

Atipik Antipsikotiklere Bağlı Kilo Artışının Önlenmesinde Metformin Kullanımı

Metformin for the Prevention of Weight Gain due to Atypical Antipsychotics

Erdem Önder Sönmez ¹ , Nazmiye Kaya ²

¹ Dr., Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Konya

² Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Konya

ÖZET

Aşırı kilo artışı, hiperglisemi, tip 2 diyabet ve hiperlipidemi ikinci kuşak atipik antipsikotik ilaçlarla tedavi sonucu ortaya çıkan önemli klinik yan etkilerdir. Bu ilaçların iştahı uyararak ve insülin direncini artırarak kilo artışına neden oldukları ileri sürülmektedir. Amantadin, nizatidin, ranitidin, famotidin, topiramet, reboksetin ve metforminin atipik antipsikotik ilaçlara bağlı kilo artışını önlemede kullanılmış ve etkili olduğu bildirilen ilaçlardan bazılarıdır. Antidiyabetik bir ajan olan metformin, insülin direncini düzeltmesi ve kilo artışını azaltması nedeniyle özellikle dikkati çekmektedir. Bu çalışmada atipik antipsikotiklerin kilo artışının kontrolünde metforminin etkisini araştıran çalışmalar değerlendirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: atipik antipsikotik ilaçlar, metformin, kilo artışı

ABSTRACT

Excessive weight gain, hyperglycemia, type 2 diabetes and hyperlipidemia are significant clinical adverse effects that appear as a result of the treatment with second generation atypical antipsychotic drugs. These drugs possibly cause weight gain by stimulating appetite and increasing insulin resistance. Amantadine, nizatidine, ranitidine, famotidine, topiramate, reboksetin and metformin are notified as the effective drugs which were used in order to prevent the weight gain due to atypical antipsychotic drugs. As an antidiabetic agent, metformin draws attention due to reducing weight gain and correcting insulin resistance. The aim of this paper was to evaluate studies searching for the effect of metformin on weight-gain due to atypical antipsychotics.

Keywords: atypical antipsychotic drugs, metformin, weight gain

Klozapin, olanzapin, risperidon, ketiyapin ve ziprasidon gibi ikinci kuşak antipsikotik ilaçların şizofreninin pozitif belirtileri yanında negatif belirtilerine de etkili olduğu gösterilmiştir.[1] İkinci kuşak antipsikotik ilaçların bu avantajları, şizofrenide ilk seçenek tedavi olarak kullanımını artırmıştır. Ancak ikinci kuşak antipsikotik ilaçların kilo artışı ve metabolik yan etkileri, klinisyenlerin hastanın tedavisini düzenlerken, dikkat edilmesi gereken ciddi bir sorun olarak karşısına çıkmaktadır.[2,3]

Antipsikotik ilaç kullanımına bağlı metabolik bozukluklar erişkinlerde kardiyovasküler ve diyabet gibi hastalıklara bağlı morbidite ve mortalite açısından risk oluşturmaktadır.[4] Şizofreni tedavi kılavuzunda hastaların düzenli olarak ağırlık, VKİ (vücut kitle indeksi), serum lipidleri, ve glikoz düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. Klinisyenin hasta kilo aldığı zaman, kilo artışını engellemek ve azaltmak için tedavi seçeneklerini gözden geçirmesi önerilmektedir.[5] Psikotrop ilâçlara bağlı kilo alımı, psikiyatrik tedaviye uyumsuzluğun en önemli nedenlerinden birisidir.[6] Yapılan bir çalışmada antipsikotik ilaçlarla tedavi gören hastaların %78,8'inde ilk ağırlıklarına göre %7'den fazla kilo artışı olduğu bulunmuştur.[7] Kilo artışının hem hastalarda tedavi uyumunu bozması hem de oluşturduğu tıbbi komplikasyonlar (hipertansiyon, tip 2 diyabet, koroner arter hastalıkları, dislipidemi ve solunum problemleri, v.b.) nedeniyle, bu sorun üzerinde giderek daha fazla durulmasına yol açmaktadır.[8] Antipsikotik ilaçların kilo artışına neden olma eğilimleri farklı olmakla birlikte en fazla olanzapin ve klozapin kilo artışına neden olmaktadır. Özellikle daha önce antipsikotik ilaç kullanmayan genç hastaların kilo artışına daha yatkın oldukları ileri sürülmektedir.[8]

