

Atipik Antipsikotiklere Bağlı Gelişen Diyabetin Mekanizması

Fatma Yurtsever¹, Ayşen Esen-Danacı², Artuner Deveci¹

ÖZET:

Atipik antipsikotiklere bağlı gelişen diyabetin mekanizması

Yapılan araştırmalar ve olgu bildirimleri yeni kuşak antipsikotik kullanımıyla diyabet gelişiminin çok daha fazla olduğunu göstermektedir. Şizofreni hastalığı olan bireylerde genel popülasyondan 2-3 kat daha fazla oranda diyabet görülmektedir. Yeni kuşak antipsikotik ilaçlar ile diyabet ve buna bağlı kardiyovasküler hastalık riskinin artması ise kafa karıştırmaktadır. Şizofreni hastalığı olan bireylerde yeni kuşak antipsikotik kullanımıyla diyabet başlama yaşı 40'ın altına inmiştir. Bu ilaçların nasıl diyabet yaptıkları ile ilgili mekanizmalar çok açık olmasa da bir takım hipotezler öne sürülmektedir. Bunlar: dopamin reseptör antagonizması, kilo alımına yol açmaları, histamin 1 ve 5-HT_{2A} ya da 5-HT_{2C} reseptör antagonizmaları ve kilo alımından bağımsız olarak serum leptininin yükselmesi, insülin direncine yol açmaları ve pankreas üzerine olan etkileridir. Yeni kuşak antipsikotiklerin diyabetojenik etkileri ve bu etkinin altında yatan mekanizmaları derledik.

Anahtar sözcükler: Atipik antipsikotik, diyabetes mellitus, yan etkiler

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:34-42

ABSTRACT:

Mechanism of diabetes related to atypical antipsychotics

New researches and case reports have revealed that diabetes incidence is higher in patients treated with new generation antipsychotics. The incidence of diabetes is 2-3 fold in schizophrenic patients compared to normal population. It is confuses that the use of new generation antipsychotics increases the risk of diabetes and cardiovascular diseases related to it. With the use of new generation antipsychotics onset age of diabetes went under 40 years in patients with schizophrenia. Even though the mechanism of diabetes caused by new generation antipsychotics is unclear some hypotheses include mechanisms related with dopamine receptor antagonism, increase in body weight, histamine 1 and 5-HT_{2A} or 5-HT_{2C} receptor antagonism, increase in serum leptin, insulin resistance and direct effects on pancreas. We reviewed the evidence regarding the diabetogenic effects of new generation antipsychotics and possible underlying mechanisms of this effect.

Key words: Atypical antipsychotic, diabetes mellitus, adverse effects

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:34-42

Şizofreni ve Diyabet

Toplumun yaklaşık 1/3'ünde genetik olarak periferik insülin direncinin bulunduğu ve tip 2 diyabetes mellitusta (DM) alta yatan temel mekanizmanın bu genetik yatkınlık olduğu bilinmektedir (1). Bu grubun hepsinde diyabetes mellitus gelişmesi beklenmez. Multifaktöriyel bir hastalık olan DM, genetik olarak yatkınlığı olanlarda, fiziksel ve ruhsal travma, herhangi bir hastalık, aşırı kilo alımı, fiziksel inaktivite, herhangi bir nedenle glukoz metabolizmasını olumsuz yönde etkileyen ilaç alımı gibi başka etkenlerin varlığında tetiklenmekte ve klinik ve/veya laboratuvar olarak belirgin hale gelmektedir (2).

Çeşitli çalışmalar şizofreni hastalığı olan bireylerde tip 2 diyabetes mellitus

riskinin normal popülasyondan daha yüksek olduğunu göstermiştir. Antipsikotikler genel kullanıma girdikleri günden beri yayınlanan raporlar arasında tutarsızlık olsa da antipsikotik kullanımı ile glukoz kontrolünde bozulma arasında bir ilişki kurulmaktadır (3). Spoelstra ve arkadaşları (2004) antipsikotik kullanan hastalarda glisemik kontrolde bozulma ve buna bağlı diyabet oluşumunun arttığını belirtmişlerdir (4). Şizofreni hastalığı olan bireylerde bozulmuş glukoz kontrolü ilaç tedavisinden önceki dönemlerde de rapor edilmiştir (5). Ryan ve arkadaşları (2003) çalışmalarında ilk epizod ve hiç antipsikotik tedavi almamış 26 hasta ile kontrol grubunu karşılaştırmışlar, şizofreni hastalarının kontrol grubuna göre daha fazla insülin direnci gösterdiği, plazma glukoz-insülin-kortizol düzeylerinin daha yüksek

¹Uzm.Dr., ²Doç. Dr., Psikiyatri AD, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa-Türkiye

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

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

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

Kabul tarihi / Date of acceptance: 30 Mart 2006 / March 30, 2006

olduğu saptanmıştır (6). Bu hasta grubunda daha yaygın olmasının altında yatan mekanizmanın hastalığın kendisine mi yoksa kısmen ya da tamamen farmakoterapiye mi bağlı olduğu konusu halen tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar hastalığa yatkınlığın kendisiyle ilişkili olduğunu, çünkü glukoz metabolizması kontrolündeki anormalliklerin 20. yüzyılın ilk yarısında belirlendiğini, bunun da modern psikofarmakoterapi devrinde önce olduğunu öne sürmektedirler (2). Bu yazının amacı yeni kuşak antipsikotiklerin diyabetojenik etkileri ve bu etkinin altında yatan mekanizmaların araştırılmasıdır.

