



# Antipsikotiklere Bağlı Kilo Alımının Farmakogenetiği

Cem Şengül<sup>1</sup>, Hasan Herken<sup>2</sup>

**ÖZET:** Antipsikotiklere bağlı kilo alımının farmakogenetiği

Psikiyatri hastalarında antipsikotik ilaçların kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan belirgin kilo alımı ve metabolik sendrom, başta diyabet olmak üzere ciddi sağlık sorunlarına neden olmaktadır. İlaçlara bağlı kilo alımı herkeste benzer nitelikte olmayıp, kullanılan ilaca ve bireye bağlı olarak değişmekle birlikte, en sık olarak atipik antipsikotik kullananlarda gözlenmektedir. Başta genetik çalışmalar olmak üzere hangi hastanın ne oranda kilo alacağına öngörülebilmeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bu gözden geçirme yazısında şimdiye kadar konu ile ilgili yapılan çalışmalar gözden geçirilmiş olup, kilo alımının genetiğinin ortaya konulmasına yönelik yapılacak olan genetik çalışmalara yol göstermek amaçlanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Antipsikotik, kilo alımı, farmakogenetik

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:298-304**

**ABSTRACT:** Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain

Antipsychotic-induced noticeable weight gain and metabolic syndrome cause serious health problems in psychiatric patients with the foremost of diabetes. The nature of medication-induced weight gain is not the same for everyone; besides varying with the medication and person, most frequently it is observed in people using atypical antipsychotics. Mostly Foremost genetic, but also other studies researching to predict what rate of weight gain in which patients have been going on. With the aim of guiding future genetic studies exploring the genetics of weight gain the previous studies conducted on this topic were reviewed in this study.

**Key words:** Antipsychotic, weight gain, pharmacogenetics

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:298-304**

<sup>1</sup>Psikiyatri Yardımcı Doçenti, <sup>2</sup>Psikiyatri Profesörü, Doktor Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri AD, Denizli-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Cem Şengül, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Doktorlar Caddesi No: 42 Denizli-Türkiye

Telefon / Phone: +90-258-444-0728/1144

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

Kabul tarihi / Date of acceptance: 12 Aralık 2008 / December 12, 2008

**Bağınıtı beyanı:**

C.S.: yok.  
H.H.: Çok sayıda ilaç firmasından bilimsel aktiviteleri karşılığı honorarium kabul etmiştir.

**Declaration of interest:**

C.S.: none.  
H.H.: Received honoraria for scientific activities from various pharmaceutical companies.

## GİRİŞ

Metabolik yan etkiler antipsikotik ilaçların üzerinde en fazla durulan yan etkileri arasında yer almaktadırlar (1). Özellikle ikinci kuşak antipsikotiklerin geliştirilmesi ile birlikte ekstrapiramidal sistem yan etkileri (EPS) daha az gözlenirken, kilo alımı ve metabolik sendrom daha ciddi bir problem olarak klinisyenlerin karşısına çıkmaktadır. Kilo alımının hem hastalarda tedaviye uyumu bozması hem de oluşturduğu tıbbi komplikasyonlar (hipertansiyon, tip 2 diyabet, koroner arter hastalıkları, inme, dislipidemi ve solunum problemleri, v.b.) bu sorun üzerinde giderek daha fazla durulmasına yol açmaktadır (2,3). Yapılan çalışmalar çalışma başlangıcında düşük kilolu olanların, tedaviye iyi yanıt verenlerin, beyaz ırk dışındaki ırklardan olanların ve genç yaşta antipsikotik kullananların genel olarak antipsikotiklerle daha fazla kilo aldıklarını göstermektedir (4,5,6). Araştırmacılar tarafından son zamanlarda en çok üzerinde durulan konulardan biri de genetik faktörlerdir. Son zamanlarda özellikle tedavi yanıtı, kilo alımı ve geç diskinezi gibi yan etkilerin tahmininde genetik belirteçlerin tespiti ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır

(7). Bu çalışmalarda genel olarak kilo alımının belirgin olarak gözlemlendiği klozapin ve olanzapin daha sık kullanılmıştır (8,9). Günümüzde antipsikotiklere bağlı kilo alımı nörotransmitter sistemler (özellikle serotonerjik ve histaminerjik) ve bu sistemlerdeki reseptörler ile ilişkilendirildiğinden, çalışmalarda bu sistemlerdeki farklı genetik varyantların kilo alımı ile ilişkisi üzerinde durulmuştur (10). Bunlar dışında daha az sayıda olmakla birlikte periferik moleküllerin ve sitokrom enzim sistemindeki enzimlerin olası etkilerini araştıran çalışmalar da bulunmaktadır (11,12). Biz bu yazıda gözden geçirme için PubMed veri tabanını antipsikotik, kilo alımı, farmakogenetik, polimorfizm gibi anahtar kelimelerini kullanarak taradık. Elde ettiğimiz antipsikotiklere bağlı kilo alımının genetik yönünü inceleyen çalışmaları, bir araya getirerek bu çalışmayı ortaya koyduk.