Antipsikotik ilaçların bu yan etkileri bilinmesine rağmen kilo artışını kontrolüne yönelik çalışmalar yetersizdir.[9] Kilo artışını engellemek için olanzapinle yapılan çeşitli çalışmalarda nizatidin, amantadin, reboksetin, sibutramin ve topiramet denenmiştir. Olanzapin kullanan hastalarda bu ajanlar kısa sürede hafif kilo kaybına neden olmuşlardır. Bu çalışmaların randomize klinik denemelerinin sayısının az olması ve örneklemin küçüklüğünden dolayı net bir kanıt sağlamadığı ileri sürülmektedir.[10]

Son zamanlarda mevcut ajanlara ek olarak andiyabetik bir ajan olan metforminin antipsikotik ilaçlara bağlı kilo artışının tedavisinde etkin olabileceğine dair veriler gelmektedir. Bu gözden geçirme yazısında ikinci kuşak antipsikotik ilaçların önemli bir yan etkisi olan kilo artışının kısaca ele alınması ve bu yan etkinin kontrolünde metforminin etkisini araştıran çalışmaların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Antipsikotiklere Bağlı Kilo Artışının Mekanizmaları

İkinci kuşak antipsikotiklere bağlı kilo artışının mekanizması tam anlaşılammamakla beraber şizofreni tanısı almış hastalarda bu ajanlarla uzun süreli tedavinin insülin direncini ve glikoz etkinliğini azaltabileceği görüşü öne çıkmıştır.[11] Bir çalışmada, ikinci kuşak antipsikotiklere bağlı kilo artımından önce glikoz metabolizmasında ani değişiklikler olduğu bildirilmiştir.[12]

İkinci kuşak antipsikotiklerin kilo artışında önerilen mekanizma, iştahı arttıran hipotalamik histamin 1 (H1) ve serotonin 2c (5-HT2c)reseptörlerine bağlanmayı içerir. İkinci kuşak antipsikotikler pankreatik beta hücrelerde muskarinik 3 reseptörleri bloke ederek insulün salınımını azaltır ve mekanizması bilinmeyen bir yol ile insülin direncini arttırarak glikoz metabolizmasını etkilerler.[12,13] İkinci kuşak antipsikotik ilaçların hipotalamik iştah merkezine direk etkisi, tokluk sinyallerini baskılamak veya tokluk kontrolüne hormonal direnç geliştirerek etki edebileceği, bu antipsikotiklerden özellikle olanzapin ve klozapinin, 5-HT2c ve H1 reseptör antagonist etkisiyle iştah arttırması ve yiyecek tüketimini arttırması sonucu kilo artışının olabileceği öne sürülen mekanizmalardan bir diğeridir.[14]

Hayvan çalışmalarında yüksek yağlı diyetle beslenen obez hayvanlarla karşılaştırıldığında, atipik antipsikotik alan zayıf hayvanlarda hepatik insülin direnci için β hücre işlevinin daha fazla bozulduğu gösterilmiştir.[15] Olanzapin ve klozapinin, leptin düzeylerinde belirgin artışa neden olduğu gösterilmiştir.[16,17] Leptin yağ hücreleri tarafından üretilen yağ stokunu gösteren polipeptid hormondur. Leptinin enerji rezervi durumunu direk olarak beyne ilettiği beslenmeyi ve metabolizmayı düzenlediği enerji alımını ve enerji tüketimini ayarladığı düşünülmektedir.[18] Birçok çalışma ikinci kuşak antipsikotiklere bağlı kilo artışı ve metabolik düzensizliklerle ilgili leptin geni polimorfizmini ve 5-HT2c'nin rolünü tespit etmiştir. Bu tespit hangi hastanın gelecekte bu metabolik yan etkiye duyarlı olacağını belirlemede yardımcı olacaktır.[19]

