

# Atipik Antipsikotiklere Bağlı Metabolik Sendrom

## *Atypical Antipsychotics Induced Metabolic Syndrome*

Ayşegül Demirel, Ömer Faruk Demirel, Müfit Uğur

### Özet

Şizofreni hastalarında atipik antipsikotik ilaçların kullanımının kilo alımı, diyabet, dislipidemi ve/veya hipertansiyon gibi metabolik anormalliklerle sıkı sıkıya ilişkili olduğu bilinmektedir. Metabolik yan etkiler atipik antipsikotiklerin sadece kendilerine has reseptör bağlama özelliklerinin olmasının dışında bu ilaçların heterojen reseptör bağlama özellikleriyle de ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bu ajanlarla ortaya çıkan metabolik yan etkilerin birbirlerini tetikleme potansiyelinin olması dikkati çekmektedir. Metabolik bozukluklarla ilişkili olarak hastalarda sadece mortalitenin artmadığı, aynı zamanda kliniğin kötüleştiği ve işlevselliğin azaldığı da gözlemlenmektedir. Bu nedenlerle atipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastaların rutin olarak metabolik durumunun gözden geçirilmesi gereklidir. Bu derlemede atipik antipsikotiklerin metabolik yan etkileri ve mekanizmaları farmakolojik boyutta incelenmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Şizofreni, metabolik sendrom, atipik antipsikotikler.

### Abstract

The use of atypical antipsychotics in patients with schizophrenia is tightly related to the metabolic abnormalities like weight gain, diabetes, dyslipidemia and/or hypertension. Beside of having unique receptor binding features, their heterogeneous receptor binding properties are also involved in the occurrence of the metabolic side effects caused by atypical antipsychotics. It is striking that atypical antipsychotics related metabolic side effects have the potential to influence each other in a negative way. Metabolic abnormalities related to atypical antipsychotics do not only lead to increase in mortality, but also worsen clinical course and functionality of patients with schizophrenia. Thus, patients treated with atypical antipsychotics should be evaluated routinely with respect to their metabolic states. In this article, metabolic side effects of atypical antipsychotics and their mechanisms were investigated on pharmacological basis.

**Key words:** Schizophrenia, metabolic syndrome, atypical antipsychotics.

**GLİKOZ İNTOLERANSI**, artmış trigliserid, azalmış HDL, hipertansiyon ve abdominal obezite ile karakterize klinik bir tablo olan metabolik sendrom için tanımlayıcı uluslararası ölçütler ilk kez 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilmiştir (Alberti ve Zimmel 1998). Günümüzde çalışmalarda ATP III (Erişkin Tedavi Paneli III), ATP III-A ve IDF (Uluslararası Diyabet Federasyonu) tarafından

geliştirilen tanı kriterleri yaygın olarak kullanılmaktadır (De Hert ve ark. 2009) (Tablo 1).

Çok faktörlü bir patogenezi olan metabolik sendromun psikiyatride yaygın olarak kullanılan atipik antipsikotik ilaçlar ile de ilişkili olduğu bilinmektedir (Newcomer 2005, Almeras ve ark. 2004). Atipik antipsikotik ilaç kullanan şizofreni hastalarında metabolik sendromun sağlıklı popülasyona göre iki-dört kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (Heiskanen ve ark. 2003). Metabolik sendromu olan hastalarda kardiyovasküler hastalık ve inme görülme riskinin sağlıklı popülasyona göre üç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Ford ve ark. 2002). Veriler atipik antipsikotik ilaç kullanan ağır ruhsal bozukluğu olan hastaların ciddi sağlık problemleriyle karşı karşıya olduğuna işaret etmektedir. Metabolik bozukluklarla ilişkili olarak hastalarda sadece mortalitenin artmadığı, aynı zamanda psikotik ve depresif belirtilerde artış olduğu, tedaviye uyumun ve işlevselliğin azaldığı da gözlenmiştir (Dixon ve ark. 1999, Robinson ve ark. 2002).

Bu derlemede atipik antipsikotik ilaçların hangi farmakolojik mekanizmalarla metabolik sendroma olan yatkınlığı artırdığının incelenmesi ve bu ilaçları metabolik yan etkileri yönünden bireysel olarak gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

**Tablo.1. Metabolik Sendrom Tanı Ölçütleri (de Hart ve ark. 2009)**

	ATP III	ATP IIIA	IDF
<b>Bel Çevresi (cm)</b>	Erkek>102 Kadın>88	Erkek>102 Kadın>88	Erkek>94 Kadın>80
<b>Kan Basıncı (mmHg)</b>	≥130/85	≥130/85	≥130/85
<b>HDL (mg/dl)</b>	Erkek<40 Kadın<50	Erkek<40 Kadın<50	Erkek<40 Kadın<50
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	≥150	≥150	≥150
<b>Açlık glukoz düzeyi (mg/dl)</b>	≥110	≥100	≥100

## Atipik Antipsikotik İlaçlar ve Metabolik Yan Etkiler

Şizofreni çeşitli yapısal, fonksiyonel ve nörokimyasal anormalliklerin bulunduğu bir sendromdur. Akut klinik tablonun sonraki aşamalardan daha fazla mortalite ve morbiditeye yol açması nedeniyle hastanın akut dönemde geçirdiği zamanın azaltılmasının ve relapsların önlenmesi önem arz etmektedir (DeQuardo ve Tandon 1998).

Nörokimyasal boyuttan bakılacak olunursa, şizofreninin etyopatogenezinde dopamin hipotezi geçerliliğini sürdürmektedir. Tedavide kullanılan atipik antipsikotik ilaçların etkinliği bu ajanların in vitro koşullarda dopamin 2 (D2) reseptörlerini bağlayabilme yetenekleriyle sıkı sıkıya ilişkili bulunmuştur. Yakın zamanda şizofreninin patogenezinde dopamin-serotonin, dopamin-glutamat ve dopamin-asetilkolin etkileşimlerinin de önemi vurgulanmıştır. Özellikle atipik antipsikotik ilaçların yapısında bulunan 5-HT<sub>2A</sub> (bağlanma potansı 5-HT<sub>2A</sub>>D2) antagonizmasının bu ilaçlarda yaygın olarak görülen tek nörofarmakolojik özellik olduğu bildirilmiştir (Tandon ve ark. 1999).

Atipik antipsikotiklerin psikotik belirtilerin tedavisinde tipik antipsikotik ilaçlar kadar etkili oldukları; negatif, bilişsel ve depresif belirtiler üzerindeki etkilerinin ise daha fazla olduğu bilinmektedir (Jibson ve Tandon 2000). Bütün atipik antipsikotik ilaçların ise pozitif belirtilerin tedavisinde eş etkinlik gösterdikleri, bununla beraber bu ilaçların negatif belirtiler, bilişsel ve duygudurum belirtileri üzerindeki etkilerinin ve yan etki profillerinin birbirinden farklı olduğu bilinmektedir (Tandon 2001). Ayrıca atipik

antipsikotikler tipik antipsikotik ilaçlara oranla daha az ekstrapiramidal belirtilere (EPS) yol açmakta ve tardif diskinezi için daha az risk taşımaktadır (Kapur 2001). Azalan EPS riskinin olumlu sonuçları motor yan etkilerde azalma, disforinin azalması, tardif diskinezi riskinin, negatif ve bilişsel belirtilerin azalması şeklinde özetlenmiştir (Jibson ve Tandon 1998).

Bununla beraber atipik antipsikotikler değişik derecelerde kilo alımı, diyabet ve hiperlipidemi gibi metabolik anormallikler ile ilişkili bulunmaktadır (Kapur 2001). Aynı ilaçlar çocuk ve ergenlerde gelişimsel dönemlerine uygun olmayan tiroid, kan şekeri, cinsiyet hormonları düzeyi ve büyüme hızı, kemik metabolizmasını içeren pek çok yan etkiye de neden olabilmektedir (Aktepe 2011).

## Kilo Alımı

Şizofreni hastalarında obezite prevalansının yüksek olması nedeniyle antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda kilo alımının takibi önem arz etmektedir. Ayaktan tedavi gören 111 şizofreni hastasında BKİ (Beden Kitle İndeksi) temel alınarak yapılan bir çalışmada, kilo artışı düşük yaşam kalitesi ile pozitif yönde ilişkili bulunurken, başka bir çalışmada ise şizofreni hastalarında aşırı kilolu olmanın yarattığı damgalanma ve tedaviye uyumlu ilgili sorunlara yol açabildiği belirtilmiştir (Corey-Lisle ve ark. 2005, Hofer ve ark. 2004).