**Serotonerjik Sistem:** Antipsikotik ilaçların 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> gibi serotonin reseptörlerini etkileyerek vücut ağırlığında değişikliğe neden olduğu bildirilmiştir (13). Özellikle 5-HT<sub>2C</sub>'nin kilo alımı ile ilişkili olduğu, 5-HT<sub>2C</sub> agonistlerinin anorektik etkilerinin bulunduğu, 5-HT<sub>2C</sub>'den yoksun farelerin aşırı yediği ve bu fa-

relerde obezite gözleendiği bildirilmiştir (14). Bu sebeple 5-HT<sub>2C</sub> reseptör geni üzerinde çalışılmış ve bu genin promoter bölgesinde gözlenen -759C/T polimorfizminin antipsikotiklere bağlı kilo alımı ile ilişkili olabileceği üzerinde durulmuştur. Çalışmalarda -759C/T polimorfizminin T alelinin antipsikotiklerin kilo aldırıcı etkilerine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (15,16). 5-HT<sub>2C</sub> -759C/T polimorfizmi ve leptin -2548A/G polimorfizminin ortak etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada da bu iki genin antipsikotiklere bağlı kilo alımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17). Özellikle Reynolds ve arkadaşlarının çalışması antipsikotiklere bağlı kilo alımı ile bir genetik polimorfizmin ilişkisini gösteren bu alandaki en kuvvetli çalışmadır. Bu çalışmada C aleline sahip olanların kilo alımı için 6 kat daha fazla risk altında oldukları gösterilmiştir (18). Aynı promoter bölge üzerinde gözlenen -687G/C polimorfizmi ise tardif diskinezi gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (19). Tüm bu bulgulardan yola çıkarak promoter bölgede gözlenen farklı polimorfik yapıların reseptör sayısını ve fonksiyonunu etkilediği ve bu genetik farklılıkların antipsikotiklere bağlı ortaya çıkan yan etkileri açıklamada önemli olabileceği bildirilmiştir (20,21). Bunun yanı sıra Tsai ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi -759C/T polimorfizminin antipsikotiklere bağlı kilo alımıyla ilişkisiz olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (22). 5-HT<sub>2C</sub> geni üzerinde bulunan ve fonksiyonel olduğu gösterilen Cys23Ser polimorfizminin ise antipsikotiklere bağlı kilo alımı ile arasında bir ilişki bulunamamıştır (23,24). De Luca ve arkadaşları ise yukarıda bahsedilen -759C/T ve Cys23Ser polimorfizmlerinin yanı sıra yine 5-HT<sub>2C</sub> geni üzerinde bulunan GT12-18/CT 4-5 polimorfizminin antipsikotiklere bağlı kilo alımı ile ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada hiçbir polimorfizmin tek başına antipsikotiklere bağlı kilo alımı ile ilişkili olmadığını ama -759 C/T için C, Cys23Ser için Ser ve GT12-18/CT 4-5 için uzun aleli taşıyanların daha az kilo aldığını bildirmişlerdir (25).

Serotonerjik sistemde 5HT<sub>2C</sub> dışındaki reseptörlerin genlerinde ve serotonin taşıyıcısı gende gözlenen polimorfizmlerin antipsikotiklere bağlı kilo alımı ile ilişkisi de araştırılmıştır. 5HT<sub>2A</sub> geninin 102T/C polimorfizmi ile klozapin'e bağlı kilo alımı ilişkisi araştırılmış; Hong ve arkadaşları C aleline sahip olanların daha az kilo aldığını bildirirken Basile ve arkadaşları ise C aleline sahip olanların daha çok kilo aldığını bildirmişlerdir (12,24). 5HT<sub>2A</sub> ile ilişkili bir diğer fonksiyonel polimorfizm olan

1438G/A polimorfizmi ile antipsikotiklere bağlı kilo alımı arasında bir ilişki bulunamamıştır (25). Serotonin transporter gen (SERT) polimorfizmi ile olanzapin'e bağlı kilo alımının ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada da SS genotipine sahip olanların daha çok kilo aldığı gözlenmiştir (9). Bununla birlikte Hong ve arkadaşları SERT geni için LL, LS ve SS polimorfizmleri arası kilo alımı açısından fark olmadığını bildirmişlerdir (24).

Genel olarak serotonerjik sistemle ilgili yapılan çalışmalar sonucunda özellikle 5-HT<sub>2C</sub> -759C/T polimorfizminin antipsikotiklere bağlı kilo alımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca serotonerjik sistemde bulunan yeni genetik polimorfizmlerin olası etkileri de araştırılmaya devam edilmektedir.

