

Atipik Antipsikotiklere Bağlı Glukoz Metabolizması Bozuklukları

Dr. A. Elif ANIL*, Dr. Herbert Y. MELTZER**

ÖZET

Şizofrenide diabet görülme riskinin yüksek olduğuna işaret eden bulgular vardır. Tipik antipsikotik ilaçların diabet riskini arttırdığına dair tutarlı kanıtlar olmamakla beraber günümüzde bu rahatsızlıkta kullanımı giderek yaygınlaşan atipik (yeni kuşak) antipsikotiklerin tip 2 (insüline bağlı olmayan, geç başlangıçlı) diabetes mellitus oluşturma veya kötüleştirme yan etkileri ciddi bir sağlık sorunu olarak gündemdedir. Bu yazıda son altı yıldır (1994-2000) atipik antipsikotik kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan tip 2 diabetes mellitus olgu sunumları gözden geçirilmekte ve bu durumla ilgili olası mekanizmalar mevcut olan prelinik ve klinik araştırmalar doğrultusunda tartışılmaktadır. İlaçların tip 2 diabetes mellitus oluşturmada insüline direnci artırma, pankreatik β hücre işlevlerini bozma ve bu hücreleri hasara uğratma mekanizmalarıyla açıklanmaktadır. Antipsikotik kullanımına bağlı tip 2 diabetes mellitus risperidon tedavisiyle bildirilmekte, ancak klopapin ve olanzapin başta olmak üzere diğer atipik antipsikotiklerin kullanımıyla ilişkili bulunmaktadır. Bu yazıda antipsikotik kullanımına bağlı olası oluşum mekanizmaları arasında kilo alımı, dislipidemi, leptin regülasyonu, serotonerjik ve adrenerjik reseptörlerin rolü ve toksisite ayrı ayrı ele alınmaktadır. Morbidite ve mortalite açısından büyük önem taşıyan bu konuyla ilgili henüz yerleşmiş rutin hiperglisemi monitorizasyon ölçütleri olmamakla beraber bu yan etkinin erken teşhis ve takibi önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Antipsikotikler, tedavi, ilaca bağlı, diabetes mellitus

SUMMARY: Glucose Metabolism Disturbances Induced by Atypical Antipsychotics

Some findings suggest a higher prevalence of diabetes in schizophrenic patients. There is little evidence that typical antipsychotic drugs increase the risk of diabetes. However, there is an increasing number of reports of a serious adverse event in the form of new onset diabetes mellitus, exacerbation of preexisting non-insulin dependent diabetes (NIDDM, type 2) and diabetic ketoacidosis with patients receiving atypical (novel) antipsychotics. In this article case reports published in the past six years related with this adverse event are reviewed; in addition, in the light of preclinical and clinical trials related with the subject, possible etiological mechanisms are discussed. Mechanisms by which drugs can cause NIDDM are outlined as increase in insulin resistance, interference with pancreatic β cell function and destruction of pancreatic β cells. Antipsychotic drug induced NIDDM has not been found related with risperidone, although reported during treatment with atypical antipsychotics such as olanzapine and clozapine. In this review, weight gain, dyslipidemia, leptin regulation, serotonergic and adrenergic receptors and toxicity are discussed separately among possible mechanisms behind diabetes induction and exacerbation with atypical antipsychotics. Although there are no clear guidelines yet for monitoring antipsychotic induced hyperglycemia, which can lead to great morbidity and mortality, early diagnosis of the condition and intervention is important.

Key Words: Antipsychotics, treatment, drug induced, diabetes mellitus

*Uzm., Hacettepe Ü. Tıp Fak., Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

**Prof., Vanderbilt Ü. Psikiyatri Anabilim Dalı, Psikofarmakoloji Bl., Nashville, ABD

GİRİŞ

Son yıllarda şizofreni ve diğer psikoza ların ilaçla tedavisinde büyük adımlar atılmıştır. Yeni kuşak antipsikotikler güçlü serotonin reseptör blokajına (5HT_{2a}) oranla daha zayıf dopamin (D₂) reseptör blokajı yapan ajanlardır ve şizofreni tedavisindeki avantajları temelde bu özelliklerine bağlanmaktadır (Meltzer ve ark. 1989). Grubun ilk örneği olan klopapinin arkasından sırayla risperidon (1992), olanzapin (1996) ve ketiapin (1997) piyasaya çıkmıştır; benzer özellikli ziprasidon ve iloperidon da sıradadır.

Yeni kuşak antipsikotikler tip 2 (insülin bağımsız, geç başlangıçlı) diabetes mellitus oluşumuna neden olmaları ve varolan diabetik tabloyu kötüleştirebilmeleri nedeniyle diabet ve antipsikotiklerin güvenilirlik araştırmalarında büyük ilgi kaynağı olmaktadır. Bu ilaçlardan sadece şizofrenide değil, tedaviye dirençli bipolar bozukluk, senil psikoza lar, Parkinson hastalığı, obsesif kompulsif bozukluk, kişilik bozukluklarının tedavisinde de yararlanılmakta ve tıbbın diğer alanlarında da kullanımları yayılmaktadır. Ek olarak çocuk ve adölesan hastalarda da kullanılmaktadırlar. Yeni kuşak antipsikotiklerin uzun etkili formları olmamasına ve tipik antipsikotiklerden oldukça pahalı olmalarına rağmen kullanımları gittikçe yaygınlaşmaktadır. Klopapin dışındaki atipik antipsikotiklerden ilkinin patent hakkının sekiz yıl sonra kalkması ve yaklaşık iki yıl içinde uzun etkili bir formun kullanıma sürülmesi ile yeni kuşak antipsikotikler büyük oranda tipik nöroleptiklerin yerine geçeceklerdir. Ancak bu ajanlar diabet riskini büyük oranda arttırmaktadır ve bu nedenle bu yan etkinin oluşum mekanizmaları ve ne şekilde ele alınacağı son yılların önemli bir araştırma konusudur.