Atipik antipsikotik ilaçların bireyin kilosunda değişikliklere yol açma risklerinin birbirinden farklı olduğu bildirilmiştir (Newcomer 2005). Atipik antipsikotiklerin kullanımına ikincil gelişen kilo alımının doza bağımlı gibi görünmediği, daha düşük dozların daha az kilo artışına neden olduğu yönünde herhangi bir kanıt bulunmadığı belirtilmiştir (Basson ve ark. 2001). Tedavi başlangıcında düşük kilolu olanların, tedaviye iyi yanıt verenlerin, beyaz ırk dışındaki ırklara mensup olanların, genç yaşta tedaviye başlayanların (Wirshing ve ark. 1999), kadın hastaların ve birden fazla ilaç kullananların genel olarak atipik antipsikotik ilaç kullanımıyla daha fazla kilo aldığı bildirilmiştir (Milano ve ark. 2013).

Atipik antipsikotik ilaçlarla tedavi süresince hastaların %40-80' inin ideal ağırlıklarında %20 oranında artış olduğu gösterilmiştir (Green ve ark. 2000). Tedavi süresince kilo artışının 4-12. haftada gözlemlendiği, kilo artış hızının zamanla azalarak tedaviden bir yıl sonra platoya ulaştığı bildirilirken, klozapin ve olanzapin kullanımı ile kilo artışının çok daha uzun süreler devam ettiği ifade edilmiştir (Wetterling 2001).

## Abdominal Obesite

Metabolik sendrom visera ve iç organların etrafındaki yağ dokusunu ifade eden abdominal obesite ile sıkı sıkıya ilişkilidir. Bu ayrım önemlidir, çünkü benzer kilo ve beden kitle indeksinde olan bireylerde viseral yağ dokusu değişken olabilir (Van Gaal 2006). Viseral adipoz dokunun en iyi antropometrik tespiti bel çevresi ölçümüyle yapılmaktadır. Şizofreni hastalarının %73.6'sının IDF'ye göre metabolik sendromun erkekte  $\geq 94$  cm. ve kadında  $\geq 80$  cm. olan bel çevresi kriterlerini karşıladığı bildirilmiştir (Pouliot ve ark. 1994, De Hert ve ark. 2006).

Kilo artışı -özellikle abdominal obesite- gelişimi, kardiyovasküler hastalık riskini artıran insülin direnci, hiperlipidemi ve hipertansiyon ile sıkı sıkıya ilişkilidir. Abdominal adiposite artışının, çizgili kasta insülin duyarlılığını azaltarak hiperglisemiye katkısının olduğu ve glikoz regülasyonundaki bozulmanın en iyi tahminleyicisi olduğu belirtilmiş-

tir (Goodpaster ve ark. 1999). Obesitenin ayrıca endotelial disfonksiyona yol açarak erken kardiyovasküler hastalık ve diyabet gelişiminde önemli etmenlerden biri olduğu ifade edilmiştir (Van Gaal 2006). Newcomer ve arkadaşlarının (2004) bir çalışmasında atipik antipsikotik ilaç kullanan hastalarda visceral yağ dokusundaki artışa paralel olarak lipolizin azaldığı, insülin direnciyle ilişkili olarak çizgili kaslara glikoz transportunun bozulduğu ve glikoneogenezin arttığı bildirilmiştir.

Şizofreni hastalarında obesite prevalansının yüksek olduğu ve atipik antipsikotik kullanımının belirgin kilo artışına neden olduğu bilinmektedir. Bununla beraber daha önce hiç antipsikotik ilaç kullanmamış ilk epizod şizofreni hastalarının da abdominal tip yağlanmaya yatkın oldukları gösterilmiştir (Newcomer 2005). Antropometrik ve tomografik değerlendirmeler sonucu bu hastaların kontrollerle karşılaştırıldığında, bel/kalça oranlarının daha fazla ve visceral yağ dokusunun yaklaşık üç kat daha fazla olduğu saptanmıştır (Spelman ve ark. 2007). Bu sonuç şizofreni ve obesite arasında paylaşılmış genetik duyarlılık alanları olma ihtimalini akla getirmiştir (Gough ve O'Donovan 2005).

### ***Kilo Alımıyla İlişkili Mekanizmalar***

Atipik antipsikotikler kendilerine has reseptör bağlama özellikleriyle değişik derecelerde kilo alımına neden olmaktadır. Dopamin, serotonin/histamin nörotransmisyon interaksyonunun iştah üzerinde düzenleyici etkisi olabileceği düşünülmektedir. Lateral hipotalamusun vücut ağırlığının regülasyonu için kritik anatomik bir bölge olduğu; dopaminin bu bölge üzerindeki iştahı azaltıcı etkisinin antipsikotik ilaçlar tarafından bloke edilebildiği bilinmektedir (Baptistave ark. 1990). Örneğin bir dopamin agonisti olan amantadin, olanzapinin neden olduğu kilo artışını geri çevirebilmektedir (Fadel ve ark. 2002). Ayrıca D2 blokajı fiziksel aktiviteyi azaltıcı etki göstererek de enerji metabolizmasını değiştirmektedir (Milano ve ark. 2013).

Serotonerjik sistem yeme davranışı ve kilo kontrolü ile ilişkili bulunmuştur. 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B ve 5-HT2C nöroreseptörlerinin vücut ağırlığının kontrolünde önemli oldukları belirtilmiştir (Casey ve Zorn 2001). Serotonerjik sistemin özellikle 5-HT2C antagonizması besin alımını artırıcı etki göstermektedir (Jones ve Jones 2008, Stahl ve ark. 2009). 5-HT2A=C reseptörleri azalmış olan sıçanların yeme kontrolünün bozulması nedeniyle aşırı kilo aldıkları gözlenmiştir (Tecott ve ark. 1995). Hipotalamusun histamin tarafından uyarılmasının da anorektik etki oluşturduğu, bunun tam tersine arkuat ve paraventriküler çekirdeklerinde bulunan H1 ve H3 reseptörlerinin antipsikotiklerce bloke edilmesinin besin alımını artırdığı bildirilmiştir (Milano ve ark. 2013). Kilo alımı üzerinde kolinerjik sistemin de etkili olabileceği; antikolinerjik özellik taşıyan atipik antipsikotiklerin ağız kuruluğuna yol açarak kalorisi yüksek içeceklerin tüketimine neden olabileceği bildirilmiştir (Torrent ve ark. 2008). Ayrıca atipik antipsikotik ilaçların GABA/glutamat dengesini bozarak da kilo artışına neden olduğu savunulmaktadır (Baptista ve ark. 2002).

Leptin ve onun çözünebilir reseptörünün (S-ObR) beden ağırlığını düzenlemede önemli rolü olduğu ve leptinin hipotalamusta iştah inhibisyonu gibi santral fonksiyonlarının olduğu bilinmektedir (Sinha ve ark. 1996). İnsülin duyarlılığı ile serum leptin düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki mevcuttur. Bu nedenle obesitenin gelişiminde leptin direncinin etkili olabileceği düşünülmektedir (Engl ve ark. 2005). Atipik antipsikotik kullanımı sonucunda leptin direncinin de gelişebildiği, hastaların leptin düzeyle-

rinde progresif artış olmasına rağmen yağ dokusundaki artışın devam ettiği belirtilmektedir. Örneğin kilo alımı ile ilişkisi iyi bilinen klozapinin serum leptin düzeylerini artırmasına rağmen besin alımında azalma olmadığı gösterilmiştir (Megna ve ark. 2011).

Bu durum, antipsikotik ilaçların muhtemelen 5-HT<sub>2C</sub> reseptör antagonizması yoluyla leptinin hipotalamus üzerindeki etkisini baskılamasıyla açıklanmaktadır (Buchholz ve ark. 2008). Başka bir veri ise fazla miktarda yağ içeren diyetin 5-HT<sub>2C</sub> reseptör geni ekspresyonunu downregüle ettiği yönündedir (Schaffhauser ve ark. 2002). Şizofreni hastalarının diyetlerinin aşırı yağlı olduğu düşünülürse, hastalarda kilo alımına bu mekanizmanın da katkıda bulunduğu söylenebilir (Schaffhauser ve ark. 1998). Bununla beraber atipik antipsikotik ilaç kullanımının bir sonucu olan kilo artışının leptin, ghrelin, orexin ve prolaktin gibi nöroendokrin faktörlerle ilişkisinin açığa kavuşturulması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (Rege 2008).

Kilo artışı ve buna bağlı metabolik yan etkilere neden olmaları, atipik antipsikotik ilaçların heterojen reseptör bağlama özelliklerine atfedilmiştir. Antipsikotik ilaç kullanan hastalarda, açlık ve tokluk hissiyatının kullanılan ilaçların serotonin, noradrenalin, dopamin ve özellikle histamin reseptörlerine bağlanma afiniteleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Wirshing ve ark. 1999). En fazla kilo artışına neden olan olanzapin ve klozapinin, atipik antipsikotik ilaçlar içerisinde histamin H<sub>1</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerine en fazla bağlanan ilaçlar olduğu bilinmektedir (Milano ve ark. 2013). Bununla beraber antipsikotiklerin bireysel etkileri, biyolojik ve çevresel yönden benzer şartlara sahip hastalar arasında önemli derecede değişkenlik gösterebilmektedir. Birçok ilaç için, bu kişilerarası farklılıkların bir kısmı ilacı metabolize eden enzimleri, ilaç taşıyıcılarını veya reseptörler/enzimler gibi ilaç hedeflerini kodlayan genlerdeki polimorfizmlerle ilişkilidir (Sönmez ve Kaya 2011).