Atipik Antipsikotiklerin Tip II Diyabet Ortaya Çıkarıcı Etkileri

1956 yılında fenotiazinlerin kullanıma girmesinden sonra şizofreni hastalığı olan bireylerde tip 2 diyabet yaygınlığının dikkat çekici bir şekilde arttığı gözlemlendi. Fakat o dönemlerde antipsikotiklerin şizofreni hastalığı olan bireylerde büyük düzelmeye neden olması yüzünden bu yan etki farkedilemedi. Kamran ve arkadaşları (1994) tarafından klozapinin diyabet ile ilişkisinin olduğuna dair ilk olgu bildirimini yayınlandı (7). 1998 yılında olanzapinin de diyabetle olan ilişkisi açığa çıktı (8).

Antipsikotik tedavi ile oluşan diyabet gelişimi ilaç tedavisine başlandıktan sonra farklı sürelerde olduğu gibi, diyabet gelişimine yol açmaları, hiperglisemi oluşturma oranları da ilaçlar arasında farklılıklar göstermektedir. Yeni kuşak antipsikotiklerin farklı reseptör profilleri nedeniyle glukoz metabolizması üzerine etkileri vardır. Yeni kuşak antipsikotik kullanımı ile ortaya çıkan diyabet genellikle tedavinin ilk birkaç ayında oluşma eğilimindedir. Yayınlanmış diyabetik ketoasidoz ve yeni başlangıçlı diyabet olgularını içeren bir meta-analiz çalışmasında yeni kuşak antipsikotik kullanımına başladıktan sonraki 1 ile 3. aylarda olguların %45'inde yeni başlangıçlı diyabet vakaları saptanmıştır (9).

Tüm antipsikotik gruplarında hemen hemen diyabet oluşturma ya da hiperglisemiye yol açma potansiyeli olmasına rağmen farklılıklar saptanmıştır. Buse ve arkadaşları (2003) Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yaptıkları geriye dönük bir çalışmada yeni kuşak ve tipik antipsikotik alan hastaları karşılaştırmışlar, iki grupta da diyabet oranını yüksek bulmuşlardır (10). Kornegay ve arkadaşları (2002) yaptıkları bir çalışmada Birle-

şik Krallık Genel Uygulama ve Araştırma Veri Tabanından sağladıkları verilerle 1994-98 yılları arasında antipsikotikler ile tedavi edilen hastaları diyabet sıklığı açısından incelemişler, sonuçta konvansiyonel ve yeni kuşak antipsikotik kullanan hastalarda diyabet oranının arttığını bulmuşlardır (11). Kurt ve arkadaşları (2002) klasik antipsikotik ve yeni kuşak antipsikotik alan hastalarda açlık kan şekeri, Oral Glukoz Tolerans Testi (OGGT)'nin 2. saat tokluk kan şekeri bakılmış ve insülin direncini değerlendiren Homeostasis Model Assessment (HOMA) yapılmıştır. Klozapin açlık kan şekeri, ketiapin ise OGGT 2. saat kan şekeri değerinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış oluşturmuştur. Hem açlık hem de tokluk kan şekeri olanzapin ve risperidonun anlamlı bir etkisi görülmemiştir. Klasik antipsikotik ilaçlar açlık kan şekeri anlamlı, sülpirid ise istatistiksel anlamlılığa varmayan oranda düşürmüştür. Bu çalışmada periferik insülin direnci gözlenmemiştir. Kan şekeri yükselmesine rağmen insülin düzeyinin değişmemiş olması klozapin ve ketiapinin insülinin salgılanmasını ya da periferik dokularda glukoz metabolizması üzerindeki etkisini engellediğini düşündürmektedir. Bu çalışma sonucunda olanzapin, risperidon ve klasik antipsikotikler diyabet açısından daha güvenli ve kan şekeri üzerine etkisiz bulunmuştur. Bu bulgu diğer araştırma bulguları ile çelişki göstermektedir, özellikle olanzapinin etkisi bu konuda şaşırtıcı bulunmuştur (2).

Lindenmayer ve arkadaşları (2003) tarafından yeni kuşak ve tipik antipsikotik tedavisi uygulanan toplam 157 hasta glukoz ve kolesterol düzeyleri açısından karşılaştırılmışlar. Bu çalışmanın sonucunda klozapin, olanzapin ve haloperidol verilen grupta plazma glukoz seviyelerindeki artış anlamlı iken, klozapin ve olanzapin kolesterol seviyesindeki artışla ilişkili bulunmuştur. Yeni kuşak antipsikotik tedavi ile ilişkili olarak trigliserid ve kolesterol seviyelerinin arttığı bulunmuştur (12). Melkersen ve arkadaşlarının (2001) klasik antipsikotik alan 28 ve klozapin alan 13 hastada yaptıkları karşılaştırmalı bir çalışmasında, serum klozapin konsantrasyonu ile insülin düzeyi arasında pozitif bir ilişki saptanmış, fakat klasik antipsikotik alan grupta böyle bir ilişkiye rastlanmamıştır (13). Citrome ve arkadaşları (2004) yaptıkları bir çalışmada birinci ve ikinci kuşak antipsikotik alanları karşılaştırmışlar ve bu çalışmada ikinci kuşaktan özellikle klozapin ve ketiapin alan grupta te-

daviye bağlı olarak gelişen diyabet riskinde artış saptanmıştır (14).