İlaça Bağlı Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diabetes mellitus en sık görülen diabet türüdür. İnsüline direnç gelişimi ve insülin salınımında bir soruna bağlı olabilir. İnsüline direnç gelişimi ilaçlarla ilişkili olabileceği gibi obezite, hareketsizlik, yaş, genetik, hipertansiyon, dislipidemi, ateroskleroz gibi diğer etmenlere de bağlı olabilir. Obezite insüline hassasiyeti belirleyen en önemli etmenlerdendir. Pankreatik β hücre anormallliği olan bireyler tip 2 diabetes mellitus gelişimine yatkındır ve insüline direnç tip 2 diabetes mellitus oluşumuna katkıda bulunur. İlaçların insüline direnç oluşturma mekanizmaları

arasında iştah ve kalori alımında artış, fiziksel aktivitede azalma, dokularda oksidatif metabolizmada azalma, insülinin etki basamaklarında aksamaya yol açma, karşıt etkili düzenleyici hormonlarda artış sayılabilir. İlaçların tip 2 diabetes mellitus oluşturma mekanizmaları ise insüline direnci arttırma, pankreatik β hücre işlevlerini etkilendirme ve bu hücreleri hasara uğratma olabilir (Foster 1987, Chan ve Cockram 1991). Antipsikotik ilaçlar açısından da aynı mekanizmalardan bahsedilebilir. Bu mekanizmaların ele alındığı bir çalışma ülkemizde yapılmıştır (Yazıcı ve ark. 1998) ve klopapinin glukoz metabolizması üzerine etkileri incelenmiştir. Toplam 6 hastada bu ajanın kan glukoz, insülin ve C peptid düzeylerini arttırdığı ve bu bulguların insüline direnç oluşumunu desteklediği gösterilmiştir.

Şizofreni ve Diabet

Genel popülasyona kıyasla şizofrenik hastalarda daha fazla diabet görülme riski olduğuna yönelik bazı kanıtlar bulunmaktadır. Japonya'da yapılmış bir çalışmada 248 şizofrenik hastada diabet prevalansı %8.8 olarak saptanmışken, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş grupta bu oran %5 olarak bulunmuştur (Tabata ve ark. 1987). İtalya'da yürütülen bir diğer çalışmada belli bir bölgede genel popülasyondaki tip 2 diabetes mellitus prevalansı %3.2 olarak saptanmışken aynı bölgedeki 95 kronik şizofren hastadaki diabet prevalansı %15.8 olarak bulunmuş ve prevalansın 50-70 yaş arası en yüksek, 50 yaş altında ise %0 olduğu belirtilmiştir (Mukherjee ve ark. 1996). A.B.D'de deki bir diğer çalışmada ise şizofrenik poliklinik hastalarındaki tip 2 diabetes mellitus prevalansı %24.5 bulunmuş ve bu oranın diğer birçok ülkedeki oranlara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Mukherjee 1995). Sonuç olarak şizofrenik hastalarda daha yüksek olarak saptanan prevalans bu grupta tip 2 diabetes mellitusun önemli bir sağlık problemi olduğuna işaret etmektedir.

Tipik Antipsikotik İlaçlar ve Diabetes Mellitus

Nöroleptik çağından (1960'lardan) önce şizofrenik hastalarda diabet riskinin artmış olduğu farkedilen bir durumdur. Klorpromazin ve tiyori-dazin gibi tipik antipsikotiklerin kullanıma girmesiyle bu ajanların ek olarak glukoz-insulin homeostazında değişiklikler yaparak hiperglisemiye neden oldukları bildirilmiştir (Arneson 1964,

Koreni ve Lowenstein 1968, Price ve Giannini 1983). Klopazine kimyasal olarak benzerlik gösteren bir diğer tipik antipsikotik, loksapin de, ketotik olmayan hiperglisemik komaya neden olmuştur (Tollefson ve Lesar 1983). Ancak bu bildirilere rağmen bir çalışmada tedavi almayan şizofrenlerde, diabet tedavi alanlardakinden daha sık bulunmuştur (Mukherjee ve ark. 1996). Tipik antipsikotik kullanımıyla şizofrenik hastalardaki diabet arasında ilişki olmadığını bildiren başka yayınlar da vardır (Schwarz ve Munoz 1968). Sonuç olarak, diabet oluşumu ve tipik antipsikotik tedavisi arasında direkt bir ilişki kurulabilmiş değildir.