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.[20] Antipsikotiklerin neden olduğu kilo artışı ile ilgili önceki çalışmaların sonuçları antipsikotiklerin bireysel etkilerinin, tedavi alan hastalar arasında önemli derecede değişkenlik gösterebileceğine işaret etmektedir. Biyolojik olarak benzer yaş ve cinsiyette olan, belirli bir çevrede yaşayan ve benzer yeme ve egzersiz uygulamaları olan hasta-

larda herhangi bir antipsikotik ilacın farklı etkiler göstermesini açıklayacak kişiye has özellikleri, yani genetik etkenleri olmalıdır. Birçok ilaç için, bu kişilerarası farklılıkların bir kısmı ilacı metabolize eden enzimleri, ilaç taşıyıcılarını veya ilaç hedeflerini (reseptörler, enzimler, vb) kodlayan genlerdeki polimorfizmlere bağlıdır.[21]

Atipik Antipsikotiklere Bağlı Kilo Artışı

Haloperidol ve flufenazin gibi birinci kuşak antipsikotik ilaçlar bir miktar kilo artışına neden olurken, bugün psikotik hastaların tedavisinde oldukça yaygın kullanılan ikinci kuşak atipik antipsikotik ilaçlar, anlamlı düzeyde kilo artışı, hiperglisemi ve plazma lipid düzeylerinde artışa neden olmaktadır.[11] Atipik antipsikotik ilaç alan hastaların %50'sinde kilo artışı olduğu ileri sürülmektedir.[22] On sekiz aylık bir takip çalışması sonucu olanzapin alanların %30'unda, ketiyapin alanların %16'sında, risperidon alanların %14'ünde, perfenazin alanların %12'sinde, ziprasidon alanların %7'sinde, ilk ağırlığına göre %7 veya daha fazla anlamlı klinik kilo artışı olduğu görülmüştür.[23]

Kilo artışı hastalarda relapsa sebep olan antipsikotik tedavinin kesilmesinin sık bir sebebidir. Yapılan bir çalışmada, klozapin ve olanzapin ile kilo artışının en fazla; ketiyapin ve zotepin ile daha az; risperidon ve sertindol ile orta düzeyde ve ziprasidon, amisülpirid, haloperidol, flufenazin, pimozid ve molindon ile minimal olduğu belirtilmiştir.[24] Bir metaanaliz çalışmasında, birinci kuşak antipsikotiklerden flufenazinle ortalama 0.43 kg, haloperidolle ortalama 1.08 kg kilo artışı olduğu bulunmuştur. İkinci kuşak antipsikotiklerden klozapin alanlarda ortalama 4.45 kg, olanzapin alanlarda 4.25 kg, risperidon alanlarda 2.10 kg, ziprasidon alanlarda 0.04 kg kilo artışı olduğu bulunmuştur. Kilo artışının tedavinin ilk 12 haftasında hızlı olduğu ve bu kilo artışının 39 hafta sonra plato çizdiği saptanmıştır.[25,26]

Kilo Artışını Engellemeye Yönelik Uygulamalar

Antipsikotiklere bağlı kilo artışını önlemeye yönelik stratejiler arasında ilaçların dozunu azaltmak, farklı antipsikotike geçmek, yaşam tarzı değişiklikleri yapmak ve farmakolojik ajan eklemek sayılabilir.[27]

Yapılan çalışmalarda ilaç dozunun kilo artışına etkisi olmadığı, alınmış kiloların verilmesi ve kilo artışının yavaşlatılabilmesi için doz azaltmanın gereksiz olduğu ileri sürülmüştür.[26-28] Eğitim, düşük yağlı diyet, egzersiz, yaşam tarzı değişiklikleri obez hastalarda kilo kaybı için uygulanan en önemli yöntemlerdir.