**Dopaminerjik sistem:** Bu sistemin daha çok tedaviye yanıt ile ilişkisi araştırılmış, bazı çalışmalarda buna ek olarak hareket bozuklukları ve kilo alımı yan etkileri ile ilişkisi üzerinde durulmuştur (26). Dopamin reseptörlerinden D<sub>4</sub>'ün obesiteyle ilişkisinin gösterilmesi bu reseptörde gözlenen genetik varyantların antipsikotiklere bağlı kilo alımı ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (27). Ancak D<sub>4</sub> ile antipsikotiklere bağlı kilo alımı ilişkisine bakılmış ve anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (28). Antipsikotik ilaçlara klinik yanıt ile ilişkisi gösterilmiş genetik değişkenlerden biri D<sub>2</sub> geni için Taq1A polimorfizmidir. Bu genin homozigot A2A2 genotipini taşıyanların haloperidol ve aripiprazol gibi antipsikotiklere daha az yanıt verdiği bildirilmiştir (29,30). Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında D<sub>2</sub> Taq1 A polimorfizmi ile antipsikotiklere bağlı kilo alımı ilişkisi araştırılmış ve bir ilişki gösterilememiştir (31). Lane ve arkadaşları 15 farklı genetik belirtecin risperidon'a bağlı kilo alımı ile ilişkisini araştırmışlar ve dopaminerjik sistemle ilgili hiçbir gen ile risperidon'a bağlı kilo alımı arasında bir ilişki bulunamamışlardır (32). Çalışmalarda elde edilen olumsuz sonuçlara rağmen bu alanda yeterli çalışma olmadığından dopaminerjik sistemin antipsikotiklere bağlı kilo alımı ile ilgisiz olduğunu söylemek mümkün değildir.

**Histaminerjik Sistem:** H<sub>1</sub> reseptörlerini bloke eden ilaçların kilo alımına yol açtığı uzun süredir bilinmekle birlikte H<sub>2</sub> ve H<sub>3</sub> reseptörlerini etkileyen ilaçların da kilo ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır (33). Basile ve arkadaşları H<sub>1</sub> ve H<sub>2</sub> reseptörleri üzerinde gözlenen polimorfizmler (-G1018A) ile antipsikotiklere bağlı kilo alımı ilişkisini araştırmışlar ve bir ilişki bulunamamışlardır (12). Hong ve arkadaşları ise H<sub>1</sub> reseptörünün Glu349Asp polimorfi-

ziminin, klozapin ile ilişkisini araştırmışlar ve anlamlı bir sonuç elde edememişlerdir (34). Histaminerjik sistemle ilgili az sayıda çalışma bulunması ve mevcut çalışmaların düşük denek sayısı gibi kısıtlılıklarının olması, bu noktada histaminerjik sistemin olası rolü üzerinde yorum yapmayı zorlaştırmaktadır.

**Adrenerjik sistem:**  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$  ve  $\alpha_2$  adrenerjik reseptörlerin cAMP'yi etkileyerek lipolizi etkiledikleri ve metabolik sistem üzerinde düzenleyici etkileri olduğu gösterilmiştir (35). Adrenerjik sistemdeki genetik farklılıkların antipsikotiklere bağlı kilo alımı ile ilişkisini araştıran çalışmaların sayısında son zamanlarda bir artış gözlenmektedir.  $\beta_3$  Trp64Arg ve  $\alpha_1$  Arg374Cys polimorfizimleri ile antipsikotiklere bağlı kilo alımının araştırıldığı bir çalışmada bu polimorfizmlerin antipsikotiklere bağlı kilo alımı ile ilişkisiz olduğu bulunmuştur (12). Lang ve arkadaşları 15 farklı genetik belirtecin risperidon'a bağlı kilo alımında olası etkilerini inceledikleri çalışmada  $\alpha_{1a}$  reseptörünün Arg492Cys polimorfizminin etkisiz olduğunu bildirmişlerdir (30). Saiz ve arkadaşları ise yakın zamanda yayınladıkları çalışmalarında  $\alpha_{1a}$  reseptöründe gözlenen üç farklı polimorfik yapı ile antipsikotiklere bağlı yan etkilerin ilişkisini araştırmışlar ve bir ilişki bulamamışlardır (36). Wang ve arkadaşları 93 Çinli hastada klozapin tedavisine bağlı kilo alımı ile  $\alpha_2$  reseptöründeki -1291C>G polimorfizminin ilişkisini araştırmışlar ve GG genotipine sahip olanların daha fazla kilo aldıklarını göstermişlerdir (37). Park ve arkadaşları ise 62 Koreli hastada aynı polimorfizmin olanzapin'e bağlı kilo alımı ile ilişkisini araştırmışlar ve yine G aleline sahip olanların daha çok kilo aldığını bildirmişler ve -1291C>G polimorfizmin muhtemelen yağ dokusunda lipolizi engelleyerek kilo alımını etkilediğini belirtmişlerdir (37,38).