Atipik Antipsikotikler ve Diabetes Mellitus

Son altı yılda (1994-2000) klopabin (Kamran ve ark. 1994, Koval ve ark. 1994, Kostakoğlu ve ark. 1996, Peterson and Byrd 1996, Koren ve ark. 1997, Popli ve ark. 1997, Dawn ve ark. 1998, Wirshing ve ark. 1998, Colli ve ark. 1999) ve olanzapin (Wirshing ve ark. 1998, Fertig ve ark. 1998, Ober ve ark. 1999, Gatta ve ark. 1999, Lindenmayer ve Patel 1999, Bettinger ve ark. 2000) tedavisi alan hastalarda yeni başlangıçlı tip 2 diabetes mellitus, önceden mevcut tip 2 diabetes mellitusun kötüleşmesi veya diabetik ketoasidoz olguları ciddi bir yan etki olarak bildirilmektedir. Ülkemizden yayınlanan ve klopazine bağlı ketoasidoz gelişimini bildiren olgu sunumu (Kostakoğlu ve ark. 1996) aynı zamanda klopabinin monoterapi olarak kullanılması sırasında gelişen hiperglisemi ve ketoasidoz olgu bildirimlerinin de ilkidir. Bu bildirimden önceki yayınlarda ise (Kamran ve ark. 1994, Koval ve ark. 1994) klopabinin beraberinde benztropin, ranitidin ve litium gibi ek ajanların da kullanıldığı aktarılmıştır. Ketiapin ile ilgili ise sadece bir olgu sunumu vardır (Sobel ve ark. 1999). Bu olgu sunumları içinde en yüksek sayıdaki serileri 6 olgu ile Wirshing ve arkadaşları (1998), 4 olgu ile Popli ve arkadaşları (1997) sunmaktadır. Popli ve arkadaşları (1997) ek olarak 147 hastadan oluşan ve klopabin tedavisi alan bir grupta glukoz toleransında %2.7 hastada anlamlı değişiklikler bildirmektedir. İlaç üreticileri (Physicians' Desk Reference, 1999) beklenmeyen olay olarak hiperglisemiyi, olanzapin ve ketiapin tedavisi alanlarda nadir (1/100-1/1000 hastada görülen), klopabin tedavisi alanlarda ise %1'den az olarak belirtmektedir. Bağlantılı bir çalışmada klopabin ve depo nöroleptik tedavisi alan hastalarda diabetes mellitus

ve/veya glukoz toleransında bozulma olup olmadığı araştırılmış ve klopabin tedavisi alan grupta, istatistiksel anlamlılığa erişmese de, daha yüksek oranda tip 2 diabetes mellitus veya glukoz toleransında bozulma gösterilmiştir (Hagg ve ark. 1998). Bu çalışmada klopabin tedavisi alan 63 hastanın %21.7'sinde Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre tip 2 diabetes mellitus veya glukoz toleransında bozulma saptanmıştır.

Yukarıda bahsi geçen olgu sunumlarının bulguları klopabin ve olanzapinin glukoz homeostazını bozduğu hastaların çoğunun erkek (sadece iki olgu kadın, Koval ve ark. 1994, Bettinger ve ark. 2000), zenci ve tedavi öncesi aşırı kilolu olduğunu göstermektedir. Etnik kimlik ve kilo ile ilgili bu demografik bulgular psikiyatrik tanı ve tedavi söz konusu olmaksızın diabetik risk faktörleri olarak bilinmektedir (Wirshing ve ark. 1998). Yaşla ilgili diabet oluşumuna yönelik belli bir çıkarımda bulunulmamıştır. Bazı olgularda önceden varolan tip 2 diabetes mellitus veya glukoz toleransında bozukluk söz konusu olmakla beraber bazı hastalarda böyle bir öykü bulunmamaktadır. Bazı olgularda klopabin ve olanzapin tedavisi sırasında kilo değişiklikleri incelenmemiştir ancak bu konuyu özellikle araştıran Wirshing ve arkadaşlarının (1998) sunduğu 6 olgunun 4'ünde tedavi sırasında kilo alımı gözlenmiştir. Buna karşın tedavi sırasında kilo kaybı bildiren (Gatta ve ark. 1999) veya kiloda değişiklik bildirmeyen (Popli ve ark. 1997) gözlemler de vardır. Çoğu zaman hiperglisemi oral hipoglisemik ajanlarla kontrol altında tutulmaya çalışılmış ve hastanın aldığı antipsikotik tedavi kesilmiştir. Bazen hipergliseminin yatışmasıyla oral hipoglisemik ajanların da kesilebildiği ve sadece diyet önerileriyle glukoz homeostazının korunabildiği bildirilmektedir. Ancak antipsikotik tedaviye devam edilen tüm hastalarda süregiden hiperglisemiyi kontrol altına alabilmek için oral hipoglisemik ajanlar veya nadiren insülin tedavisine devam etmek gerekmiştir. Bazı hastalara olanzapin ve klopabin tekrar başlanmış, ancak hipergliseminin yine oluşmasını takiben tedavi sonlandırılmıştır (Koval ve ark. 1994, Fertig ve ark. 1998, Colli ve ark. 1999). Olgu sunumları glukoz homeostaz bozukluğunun genellikle 4-8 hafta arasında belirdiği ve 6 ayı geçmediğini göstermektedir. Henüz tek istisna Wirshing ve arkadaşlarının (1998) 18 aylık klopabin tedavisinden sonra diabetik ketoasidoz tanısı almış bir hastasıdır.

Risperidon ile ilişkili diabet olguları ise bildirilmemiştir (Wirshing ve ark. 1998). Ek olarak risperidon komorbid diabeti olan hastalarda komplikasyonsuz kullanılabilmiştir (Melamed ve ark. 1998, Wirshing ve ark. 1998). Ketiapin ile ilgili olgu sunumunda (Sobel ve ark. 1999) ise bahsedilen hasta tek başına ketiapin almamakta, lityum karbonat, gabapentin, klonazepam ve venlafaksinden oluşan bir tedavi karışımı kullanmaktadır. Ketiapin tedavisinin sonlandırılmasıyla beraber insülin ihtiyacı azalmış ve 5. ayda kesilebilmiştir. Bir diğer olgu sunumunda da olanzapin tedavisi sırasında oluşan hiperglisemi nedeniyle ketiapine geçilmiş, ancak bozulmuş olan glukoz regülasyonu ancak ketiapinin de kesilmesiyle kontrol altına alınmıştır (Bettinger ve ark. 2000). Kesin bir çıkarım için ketiapin ile tip 2 diabetes mellitus oluşumuna dair ek bildirilere ihtiyaç vardır. Sonuç olarak farklı atipik antipsikotiklerin glukoz regülasyonu ile ilgili güvenilirlik profilleri farklıdır. Klozapin, olanzapin ve diğer atipik antipsikotiklerin glukoz homeostazı üzerindeki değişen etkilerini incelemek için araştırmalar artırılmalıdır. Bu ilaç tedavilerini alan ve de özellikle diabet riski olan hastaların kan glukoz seviyelerinin yakın takip edilmesi gerekmektedir, ancak henüz monitorizasyon için belli bir süre veya sıklık gibi ölçütler saptanmamıştır.