Son yıllarda yeni kuşak antipsikotiklerin yeni başlangıçlı tip 2 diyabet oluşumu, önceden mevcut tip 2 diyabetin kötüleşmesi veya diyabetik ketoasidoza yol açtığı ile ilgili pek çok olgu bildirimleri bulunmaktadır (7,15-27). Yeni kuşak antipsikotiklerin kullanıma girmesinin ardından glukoz kontrolünde bozulma ile ilişkili olarak klozapin ile ilgili 17, olanzapinle ilgili 10, ketiapin ile 4, risperidon ile 2 olgu saptanmıştır (28). Melkerson ve Dahl (2004) tarafından yapılan literatür taramasında yeni kuşak antipsikotikleri alan hastalarda daha çok klozapin, olanzapin ve risperidon yan etkilerini bildiren yayınlara rastlanmıştır; daha az oranda ketiapin, ziprasidon ve zotepin ile ilgili yayın bulunmuştur; amisülpirid ve aripiprazol ile ilgili verilere rastlanmamıştır. Literatür taramasında olanzapin ve klozapin alan hastalarda glukoz intoleransı, diyabet, hiperlipidemi ve hiperleptinemi oranları oldukça fazla bulunmuştur; ketiapin alan hastalarda ılımlı bir yükseklik bulunmuştur; risperidon ve ziprasidon alan grupta çok daha az oranda rastlanmıştır (29). Bu güne kadar bildirilen olguların büyük çoğunluğu klozapin ve olanzapin ile ilgilidir. Agranülositoz diğer antipsikotiklere oranla klozapin kullanımıyla daha yaygın iken, olanzapin klozapine eşdeğer kilo alımına neden olmaktadır. Kiloda risperidon ve ketiapinde daha az artış olmaktadır, ziprasidonun kilo üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır. Yeni kuşak antipsikotiklerle kilo alımı artan diyabet riski ve kardiyovasküler hastalıklar ile bunun yanı sıra diğer istenmeyen sonuçlarla ilişkilidir (30).

Antipsikotikler arasında kilo alımı, diyabet gelişimi, hiperlipidemi gelişmesine katkıda bulunma ile ilgili çelişkili raporlar olsa da yayınların çoğu bunları destekler yöndedir. Wirshing ve arkadaşları (1998) olanzapin ve klozapin ile ortaya çıkan 6 olgu bildirmişlerdir. Olanzapin ve klozapinin farklı reseptör profili ve etki mekanizması nedeniyle yol açtığı etkiler de farklılık göstermektedir (31). Klozapin ve olanzapin tedavisinin önemli kilo artışına ve tip 2 diyabet gelişmesine yol açabildiği gösterilmiştir. Kilo artışı bir süre sonra plato çizmeye başlasa da toplam vücut ağırlığı artışı 10 haftayı aşan tedavilerde çok daha fazla olmaktadır. Klozapin ve olanzapinin kilo artışına yol açma eğilimleri ve iki yeni kuşak antipsikotiğe eşlik eden diyabet ve lipid anormallikleri gelişme risklerinin diğer herhangi bir antipsi-

kotik ilaçtan çok daha fazla olduğunu gösteren kanıt sayısı her geçen gün artmaktadır (32). Atipik antipsikotikle tedavi edilen hastalarda, özellikle klozapin ve olanzapin kullanılıyorsa glukoz metabolizmasını daha sık değerlendirmek gerekmektedir. Çeşitli olgu sunumları başta klozapin ve olanzapin olmak üzere atipik antipsikotiklerin glukoz metabolizmasını ileri bölümlerde belirtilecek olan değişik hipotezler ile bozduğunu göstermektedir.

Olanzapin 1996 yılından beri şizofreni tedavisinde reçete edilmektedir. Olanzapinin indüklediği hiperglisemi, yeni başlangıçlı diyabet, hiperglisemik non-ketotik koma ve diyabetik ketoasidoz olguları bildirilmiştir. Bir olguda olanzapin tedavisi altında iken diyabet gelişen ve tedavinin 3. yılında diyabette giderek kötüleşme olması ve insülin tedavisine geçilmesi üzerine tedavi kesilmiştir. Olanzapin tedavisi kesildikten sonra hastanın insülin ihtiyacı kalmamış ve yalnızca düşük doz bir antidiyabetik ile regüle olabilmektedir (33). Farwell ve arkadaşları (2004) yeni kuşak ve tipik antipsikotik kullanan hastalarda yaptıkları geriye dönük bir çalışmada ilk bir yılda yalnızca olanzapin ve risperidon alan grupta kilo alımı anlamlı olarak farklı bulunmuş ve yalnızca olanzapin diyabet gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (34). Bu bulgu olanzapin ile ilgili diğer çalışma bulgularını desteklemektedir. Meatherall ve Younes (2002) tarafından olanzapinin yol açtığı hiperglisemi sonrasında ölen bir olgu yayınlanmıştır. Bu olguda aile öyküsünde diyabet bulunmamaktaydı. Bu hastada postmortem yapılan ölçümde ilaç konsantrasyonu terapötik düzeyde bulunmuştur (25). Goldstein ve arkadaşları (1999) yayınladığı bir raporda olanzapin tedavisi ile indüklenen yeni başlangıçlı 5 diyabet vakası ve 2 diyabetik ketoasidoz vakası bildirmişlerdir. Bunlardan yalnızca 3 hastada aile öyküsü pozitifliği saptanmıştır (35). Görüldüğü gibi çalışmaların çoğunda olanzapinin bu konuda sorumlu olduğu bildirilmektedir.