**Obesite ile ilişkili periferik genetik faktörler:** Araştırmaların yoğunlaştığı bir diğer önemli alan da obesite araştırmalarında bulunan genetik belirteçlerin antipsikotiklere bağlı kilo alımı ile ilişkisini araştıran çalışmalardır (7). 1994 yılında Zang ve arkadaşları tarafından keşfedilen ve bir adiposit doku hormonu olan leptinin psikiyatride en yaygın olarak çalışıldığı alan antipsikotiklere bağlı kilo alımı ile olan ilişkisidir (39). Leptini kodlayan ob geni üzerinde gözlenen farklı polimorfik yapıların kilo alımı ile ilişkisinin araştırılması ise daha yenidir. Ellingrod ve arkadaşları leptin geninin -2548G/A ve leptin reseptör geninin Q223R polimorfizimleri ile olanzapin'e bağlı kilo alımı ilişkisini araştırmışlar ve leptin geninin G alelini ta-

şıyanların daha çok kilo aldığını göstermişlerdir. Leptin reseptör polimorfizmi ile olanzapine bağlı kilo alımı arasında ise bir ilişki gösterememişlerdir (40). Tempelman ve arkadaşları da yine leptin genindeki -2548G/A polimorfizmi ile antipsikotiklere bağlı kilo alımının ilişkisini araştırdıkları çalışmada 6 hafta 3 ay arası dönemde bir ilişki bulamazken, 9 aylık izlem sonucu GG genotipine sahip olanların daha fazla kilo aldığını bildirmişlerdir (17). Yine -2548G/A polimorfizminin klozapin ve olanzapin'e bağlı kilo alımı ile ilişkisinin araştırıldığı iki yeni çalışmada da G alelinin daha fazla kilo alımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (41,42). Chagnon ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada kromozom 12q24 ile antipsikotiklere bağlı kilo alımı arasında bir ilişki bulmuşlar ve bu bulgudan yola çıkarak 12q24 kromozomu ile yakın komşuluğu olan melanin konsantrane edici hormon geninin antipsikotiklere bağlı kilo alımını tahminde aday gen olabileceğini öne sürmüşlerdir. Melanin konsantrane edici hormon geninde rs7973796 ve rs1111201 polimorfizmlerini incelemişler ve rs7973796 polimorfizmi için G aleli taşıyanların daha fazla kilo aldığını bildirmişlerdir (43).

Obesite ile birçok farklı etnik grupta ilişkisi gösterilen bir diğer gen de G-protein  $\beta_3$  alt ünitesinin C825T polimorfizmidir (44). G-proteinler reseptörler üzerinde ve ikincil mesajcı sistemde düzenleyici bir rol oynamaktadır (45). Bu proteininin  $\beta_3$  alt ünitesinde gözlenen C825T polimorfizmi ile obezite, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki bulunmuştur (44,46). G-protein  $\beta_3$  alt ünitesinin C825T polimorfizminin antipsikotiklere bağlı kilo alımı ile ilişkisinin araştırıldığı 3 çalışmanın (2 klozapin ve 1 olanzapin) sadece birinde TT genotipine sahip bireylerin daha fazla kilo aldığı saptanmıştır (47,48,49).

SNAP-25 (sinaptozomlar ile ilişkili protein 25kDa) kilo artışı ve insülin regülasyonunda ve sinaptik sinyal iletiminde rol oynadığı gösterilen bir proteindir (50). Muller ve arkadaşları SNAP-25 için MnII T/G, TaiI T/C ve DdeII T/C polimorfizmlerini tanımlamışlar ve TaiI polimorfizmi için C/C ve MnII polimorfizmi için ise T/T genotipine sahip bireylerin antipsikotikler ile daha fazla kilo aldığını bildirmişlerdir (51). Musil ve arkadaşları ise bu polimorfizmler ile kilo alımı arasında bir ilişki bulamazken, DdeII polimorfizmi için TC ve CC genotipine sahip olanların antipsikotikler ile daha fazla kilo aldıklarını göstermişlerdir (52). Yine tarafımızdan 95 şizofreni hastası ile yapılan çalışmada MnII polimorfizmi ile olanzapin'e bağlı kilo

alımını arasında bir ilişki bulunmazken, Ddell polimorfizmi için anlamlı bir ilişki saptadık. TC ve CC genotipine sahip olanlar çalışma başlangıcında daha az kilolu olmalarına karşın 6 haftalık olanzapin tedavisi sonrası TT genotipine sahip olanlara göre daha fazla kilo aldıklarını saptadık. Bizim sonuçlarımız Musli ve arkadaşlarının sonuçlarını aynen tekrarlaması açısından dikkat çekiciydi (53).