Antipsikotik Kullanımında Diabet Oluşumundan Sorumlu Olabilecek Mekanizmalar

1) Kilo Alımı ve Serum Trigliseridleri

Klozapin ve olanzapinin yeni başlangıçlı tip 2 diabetes mellitus oluşturmaları, daha önceden varolan tip 2 diabetes mellitusu kötüleştirilmesi ve ketoasidoza yol açabilmesini açıklayan çeşitli olası mekanizmalar önerilmiştir. Popli (1997), Hagg (1998), Wirshing (1998) ve arkadaşları bu ajanların yol açabileceği kilo alımının glukoz homeostazını etkilediğini savunmaktadırlar. Tipik antipsikotiklerle kilo alımından histamin (H_1) antagonizması sorumlu tutulmaktadır (Bernstein 1988). Yakın dönemde klozapin, olanzapin, risperidon, haloperidol ve sertindolün reseptör afiniteleri ve maksimum kilo alımı arasında üstel (exponential) bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu ilaçların H_1 reseptör afinitesindeki farklılıkların aynı zamanda kilo alımındaki farklılıklardan sorumlu olduğu düşünülmektedir (Wirshing ve ark. 1999). Bu çalışmada kilo alımına en çok yakınlığın klozapin ve olanzapin ile olduğu, klozapin ve olan-

zapin alan hastaların daha zamana yayılmış, uzun sürede, risperidon ve sertindol ile ise daha sınırlı, kısa sürede kilo aldıkları saptanmıştır. Yine kilo alımı üzerinde duran prelinik çalışmalarda ise işlevsel $5HT_{2c}$ reseptör geni olmayan mutant farelerde tokluk hissinin kaybolması ve kilo alımının gözlenmesi $5HT_{2c}$ reseptörünün sorumluluğuna işaret etmektedir (Tecott ve ark. 1995). Fenfluramin serotonin salabilme özelliğinden ötürü indirekt olarak bir $5HT_{2c}$ agonistidir ve bu fareler fenfluraminin anorektik etkisine dirençlidir. $5HT_{2c}$ agonistleri yeme ihtiyacından azalma ve kilo kaybına neden olurlar (Luo ve Li 1991).

Klozapinin plazma kortizolünü azalttığı gösterildiyse de (Meltzer 1995), kilo alan hastalarda kortizol salınımı henüz incelenmemiştir. Klozapinin ve olanzapinin (Gaulin ve ark. 1999, Osser ve ark. 1999, Melkersson ve ark. 2000, Henderson ve ark. 2000) serum trigliseridlerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Henderson ve arkadaşları (2000) klozapin tedavisi alan hastalarda yaptıkları beş yıllık bir doğal izlem çalışmasında hastaların anlamlı düzeyde kilo aldığını ve serum lipit düzeylerinde yükselme olduğunu göstermişlerdir. Sekseniki hastanın 30'u (%36.6) bu süre içinde diabet tanısı almıştır. Sonuç olarak klozapin tedavisi alan hastaların belirgin kilo alımı ve lipit profili bozuklukları sergiledikleri ve diabet gelişimine yönelik artmış risk altında oldukları belirtilmiştir. Bu çalışmada insüline bağlı olmayan tip 2 diabetes mellitusta kilo alımı belirgin bir risk faktörü olarak bulunmamış, ancak insüline bağlı tip 1 diabet olgularında belirgin bir özellik olarak göze çarpmıştır. Çalışma süresince gözlenen total serum kolesterolündeki artış anlamlı bulunmamış, ancak trigliserid artışı anlamlı ve kolesterol düzeyindeki değişim ile ilişkili bulunmuştur. Ek olarak plazma kortikosteronu ve serbest yağ asitlerinde artış insüline direnç gelişimine neden olabilen obesiteyle ilgili etmenler olarak gösterilmiştir (Abel ve ark. 1996, Boden 1997). Anormal lipit profili ve diabet oluşumu arasındaki bağlantı daha fazla araştırılmaya ihtiyaç olan bir konudur.

2) Leptin

Son yıllarda atipik antipsikotiklerin kilo alımı ve geç başlangıçlı tip 2 diabet oluşturmada leptinin rolü dikkat çekmektedir. Leptin yağ hücreleri tarafından oluşturulan bir hormondur ve beyine yağ dokusunun ebatlarına dair sinyal ver-

mektedir; iştahı ve yiyecek tüketimini azaltırken enerji harcanmasını arttırır (Pelleymounter ve ark. 1995, Halaas ve ark. 1995). Caro ve arkadaşları (1996) tarafından detaylı olarak gözden geçirildiği üzere enerji dengesinin sabit olduğu durumlarda leptin düzeyi adipoz dokudaki trigliserid miktarını yansıtmakta, ancak bu denge bozulduğunda adipoz dokudan bağımsız olarak enerji dengesinin bir göstergesi olmaktadır. İnsandaki obezite leptine direnç tablosu olarak görülmekte ve çoğu aşırı kilolu kişilerin endojen leptin etkisine duyarsız olduğu düşünülmektedir. Leptine direnç oluşumunun mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber leptine karşı oluşan antikolar, leptin transport sisteminde bir bozukluk, leptin reseptörlerinde veya sinyalinde bir defekt düşünülen mekanizmalar arasındadır. Kronik insüline maruziyetin insanlarda plazma leptin düzeylerini arttırdığı bulunmuştur (Malmstrom ve ark. 1996). Glukokortikoidler gibi diğer hormonların, adrenerejik ajanların, hücre içi adiposit metabolizma ürünlerinin, adiposit duvarındaki gerilimin leptin sekresyonunu etkileyen diğer faktörler olduğu belirtilmektedir (Caro ve ark. 1996).