### ***Atipik Antipsikotiklerde Kilo Alımı***

Atipik antipsikotik ilaçlardan klozapin kilo artışına en fazla neden olanıdır, klozapini risk azalacak şekilde olanzapin, ketiapin, risperidon, sertindol, amisulprid (Rummel-Kluge ve ark. 2010), aripiprazol ve ziprasidon izler (Megna ve ark. 2011). Örneğin gözlemsel randomize kontrollü bir çalışma olan Klinik Antipsikotik Müdahale Etkililik Çalışmasında (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness - CATIE), antipsikotik ilaç kullanan hastalar 18 ay süreyle izlenmiş, olanzapin, risperidon, ketiapin, ziprasidon ve perfenazin kullanımıyla sırasıyla 4.3 kg, 0.36 kg, 0.59 kg, 0.91 kg ve 0.73 kg artış olduğu saptanmıştır (McEvoy ve ark. 2005). İlk atak şizofreni hastalarıyla yapılan benzer bir çalışmada ise 1 yıl süreli takip sonunda hastaların belirgin kilo aldığı görülmüştür. Bu oranlar olanzapinde 13.9 kg, ketiapinde 10.5 kg, ziprasidonda 4.8 kg, haloperidolda 7.3 kg idi (McQuade ve ark. 2004).

Çalışmalar klozapinin kilo artışı ile ilişkisinin belirgin olduğunu göstermektedir (Aktepe 2011). Örneğin Lamberti ve arkadaşlarının (1992) bir çalışmasında, klozapin 36 şizofreni hastasına altı ay süreyle ortalama 380 mg/gün dozunda uygulanmış ve ortalama kilo artışı 7.7 kg. olarak saptanmıştır (Lamberti ve ark. 1992). Başka bir çalışmada ise bir yılın üzerinde klozapin kullanan hastaların beşte birinin vücut ağırlığında %20 artış olduğu, daha uzun süreli tedavide ise hastaların yarıya yakınının vücut ağırlığında %20 artış olduğu gösterilmiştir (Robinson ve ark. 2002). Bazı çalışmalarda ise klozapin kullanan hastalarda kilo artışının klinik yanıtla pozitif yönde ilişkili bulunması ise dikkat çekicidir (Lamberti ve ark. 1992). Atipik antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen

hastalarda bir yıl içerisindeki kilo artışının izlendiği başka bir çalışmada, en fazla kilo artışına neden olan ilacın olanzapin olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada da benzer şekilde olanzapinin diğer antipsikotik ilaçlardan daha fazla kilo alımına neden olduğu gösterilmiştir –ay başına ortalama 0.9 kg civarında- (Robertson ve ark. 1994). Risperidon ve ketiapinin olanzapinden daha az kilo artışına neden olduğu bildirilirken (Casey 2005), sertindolün orta derecede kilo artışına neden olduğu (Baptista ve ark. 2002, De Hert ve ark. 2011, Juruena ve ark. 2011), aripiprazol ve ziprasidonun ise kilo artışı için diğer atipiklere oranla daha düşük risk taşıdıkları saptanmıştır (Casey 2005, Lieberman ve ark. 2005, De Hert ve ark. 2011).

## Glikoz Metabolizması Bozuklukları-Diyabet

Türkiye’de %13.7 olan diyabet prevalansı dünyada engellenemeyen bir şekilde zamanla artmaktadır. Diyabet sıklığının artışı ile birlikte komplikasyonlar da artmakta ve her yıl diyabetin kronik komplikasyonlarından dolayı 3 milyon insan ölmektedir (Tanrıverdi ve ark. 2013). Tip 2 diyabetin insüline direnç gelişimi ve insülin salınımında bir soruna bağlı olarak geliştiği bilinmektedir. İnsülin direnci gelişimi ilaçlarla ilişkili olabileceği gibi obezite, hareketsizlik, yaş, genetik, hipertansiyon, dislipidemi, ateroskleroz gibi diğer etmenlere de bağlı olabilir. Şizofreni hastalarının çoğunluğunun diyabet için risk faktörlerini taşıdığı bilinmektedir (Dixon ve ark. 2000). Ayrıca diyetlerinin aşırı yağlı olması; taze meyve, sebze ve lifli besinlerden fakir olmasının da bu hastalarda diyabet ve obezite riskini artırabileceği bildirilmiştir (Schaffhauser ve ark. 2002, Megna ve ark. 2011).

Şizofreni hastalarında genel popülasyonla karşılaştırıldığında, glikoz intoleransı ve diyabet prevalansının iki-üç kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Ryan ve ark. 2003). Örneğin bir çalışmada 20-39 yaş ve arası genel erkek popülasyonunda diyabet %1.1 oranında görülürken, 18-44 yaş ve arası şizofreni hastalarında bu oran %5.6-6.7 olarak saptanmıştır (Dixon ve ark. 2000). Şizofreni hastalarında mortalitenin yarısından diyabet ile ilişkili olduğu bilinen kardiyovasküler hastalıkların sorumlu olduğu bildirilmiştir (Milano ve ark. 2013).

Bazı görüşler şizofreni hastalarında metabolik sendrom ve bileşenlerinin gelişiminin atipik antipsikotik kullanımından bağımsız olduğunu savunmaktadır (Venkatasubramanian ve ark. 2007). İnsülin direnci gibi metabolik anormalliklerin atipik antipsikotik ilaç tedavisine başlanmadan önce de bulunduğu, dolayısıyla hastalarda var olan bazal insülin direncinin tip 2 diyabete ve metabolik sendroma zemin hazırladığı düşünülmüştür (Megna ve ark. 2011). Bununla beraber birçok çalışmada atipik antipsikotik ilaç kullanımının şizofreni hastalarında diyabet ve obezite riskini artırdığı, tipik antipsikotik ilaçlarla karşılaştırıldığında atipik antipsikotiklerin hastalarda diyabete %9 daha fazla yol açtığı bildirilmiştir (Sernyak ve ark. 2002). Diyabeti olan şizofreni hastalarında ise bu ilaçların kullanımı var olan diyabet belirtilerinin ağırlaşmasına; metabolik asidoz ve ketoasidoz gibi komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Koeller ve ark. 2003). Şizofreni hastalarıyla yapılan başka bir çalışmada, diyabet gelişen hastaların %45’inde atipik antipsikotik ilaçlar ile tedavinin ilk üç ayı içerisinde diyabet belirtilerinin ortaya çıktığı ve %50’inde diyabet için aile öyküsünün pozitif olduğu bildirilmiştir (Jin ve ark. 2002).

Atipik antipsikotiklerden metabolik anormallikler gösterenlerin, tip 2 diyabete yol açmada birbirlerine belirgin üstünlük göstermediği ifade edilmiştir (Lieberman ve ark.

2005). Konuyla ilgili yapılan çalışmalardan üçünde olanzapin ve risperidonun diyabet gelişimi açısından nispi oluşum risklerinde farklılık olmadığı belirlenmiştir. Bununla beraber, bu çalışmaların ikisinde (Buse ve ark. 2003, Feldman ve ark. 2004) kullanılan ilaçların dozu düşük iken üçüncüsünde (Lee ve ark. 2002) doz belirtilmemiştir ve istatistiksel modelde dozlar hesaba katılmamıştır. Benzer diğer çalışmalarda ise kullanılan antipsikotik ilaç dozunun diyabet riskinin tahminleyicisi olduğu belirtilmiştir (Gianfrancesco ve ark. 2003).

### ***İnsülin Direnci-Diyabet İle İlişkili Mekanizmalar***

Abdominal obesite atipik antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen şizofreni hastalarında insülin direncini artırmakta ve hiperglisemiye yol açmaktadır. Bu nedenle bu ilaçların insülin duyarlılığı üzerindeki doğrudan etkilerinden ziyade, kilo alınma neden olarak diyabet riskini artırdığı savunulmuştur. Kilo alınması bariz ilişkisi olan olanzapinin diğer antipsikotiklere göre daha fazla diyabet ile ilişkilendirilmiş olması bu görüşü desteklemiştir (Koro ve ark. 2002).