Sneed ve Gonzalez (2003) risperidon tedavisi almakta iken bozulmuş açlık glisemisi mevcut iken ve ketiapin tedavisi eklendikten sonra tip 2 diyabet açığa çıkan 45 yaşında bir olguyu yayınlamışlardır (36). Bir önceki raporda ketiapin eklendikten sonra açığa çıkan tip 2 diyabet vakası söz konusu iken, Reinstein ve arkadaşları (1999) tarafından ketiapin birlikte kullanımı ile düzelen diyabet olgusu bildirilmiştir. Reinstein ve arkadaşları 10 aylık bir süreyi kaplayan ve klozapin te-

davisi alırken diyabet gelişen ve daha sonra ketiapin ve klozapin birlikte kullanımına geçilen hastalarda vücut ağırlığındaki ve diyabet durumundaki değişiklikleri değerlendirmeye yönelik bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada klozapin dozu azaltılırken ketiapin dozu artırılmıştır. 6 ay devam eden klozapin monoterapisinin ardından 10 ay kadar klozapin-ketiapin kombine tedavisi uygulanmıştır. Alınan 65 hastanın 13'ünde klozapin monoterapisi boyunca diyabet gelişmişti. Klozapin-ketiapin birlikte kullanımı olan 65 hastanın hepsinde (%100) anlamlı kilo kaybı olmuş ve diyabetli olanlarda hiperglisemi kontrol altına alınmış, insülin kullananlarda insülin ihtiyacı azalmış, bu hastalarda birlikte kullanım ile daha önce yüksek olarak saptanan HbA1c düzeylerinde düşme saptanmıştır. Hipoglisemik ilaç kullanan üç hastada bu ilaçlara ihtiyacın kalmadığı saptanmıştır (37).

Yapılan araştırmalar ve olgu bildirimleri yeni kuşak antipsikotiklerde diyabet gelişiminin çok daha fazla olduğunu göstermektedir. Yeni kuşak antipsikotikler diğerlerine göre daha fazla kilo artışı, hiperlipidemi, yeni başlangıçlı tip 2 diabetes mellitus ve diabetik ketoasidoz yapmaktadır (38).

Bu ilaçlar adipoz dokuda artış ile glukoz ve lipid metabolizmalarında bozukluklar oluşturarak daha ciddi sağlık sorunlarına yol açarlar (39).

Şizofreni hastalığı olan bireylerde genel populasyondan 2-3 kat daha fazla oranda diyabet görülmektedir. Yeni kuşak antipsikotik ilaçlar ile diyabet ve buna bağlı kardiyovasküler hastalık riskinin artması ise kafa karıştırmaktadır. Şizofreni hastalığı olan bireylerde yeni kuşak antipsikotik kullanımıyla diyabet riski 40 yaşın altına inmiştir. Bu ilaçların nasıl diyabet oluşturdukları ile ilgili mekanizmalar çok açık olmasa da bir takım hipotezler öne sürülmektedir. Dopamin reseptör antagonizması, kilo alımına yol açmaları, histamin 1 ve 5-HT_{2A} ya da 5-HT_{2C} reseptör antagonizmaları ve kilo alımından bağımsız olarak serum leptinin yükselmesi ve insülin direncine yol açmaları bu hipotezlerin başlıcalarıdır (40).

Atipik Antipsikotikler Glukoz Metabolizmasını Nasıl Etkiler?

DOPAMİN RESEPTÖR ANTAGONİZMASI

Tipik antipsikotikler dopamin antagonizması yoluyla

la glukoz toleransında bozulmaya yol açabilir. Kan glukozunun merkezi düzenlemesinin hipotalamus tarafından kontrol edildiği ve bromokriptin gibi dopamin agonistlerin kan glukoz seviyesini azalttığı varsayılmıştır. Klasik antipsikotikler iyi bilinen D₂ reseptör antagonistler ve genellikle hipotalamustaki D₂ reseptör antagonizması nedeniyle oluşan serum prolaktin artışı ile ilişkilidirler (41). Böylece hipotalamik dopamin antagonizması tipik antipsikotiklerin düzensiz kan glukoz kontrolüne sebep olmalarında katkıda bulunan bir etken olabilir. Risperidon serum prolaktinini en fazla artıran yeni kuşak antipsikotik olmasına rağmen, glukoz metabolizmasını bozmasıyla ilişkili çok az sayıda rapor yayınlanmıştır (3). Bu durum da bu hipotezin net olmadığını göstermektedir.

KİLO ARTIŞI

Antipsikotikler kilo alımına ve bunun sonucunda insülin direncine yol açarak hiperglisemi ve diyabet gelişimine neden olurlar. Kilo alımına da çeşitli mekanizmalar aracılığı ile neden olurlar. Çeşitli teoriler öne sürülmesine rağmen yeni kuşak antipsikotiklerin kilo artışına yol açma mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemektedir. Burada serotonerjik, histaminerjik ve/veya adrenerjik sistemin dahil olduğu çok etkenli bir süreç olabilir. Lateral hipotalamus kilo kontrolünde kritik öneme sahip bir anatomik bölgedir. Lateral hipotalamus katekolaminlerin infüzyonu yeme davranışını azaltır. Anorektik ajan olduğu varsayılan sibutramin, hipotalamusta serotonin ve norepinefrin düzeylerini artırmak yoluyla kiloyu azaltmaktadır. Dopaminin hayvan deneylerinde yeme davranışını azalttığı ile ilişkili güçlü kanıtlar vardır. Dopamin agonisti olan amantadinin olanzapinin indüklediği kilo alımını etkisiz kıldığı görülmüştür. Serotonin antagonizması enerji alımını stimüle ederken, farklı serotonin reseptörleri yeme davranışını azaltır. 5HT_{2C} psikotropoların indüklediği kilo alımı için aday reseptördür. Tecott ve arkadaşları mutant farelerde 5HT_{2C} reseptörlerini devre dışı bıraktıktan sonra bunlarda obezite sendromu gelişmiştir (insülin ve leptin artmıştır). Trisiklik antidepressanlar, yeni kuşak antipsikotikler 5HT_{2C}'yi antagonize ederek kilo alımına yol açabilirler. Histamin reseptörleri ratlarda içme davranışına aracılık eder. Histamin reseptörleri için yüksek afiniteye sahip olan düşük potensli antipsikotikler, mirtazapin ve diğer ilaçlar bu reseptörlerde blo-

kaj yaparak kilo alımına yol açarlar. Wirshing ve arkadaşları yapmış oldukları çalışma ile yeni antipsikotikler ve kilo alımı için bu ilaçların histamin reseptörlerine olan afiniteleriyle ilgili güçlü kanıtlar bulmuşlardır (31). Histamin antagonizması iştahı artırır. Simetid H2 antagonisittir ve iştahı azaltır. Aşırı kilolu ve tip 2 diyabetli hastalarda glukoz kontrolüne katkıda bulunur (42).