Serum leptin düzeyleri, vücut kitle indeksi ve plazma insülini arasında korelasyonlar bildirilmiştir (Widjaja ve ark. 1997, Moriya ve ark. 1999) Yüksek leptin konsantrasyonlarının kısmen hiperinsülinemi veya insüline dirençle ilgili olduğu bildirilmektedir (Widjaja ve ark. 1997). İnsüline direncin plazma insülin düzeylerini artırarak indirekt yoldan leptin düzeylerini arttırdığı öne sürülmektedir (Shoji ve ark. 1997, Melkersson ve ark. 2000). Diğer yandan Moriya ve arkadaşları (1999) bu durumun tam tersini savunmakta, leptin düzeyleri ve HbA_{1C} arasında ters bir korelasyon olduğunu belirtmektedirler. Leptinin glukoz alımını azaltma etkisinden yola çıkarak düşük leptin düzeylerinin (yüksek HbA_{1C} ve kontrol edilemeyen diabet ile korelasyonlu) insüline direnç oluşturabileceğini öne sürmektedirler. Bu gerekçelerle leptin düzeyleri, insüline ve leptine direnç gelişimi antipsikotiklerin tip 2 diabetes mellitus oluşturmada daha fazla incelenmesi gereken bir konudur.

Olanzapin ve klozapinin leptin düzeylerinde belirgin artışa neden olduğu gösterilmiştir (Brömel ve ark. 1998, Kraus ve ark. 1999, Melkersson ve ark. 2000) ki bu durum leptine dirençle ilgili olabilir. Nonogaki ve arkadaşları (1998) 5HT_{2C} ve leptin reseptörleri üzerinde çalışmış-

lardır; bu reseptörlerin her ikisi de hipotalamusta yoğunudur ve beslenme ile vücut ağırlığının kontrolünde etkileşmektedirler. Bu çalışmada 5HT_{2C} reseptör geninde mutasyon olan genç farelerin (13 haftalık) daha fazla yiyecek tükettiği ve orta yaşlarda (39 haftalık) geç başlangıçlı kısmi leptin direnci oluşumuyla kilo aldıkları görülmüştür. Bu daha yaşlı farelerde aynı zamanda insüline direnç ve bozulmuş glukoz toleransı gelişmiştir. Yağdan zengin yiyecekler tükettiklerinde de hiperlipidemisiz hiperglisemi geliştirmişlerdir. Nonogaki ve arkadaşları, beslenmenin kontrolünde serotonin ve leptin sinyalleşmesinde bir ayrışma olabileceğini ve beyindeki serotonin işlevlerindeki bir bozukluğun tip 2 diabetes mellitusu yol açabileceğini öne sürmüşlerdir. İnsanlarda da 5HT_{2C} geninin alelik farklı formlarında benzer bulgular ortaya çıkmıştır (Quested ve ark. 1999). 5HT_{2C} polimorfizmi olan kişilere (sisteinin serin ile kodon 23'te yer değiştirdiği, ser 23 cys) bir 5HT_{2C} agonisti (m-klorofenilpiperazin, m-CPP) uygulandığında normallere göre (cys 23 cys) daha fazla kalori tükettikleri gösterilmiştir. Ser 23 cys polimorfizmi genel popülasyonun %15-20'sinde bulunmaktadır (Sodhi ve ark. 1995). İnsan 5HT_{2C} reseptör geni X kromozomunda yer almaktadır ve bu nedenle erkeklerde sadece bir gen bulunmaktadır; bu gen yukarıda bahsedildiği şekilde sistinin yerine geçen serin ile kodon 23'de C-G polimorfizmi gösterebilir (Lappalainen ve ark. 1995). Bu polimorfizmin olduğu bireylerin normallere göre klozapin tedavisiyle vücut kitle indeksinde daha fazla artış ve daha fazla kilo alımına yol açtığı gösterilmiştir (Meltzer, yayınlanmamış). Biz 5HT_{2C} reseptör geni mutasyonu olan bireylerde atipik antipsikotik kullanımı sonrası daha fazla kilo alımı, leptin düzeylerinde daha fazla artış ve daha yüksek oranda tip 2 diabet geliştirme riski olduğu hipotezini öne sürdük ve bu konuyu süregiden bir çalışmada araştırmaktayız.