Bununla beraber, atipik antipsikotik ilaç kullanımı sonucu diyabet gelişiminin her zaman kilo artışı ile ilişkili olmadığı da bildirilmiştir. Jin ve arkadaşları (2002) atipik antipsikotik ilaç kullanımı sırasında ilk kez diyabet tanısı alan hastaların yarıya yakınında belirgin kilo artışının olmadığını saptamıştır. Bu durum, atipik antipsikotiklerin serotonin antagonizması aracılığıyla ya da karaciğer ve çizgili kas hücreleri üzerinde doğrudan etki göstererek insülin direncine neden olmalarıyla açıklanmaktadır (Melkersson ve ark. 2000). Yakın zamanda bir çalışmada, bu ilaçların metabolik süreçlerde akut etkilerinin olup olmadığını belirlemek için dişi farelere intraperitoneal yolla klozapin ve olanzapin uygulanmıştır. Neticede hayvanlarda kilo artışı olmaksızın serum glikoz ve yağ asidi düzeylerinde akut yükselmeler olduğu gözlenmiştir (Jassim ve ark. 2012).

Yapılan çalışmalar, antipsikotik tedavinin sonlandırılmasının ardından hastalarda gözlenen glikoz metabolizmasındaki bozuklukların gerilediğini göstermiştir. Örneğin, klozapin kullanan hastaların %46'sında ilaç kesildikten sonra glisemik kontrolde iyileşme olduğu, bu hastaların %62'sinin uzun süreli hipoglisemik ajanlara ihtiyaç duymadığı saptanmıştır (Koller ve ark. 2001). Bu veriler de antipsikotik ilaçların pankreas üzerinde doğrudan etkileri olduğunu desteklemektedir (van Winkel ve ark. 2008). Bununla beraber atipik antipsikotik kullanımı ile insülin direncinin ortaya çıkışı arasındaki nedensel ilişkinin henüz net olmadığını savunan görüşler de mevcuttur. Örneğin bir çalışmada olanzapin ve risperidon tedavileri sırasında pankreatik  $\beta$  hücre fonksiyonlarının değişmediği gösterilmiştir (Sowell ve ark. 2002).

Ayrıca kilo almından sorumlu olan bazı mekanizmaların aynı zamanda antipsikotik ilaçların akut etki sürecinden de sorumlu oldukları düşünülmektedir. Bu mekanizmaların akut dönemde kilo artışına neden olmaksızın etkili olduğu, fakat zaman içerisinde doğrudan ya da dolaylı (örneğin hastanın aktivite düzeyini değiştirerek) kilo artışına neden olduğu öne sürülmektedir. Atipik antipsikotiklerin glikoz metabolizması üzerinde gösterdiği akut etkilerin, klinikte zaman içerisinde gözlenebilecek kilo artışı riskinin tahminleyicisi olduğu düşünülmektedir (Allison ve ark. 1999).

Atipik ilaçların glikoz metabolizması üzerindeki etkilerini üç mekanizma üzerinden gösterdiği bildirilmiştir:

## I. İnsülin Salınımı

Bazı görüşler atipik ilaçların insülin salınımını azalttığını savunurken (Johnson ve ark. 2005) bu ilaçların hiperinsülinemiye neden olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Chintoh ve ark. 2009). Muskarinik kolinerjik reseptörlerin pankreatik  $\beta$  hücrelerinde mevcut olduğu, parasempatik kolinerjik nöronların postsinaptik M3 reseptörleri üzerinden insülin salınımını düzenlediği bilinmektedir. Preklinik çalışmalar pankreatik  $\beta$  hücreleri üzerindeki M3 reseptör blokajının insülin salınımını azalttığını göstermiştir. Bu nedenle M3 antagonizmasına sahip olan olanzapin ve klozapin gibi atipik antipsikotiklerin, yatkın hastalarda insülin salınımını azaltabileceği bildirilmiştir (Johnson ve ark. 2005). Ayrıca klozapin ve olanzapinin doğrudan  $\beta$  hücre fonksiyonlarını bozarak insülin salınımını azalttığı da belirtilmektedir (Chintoh ve ark. 2009). Diğer çalışmalardan farklı olarak başka bir çalışmada klozapin kullanan hastalarda serum insülin düzeylerinin ilaç konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak arttığı, dolayısıyla klozapinin insülin salınımı üzerinde doğrudan etkisi olduğu belirtilmiştir (Melkersson ve ark. 1999).

## II. Serotonerjik/Adrenerjik Mekanizmalar

Serotonerjik sistem yeme davranışı ve kilo kontrolü, noradrenalin ise glikoz metabolizması ile ilişkili bulunmuştur (Casey ve Zorn 2001). Atipik antipsikotik ilaçların bir D2/5-HT2A=C reseptör antagonisti olduğu bilinmektedir.

5-HT2A reseptörünün metabolik sendrom ve fiziksel aktivite üzerindeki düzenleyici etkisi olduğu kabul edilmektedir. Bununla beraber 5-HT2A sadece beyinde enerji dengesini sağlamakla kalmayıp insülinin çizgili kas dokusu üzerindeki etkilerini de düzenlemektedir; bu reseptör erişkin sıçan ve insan çizgili kas hücresinde gösterilmiştir ve 5-HT2A reseptör agonizmasının erişkin sıçanların çizgili kasında glikoz transportunu uyardığı tespit edilmiştir (Hajduch ve ark. 1999). 5-HT2A=C reseptör antagonizması ise hipergliseminin yanı sıra kilo alımı ile ilişkilidir (Tecott ve ark. 1995). 5-HT2A=C reseptör antagonistlerinden metiserjidin hayvan modellerinde hiperglisemiye neden olduğu gözlenmiştir (Casey ve Zorn 2001). 5-HT1A reseptör agonizması plazma kortikosteron düzeylerini artırarak hiperglisemiye neden olmaktadır; D2 reseptörlerine kıyasla 5-HT1A reseptör antagonizması daha güçlü olan antipsikotik ilaçların hiperglisemiye daha az neden oldukları gösterilmiştir (Assie ve ark. 2008).

5-HT antagonizması nedeniyle benzer durum atipik antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen bazı hastalarda da ortaya çıkabilir. Bu hastalarda kilo artışı, özellikle genetik yatkınlığın olması durumunda, insüline olan yanıtın bozulmasına neden olabilir. Atipik antipsikotiklerin 5-HT2A reseptör antagonizması yoluyla glikozun kas ya da yağ dokusuna alımını baskılama potansiyelleri olduğu belirtilmektedir. Amisülprid haricindeki bütün atipik antipsikotikler 5-HT2 reseptörünü antagonize etme özelliği taşımaktadır. Dolayısıyla bu ilaçlar, 5-HT2 reseptörü aracılı kas glikoz taşıyıcılarının regülasyonu ile insülin duyarlılığını azaltabilirler (Gilles ve ark. 2005). Bununla beraber hiperglisemiye neden olan bütün antipsikotik ilaçların 5-HT reseptör antagonisti olmadığı, kilo alımının hiperglisemi ve diyabet gelişimi için önkoşul olmadığı bilinmelidir (Chintoh ve ark. 2009).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, sıçan deneklere bir  $\alpha$ -2 adrenerjik reseptör antagonisti olan hexamethonium ön tedavi olarak uygulanmış ve hexamethoniumun atipik antipsikotik ilaçlarla tedaviye ikincil gelişen hiperglisemiyi baskıladığı gözlenmiştir.  $\alpha$ -1 antagonizmasının ise hiperglisemiye yol açtığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, atipik antipsikotiklerin glikoz metabolizması üzerindeki etkilerini sempatik sinir sistemi üze-



rinden de yürütebileceğini göstermektedir (Savoy ve ark. 2010). Örneğin kilo artışı ve hiperglisemi ile sıkı sıkıya ilişkili olduğu bilinen klozapinin de 5-HT<sub>2A</sub>=C reseptör antagonisti olması dışında,  $\alpha$ -1 adrenerjik reseptörlerinin güçlü bir inhibitörü olduğu bilinmektedir.

Ayrıca dopaminin de glikoz regülasyonunda merkezi rol üstlendiği, atipik antipsikotik ilaçların hipotalamik dopamin antagonizmasının glikoz intoleransına katkısı olabileceği belirtilmiştir (Holt ve ark. 2004). Atipik ilaçların dopamin ödül sistemine müdahale ederek iştah artışına neden olduğunu savunan görüşler de mevcuttur (Elman ve ark. 2006).

### III. Glikoz Transportuna Doğrudan Etki

Antipsikotiklerin doğrudan glikoz transport proteinine bağlanabilir ve onu bloke edebilirler (Baker ve Rogers 1972). Yakın zamanda antipsikotik ilaçların nöronal hücre tiplerinde glikoz taşınmasını baskıladıkları gösterilmiştir. Klorpromazin, flufenazin, haloperidol ve klozapin, nöronal diferansiyonda rol oynayan PC12 hücrelerine glikoz girişini bloke etmiştir (ilaçların glikoz transportunu bloke etme potansi sırasıyla: flufenazin>klorpromazin>klozapin=haloperidol) (Dwyer ve ark. 1999b). Ayrıca antipsikotik ilaçların glikoz yaşmasını baskılamak yetilerinin klinik etkinlikleri ile paralellik göstermiş olması ilgi çekicidir (Baker ve Rogers 1972).