Yapılan çalışmalar sonucunda yeni kuşak antipsikotiklerin kilo artışıyla ilişki dereceleri değişkenlik göstermektedir. Kilo artışının asıl klinik önemi uzun süreli tedavi bağlamında önem kazanmaktadır. Özellikle klozapin ve olanzapin gibi bazı antipsikotiklerle yapılan uzun süreli çalışmalar uzun süreli tedavinin kiloda belirgin artışla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ketiapin ile yapılan çalışmada uzun dönemli monoterapi yapılan hastalarda kilo değişiklikleri kilo dengesini sağlayıcı yöndedir ve hasta için olumlu yöndedir (43). Yeni kuşak antipsikotiklerin neden olduğu kilo alımı ayrıca değişen glukoz-insülin homeostazisi ile de ilgili olabilir. Yeni kuşak antipsikotik ile ilgili kilo alımı adipoz dokuda genel bir artışa neden olur ve bu da azalan insülin duyarlılığı, glukoz intoleransı ve eğer yeterince şiddetliyse diyabet ile sonuçlanır (31).

Bir hipoteze göre diyabet yeni kuşak antipsikotikler ile ilişkili kilo alımına ikincil olarak ortaya çıkmaktadır. Bazı araştırmacılar daha direkt fizyolojik etkiler önermektedirler. Bunların arasında glukoz kontrolü ve insülin sekresyonu ve direnci üzerindeki etkiler yer almaktadır (31).

Yeni kuşak antipsikotiklerin vücut ağırlığında artışa yol açmada farklı eğilimleri vardır. Uzun vadeli tedavide, klozapin ve olanzapin en fazla ağırlık artışına yol açmaktadır. Ketiapin ve ziprasidon en az ağırlık artışına neden olmakta, risperidon ise orta derecede ağırlık artışı yapmaktadır. Kısa vadeli klinik çalışmalarda ziprasidonun ağırlık artışına yol açmada düşük eğilimi olduğu saptanmıştır, ancak bu antipsikotiğin kullanımı hala çok yaygın değildir. Şu anda ketiapin geniş klinik veri ve klinikte yatan ve ayaktan izlenen hastalara ait yayınlanmış akut ve uzun vadeli verilere dayanarak anlamlı bir vücut ağırlığı artışına ve glukoz kontrol bozukluğuna yol açmadığı gösterilen tek yeni kuşak antipsikotiktir (44).

Diğerleriyle kıyaslandığında kiloda daha fazla artışa yol açtığı görülen klozapin ve olanzapinin dolaşımdaki

leptin seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir ki yüksek beden kitle indeksi (BKİ) ve leptin seviyeleri arasında pozitif bir ilişki mevcuttur (43).

Henderson tarafından yapılan bir çalışmada klozapin ile tedavi edilen 3 hastada diyabet geliştiği bulunmuştur. Her hasta için klozapin tedavisine başlandıktan sonraki yıllar içinde diyabet gelişimi olmadan önce büyük miktarda kilo alımı olmuştur (45). Ashim ve arkadaşları yayınladıkları olanzapin tedavisi ile gelişen 6 hastalık olgu raporlarında hastalardan yalnızca birinde kilo alımı olmuştur. Öteki hastalar başlangıçta da obez idiler. Bu da burada yalnızca kilo almanın glukozun kontrolsüzlüğünde önemli olmadığını göstermiştir (5). Wirshing ve arkadaşları bildirdiği olanzapin ve klozapin ile ortaya çıkan 6 diyabet olgusunun 4'ünde antipsikotik tedavisi süresince başlangıca göre kilo artışı bildirilmemiştir. Bu yüzden kilo artışının yeni antipsikotiklere bağlı diyabet gelişiminde tek mekanizma olması beklenemez (31).

PANKREAS VE İNSÜLİN ÜZERİNDEKİ ETKİLER

Yeni kuşak antipsikotik kullanan şizofreni hastalığı olan bireylerde glukoz kontrolündeki bozulma ile ilgili öne sürülen bir mekanizma da bu ilaçların insülin ve pankreas üzerine etkileriyle ilişkilidir. İlaçların tip 2 diyabet oluşturma mekanizmaları, insülin üretimi ve salınımını engelleme, insülinin etkinliğini azaltma, pankreatik hücre işlevlerini etkileme ve bu hücreleri hasara uğratma şeklindedir (46). Ayrıca serotonin 1A antagonizması pankreatik beta hücre tepkiselliğini azaltabilir, bu da uygun olmayan düşük insülin ve hiperglisemi ile sonuçlanır (31).