3) Diğer Serotonerjik Mekanizmalar

Klozapin ve olanzapinin yeni başlangıçlı tip 2 diabetes mellitus oluşturmada, daha önceden varolan tip 2 diabetes mellitusu kötüleştirme ve ketoasidoza yolaçabilmesini kilo alımı dışında serotonerjik mekanizmalarla açıklayan diğer görüşler de mevcuttur. Daha önce de belirtildiği gibi bahsi geçen yeni kuşak antipsikotikleri alan tüm hastalarda kilo alımı olmamaktadır (Popli ve ark. 1997, Wirshing ve ark. 1998, Hagg ve ark. 1998). Wirshing ve arkadaşları (1998) serotoni-

nin glukoz regülasyonu üzerindeki etkisini inceleyen yayınları gözden geçirmişler ve oldukça karışık ve çelişen bulgular bildirmişlerdir. İncelemeleri 5HT_{1A} reseptör agonizmasının serum glukoz düzeyini azalttığını, antagonizmasının ise insülin düzeyinde azalmayla hiperglisemiye yol açtığını ortaya koymuştur. Klozapin, ketiapin ve ziprasidon 5HT_{1A} reseptörünün kısmı agonisti olan atipik antipsikotiklerdir. Endojen 5HT_{1A} reseptör stimülasyonu olduğunda antagonist olabilirler. 5HT_{1A} reseptörünün etkisiyle pankreatik β hücrelerinin kan glukoz düzeylerine azalmış yanıt verdikleri ve insülin salınımının azaldığı öne sürülmektedir. Diğer yandan 5HT_{2A/C} reseptör agonistlerinin ise 5HT_{1A} reseptör agonistlerinin tam tersine hiperglisemiye yol açtıkları bildirilmektedir. Bahsedilen serotonerjik reseptörlerinin etkileşimlerinin sonucunu şu aşamada öngörmek ise oldukça zordur. Atipik antipsikotiklerin 5HT_{2A/C} ve 5HT_{1A} reseptörlerine olan farklı afinitelerinin hangi ajanın diabetes geliştirip hangisinin geliştirmeyeceğini belirlemede rolü olabilir.

Diabetes mellitusun hayvan modeli olarak geliştirilmiş streptozotosine (STZ) bağlı hipergliseminin (streptozotosin pankreatik β hücrelerini seçici olarak hasara uğratar) farklı nörotransmitterler üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar da vardır. Bu deneysel diabetik durumda triptofan, serotonin (5HT) ve 5-hidroksindolasetik asit (5-HIAA) konsantrasyonlarında azalma bildirilmektedir (Kwok ve Juorio 1987). Aynı zamanda bu deneysel durumun 5HT_{2A} reseptörlerinin yoğunluğunu artırarak beyin serotonerjik aktivitesini etkilediği (beyin 5HT düzeyini azaltarak), majör depresyonlu hastalarda diabete meyil oluşturduğu belirtilmektedir (Sumiyoshi ve ark. 1997). Sıçanlarda çeşitli deneysel ajanlarla oluşturulan serotonin yoksunluğunun STZ'nin diabetojenik etkilerini azalttığı gösterilmiştir. Beyindeki serotonin yoksunluğunun bu etkisinin de sempatik eferent aktivitenin azalması üzerinden olduğu öne sürülmektedir (Yang ve Lin 1995). Fluoksetin ve sertralin gibi serotonin geri alım inhibitörlerinin tip 2 diabetes mellitus hastalarında glisemik kontrolü düzelttiği (Breum ve ark. 1995, Goodnick ve ark. 1997) ve bu hastalarda fluoksetinin kilo kaybına yol açma etkisinden bağımsız olarak insüline hassasiyeti artırdığı bildirilmektedir (Maheux ve ark. 1997). Glisemik homeostazda serotonerjik aktivite anahtar faktör konumundadır. Dopamin ve serotonin antagonistik etkileriyle

le yeni kuşak antipsikotikler serotonin sistemini etkilemekte ve yeni başlangıçlı diabetes mellitus oluşumuna çeşitli yollardan neden olmaktadır. Kilo alımı bu yollardan sadece birisidir.

4) Adrenerjik Mekanizmalar

Klozapinin orta derecede α_1 , α_2 ve β adrenerjik reseptör antagonisti etkisi vardır (Meltzer 1995). Olanzapin de benzer antagonistik etki göstermektedir ancak α_1 reseptörlerine afinitesi α_2 afinitesinden daha fazladır (Bymaster ve ark. 1996). Klozapinin α adrenerjik aktivitesi diabetes oluşumunda bir mekanizma olarak öne sürülmüştür; α_2 adrenerjik reseptörler üzerindeki etkinin pankreas adacıkları üzerinde inhibitör özellik gösterdiği düşünülmektedir (Popli ve ark. 1997). Ancak çelişkili olarak, α_2 adrenerjik reseptör agonistlerinin sıçanlarda cAMP üzerinden insülin salınımını bozduğu (Yamazaki ve ark. 1982) ve gerek α_1 gerek α_2 adrenerjik reseptör blokajının insülin sekresyonunu arttırdığı yönünde (Ahren ve ark. 1982) yayınlar da vardır. Bu nedenle klozapin ve olanzapinin α adrenerjik reseptörler üzerindeki etkisinin, eğer insüline direnç oluşumu gibi ek bir mekanizma yoksa, tek başına hiperglisemiye yol açması beklenmez.

5) Toksikite

Hagg ve arkadaşları (1998) klozapin alan bazı hastalarda birlikte görülmeleri nedeniyle lökopeni ve hiperglisemi oluşumunda ortak bir mekanizmadan bahsetmektedir. Klozapinin ana metaboliti olan dezmetilklozapinin klozapinin kendisinden daha toksik olduğunu ve agranülositozun patofizyolojisinde rol oynadığı gibi hipergliseminin de oluşumunda rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir. Henüz bu tür metabolitlerle yeni başlangıçlı diabetes mellitus arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar yapılmamıştır.

Klozapin tedavisi alan bazı hastalarda pankreatit oluşması nedeniyle (Martin 1992, Jubert ve ark. 1995) klozapin tedavisiyle oluşan hiperglisemide öne sürülen bir diğer mekanizma pankreas adacık reseptörleri üzerindeki toksik bir etkidir (Popli ve ark. 1997). Wirshing ve arkadaşlarının (1998) sunduğu olgulardan birinde klozapin tedavisi altında yükselmiş amilaz düzeyi ve tip 2 diabetes mellitus görülmesi klozapinin pankreasa direkt toksik etkisi olabileceğini düşündürmüştür. Diğer mekanizmalarda olduğu gibi bu konu da ileri inceleme gerektirmektedir.