Yapılan çalışmaların birinde yer alan yaşam tarzı değişikliği önerisi üç bileşeni içermektedir. Bunlar sırasıyla; 1.Eğitim (Beslenme ve fiziksel aktivite üzerine aylık programları); 2.Diyet (Amerika Kalp Derneği'nin 2. adım diyeti (kalorinin %30'dan azı yağdan, %55 karbonhidrattan,%15'den fazlası proteinden ve her 1000 kalori için 15 gr lif içeren diyet)); 3-Egzersiz (1 haftalık egzersiz fizyoloğuyla ardından, bireysel ev merkezli egzersiz programı) dir.[29] Ancak bu yöntemleri psikiyatrik hastalarda uygulamak zordur.[30] Diyet ve egzersiz önemli yararlar sağlamaktadır, bununla birlikte ancak az sayıda psikiyatrik hastada başarılı bir şekilde uygulanabilmektedir.[31]

Antipsikotiklere bağlı kilo artışını önlemek için H2 reseptör antagonistleri (nizatidin, famotidin, ranitidin), amantadin (dopamin agonisti), topiramet (antiepileptik), sibutramin, modafinil ve metformin gibi çeşitli farmakolojik ajanlar denenmiştir. Bu yazının konusu itibarıyla sadece metformin ile yapılan çalışmalara odaklanılmıştır.

Kilo Artışı ve Metformin

Metformin Özellikleri , Yan Etkileri, Kullanım Şekli

Metformin tip 2 diyabet hastalarında kullanılan antidiyabetik bir ajandır. Metformin yalnız diyabet hastaları için onay almış olmakla birlikte, endikasyon dışı olarak son zamanlarda diyabetik olmayan hastalarda da reçete edilmektedir. Metformin, polikistik over sendromlu kadınlarda ovulasyonu artırmak ve tip 2 diyabete yatkın olan hastaları korumak için diyabetik olmayan popülasyonda kullanılmıştır.[32] Antidiyabetik ajan olan metformin diyabetik ve diyabetik olmayan popülasyonda, glisemik kontrole ve kilo kaybına neden olur.[33]

Metformin başlıca üç yolla etkisini gösterir. Bunlardan ilkinde karaciğerde glikoz üretimini azaltır. Ayrıca kaslarda periferik glikoz alımını ve kullanımını arttırarak, insülin duyarlılığını arttırır. Üçüncü etki yolu ise glikozun bağırsaktan emilimini geciktirmesidir.

Metforminin böbrek hastalığı veya böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda (serum kreatinin seviyesi > 1.4 mg/dL), ilaç tedavisi gerektiren kalp yetmezliği durumlarında, akut veya kronik metabolik asidozda kullanımını kontrendikedir. Yüzde onun üstünde olguda bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı gibi yan etkiler görülebilir. Bu yan etkiler sıklıkla tedavinin ilk başlangıcında meydana gelebilir ve çoğu olguda kendiliğinden geçer. Gastrointestinal yan etkileri azaltmak için metforminin yemeklerle veya yemekten sonra günde 2 veya 3 doza bölünmüş şekilde alınması tavsiye edilmektedir. Dozun yavaş arttırılması

gastrointestinal tolerabiliteyi arttırabilir. Laktik asidoz çok seyrek görülür. Ağzıda metalik tat yaygın görülen yan etkilerindedir.

Metforminin genellikle başlangıç dozu yemeklerle birlikte verilen günde 2 defa 500 mg veya günde tek doz 850 mg'dır. Doz artışı, günlük doz 2000 mg'a kadar, haftada 500 mg veya 2 haftada 850 mg'ı aşmamalıdır. İki hafta sonra; günde 2 defa 500 mg'dan günde 2 defa 850 mg'a geçilebilir. Maksimum günlük doz 2550 mg'ın verildiği hastalarda ilave kan glikoz kontrolleri gereklidir. 2000 mg üzerindeki dozlar 3 keredede verildiğinde daha iyi tolere edilir.