İnsülin direnci, diyabet ve kilo alımı ile üzerinde en çok araştırma yapılan genler arasında Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR)- ve Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1) genleri yer almaktadır. PPAR steroid ve tiroid hormon reseptörleri ile aynı aileden olan bir hücre çekirdeği reseptörüdür. Bu reseptörün PPAR- $\gamma$ 1 varyantı birçok dokuda bulunurken, PPAR- $\gamma$ 2 özellikle yağ dokusunda bulunmakta ve yağ dokusunun farklılaşmasında rol oynamaktadır. Son yıllarda PPAR- $\gamma$  geninin çeşitli varyantları keşfedilmiş ve metabolik sendrom, Tip 2 diyabet, polikistik over sendromu gibi hastalıkların patofizyolojisi üzerine etkileri araştırılmıştır. Özellikle PPAR- $\gamma$ 2 Pro allele sahip olan bireylerin Tip 2 diyabet ve obezite için artmış bir riske sahip oldukları gösterilmiştir (54,55). Biz olanzapin'e bağlı kilo alımı ile PPAR- $\gamma$ 2 Pro12Ala polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmada Ala genotipine sahip olan bireylerin çalışma boyunca daha fazla kilo aldığını tespit ettik (56). IRS-1 geni insülin reseptörleri ile hücre içi haberciler arası iletişimi düzenleyici bir faktördür. Bu genin Gly/Gly, Gly/Ala, Ala/Ala varyantları bulunmaktadır. Tip 2 diyabet ile ilişkisi iyi araştırılmış ve özellikle Gly972 Ala varyantının Tip 2 diyabet için artmış bir risk etkeni olduğu gösterilmiştir (57,58). IRS-1 gen polimorfizmi ile olanzapin'e bağlı kilo alımı arasında ise Gly ve Ala aleli taşıyan bireyler arası fark bulamadık (59).

Görüldüğü üzere obezite ilgili çeşitli moleküllerle antipsikotiklere bağlı kilo alımı arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak konu ile ilgili çalışmaların sayısının az olması sebebi ile bu moleküller arasında genetik belirteç sıfatı verebileceğimiz birisi henüz bulunmamaktadır ve bu konu çalışma yapmak isteyenler için uygun bir alan gibi durmaktadır.

**Sitokrom Enzim Sistemi:** Karaciğer sitokrom sistemi ile ilgili yapılan çalışmalar daha çok ilaç metabolizması ve ilaç-ilaç etkileşimi üzerinde yoğunlaşmıştır (60). Zaten antipsikotiklere bağlı kilo alımı ile sitokrom sistemini ilişkilendiren çalışmalar da bu verilerden yola çıkarak yapılmıştır. Bazı genetik polimorfizme sahip bireylerin ilacı

daha yavaş metabolize ederek kan ilaç seviyesini arttıracağı, bunun da daha fazla kilo alımına yol açacağı düşünülmüştür (61). Olanzapin kullanan hastalarda CYP2D6 PM \*3 ve \*4 (yavaş metabolizör) aleline sahip olanların daha çok kilo aldığı saptanmıştır (61). Lane ve arkadaşları ise CYP2D6 188-C/T polimorfizmi ile risperidon'a bağlı kilo alımı arasındaki ilişkiyi araştırmışlar CC genotipine sahip olanların daha az kilo aldığını bildirmişlerdir (30). Sitokrom sistemi ile ilgili henüz çok az veri olması sitokrom sisteminin olası etkileri üzerinde yorum yapmayı zorlaştırmaktadır. Ancak kısıtlı da olsa elde edilen veriler sitokrom sisteminin de dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir.