SONUÇ

Yeni kuşak antipsikotiklerle tedavide hastayı bireysel olarak ele almak ve risk etmenleri varsa (obesite, hipertansiyon, ailede diabetes öyküsü, mevcut hiperglisemi) dikkatle ilaç seçimi yapmak gerekmektedir. Bu ilaçlarla tip 2 diabetes mellitus oluşumu uzun vadede kardiyovasküler olaylara zemin hazırlayabilir. Kesinleşmiş ölçütler bulunmasa da yukarıda belirtilen etmenlerin mevcut olması nedeniyle risk altında olan ve atipik antipsikotik tedavisi başlanan hastalarda en başta kilonun belli aralıklarla takibi şarttır. Tedavi başlanmadan önce açlık glukoz ve lipid profilinin incelenmesi ve bu tetkiklerin teda-

vinin ilk 6 haftasının sonunda ve daha sonra 3 ayda bir tekrarlanması uygun olacaktır. Yükselen kan glukoz ve/veya serum lipid seviyeleri olduğunda dahiliye konsültasyonu ve diyet önerileri gündeme gelmelidir. Diabetik ketoasidoz oluşumu açısından da tedavinin her aşamasında dikkatli olunmalıdır.

Farklı etnik topluluklardaki prevalans ve risk etmenlerinin değerlendirilmesi ve yukarıda aktarılan etyopatogeneze yönelik muhtemel mekanizmaların gerek prelinik gerek klinik araştırmalarla incelenmeye devam edilmesi bu alanda değerli çalışma konularını oluşturacaktır.

KAYNAKLAR

Abel ED, Shepherd PR, Kahn BB (1996) Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text LeRoith L, Taylor SI, Olefsky JM (Ed), Philadelphia. Lipincott Raven, s. 530-543.

Ahren B, Jarhult J, Lundquist I (1982) Enhancement of insulin secretion during selective blockade of alpha 1- and alpha 2-adrenoreceptors in the rat: effects of somatostatin. *Acta Physiol Scand*, 115:257-260.

Arneson G (1964) Phenothiazine derivatives and glucose metabolism. *J Neuropsychiatry*, 5:181-185.

Bernstein JG (1988) Psychotropic drug induced weight gain: mechanism and management. *Clin Neuropharmacol*, 11: 194-206.

Bettinger TL, Mendelson SC, Dorson PG ve ark. (2000) Olanzapine-induced glucose dysregulation. *Ann Pharmacother*, 34: 865-867.

Boden G (1997) Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*, 46:3-10.

Breum L, Bjerre U, Bak JF ve ark. (1995) Long term effects of fluoxetine on glycemic control in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus or glucose intolerance: influence on muscle glycogen synthase and insulin receptor kinase activity. *Metabolism*, 44:1570-1576.

Brömel T, Blum WF, Ziegler A ve ark. (1998) Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine treatment. *Mol Psychiatry*, 3:76-80.

Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF ve ark. (1996) Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacol*, 14:87-96.

Caro J, Sinha MK, Kolaczynski JW ve ark. (1996) Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes*, 45:1455-1462.

Chan JCN, Cockram CS (1991) Drug-induced disturbances of carbohydrate metabolism. *Adverse Drug React Toxicol Rev*, 10:1-29.

Colli A, Cocciolo M, Francobandiera G ve ark. (1999) Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment. *Diabetes Care*, 22: 176-177.

Dawn A, Roper TA, Riley JA ve ark. (1998) Diabetic ketoacidosis and clozapine. *Postgrad Med J*, 74:493-494.

Fertig MK, Brooks VG, Shelton PS ve ark. (1998) Hyperglycemia associated with olanzapine. *J Clin Psychiatry*, 59:687-689.

Foster DW (1987) Diabetes Mellitus. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 11. Baskı, Cilt 2, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS (Ed), International Edition, McGraw-Hill Book Company, s. 1778-1796.

Gatta B, Rigalleau V, Gin H ve ark. (1999) Diabetic ketoacidosis with olanzapine treatment. *Diabetes Care*, 22:1002-1003.

Gaulin BD, Markowitz JS, Caley CF ve ark. (1999) Clozapine-associated elevation in serum triglycerides. *Am J Psychiatry*, 156: 1270-1272.

Goodnick PJ, Kumar A, Henry JH ve ark. (1997) Sertraline in coexisting major depression and diabetes mellitus. *Psychopharmacol Bull*, 33:261-264.

Hagg S, Joelsson L, Mjörndal T ve ark. (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.

Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M ve ark. (1995) Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 269:543-546.

Henderson DC, Cagliero E, Gray C ve ark. (2000) Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry*, 157:975-981.

Jubert P, Fernandez R, Ruiz A ve ark. (1995) Clozapine-related pancreatitis. *Intern Med*, 122:397.

Kamran A, Doraiswamy PM, Jane JL ve ark. (1994) Severe hyperglycemia associated with high doses of clozapine. *Am J Psychiatry*, 151:1395.

Koren W, Kreis Y, Duchowiczny K ve ark. (1997) Lactic acidosis and fatal myocardial failure due to clozapine. *Ann Pharmacother*, 31:168-170.

Korenyi C, Lowenstein B (1968) Chlorpromazine induced diabetes. *Dis Nerv Syst*, 29:827-828.