Antipsikotik ilaçlara ikincil gelişen diyabetin doğal seyri tam olarak bilinmemekte, fakat yine de bunu oluşturabilecek birkaç mekanizma önerilmektedir. Bir olasılık periferel dokulara glukoz taşınmasının bozulmasıdır (36). Hayvan modellerinde araştırmacılar antipsikotik ilaçların hedef dokulara glukoz taşınmasını belirgin derecede azalttığı bir mekanizmayı açığa çıkarabilmişlerdir (47). Yine bu hayvan çalışması antipsikotik ilaçların glukoz akümülesyonunu hem periferel hem de beyin dokusunda glukoz taşıma proteini seviyesinde (Glucose Transporter Protein-GLUT) bloke edebileceğini önermektedir ki bu durum hiperglisemiye yol açmaktadır. Bir diğer olasılık ise pankreas işlevinin düzensizliğidir. Daha özgül olmak gerekirse beta hücre iş-

levinin düzensizliğidir. Pankreatik işlev yeni antipsikotiklerin varlığında azalabilir (47).

Fenotiazin grubu ilaçlarla karşılaştırıldığında, yeni kuşak antipsikotikler pankreatik beta hücrelerindeki 5HT (5HT2A ve 5HT2C) reseptörlerine daha yüksek afinite ile etki gösterir ve bu daha sonra pankreatik beta hücresinin kan glukoz seviyesindeki yükselmelere yanıtını azaltabilir (48). Serotonerjik antagonizma kilo artışına neden olur ki bu da glukoz dengesinde değişikliklere yol açar. Ayrıca 5HT1A antagonizması pankreatik beta hücre tepkiselliğini azaltabilir, bu da uygun olmayan düşük insülin ve hiperglisemi ile sonuçlanır (31).

Klozapin tarafından başlatılan diyabete dair varsayılan diğer bir mekanizma dezmetilklozapin üzerinden pankreatik adacık hücrelerinin birincil hasarıdır. Klozapinin indüklediği hiperglisemi için pankreas adacık hücrelerindeki hasar ya da sempatik sinir sisteminin kontrolsüzlüğü, kilo alımı ve insülin direncine yol açması neden olarak bilinmektedir. Aynı mekanizma olanzapine sekonder gelişen diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperglisemi için de geçerli olabilir (35).

LEPTİN VE GHRELİN ÜZERİNE ETKİLERİ

Ghrelinin yeme davranışının kontrolünde önemli bir rol oynayan iştahı uyaran bir peptid olduğu yakın zamanlarda keşfedilmiştir. Ghrelin birincil olarak mide-den salgılanmaktadır, leptin ve vücut yağ hacmi ile arasında negatif bir ilişki söz konusudur (49). Şizofrenide uzun dönem antipsikotik kullanımında 5HT2C polimorfizmiyle leptin direnci gelişimi, kilo artışı arasında bir ilişkinin olduğu saptanmıştır (50). Yeni kuşak antipsikotikler belirtilen mekanizmalar dışında iştah üzerine etkili hormonların düzeyinde de değişiklik yapmakta, hiperlipidemiye yol açmak suretiyle de insülin direnci gelişimine neden olmaktadır. Bunlardan en önemlisi leptin ve ghrelin üzerine olan etkileridir. Pek çok çalışmada bu ilişkinin varlığı ortaya konmuştur. Klasik ve yeni kuşak antipsikotikler kilo alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde etkili olup, insülin ve leptin gibi hormonların her ikisinin de kilo alımı ile ilgili olduğu bilinmektedir (48).

Herran ve arkadaşlarının serum leptin düzeyleri üzerinde uzun dönem antipsikotik tedavinin etkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada kronik şizofreni hastalığı olan bireyler ile sağlıklı kontroller arasında yaş, cinsiyet ve BKİ açısından bir fark saptan-

mamıştır. Yine bu çalışmada leptin düzeyi kilo alımı ile ilişkili bulunmuştur. Yine bu çalışmada özellikle yeni kuşak antipsikotiklerden olanzapin tedavisi alanlarda serum leptin düzeyleri kilo alımından bağımsız olarak yüksek bulunmuştur (51).

Arranz ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada daha önce antipsikotik tedavi almış olup şu anda almayan, hiç antipsikotik denememiş şizofreni hastalığı olan bireyler ve sağlıklı kontrol grubunda plazma glukoz, insülin, C-peptid ve leptin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Daha önce antipsikotik kullanmış olan grupta insülin, C-peptid, leptin değerleri antipsikotik denememiş grup ve kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. İnsülin direncini gösteren HOMA da yüksek olarak saptanmıştır. Bu çalışma ile hastada şu an kullanılmıyor olsa bile daha önceden antipsikotik kullanılmış olmasının, glukoz metabolizması parametreleri ve kilo alımı ile ilişkili leptin hormonu üzerinde etkisinin olduğunu öne sürmektedir (52). Atmaca ve arkadaşları olanzapin, ketiapin, risperidon ve klozapin alan 56 hastada serum leptin ve trigliserid düzeylerine bakmışlar ve kilo alımını değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada olanzapin ve klozapin alan grupta belirgin bir kilo artışı ile birlikte serum leptin ve trigliserid düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu değerler ketiapin alan grupta ılımlı düzeyde olup, risperidon alan grupta daha minimal olarak saptanmıştır (53). Kıvırcık ve arkadaşları klozapinin ortaya çıkardığı kilo artışının patofizyolojisini araştırmak için yaptıkları çalışmada leptinin etiyolojik bir nedenden ziyade düzenleyici bir etki gösterdiğini saptamışlardır (54).

Yine Melkersen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada farklı antipsikotik alan hasta gruplarında açlık kan örneğinde insülin, glukoz, leptin ve ilaç serum konsantrasyonları bakılmış ve BKİ'leri ölçülerek birbiriyle karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonunda olanzapin alan gruptaki ortalama insülin değerlerini konvansiyonel antipsikotik alan gruptan daha yüksek bulmuşlardır. Klozapin alan grup ile diğer gruplar arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte klozapin alan grupta serum ilaç konsantrasyonları ve insülin düzeyleri arasında mutlak bir ilişki saptanmıştır. BKİ hastaların yaklaşık yarısında yüksek bulunmuş olup, gruplar arasında fark bulunmamıştır. Leptin düzeyleri konvansiyonel antipsikotik kullanan hasta grubunda kadınlarda erkeklerden daha yüksek saptanmıştır. Klozapin ve olanzapin alan grupta bu farklılık saptanmamıştır (13).