## SONUÇ

Olasılıkla yakın gelecekte antipsikotiklere bağlı kilo alımı ile ilgili birçok gen ilişkili bulunacak ve bunlardan çok azı çalışmanın yapıldığı örneklemden farklı bir örnekleimde doğrulanabilecektir. Bireyin metabolizma hızını belirleyen/etkileyen genlerle yapılan çalışmaların tekrarlanması ihtimalinin daha fazla olabileceği söylenebilir. Antipsikotiklere bağlı kilo alımı ile genetik faktörlerin ilişkisini araştırmaların bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Bunların önemli bir kısmı bu tür çalışmaların doğasından kaynaklanmaktadır. Polimorfizm bir genetik mutasyonun toplumda %1'in üzerinde görülmesine verilen addır. Çoğu genetik polimorfizimler toplumda %2-3 oranında rastlanmaktadır. Bu sebeple, örneğin 100 hasta ile bir çalışma yapıldığında bir grupta sadece 2-3 hasta olmakta, bu da sağlıklı istatistiksel analiz yapılmasına engel olmaktadır. Buna örnek Hong ve arkadaşlarının 88 hasta ile histamin 1 reseptörünün 349Glu/Ala polimorfizmi ile klozapin'e bağlı kilo alımının ilişkisini araştırdıkları çalışma gösterilebilir. Bu çalışmada 83 hasta Glu/Glu polimorfizmine, 5 hasta Glu/Ala polimorfizmine sahipken, Ala/Ala polimorfizmine sahip birey tespit edememişler ve bunun çalışmanın en önemli kısıtlılığı olduğunu bildirmişlerdir (31). Yine birçok araştırma sadece bir nokta mutasyonunda görülen polimorfizm ile antipsikotiklere bağlı kilo alımının ilişkisini araştırmış, genlerin ortak etkileri ve birbiri ile olan ilişkileri nerdeyse hiç araştırılmamıştır. Üçüncü olarak çalışmalarda genellikle çalışma süresi, kullanılan ilaç ve çalışma sonu değerlendirme için bir standart olmaması çelişkili sonuçlara yol açabilmektedir. Ayrıca alanın yeni olması ve teknoloji ile yakından ilişkili olması süre-



li olarak aynı gen üzerinde farklı polimorfik yapıların tespitine yol açmakta, bu da daha önce yapılmış ve o genin antipsikotiklere bağlı kilo alımı ile ilişkisini açıklayan araştırmaların değerini azaltmaktadır.

Antipsikotiklere bağlı kilo alımında genetik faktörle-

rin rolü giderek daha çok çalışmaya konu olmaktadır. Bu konuda daha çok sayıda denekle, çok merkezli ve birçok geni aynı anda analiz eden çalışmalar ile antipsikotiklere bağlı kilo alımında genetik mekanizmaların rolünü daha sağlıklı bir şekilde tespit etmek mümkün olabilecektir.

## Kaynaklar:

1. Tschoner A, Engl J, Laimer M, Kaser S, Rettenbacher M, Fleischhacker WW, Patsch JR, Ebenbichler CF. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1356-1370.
2. Masand PS. Weight gain associated with psychotropic drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1: 377-389.
3. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psych* 1999; 156: 1686-1696.
4. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, Mintz J, Marder SR. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 358-363.
5. Basson BR, Kinon BJ, Taylor CC, Szymanski KA, Gilmore JA, Tollefson GD. Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 231-238.
6. Jones B, Basson BR, Walker DJ, Crawford AM, Kinon BJ. Weight change and atypical antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 41-44.
7. Müller DJ, Muglia P, Fortune T, Kennedy JL. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacol Res* 2004; 49: 309-329.
8. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 22-31.
9. Bozina N, Medved V, Kuzman MR, Sain I, Sertic J. Association study of olanzapine-induced weight gain and therapeutic response with SERT gene polymorphisms in female schizophrenic patients. *J Psychopharmacol* 2007; 21: 728-734.
10. Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 707-747.
11. Ellingrod VL, Bishop JR, Moline J, Lin YC, Miller del D. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and increases in body mass index (BMI) from olanzapine treatment in persons with schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 2007; 40: 57-62.
12. Basile VS, Masellis M, McIntyre RS, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 45-66.
13. Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK. Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 353-359.
14. Nonogaki K, Strack AM, Dallman MF, Tecott LH. Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene. *Nat Med* 1998; 4: 1152-1156.
15. Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. Clozapine-induced weight gain is associated with a polymorphism of the promoter region of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 677-679.
16. Miller DD, Ellingrod VL, Holman TL, Buckley PF, Arndt S. Clozapine-induced weight gain associated with the 5HT<sub>2C</sub> receptor - 759 C/T polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 133: 97-100.
17. Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. Polymorphisms of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 195-200.
18. Reynolds GP, Templeman LA, Zhang ZJ. The role of 5-HT<sub>2C</sub> receptor polymorphisms in the pharmacogenetics of antipsychotic drug treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 1021-1028.
19. Zhang ZJ, Zhang XB, Sha WW, Zhang XB, Reynolds GP. Association of a polymorphism in the promoter region of the serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene with tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 670-671.
20. Hill MJ, Reynolds GP. 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene polymorphisms associated with antipsychotic drug action alter promoter activity. *Brain Res* 2007; 29: 14-17.
21. Buckland PR, Hoogendoorn B, Guy CA, Smith SK, Coleman SL, O'Donovan MC. Low gene expression conferred by association of an allele of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene with antipsychotic-induced weight gain. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 613-615.
22. Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Lin CH. 759C/T genetic variation of 5HT<sub>2C</sub> receptor and clozapine-induced weight gain. *Lancet* 2002; 360: 1790.
23. Rietschel M, Naber D, Fimmers R, Moller HJ, Propping P, Nothen MM. Efficacy and side-effects of clozapine not associated with variation in the 5-HT<sub>2C</sub> receptor. *Neuroreport* 1997; 8: 1999-2003.
24. Hong CJ, Lin CH, Yu YW, Yang KH, Tsai SJ. Genetic variants of the serotonin system and weight change during clozapine treatment. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 265-268.
25. Mou XD, Zhang ZJ, Yao ZJ, Liu W, Zhang XR, Shi JB, Sun J. No association of -438G/A polymorphism in promoter region of 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene with antipsychotic agent-induced weight gain. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2005; 22: 575-576.