Kostakoğlu AE, Yazıcı KM, Erbas T ve ark. (1996) Ketoacidosis as a side effect of clozapine: a case report. *Acta Psychiatr Scand*, 93:217-218.

Koval MS, Rames LJ, Christie S (1994) Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment. *Am J Psychiatry*, 151:1520-1521.

Kraus T, Haack M, Schuld A ve ark. (1999) Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry*, 156:312-314.

- Kwok RPS, Juorio AV (1987) Facilitating the effect of insulin on brain 5-hydroxytryptamine metabolism. *Neuroendocrinology*, 45:267-273.
- Lappalainen J, Zhang L, Dean M ve ark. (1995) Identification, expression and pharmacology of a Cys23-Ser23 substitution in the human 5-HT receptor gene (HTR2C). *Genomics*, 27:274-279.
- Lindenmayer JP, Patel R (1999) Olanzapine-induced ketoacidosis with diabetes mellitus. *Am J Psychiatry*, 156:1471.
- Luo S, Li ETS (1991) Effects of repeated administration of serotonergic agonists on diet selection and body weight in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 38:495-500.
- Maheux P, Ducros F, Bourque J ve ark. (1997) Fluoxetine improves insulin sensitivity in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus independently of weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 21:97-102.
- Malmstrom R, Taskinen MR, Karonen SL ve ark. (1996) Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetologia*, 39:993-996.
- Martin A (1992) Acute pancreatitis associated with clozapine use. *Am J Psychiatry*, 149:714.
- Melamed Y, Mazeh D, Elizur A (1998) Risperidone treatment for a patient suffering from schizophrenia and IDDM. *Can J Psychiatry*, 43:956.
- 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.
- Meltzer HY (1995) Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology*, 99:S18-S27.
- Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC (1989) Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D1, D2 and serotonin2 pKi values. *J Pharmacol Exp Ther*, 251:238-246.
- Moriya M, Okumura T, Takahashi N ve ark. (1999) An inverse correlation between serum leptin levels and hemoglobin A_{1C} in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 43: 187-191.
- Mukherjee S (1995) High prevalence of type II diabetes in schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 15:195.
- Mukherjee S, Decina P, Bocola V ve ark. (1996) Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry*, 37:68-73.
- Nonogaki K, Strack AM, Dallman MF ve ark. (1998) Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5HT_{2C} receptor gene. *Nature Medicine*, 4:1152-1156.
- Ober SK, Hudak R, Rusterholtz A (1999) Hyperglycemia and olanzapine. *Am J Psychiatry*, 156:970.
- Osser DN, Najarian DM, Dufresne RL (1999) Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels. *J Clin Psychiatry*, 60:767-770.
- Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB ve ark. (1995) Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 269:540-543.
- Peterson GA, Byrd SL (1996) Diabetic ketoacidosis from clozapine and lithium cotreatment. *Am J Psychiatry*, 153:737-738.
- Physicians' Desk Reference (1999) Medical Economics Company, Montvale, NJ.
- Popli AP, Konicki PE, Jurjus GJ ve ark. (1997) Clozapine associated diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry*, 58: 108-111.
- Price WA, Giannini AJ (1983) Thioridazine and diabetes. *J Clin Psychiatry*, 44:469.
- Quasted DJ, Whale R, Sharpley CL ve ark. (1999) Allelic variation in the 5HT_{2C} receptor (HTR2C) and functional responses to the 5HT_{2C} receptor agonist, m-chlorophenylpiperazine. *Psychopharmacology*, 144:306-307.
- Schwarz L, Munoz R (1968) Blood sugar levels in patients treated with chlorpromazine. *Am J Psychiatry*, 125:253-255.
- Shoji T, Nishizawa Y, Emoto M ve ark. (1997) Renal function and insulin resistance as determinants of plasma leptin levels. *Diabetologia*, 40:676-679.
- Sobel M, Jagers ED, Franz MA (1999) New-onset diabetes mellitus associated with the initiation of quetiapine treatment. *J Clin Psychiatry*, 60:556-557.
- Sodhi MS, Arranz MJ, Curtis D ve ark. (1995) Association between clozapine response and allelic variation in the 5-HT_{2C} receptor gene. *Neuro Report*, 7:169-172.
- Sumiyoshi T, Ichikawa J, Meltzer HY ve ark. (1997) The effect of streptozotocin-induced diabetes on dopamine₂, serotonin_{1A} and serotonin_{2A} receptors in the rat brain. *Neuropsychopharmacology*, 16:183-190.
- Tabata H, Kikuoka M, Kikuoka H ve ark. (1987) Characteristics of diabetes mellitus in schizophrenic patients. *J Med Assoc Thai*, 70 (Suppl 2): 90-93.
- Tecott LH, Sun LM, Akana SF ve ark. (1995) Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5HT_{2C} serotonin receptors. *Science*, 374:542-546.
- Tollefson G, Lesar T (1983) Nonketotic hyperglycemia associated with loxapine and amoxapine: case report. *J Clin Psychiatry*, 44:347-348.
- Widjaja A, Stratton IM, Horn R ve ark. (1997) UKPDS 20: plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:654-657.
- Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM ve ark. (1998) Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiatry*, 44:778-783.
- Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L ve ark. (1999) Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry*, 60:358-363.
- Yamazaki S, Katada T, Ui M (1982) Alpha 2-adrenergic inhibition of insulin secretion via interference with cyclic AMP generation in rat pancreatic islets. *Mol Pharmacol*, 21:648-653.
- Yang YF, Lin MT (1995) Brain serotonin depletion attenuates diabetogenic effects of streptozotocin. *Am J Physiology*, 268:839-844.
- Yazıcı KM, Erbaş T, Yazıcı AH (1998) The effect of clozapine on glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 106:475-477.