Murashita ve arkadaşlarının olanzapin alan 7 hasta üzerinde ghrelin, leptin, glukoz ve diğer metabolik parametreleri değerlendirdikleri bir çalışmada leptin ve vücut yağında artış saptanmış, plazma total ghrelin ve aktif ghrelin düzeylerinde artış saptanmıştır. Daha önce de olanzapin ile yapılan çalışmalarda olanzapinin iştah ve kilo artışı yaptığı bilinmektedir (49).

Buna karşın Togo ve arkadaşları olanzapin ve risperidon alan hastalarda serum ghrelin düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve serum ghrelin düzeylerinde artış saptamadıkları gibi aksine düşüş saptamışlardır. Olanzapin ve risperidon alan hastalar arasında da ghrelin düzeyi açısından önemli bir fark saptamamışlardır. Bu çalışmanın sonucuna göre ghrelinin olanzapin ve risperidon alan hastalarda kilo alımı ve yeme davranışından sorumlu olmadığı sonucuna varmışlardır (55).

Sonuç

Yeni kuşak antipsikotiklerin kullanıma girmesiyle, diyabet riskini normal populasyona göre 2-3 kat daha

fazla taşıyan şizofreni hastalığı olan bireyler için, diyabete yakalanma riski daha da artmış gibi görünmektedir. Atipik antipsikotik başlamadan önce plazma glukoz düzeyinin ölçülmesi, diyabetes mellitus açısından aile hikayesinin sorgulanması, BKL'nin düzenli izlenmesi, her 4 ayda bir HbA1c düzeyinin izlenmesi, kilo değişikliği-poliüri-polidipsi açısından belli aralıklarla değerlendirilmesi, lipid profillerinin belirlenmesi önlem ve izlem açısından önemlidir (56). Bu güne kadar elde edilen verilerin pek çoğu olgu bildirimleri, kesitsel ve açık çalışmalardan gelmektedir. Bu nedenle hem riskteki artış hem de yeni nesil antipsikotiklerin nasıl böyle bir yan etkiye yol açtıkları konusunda yeterince kanıt dayalı bilgi yoktur. Bundan sonra yapılacak kontrollü izlem çalışmaları bu konuya daha fazla ışık tutacaktır. Ama yine de elimizdeki bilgiler yeni kuşak antipsikotiklerin kullanımı sırasında diyabet riskinin arttığını ve diyabetin daha erken yaşlarda ortaya çıktığını göstermektedir. Bu nedenle hastaların sağaltım sürecinde bu açıdan da izlenmesi ve zaten diyabet riski yüksek olan hastalarda ilaç seğiminde daha dikkatli olunması gerekmektedir.

Kaynaklar:

1. Bennet PH. Epidemiology of type 2 diabetes mellitus. In: Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text. LeRoith D, Taylor SI, Olsesky JM (editors). 2nd ed., Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000:544-548
2. Kurt E, Oral ET, Verimli A. şizofren ve diğer psikotik hastalarda klasik ve yeni antipsikotik ilaçların insülin ve glikoz metabolizması üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002;12:57-63
3. Liebzeit KA, Markowitz JS, Caley CF. New onset diabetes and atypical antipsychotics. Eur Neuropsychopharmacol 2001;11:25-32
4. Spoelstra JA, Stolk RP, Cohen D, Klungel OH, Erkens JA, Leufkens HG, Grobbee DE. Antipsychotic drugs may worsen metabolic control in type 2 diabetes mellitus. J Clin Psychiatry 2004;65:674-678
5. Ashim S, Warrington S, Anderson IM. Management of diabetes mellitus occurring during treatment with olanzapine: report of six cases and clinical implications. J Clin Psychopharmacol 2004;18:128-132
6. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2004;161:1926
7. Kamran A, Doraiswamy PM, Jane JL, Hammett EB, Dunn L. Severe hyperglycemia associated with high doses of clozapine. Am J Psychiatry 1994;151:1395
8. Muench J, Carey M. Diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic medications: new case report and review of the literature. J Am Board Fam Pract 2001;14:278-282
9. Lieberman JA 3rd. Metabolic changes associated with antipsychotic use. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2004;6(Suppl.2):8-13
10. Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K, Hutchins D, Breier A, Jovanovic L. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. J Clin Epidemiol 2003;56:164-170
11. Kornegay CJ, Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Incident diabetes associated with antipsychotic use in United Kingdom General Practice Research Database. J Clin Psychiatry 2002;63:758-762
12. 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
13. Melkersen KI, Hulting AL, Brismar KE. Different influences of classical antipsychotics and clozapine on glucose-insulin homeostasis in patient with schizophrenia or related psychoses. J Clin Psychiatry 2001;62:902-904
14. Citrome L, Jaffe A, Levine J, Allingham B, Robinson J. Realtionship between antipsychotic medication treatment and new cases of diabetes among psychiatric inpatients. Psychiatr Serv. 2004;55:1006-1013