Antipsikotik ilaçların glikoz metabolizması üzerindeki etkilerini nasıl gösterdikleri tam olarak bilinmemekle beraber; PC12 hücrelerinde dopamin reseptörlerinin bulunduğu; antipsikotik ilaçların PC12 hücrelerini L tipi kalsiyum kanalları ve ATP (adenozin trifosfat) ile aktive edilen kanallar aracılığıyla etkiledikleri düşünülmektedir (Inoue ve ark. 1992).

Sonuç olarak, glikoz alımının bu ilaçlarla baskılanmasında nöronal hücrelerde göreceli olarak glikoz deprivasyonuna neden olduğu, bu durumun yeterli enerji substratını sağlayabilmek için glikoz transport proteinlerinin ekspresyonunu tetiklediği, bu ilaçlara kronik maruziyet durumunda ise glikoza bağımlı metabolik süreçlerin bozulduğu ve hücre bölünmesinin durduğu düşünülmektedir (Dwyer ve ark. 1999b). Çalışmalar antipsikotiklerle kısa süreli inkübasyonun glikoz transport inhibisyonu için yeterli olduğunu, bu nedenle bu ilaçların glikoz metabolizmasının erken safhalarında etkili olduğunu göstermiştir (Dwyer ve ark. 1999a). İn vitro koşullarda glikoz taşınmasını baskılayan antipsikotik ilaçların beyinde de glikoz metabolizmasını aynı yönde etkileyebileceği öngörülebilir. Zira flufenazin, haloperidol ve klozapin kullanan hastalarla yapılan pozitron emiston tomografisi (PET) çalışmalarında glikoz kullanımının belirleyicisi olan fluorodeoxyglucose (FDG) alımının yaygın olarak azaldığı gösterilmiştir (Cohen ve ark. 1997).

### *Atipik Antipsikotiklerde Diyabet*

Olanzapinin sıklıkla diyabet benzeri belirtilere neden olduğu gösterilmiştir. Şizofreni hastalarında olanzapin ve aripiprazolün karşılaştırıldığı bir çalışmada, olanzapin kullanan grupta serum glikoz düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir (McQuade ve ark. 2004). Bununla beraber olanzapin kullanan 8858 hasta üzerinde yapılan kapsamlı bir çalışmada ise, bir yıl süreli takip sonunda sadece sekiz olguda diyabetin geliştiği bildirilmiştir (Biswas ve ark. 2001). Klozapinin diğer atipik ilaçlardan daha fazla kilo artışına ve hiperglisemiye neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Newcomer 2005, Allison ve ark. 1999). Bir çalışmada, klozapin kullanan hastalarda serum insülin düzeylerinin

ilaç konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak arttığı saptanmış; dolayısıyla klozapinin insülin salınımı üzerinde doğrudan etkisi olduğu belirtilmiştir (Melkersson ve ark. 1999). Bir çalışmada klozapin tedavisi uygulanan hastaların %36'sında tedavinin beşinci yılında diyabetin geliştiği gözlenmiştir. Başka bir çalışmada ise klozapin kullanan 63 hastanın %33'ünde hiperglisemi, %22'sinde tip 2 diyabet ya da glikoz intoleransı olduğu saptanmıştır (Chintoh ve ark. 2009, Hagg ve ark. 1998).

Literatürde klozapin kullanan bazı hastalarda belirgin kilo artışı olmaksızın diyabetin geliştiğine dair bildirimler de bulunmaktadır (Chintoh ve ark. 2009). Bunlara ek olarak, klozapinin büyüme hormonunu etkileyerek IGF-I salınımını bozduğu ve insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (Melkersson ve ark. 1999). Ketiapinin şizofreni hastalarında nadiren hiperglisemiye ve glikoz intoleransına neden olduğu bildirilirken (Jafari ve ark. 2012), atipik antipsikotiklerle ilişkili metabolik komplikasyonları içeren 48 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde risperidon, ketiapin ve sertindolün serum glikoz düzeylerini orta derecede artırdığı ifade edilmiştir (Rummel-Kluge ve ark. 2010). Aripiprazol ile yapılan 26 hafta süreli bir çalışmada açlık kan şekeri düzeylerinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (Pigott ve ark. 2003). Ziprasidon ile ilgili sınırlı sayıda veri olmasına karşın diyabetojenik bir etki göstermediği düşünülmektedir (Rummel-Kluge ve ark. 2010, Mathews ve Muzina 2007).

## Lipid Metabolizması Bozuklukları

Dislipidemi artmış trigliserid ve LDL; azalmış HDL düzeyleri ile ifade edilir ve tüm bu parametrelerin aterosklerotik süreci hızlandırıcı etkileri mevcuttur (Kannel 2005). Atipik antipsikotik ilaç kullanımına bağlı dislipidemi gelişiminden kilo alımı, glikoz intoleransı, çoklu ilaç kullanımı ve beslenme tarzının sorumlu olabileceğine dair görüşler öne sürülmüştür (Meyer ve Koro 2004).

Dislipidemi gelişimi kilo alımı ile ilişkili gibi görünmektedir. Klozapin, olanzapin, risperidon ve haloperidolün karşılaştırıldığı bir çalışmada, belirgin kilo artışı olan klozapin ve olanzapin kullanan grupta ortalama kolesterol seviyelerinin yükseldiği gözlemlenmiştir (Lindenmayer ve ark. 2003). İnsülinin yağ metabolizmasını lipolizi inhibe ederek ve hepatik lipogenezi uyarak etkilemektedir (Griffin ve ark. 1999). Tip 2 diyabet hastalarında hipertrigliserideminin sıklıkla komorbid bir klinik tablo olduğu bilinmektedir (Chintoh ve ark. 2009). Atipik ilaçlarla yapılan çalışmalarda da, dislipideminin bileşenlerinden sadece hipertrigliserideminin insülin direnci ve hiperinsülinemi ile belirgin olarak ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Melkersson ve Dahl 2003). Farmakoterapide birden fazla ajan kullanımının da dislipidemi riskini artırdığı gösterilmiştir; 606 yatarak tedavi edilen şizofreni hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, bir ya da birden fazla antipsikotik ilaç kullanan hastaların %66-68'inde dislipideminin geliştiği saptanmıştır (Paton ve ark. 2004).

Antipsikotik ilaçların lipid metabolizması üzerindeki etkileri doza bağımlı gibi görünmektedir. Atipik ilaçların serum konsantrasyonları ile insülin direnci ve dislipidemi ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda serum insülin ve trigliserid düzeylerindeki artış serum ilaç konsantrasyonu ile doğrudan ilişkili bulunmuştur. Trigliserid düzeylerinin izlendiği başka bir çalışmada dislipideminin atipik antipsikotik ilaç kullanımının 41-120. günlerinde en yüksek seviyede olduğu, sonrasında serum trigliserid düzeylerinin azaldığı fakat bir yıllık takip süresince normal sınırların üzerinde seyrettiği gösterilmiştir (Melkersson ve Dahl 2003).

Olanzapin, klozapin ve ketiapin özel bir kimyasal yapıdan (dibenzodiazepin) orijin almıştır, risperidon, ziprasidon ve aripiprazolün ise yapısal olarak farklıdır. Dibenzodiazepinden orijin alan antipsikotiklerin hipertrigliseridemi yapma potansiyeli olan fenotiazin çekirdeğine benzer bir yapıdan oluştuğu, dolayısıyla bu ilaçların kullanımıyla ortaya çıkan dislipidemi kısmen açıklayabileceği düşünülmektedir. Literatürde dibenzodiazepinden türetilmiş bu ajanlarla ilişkili ciddi hipertrigliseridemi (serum trigliserid >500 mg/dl) olgu bildirimleri de bulunmaktadır (Meyer ve Koro 2004).

### ***Atipik Antipsikotiklerde Lipid Metabolizması Bozuklukları***

Atipik antipsikotikler dislipidemi geliştirme potansiyeline göre risk azalacak şekilde klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidon, ziprasidon ve aripiprazol olarak sıralanabilirler (Tandon ve Jibson 2003). İngiltere'de 19600 şizofreni hastasıyla yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, hastalarda hiperlipidemi gelişme riskinin olanzapin kullanımı ile beş, tipik antipsikotik ilaç kullanımı ile üç kat arttığı saptanmıştır (Meyer ve Koro 2004). CATİE (2005) çalışmasında da benzer şekilde olanzapin kullanımının serum total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde sırasıyla 9.4 mg/dl ve 30.5 mg/dl miktarında artışa neden olduğu saptanmıştır (Lieberman ve ark. 2005).