26. Xuan J, Zhao X, He G, Yu L, Wang L, Tang W, Li X, Gu N, Feng G, Xing Q, He L. Effects of the dopamine D3 receptor (DRD3) gene polymorphisms on risperidone response: a pharmacogenetic study. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 305-311
27. Levitan RD, Masellis M, Lam RW, Kaplan AS, Davis C, Tharmalingam S, Mackenzie B, Basile VS, Kennedy JL. A birth-season/DRD4 gene interaction predicts weight gain and obesity in women with seasonal affective disorder: A seasonal thrifty phenotype hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2498-2503.
28. Rietschel M, Naber D, Oberlander H, Holzbach R, Fimmers R, Eggermann K. Efficacy and side-effects of clozapine: testing for association with allelic variation in the dopamine D4 receptor gene. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15: 491-496.
29. Kim E, Kwon JS, Shin YW, Lee JS, Kang WJ, Jo HJ, Lee JM, Yu KS, Kang DH, Cho JY, Jang IJ, Shin SG. Taq1A polymorphism in the dopamine D2 receptor gene predicts brain metabolic response to aripiprazole in healthy male volunteers. *Pharmacogenet Genomics*. 2008; 18: 91-97.
30. Schafer M, Rujescu D, Giegling I, Guntermann A, Erfurth A, Bondy B, Moller HJ. Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D (2) receptor gene. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 802-804.
31. Zhang ZJ, Yao ZJ, Zhang XB, Chen JF, Sun J, Yao H, Hou G, Zhang XB. No association of antipsychotic agent-induced weight gain with a DA receptor gene polymorphism and therapeutic response. *Acta Pharmacol Sin* 2003; 24: 235-240.
32. Lane HY, Liu YC, Huang CL, Chang YC, Wu PL, Lu CT, Chang WH. Risperidone-related weight gain: genetic and nongenetic predictors. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 128-134.
33. Jorgensen EA, Knigge U, Warberg J, Kjaer A. Histamine and the regulation of body weight. *Neuroendocrinology* 2007; 86: 210-214.
34. Hong CJ, Lin CH, Yu YW, Chang SC, Wang SY, Tsai SJ. Genetic variant of the histamine-1 receptor (glu349asp) and body weight change during clozapine treatment. *Psychiatr Genet* 2002; 12: 169-171.
35. Lafontan M, Berlan M. Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function. *J Lipid Res* 1993; 34: 1057-1091.
36. Saiz PA, Susce MT, Clark DA, Kerwin RW, Molero P, Arranz MJ, de Leon J. An investigation of the alpha 1A-adrenergic receptor gene and antipsychotic-induced side-effects. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23:107-114.
37. Wang YC, Bai YM, Chen JY, Lin CC, Lai IC, Liou YJ. Polymorphism of the adrenergic receptor alpha 2a -1291C>G genetic variation and clozapine-induced weight gain. *J Neural Transm* 2005; 112: 1463-1468.
38. Park YM, Chung YC, Lee SH, Lee KJ, Kim H, Byun YC, Lim SW, Paik JW, Lee HJ. Weight gain associated with the alpha2a-adrenergic receptor -1,291 C/G polymorphism and olanzapine treatment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141: 394-397.
39. Balcı Şengül C, Şengül C, Okay T, Dilbaz N. Leptin ve psikiyatrik bozukluklar. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2004; 5: 37-44.
40. Ellingrod VL, Bishop JR, Moline J, Lin YC, Miller del D. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and increases in body mass index (BMI) from olanzapine treatment in persons with schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 2007; 40: 57-62.
41. Kang SG, Lee HJ, Park YM, Choi JE, Han C, Kim YK, Kim SH, Lee MS, Joe SH, Jung IK, Kim L. Possible association between the -2548A/G polymorphism of the leptin gene and olanzapine-induced weight gain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 160-163.
42. Zhang XY, Tan YL, Zhou DF, Haile CN, Cao LY, Xu Q, Shen Y, Kosten TA, Kosten TR. Association of clozapine-induced weight gain with a polymorphism in the leptin promoter region in patients with chronic schizophrenia in a Chinese population. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 246-251.
43. Chagnon YC, Bureau A, Gendron D, Bouchard RH, Mérette C, Roy MA, Maziade M. Possible association of the pro-melanin-concentrating hormone gene with a greater body mass index as a side effect of the antipsychotic olanzapine. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 1063-1069.
44. Siffert W, Forster P, Jockel KH, Mvere DA, Brinkmann B, Naber C. Worldwide ethnic distribution of the G protein beta 3 subunit 825T allele and its association with obesity in Caucasian, Chinese, and Black African individuals. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1921-1930.
45. Gilman AG. G proteins: transducers of receptor-generated signals. *Annu Rev Biochem* 1987; 56 :615-649.
46. Beige J, Hohenbleicher H, Distler A, Sharma AM. G-Protein beta3 subunit C825T variant and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 1049-1051.
47. Bishop JR, Ellingrod VL, Moline J, Miller D. Pilot study of the G-protein beta3 subunit gene (C825T) polymorphism and clinical response to olanzapine or olanzapine-related weight gain in persons with schizophrenia. *Med Sci Monit* 2006;12: 47-50.
48. Wang YC, Bai YM, Chen JY, Lin CC, Lai IC, Liou YJ. C825T polymorphism in the human G protein beta3 subunit gene is associated with long-term clozapine treatment-induced body weight change in the Chinese population. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 743-748.
49. Tsai SJ, Yu YW, Lin CH, Wang YC, Chen JY, Hong CJ. Association study of adrenergic beta3 receptor (Trp64Arg) and G-protein beta3 subunit gene (C825T) polymorphisms and weight change during clozapine treatment. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 37-40
50. Sollner TH. Regulated exocytosis and SNARE function *Mol Membr Biol* 2003;20: 209-220.
51. Müller DJ, Klempan TA, De Luca V, Sicard T, Volavka J, Czobor P, Sheitman BB, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Lieberman JA, Honer WG, Kennedy JL. The SNAP-25 gene may be associated with clinical response and weight gain in antipsychotic treatment of schizophrenia. *Neurosci Lett* 2005; 379: 81-89.
52. Musil R, Spellmann I, Riedel M, Dehning S, Douhet A, Maino K, Zill P, Müller N, Möller HJ, Bondy B. SNAP-25 gene polymorphisms and weight gain in schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* 2008;42:963-970.
53. Herken H, Erdal ME, Şengül C, Aydın N, Karadağ F, Barlas Ö, Gökdoğan Ergüdü T. Synaptosomal-associated protein (SNAP-25) polymorphisms and weight gain with olanzapine in schizophrenia patients. XV1th World Congress on Psychiatric Genetics 2008, Japan.
54. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator activator receptors. Nuclear control of metabolism. *Endoc Rev* 1999; 20: 649-688.
55. Tok EC, Aktas A, Ertunc D, Erdal EM, Dilek S. Evaluation of glucose and reproductive hormones in polycystic ovary syndrome on the basis of peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) Pro12Ala genotype. *Hum Reprod* 2005;20: 1590-1595.