15. 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
16. Pierides M. Clozapine monotherapy and ketoacidosis. *Br J Psychiatry* 1997;171:90-91
17. Lindenmayer JP, Patel R. Olanzapine-induced ketoacidosis with diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 1999;156:1471
18. Ober SK, Hudak R, Rusterholtz A. Hyperglycemia and olanzapine. *Am J Psychiatry* 1999;156:970
19. Rigalleau V, Gatta B, Bonnaud S, Masson M, Bourgeois ML, Vergnot V, Gin H. Diabetes as a result of atypical anti-psychotic drugs--a report of three cases. *Diabet Med.* 2000;17:484-486
20. Bettinger TL, Mendelson SC, Dorson PG, Crismon ML. Olanzapine-induced glucose dysregulation. *Ann Pharmacother* 2000;34: 865-867
21. Wehring H, Alexander B, Perry PJ. Diabetes mellitus associated with clozapine therapy. *Pharmacotherapy* 2000;20:844-847
22. Wirshing DA, Pierre JM, Eyeler J, Weinbach J, Wirshing WC. Risperidone-associated new-onset diabetes. *Biol Psychiatry* 2001;50:148-149
23. Rojas P, Arancibia P, Bravo V, Varela S. Diabetes mellitus induced by olanzapine. A case report. *Rev Med Chil* 2001;129:1183-1185
24. Ragucci KR, Wells BJ. Olanzapine-induced diabetic ketoacidosis. *Ann Pharmacother* 2001;35:1556-1558
25. Meatherall R, Younes J. Fatality from olanzapine induced hyperglycemia. *J Forensic Sci* 2002;47:893-896
26. Saito E, Kafantaris V. Can diabetes mellitus be induced by medication? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:231-236
27. Esen Danacı A, Mızrak S, Hekimsoy Z, İçelli İ. Olanzapin'e bağlı diyabetes mellitus. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003;13:94-96
28. Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 23):30-38
29. Melkerson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics literature review and clinical implications. *Drugs* 2004;64:701-723
30. Melitzer HY, Perry E, Jayathilake K. Clozapine-induced weight gain predicts improvement in psychopathology. *Schizophr Res* 2003;59:19-27
31. Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, Marder SR, Wirshing WC. Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiatry* 1998;44:778-783
32. Sussman N. Choosing an atypical antipsychotic. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17(Suppl 3):29-33
33. Bechara CI, Goldman-Levine CD. Dramatic worsening of type II diabetes mellitus due to olanzapine after 3 years of therapy. *Pharmacotherapy* 2001;21:1444-1447
34. Farwell WR, Stump TE, Wang J, Tafesse E, L'Italien G, Tierney WM. Weight gain and new onset diabetes associated with olanzapine and risperidone. *J Gen Intern Med* 2004;19:1200-1205
35. 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
36. Sneed KB, Gonzalez EC. Type 2 diabetes mellitus induced by an atypical antipsychotic medication. *J Am Board Fam Pract* 2003;16:251-254
37. Reinstein MJ, Sirotowskaya LA, Jones LE, Mohan S, Chasanov MA. Effect of clozapine-quetiapine combination therapy on weight and glycaemic control: preliminary findings. *Clin Drug Invest* 1999;18:99-104
38. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res* 2004;71:195-212
39. Newcomer JW. Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clin Ther* 2004;26:1936-1946
40. Micheal E, Lean J, Pajon FG. Patients on atypical antipsychotic drugs; another high-risk group for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1597-1605
41. Magiure GA. Prolactin with antipsychotic medications: mechanism of action and clinical consequences. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Spl 4):56-62
42. McIntyre RS, Mancini DA, Basile VS Mechanism of antipsychotic - induced weight gain. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 23):23-29
43. 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
44. Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 23):5-12
45. Henderson DC. Diabetes mellitus and other metabolic disturbances induced by atypical antipsychotic agents. *Curr Diabetes Rep* 2002;2:135-140
46. Comi RJ Drug-induced diabetes mellitus In: LeRoith D. Taylor SI, Olsesky JM, editors. *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000 p.544-548
47. Ardizzone TD, Bradley RJ, Freeman AM 3rd, Dwyer DS. Inhibition of glucose transport in PC12 cells by the atypical antipsychotic drugs risperidone and clozapine, and structural analogs of clozapine. *Brain Res.* 2001;923: 82-90
48. Melkerson KI, Hulting A-L. Insulin and leptin levels in patients with schizophrenia or related psychoses-a comparison between different antipsychotic agents. *Psychopharmacol* 2001;154:205-212
49. Murashita M, Kusumi I, Inoue T, Takahashi Y, Hosoda H, Kangawa K, Koyama T. Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:106-110
50. Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. Polymorphisms of the 5-HT2C receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15:193-194

51. Herran A, Garcia-Unzueta MT, Amado JA, de La Maza MT, Alvarez C, Vazquez-Barquero JL. Effects of long-term treatment with antipsychotics on serum leptin levels. *Br J Psychiatry* 2001;179: 59-62
52. Arranz B, Rosel P, Ramirez N, Duenas R, Fernandez P, Sanchez JM, Navarro MA, San L. Insulin resistance and increased leptin concentrations in noncompliant schizophrenia patients but not in antipsychotics-naive first-episode schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1335-1342
53. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and triyglyceride levels in patients on treatment atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64:598-604
54. Kıvrıcık BB, Alptekin K, alışkan S, Comleki A, Oruk G, Tumuklu M, Kurklu K, Arkar H, Turk A, Caliskan M, Yesil 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
55. Togo T, Hasegawa K, Miura S, Hosojima H, Kojima K, Shoji M, Kase A, Uchikado H, Iseki E, Kosaka K. Serum ghrelin concentrations in patients receiving olanzapine or risperidone. *Psychopharmacology* 2004;172:230-232
56. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, Kane JM, Lieberman JA, Schooler NR, Covell N, Stroup S, Weissman EM, Wirshing DA, Hall CS, Pogach L, Pi-Sunyer X, Bigger JT, Friedman A, Kleinberg D, Yevich SJ, Davis B, Shon S. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1334-1349