Klozapin ile tedavi edilen şizofreni hastalarının yaklaşık %40-60'ında, diğer çalışmalarla da uyumlu olarak dislipidemi saptanmıştır (Melkerson ve ark. 2000). Klozapin ile tedavi edilen hastalarla yapılan bir yıl süreli prospektif bir çalışmada serum trigliserid düzeylerinde %41.7, total kolesterol düzeylerinde %7.5 oranında artış saptanırken, HDL ve LDL düzeylerine belirgin değişiklik gözlenmemiştir. Eldeki veriler ketiapinin diğer dibenzodiazepinden derive antipsikotik ilaçlarla benzer özellikler taşıdığını, bu nedenle serum trigliserid düzeylerini yükseltmeye yatkın olduğunu desteklemektedir (Rummel-Kluge ve ark. 2010, Meyer ve Koro 2004). Risperidon, ziprasidon ve aripiprazol ile yapılan çalışmalar bu ilaçların dislipidemi açısından belirgin risk taşımadıklarını göstermiştir (Jafari ve ark. 2012, Meyer ve Koro 2004). Sertindolün kısa süreli çalışmalarda serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinde minimal artışa neden olduğu gösterilmiştir (Jurueña ve ark. 2011).

## **Hipertansiyon**

Metaanaliz çalışmalarında şizofreni hastalarında koroner kalp hastalığı nedeniyle ölüm oranının genel popülasyondan %90 daha fazla olduğu ve hipertansiyonun şizofreni hastalarında koroner kalp hastalığı mortalitesini artıran ana risk faktörü olduğu ifade edilmiştir (Hennekens ve ark. 2005). Literatürde atipik antipsikotik ilaç kullanımı ile ortaya çıkabilen hipertansiyonun prevalansı ile ilgili sadece birkaç bildiri bulunmaktadır. Bu ilaçlardan özellikle klozapinin hipertansiyon gelişimi ile ilişkisi olduğu ve klozapin haricindeki antipsikotik ilaçların nadiren kan basıncını artırdığı bildirilmiştir (Woo ve ark. 2009). Çalışmalar atipik antipsikotik ilaç ya da plasebo kullanan şizofreni hastalarında hipertansiyon görülme sıklığının birbirine yakın olduğunu göstermiştir. Bu nedenle genellikle atipik antipsikotiklerin hipertansiyona neden olmadıkları kabul edilmiştir. Bununla beraber bazı duyarlı hastalarda özgül atipik antipsikotik tedaviler sonucu hipertansiyonun gelişebileceği bildirilmektedir (de Leon ve Diaz 2007).

Hipertansiyonun gelişiminden viseral yağ dokusundaki artışın endotelial disfonksiyona yol açarak kardiyovasküler sistemi etkilemesi sorumlu tutulmaktadır (Van Gaal 2006). Zira kilo artışının sistolik kan basıncındaki artışla ilişkili olduğu, BKİ ve hiper-

tansiyon gelişimi arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Hatemi ve ark. 2003). Atipik antipsikotiklerin tipik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında daha fazla kilo artışına neden olduğu bilinmektedir. Bu ilaçların kilo alımına yol açarak hipertansiyona zemin hazırladıkları düşünülmüştür. Bu görüş ile uyumlu olarak atipik antipsikotikler ile tedavi edilen hastalarda kilo alımının hipertansiyon prevalansına etkisini araştırıldığı bir çalışmada hipertansiyon ve kilo alımının birbiriyle doğru orantılı olduğu saptanmıştır (Woo ve ark. 2009).

Atipik antipsikotiklerden kilo alımı, dislipidemi ve kardiyomyopati ile ilişkisi olduğu bilinen klozapinin, hipertansiyon gelişimi ile de ilgili olduğuna dair literatürde bazı veriler mevcuttur. Klozapinin kendine has farmakolojik bir profili olduğu; dopaminerjik (D1, D2, D4), serotonerjik (5-HT1C, 5-HT2A/C, 5-HT3), muskarinik, histaminerjik ve adrenerjik ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ) reseptörlerle etkileşimi olduğu bilinmektedir (Woo ve ark. 2009). Klozapinin dozdan bağımsız olarak arteriyel kan basıncında değişikliklere neden olduğu, bir çalışmada klozapin ile tedavi edilen hastaların %12'sinde  $\beta$  blokere yanıt veren hipertansiyonun geliştiği bildirilmiştir (Kane ve ark. 1988). Bu sonuç, klozapin aracılı hipertansiyonun gelişiminde kısmen adrenerjik hiperaktivitenin sorumlu olabileceği hipotezini doğurmuştur (George ve Winther 1996). Gerçekten de uzun süredir klozapin tedavisi alan hastaların otonom sinir sisteminde artmış sempatik, azalmış parasempatik tonus ile karakterize bir otonom disfonksiyon tablosu gelişmiştir. Sonuçlar, klozapinin muhtemel  $\alpha 2$  adrenerjik aktivitesinin kan basıncını artırabileceğini düşündürmüştür. Bu bulguların tersine klozapinin hipertansiyon ile ilişkisinin zayıf olduğu, tipik antipsikotik kullanımı ile klozapin kullanımı sırasında hastalarda hipertansiyon gelişimi açısından belirgin farklılık bulunmadığı yönünde veriler mevcuttur (Woo ve ark. 2009).

### ***Atipik Antipsikotiklerde Hipertansiyon***

Yapılan bir çalışmada klozapin kullanan hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçlarında belirgin artış olduğu saptanırken, olanzapin kullanan grupta belirgin bir değişikliğin olmadığı gösterilmiştir (Woo ve ark. 2009). Beş yıl süren başka bir çalışmada ise tipik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında, klozapin kullanımının hipertansiyona daha fazla yol açtığı ve klozapin kullanan grubun %27'sine bir antihipertansif tedavinin başlandığı bildirilmiştir (Henderson ve ark. 2004). Kilo alımı ile belirgin ilişkisi olduğu bilinen olanzapin kullanımı ile hipertansiyon gelişim riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (Woo ve ark. 2009).

Literatürde risperidon kullanımı ile ilişkili sınırlı sayıda hipertansiyon olgusu bildirilmişken, ketiapin nadir olarak hipertansiyona neden olmaktadır (Coulter 2003). Literatürde aripiprazol kullanımı ile ilişkilendirilen birkaç tane hipertansiyon vakası mevcuttur (Rosack 2003, Borrás ve ark. 2005, Bat-Pitault ve Delorme 2009, Yasui-Furukori ve Fujii 2013). Ziprasidon ile tedavi edilen hastaların en azından %1'inde hipertansiyon gelişimi bildirilirken (Villanueva ve ark. 2006), sertindolün ise kan basıncı üzerinde minimal etkisi olduğu ifade edilmiştir (De Hert ve ark. 2011).

## **Sonuç**

Obesite ve metabolik sendrom atipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda genel popülasyona nispeten daha yaygındır. Şizofreni hastalarında ortaya çıkan bu metabolik sekeller sadece yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekle kalmamakta, kardiyovaskü-

ler hastalıklar için birer risk faktörü olarak yaşam süresini kısaltmaktadır. Günümüzde çeşitli antipsikotiklerin neden olduğu metabolik değişiklikler ve bunların fiziksel sağlık üzerindeki olumsuz etkileri klinisyenlerin temel ilgi alanlarından biri haline gelmiştir. Hastaların klinik durumu da göz önüne alınarak ilaç metabolizması üzerinde minimal etkili ilacın başlanması önerilmektedir. Antipsikotik ilaçlarla ilişkili metabolik olayların önlenmesi için metabolik parametrelerinin takibinin yanı sıra hastaların sağlıklı bir yaşam için cesaretlendirilmesi, psikoedukasyon hizmetlerinin sağlanması önemlidir. Sonuç olarak, hastaların psikiyatrik hastalığı ile fiziksel durumunun bir bütün olarak değerlendirilmesi, bu sebeple diğer klinik bölümlerle işbirliği içinde olunması önemlidir.