56. Herken H, Erdal ME, Aydın N, Şengül C, Barlas Ö, Aynacıoğlu Ő, Akın F. Olanzapine Bağlı Kilo Alımında Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR)-2 Pro12ala Polimorfiziminin Olası Etkileri. 11 Gazi Psikiyatri Günüleri Nisan 2007 Kıbrıs.
57. Clausen JO, Hansen T, Bjorbaek C, Echwald SM, Urhammer SA, Rasmusen S, Andersen CB, Hansen L, Almind K, Winther K, Haraldollir J, Borch-Johnsen K, Pedersen O: Insulin resistance: interactions between obesity and a common variant of insulin receptor substrate-1. *Lancet* 1995; 346:397-402.
58. Imai Y, Philippe N, Sesti G, Accili D, Taylor SI: Expression of variant forms of insulin receptor substrate-1 identified in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4201-4207.
59. Herken H, Erdal ME, Aydın N, Şengül C, Barlas Ö, Aynacıoğlu Ő. Şizofreni Hastalarında Sigara İçimi İle Irs-1 (Insulin Receptor Substrate) Geni Polimorfizimi Arası Olası İlişki. 11. Bahar Sempozyumu, Özet Kitabı, 2007 İzmir, s. 17
60. Herken H. Şizofreni Genetięi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri* 2005; 1: 15-23.
61. Ellingrod VL, Miller D, Schultz SK, Wehring H, Arndt S. CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain. *Psychiatr Genet* 2002; 12: 55-58.