Dunn L. Severe hyperglycemia associated with high doses of clozapine (letter). *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1395
51. Tollefson G, Lesar T. Nonketotic hyperglycemia associated with loxapine and amoxapine: Case report. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 347-348
52. Waldman JC, Yaren S. Atypical antipsychotics and glycemia: A case report. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 686-687
53. Procyshyn RM, Pande S, Tse G. New-onset diabetes mellitus associated with quetiapine. *Can J Psychiatry* 2000; 45: 668-669
54. Gatta B, Rigalleau V, Gin H. Diabetic ketoacidosis with olanzapine treatment. *Diabetes Care* 1999; 22: 1002-1003
55. Fertig MK, Brooks VG, Shelton PS, English CW. Hyperglycemia associated with olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 687-689
56. Isakov Isak, Klesmer J, Manhasset, Masand PS, Syracuse. Insulin-resistant hyperglycemia induced by clozapine. *Psychosomatics* 2000; 41: 373-374
57. Sobel M, Jagers ED, Franz MA. New-onset diabetes mellitus associated with the initiation of quetiapine treatment (letter). *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 556-557
58. Van Meter SA, Seaburg H, McLendon B, Doraiswamy PM. Olanzapine, new-onset diabetes mellitus, and risk for insulin overdose. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 993-994
59. Hagg S, Joelsson L, Mjorndal T, Spigset O, Oja G, Dahlqvist R. Prevalance of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 294-299
60. Avram AM, Patel V, Taylor HC, Kirwan JP, Kalhan S. Euglycemic clamp study in clozapine-induced diabetic ketoacidosis. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1381-1387
61. Pierides M. Clozapine monotherapy and ketoacidosis. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 90-91
62. Peterson GA, Byrd SL. Diabetic ketoacidosis from clozapine and lithium cotreatment. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 737-738
63. Ai D, Roper TA, Riley JA. Diabetic ketoacidosis and clozapine. *Postgrad Med J* 1998; 74: 493-494
64. Kostakoğlu AE, Yazıcı KM, Erbaş T, Güvener N. Ketoacidosis as a side-effect of clozapine: A case report. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93: 217-218
65. Koval MS, Rames LJ, Christie S. Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1520-1521
66. Wirshing DA, Pierre JM, Eyeler J, Weinbach J, Wirshing WC. Risperidone-associated new-onset diabetes. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 148-149
67. Goldstein LE, Sporn J, Brown S, Kim H, Finkelstein J, Gaffey GK, Sachs G, Stern TA. New-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with olanzapine treatment. *Psychosomatics* 1999; 40: 438-443
68. Croarkin PE, Jacobs KM, Bain BK. Diabetic ketoacidosis associated with risperidone treatment? *Psychosomatics* 2000; 41: 369-370
69. Haupt DW, Newcomer JW. Risperidone-associated diabetic ketoacidosis. *Psychosomatics* 2001; 42: 279-280
70. 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
71. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 290-296
72. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP, Selke G. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 337-345
73. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine- treated inpatients: Metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 425-433

74. Uvnas-Moberg K, Ahlenius S, Alster P, Hillegaart V. Effects of selective serotonin and dopamine agonists on plasma levels of glucose, insulin and glucagon in the rat. *Neuroendocrinology* 1996; 63: 269-274
75. Baudrie V, Chaouloff F. Repeated treatment with the 5-HT_{1A} receptor agonist, ipsapirone, does not affect 8-OH-DPAT and stress-induced increases in plasma adrenaline levels in the rat. *Eur J Pharmacol* 1991; 198: 129-135
76. Wozniak KM, Linnoila M. Hyperglycemic properties of serotonin receptor antagonists. *Life Sci* 1991; 49: 101-109
77. Yazıcı KM, Erbaş T, Yazıcı AH. The effect of clozapine on glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106: 475-477
78. Meltzer HY. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine. The dopamine serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology* 1995; 99: 18-27
79. Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NC, Seeman P, Wang DJ. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 87-96
80. Ahren B, Jarhult J, Lundquist I. Enhancement of insulin secretion during selective blockade of alpha-1 and alpha-2 adrenoreceptors in the rat: effects of somatostatin. *Acta Physiol Scand* 1982; 115: 257-260
81. Goldstein L, Henderson D. Atypical antipsychotic agents and diabetes mellitus. *Primary Psychiatry* 2000; 7: 65-68
82. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, Mudaliar SR, Olefsky J, Caro JF. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 1996; 45: 699-701
83. Ahren B, Larsson H, Wilhelmsson C, Nasman B, Olsson T. Regulation of circulating leptin in humans. *Endocrine* 1997; 7: 1-8
84. Howes OD, Bhatnagar A, Gaughran FP, Amiel SA. A prospective study of impairment in glucose control caused by clozapine without changes in insulin resistance. *Am J Psychiatry* 2004; 161(2): 361-364
85. Dwyer DS, Pinkofsky HB, Liu Y, Bradley RJ. Antipsychotic drugs affect glucose uptake and the expression of glucose transporters in PC12 cells. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999; 29: 69-80
86. Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, Holz GG, Moritz W, Ricordi C, Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 670-676
87. Bromel T, Blum WF, Ziegler A, Schulz E, Bender M, Fleischhaker C, Remschmidt H, Krieg JC, Hebebrand J. Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 76-80
88. Zimmet PZ. Challenges in diabetes epidemiology-from west to the rest. *Diabetes Care* 1992; 15: 232-252
89. Ghaeli P, Dufresne RL. Serum triglyceride levels in patients treated with clozapine. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 2079-2081
90. Spivak B, Roitman S, Vered Y. Diminished suicidal and aggressive behavior, high plasma norepinephrine levels, and serum triglyceride levels in chronic neuroleptic-resistant schizophrenic patients maintained on clozapine. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21: 245-250
91. Spivak B, Lamschtein C, Talmon Y. The impact of clozapine treatment on serum lipids in chronic schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22: 98-101
92. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Üstündağ B. Serum Leptin and Triglyceride Levels in Patients on Treatment With Atypical Antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 598-604
93. Kaplan LM. Leptin, obesity, and liver disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 997-1001
94. Ernst ND, Obarzanek E, Clark MB, Briefel RR, Brown CD, Donato K. Cardiovascular health risks related to overweight. *J Am Diet Assoc* 1997; 97 (Suppl. 7):47-51
95. Işık D, Yıldız A, Kıvrak B, Yücel G, Turgut K, Alptekin K, Tunca Z. Atipik Antipsikotik İlaçların Açlık Kan Şekeri, Kilo Artışı ve Beden/Kitle İndeksine Etkileri. 39. Ulusal psikiyatri Kongresi Özet Kitabı, 2003: 367-368