## Kaynaklar

- Aktepe E (2011) Çocuk ve ergenlerde psikotrop ilaçların endokrin ve metabolik yan etkileri. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni, 10:741-750.
- Alberti KG, Zimmel PZ (1998) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of WHO consultation. *Diabet Med*, 15:539-553.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC et al. (1999) Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*, 156:1686-1696.
- Almeras N, Despres JP, Villeneuve J, Demers MF, Roy MA, Cadrin C et al. (2004) Development of atherogenic metabolic risk factor profile associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 65:557-564.
- Assie MB, Carilla-Durand E, Bardin L, Maraval M, Aliaga M, Malfetes N et al. (2008) The antipsychotics clozapine and olanzapine increase plasma glucose and corticosterone levels in rats: comparison with aripiprazole, ziprasidone, bifeprunox and F15063. *Eur J Pharmacol*, 592:160-166.
- Baker GF, Rogers HJ (1972) Effects of psychotropic drugs on the erythrocyte permeability to glucose and ethylidene glucose. *Biochem Pharmacol*, 21:1871-1878.
- Baptista T, Hernandez L, Hoebel BG (1990) Systemic sulpiride increases dopamine metabolites in the lateral hypothalamus. *Pharmacol Biochem Behav*, 37:227-229.
- Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, De Baptista EA (2002) Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry*, 35:205-219.
- Basson BR, Kinon BJ, Taylor CC, Szymanski KA, Gilmore JA, Tollefson GD (2001) Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. *J Clin Psychiatry*, 62:231-238.
- Bat-Pitault F, Delorme R (2009) Aripiprazole and hypertension in adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 19:601-602.
- Biswas PN, Wilton LV, Pearl GL, Freemantle S, Shakir SA (2001) The pharmacovigilance of olanzapine: results of a post-marketing surveillance study on 8858 patients in England. *J Psychopharmacol*, 15:265-271.
- Borras L, Constant EL, Eytan A, Huguélet P (2005) Hypertension and aripiprazole. *Am J Psychiatry*, 162:2392.
- Buchholz S, Morrow AF, Coleman PL (2008) Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: an update on epidemiology and postulated mechanisms. *Intern Med J*, 38:602-606.
- Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K, Hutchings D, Breier A, Jovanovic L (2003) A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *J Clin Epidemiol*, 56:164-170.
- Casey DE, Zorn SH (2001) The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl. 7):S4-S10.
- Casey DE (2005) Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med*, 118:155-225.
- Chintoh AF, Mann SW, Lam L, Giacca A, Fletcher P, Nobrega J et al. (2009) Insulin resistance and secretion in vivo: Effects of different antipsychotics in an animal model. *Schizophr Res*, 108:127-133.
- Cohen RM, Nordahl TE, Semple WE, Andreason P, Litman RE, Pickar D (1997) The brain metabolic patterns of clozapine and fluphenazine-treated patients with schizophrenia during a continuous performance task. *Arch Gen Psychiatry*, 54:481-486.
- Corey-Lisle PK, Kolotkin RL, Crosby RD, Tuomari VV, Carson WH, Newcomer JW (2005) Schizophrenia: relationship between body mass index and quality of life. Abstract presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Atlanta, GA.
- Coulter D. (2003) Atypical antipsychotics may cause hypertension. *Prescriber Update*, 24(1):4.
- De Hert M, Mittoux A, He Y, Peuskens J (2011) Metabolic parameters in the short- and long-term treatment of schizophrenia with sertindole or risperidone. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 261:231-239.

- De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Winkel RV (2009). Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry*, 8:15-22.
- De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A et al. (2006) Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2:14.
- de Leon J, Diaz FJ (2007) Planning for the optimal design of studies to personalize antipsychotic prescriptions in the post-CATIE era: the clinical and pharmacoepidemiological data suggest that pursuing the pharmacogenetics of metabolic syndrome complications (hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia) may be a reasonable strategy. *Schizophr Res*, 96:185-197.
- DeQuardo JR, Tandon R (1998) Do atypical antipsychotic medications favorably alter the long-term course of schizophrenia? *J Psychiatric Res*, 32:229-242.
- Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A et al. (2000) Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull*, 26:903-912.
- Dixon L, Postrado L, Delahanty J, Fischer PJ, Lehman A (1999) The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health. *J Nerv Ment Dis*, 187:496-502.
- Dwyer DS, Liu Y, Bradley RJ (1999a) Dopamine receptor antagonists modulate glucose uptake in rat pheochromocytoma (PC12) cells. *Neurosci Lett*, 274:151-154.
- Dwyer DS, Pinkofsky HB, Liu Y, Bradley RJ (1999b) Antipsychotic drugs affect glucose uptake and the expression of glucose transporters in PC12 cells. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 23:69-80.
- Elman I, Borsook D, Lukas SE (2006) Food intake and reward mechanisms in patients with schizophrenia: implications for metabolic disturbances and treatment with second-generation antipsychotic agents. *Neuropsychopharmacology*, 31:2091-2120.
- Engl J, Hanusch-Enserer U, Prager R, Patsch JR, Ebenbichler C (2005) The metabolic syndrome: effects of a pronounced weight loss induced by bariatric surgery. *Wien Klin Wochenschr*, 117:243-254.
- Fadel J, Bubser M, Deutch AY (2002) Differential activation of orexin neurons by antipsychotic drugs associated with weight gain. *J Neuroscience*, 22: 6742-6746.
- Feldman PD, Hay LK, Deberdt W, Kennedy JS, Hutchins DS, Hay DP et al. (2004) Retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in a geriatric population in the United States. *J Am Med Dir Assoc*, 5:38-46.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH (2002) Prevalence of metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 287:356-359.
- George TP, Winther LC (1996) Hypertension after initiation of clozapine. *Am J Psychiatry*, 153:1368-1369.
- Gianfrancesco F, Grogg A, Mahmoud R, Wang RH, Meletiche D (2003) Differential effects of antipsychotic agents on the risk of development of type 2 diabetes mellitus in patients with mood disorders. *Clin Ther*, 25:1150-1171.
- Gilles M, Wilke A, Kopf D, Nonell A, Lehner H, Deuschle M. (2005) Antagonism of the serotonin (5-HT)-2 receptor and insulin sensitivity: implications for atypical antipsychotics. *Psychosom Med*, 67:748-51.
- Goodpaster BH, Kelley DE, Wing RR, Meier A, Thaete FL (1999) Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. *Diabetes*, 8:839-847.
- Gough SCL, O'Donovan MC (2005) Clustering of metabolic comorbidity in schizophrenia: a genetic contribution? *J Psychopharmacol*, 19(suppl. 6):47-55.
- Green AI, Patel JK, Goisman RM, Allison DB, Blackburn G (2000) Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action. *Gen Hosp Psychiatry*, 22:224-235.
- Griffin ME, Marucci MJ, Cline GW, Bell K, Barucci N, Lee D et al. (1999) Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signalling cascade. *Diabetes*, 48:1270-1274.
- Hagg S, Joelsson L, Mjorndal T, Spigset O, Oja G, Dahlqvist R (1998) Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with Clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry*, 59:294-299.
- Hajdudich E, Rencurel F, Balendran A, Batty IH, Downes CP, Hun HS (1999) Serotonin (5-hydroxytryptamine), a novel regulator of glucose transport in rat skeletal muscle. *J Biol Chem*, 274:13563-13568.
- Hatemi H, Yumuk VD, Turan N, Arik N(2003) Prevalence of overweight and obesity in Turkey. *Metab Syndr Relat Disord*, 1:285-290.
- Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, Saarinen PI, Hintikka J (2003) Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 64:575-579.
- Henderson DC, Daley TB, Kunkel L, Rodrigues-Scott M, Koul P, Hayden D (2004) Clozapine and hypertension: a chart review of 82 patients. *J Clin Psychiatry*, 65:686-689.

- Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE (2005) Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*, 150:1115-1121.
- Hofer A, Kemmler G, Eder U, Edlinger M, Hummer M, Fleischhacker WW (2004) Quality of life in schizophrenia: the impact of psychopathology, attitude toward medication, and side effects. *J Clin Psychiatry*, 65:932-939.
- Holt RI, Peveler RC, Byrne CD (2004) Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetic Med*, 21:515-523.
- Inoue K, Nakazawa K, Watano T, Ohara-Imaizumi M, Fujimori K, Takanaka A (1992) Dopamine receptor agonists and antagonists enhance ATP-activated currents. *Eur J Pharmacol*, 215:321-324.
- Jafari S, Fernandez-Enright F, Huang X-F (2012) Structural contributions of antipsychotic drugs to their therapeutic profiles and metabolic side effects. *J Neurochem*, 120:371-384.
- Jassim G, Skrede S, Vázquez MJ, Wergedal H, Vik-Mo AO, Lunder N et al. (2012) Acute effects of orexigenic antipsychotic drugs on lipid and carbohydrate metabolism in rat. *Psychopharmacology (Berl)*, 219:783-94.
- Jibson MD, Tandon R (1998) New atypical antipsychotic medications. *J Psychiatr Res*, 32:215-228.
- Jibson MD, Tandon R (2000) Treatment of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*, 7:83-113.
- Jin H, Meyer JM, Jeste DV (2002) Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. *Ann Clin Psychiatry*, 14:59-64.
- Johnson DE, Yamazaki H, Ward KM, Schmidt AW, Lebel WS, Treadway JL (2005) Inhibitory effects of antipsychotics on carbachol-enhanced insulin secretion from perfused rat islets: role of muscarinic antagonism in antipsychotic-induced diabetes and hyperglycemia. *Diabetes*, 54:1552-1558.
- Jones M, Jones A (2008) The effect of antipsychotic medication on metabolic syndrome. *Nurs Stand*, 22:43-48.
- Juruena MF, Sena EP, Oliveira IR (2011) Sertindole in the management of schizophrenia. *J Cent Nerv Syst Dis*, 3:75-85.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H (1988) Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, 45:789-796.
- Kannel WB (2005) Risk stratification of dyslipidemia: insights from the Framingham Study. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*, 3:187-193.
- Kapur S, Remington G (2001) Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Annu Rev Med*, 52:503-517.
- Koeller EA, Cross JT, Doralswamy PM, Schneider BS. (2003) Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy*, 23:735-744.
- Koller EA, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G. (2001) Clozapine-associated diabetes. *Am J Med*, 111:716-723.
- Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J et al. (2002) An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 59:1021-1026.
- Lamberti JS, Bellnier T, Schwarzkopf SB (1992) Weight gain among schizophrenic patients treated with clozapine. *Am J Psychiatry*, 149:689-690.
- Lee DW, Fowler R, Kadlubeck P, Haberman M (2002) No significant difference in the risk of diabetes mellitus during treatment with typical versus atypical antipsychotics: results from a large observational study. *Drug Benefit Trends*, 14:46-52.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et al. (2005) Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*, 353:1209-1223.
- Lindenmayer JP, Cozobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP et al. (2003) Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*, 160:290-296.
- Mathews M, Muzina DJ (2007) Atypical antipsychotics: new drugs, new challenges. *Cleve Clin J Med*, 74:597-606.
- McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L et al. (2005) Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*, 80:19-32.
- McQuade R, Kostic D, Marcus R, Carson W, Iwamoto T, Torbeyns A et al. (2004) Aripiprazole versus olanzapine in schizophrenia: a 52 week open label extension study. American College of Neuropsychopharmacology 43rd annual meeting; San Juan, Puerto Rico.
- McQuade RD, Stock E, Marcus RAC (2004) Comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry*, 65:7-56.
- Megna JL, Schwartz TL, Siddiqui UA, Rojas MH (2011) Obesity in adults with serious and persistent mental illness: A review of postulated mechanisms and current interventions. *Ann Clin Psychiatry*, 23:131-140.

- Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE (2000) Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry*, 61:742-749.
- Melkersson KI, Dahl M (2003) Relationship between levels of insulin or triglycerides and serum concentrations of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses. *Psychopharmacology*, 170:157-166.
- Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE (1999) Different influences of classical antipsychotics and clozapine on glucose-insulin homeostasis in patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry*, 60:783-791.
- Meyer JM, Koro CE (2004) The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res*, 70:1-17.
- Milano W, De Rosa M, Capasso A (2013) Antipsychotic drugs opposite to metabolic risk: neurotransmitters, neurohormonal and pharmacogenetic mechanisms underlying with weight gain and metabolic syndrome. *Open Neurol J*, 7:23-31.
- Newcomer JW, Flavin KS, Haupt DW, Schweiger J, Maeda J, Patterson B et al. (2004) Atypical antipsychotic treatment effects on tissue specific insulin sensitivity. Presented at the Annual Society for Neuroscience Meeting in San Diego, CA. *Soc Neurosci Abstr*, 113.14. Newcomer JW (2005) Second generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*, 19(suppl 1):S1-S93.
- Paton C, Esop R, Young C, Taylor D (2004) Obesity, dyslipidaemias and smoking in an inpatient population treated with antipsychotic drugs. *Acta Psychiatr Scand*, 110:299-305.
- Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock E, Ingenito GG (2003) Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry*, 64:1048-1056.
- Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A (1994) Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*, 73:460-468.
- Rege S (2008) Antipsychotic induced weight gain in schizophrenia: mechanisms and management. *Aust N Z J Psychiatry*, 42:369-381.
- Robertson GS, Matsumura H, Fibiger HC (1994) Induction patterns of Fos-like immunoreactivity in the forebrain as predictors of atypical antipsychotic activity. *J Pharmacol Exp Ther*, 271:1058-1066.
- Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Bilder RM, Hinrichsen GA, Lieberman JA (2002) Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res*, 57:209-219.
- Rosack JJ (2003) New-generation antipsychotic effective for treating mania. *Psychiatric News*, 38 (19) 31.
- Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA et al. (2010) Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*, 123:225-233.
- Ryan MC, Collins P, Thakore JH (2003) Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160:284-289.
- Savoy YE, Ashton MA, Miller MW, Nedza FM, Spracklin DK, Hawthorn M (2010) Differential effects of various typical and atypical antipsychotics on plasma glucose and insulin levels in the mouse: evidence for the involvement of sympathetic regulation. *Schizophr Bull*, 36:410-418.
- Schaffhauser AO, Madiehe AM, Braymer HD, Bray GA, York DA (2002) Effects of a high-fat diet and strain on hypothalamic gene expression in rats. *Obes Res*, 10:1188-1196.
- Schaffhauser R, Macdonald E, Blacklock C, Tilak SD, Wiles D, Halliday J et al. (1998) Dietary intake of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland: case-control study. *BMJ*, 317:784-785.
- Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R (2002) Association of diabetes mellitus with the use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 159:561-566.
- Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J et al. (1996) Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest*, 98:1277-1282.
- Sowell MO, Mukhopadhyay N, Cavazzoni P, Shankar S, Steinberg HO, Breier A et al. (2002) Hyperglycemic clamp assessment of insulin secretory responses in normal subjects treated with olanzapine, risperidone, or placebo. *J Clin Endocrinol Metab*, 87:2918-2969.
- Sönmez EÖ, Kaya N (2011) Atipik antipsikotiklere bağlı kilo artışının önlenmesinde metformin kullanımı. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 3:309-320.
- Spelman LM, Walsh PL, Sharifi N, Collins P, Thakore JH (2007) Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med*, 24:481-485.
- Stahl S, Mignon L, Meyer JM (2009) Which comes first: atypical treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand*, 119:171-179.



- Tandon R, Jibson MD (2003) Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 28:9-26.
- Tandon R, Milner K, Jibson MD (1999) Antipsychotics from theory to practice: integrating clinical and basic data. *J Clin Psychiatry*, 60(Suppl. 8):S21-S28.
- Tandon R (2001) Industry-sponsored Phase IV clinical trials: promises and pitfalls, information and misinformation. *Journal of Psychotic Disorders*, 5:14-15.
- Tanrıverdi MH, Çelepkolu T, Aslanhan H (2013) Diyabet ve birinci basamak sağlık hizmetleri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 4:562-567.
- Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF et al. (1995) Eating disorders and epilepsy in mice lacking 5-HT<sub>2c</sub> serotonin receptors. *Nature*, 374:542-546.
- Torrent C, Amann B, Sanchez-Moreno J, Colom F, Feinares M, Comes M et al. (2008) Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand*, 118:4-18.
- Van Gaal LF (2006) Long-term health considerations in schizophrenia: Metabolic effects and the role of abdominal adiposity. *Eur Neuropsychopharmacol*, 16:142-148.
- van Winkel R, De Hert M, Wampers M, Van Eyck D, Hanssens L, Scheen A et al. (2008) Major changes in glucose metabolism including new-onset diabetes within 3 months after initiation or switch of atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*, 69:472-479.
- Venkatasubramanian G, Chittiprol S, Neelakantachar N, Naveen MN, Thirthall J, Gangadhar BN et al. (2007) Insulin and insulin-like growth factor-1 abnormalities in antipsychotic-naïve schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 164:1557-1560.
- Villanueva N, Markham-Abedi C, McNeely C, Diaz FJ, de Leon J (2006) Probable association between ziprasidone and worsening hypertension. *Pharmacotherapy*, 26:1352-1357.
- Wetterling T (2001) Bodyweight gain with atypical antipsychotics. a comparative review. *Drug Saf*, 24:59-73.
- Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J et al. (1999) Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry*, 60:358-363.
- Woo YS, Kim W, Chae CH, Yoon BH, Bahk W (2009) Blood pressure changes during clozapine or olanzapine treatment in Korean schizophrenic patients. *World J Biol Psychiatry*, 10(4):420-425.
- Yasui-Furukori N, Fujii A (2013) Worsened hypertension control induced by aripiprazole. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 9:505-507.

---

**Ayşegül Demirel**, Uzm.Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul; **Ömer Faruk Demirel**, Uzm.Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul; **Müfit Uğur**, Prof.Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Ayşegül Demirel, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey. E-mail: drkutukcu@hotmail.com

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir - No conflict of interest is declared related to this article

**Çevrimiçi adresi / Available online:** [www.cappsy.org/archives/vol7/no1/](http://www.cappsy.org/archives/vol7/no1/)

**Geliş tarihi/Submission date:** 1 Mayıs /May 1, 2014 - **Çevrimiçi yayım/Published online** 27 Mayıs/May 27, 2014

---