Çocuk ve Ergenlerle Yapılan Çalışmalar

Metforminin atipik antipsikotik ilaçların kilo artışı yan etkisi üzerinde çocuk ve ergenlerdeki etkinliği üzerine yapılmış ilk çalışmada, yaşları 10-18 yıl arasında değişen 12 erkek, 7 kız hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Oniki haftalık açık etiketli bu çalışmada, olanzapin, risperidon, ketiyapin ve valproat tedavisi uygulanan başlangıç kilosuna göre %10'dan daha fazla kilo almış hastalara 500 mg/gün metformin tedavisi verilmiştir. Çalışmada 12 haftalık tedavinin sonunda 19 hastanın 15'nin kilo kaybettiği, birinin kilosunda değişiklik olmadığı, 3'ünün kilo aldığı bulunmuştur.[34]

Ergen ve çocuklarda yapılan bir diğer çalışma ise 16 haftalık randomize çift kör bir çalışmadır. Bir yıldan daha az sürede olanzapin, ketiyapin veya risperidon tedavisi alırken ağırlıkları %10'dan fazla artan, yaşları 10-17 yıl arasında değişen 39 hasta 16 haftalık çift kör randomize çalışmaya alınmıştır. Hastalara plasebo veya metformin 1. hafta için 500 mg/gün, 2. hafta 1000 mg/gün sonraki 14 hafta 1700 mg/gün dozunda randomize olarak verilmiştir. Diyet danışmanlığı her iki gruba ilk başta ve tedavi süresince verilmiştir. Tedaviyi tamamlayan 30 hastadan plasebo alan 15 hastada kilo artışı devam etmiştir. Plasebo grubunda VKİ $2.51(\pm 2.02)$ kg/m² artarken, metformin alan 15 hasta da $0.43(\pm 1.07)$ kg/m² azalmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Araştırmacılar metforminin atipik antipsikotiklerle tedavi edilen çocukların önemli bir bölümünde oluşan insülin direnci ve kilo artışının tedavisi için etkili ve güvenli bulmuşlardır. Hastaların farklı tanı ve antipsikotik ilaç kullanmaları, örneklem sayısını az olması, çeşitli vücut ağırlıklarında tek doz metformin kullanılmış olması, diyet danışmanlığının etkisinin üzerinde durulmamış olması bu çalışmanın sınırlılıkları olarak belirtilmiştir.[35] Çocuk ve ergenlerde yapılan bir başka çalışma da plasebo grubunda VKİ'de tedavinin

başlangıcına anlamlı artış saptanırken, metformin grubunda anlamlı bir azalma olduğu belirlenmiştir.[36]

Tablo.1. Atipik Antipsikotik İlaçlara bağlı Kilo Alımını Önlemede Metformin Kullanımını Araştıran Çalışmalar

Kaynak	Yöntem	Süre (hafta)	Metformin Dozu	Hasta Sayıları	Önemli bulgular
38	Çift kör randomize plasebo kontrollü	12	850 mg/gün → 2250 mg/gün (5. hafta)	M: 40/36 P: 40/36	M: VKİ ve kilo ↓; Gli,Ins,IRI ~ ; Hba1c ↑ P:Gli,Ins,IRI, Hba1c ↑
39	Çiftkör randomize plasebo kontrollü	12	850 mg/gün → 1700 mg/gün (5. hafta) + sibutramin 10mg →20 mg/gün(5.hafta)	M: 15/13 P: 15/15	VKİ ve kilo artışı M <P (p<0.05); M ve P de: Ins, IRI, TK,LDL ↓
35	Çift kör randomize plasebo kontrollü	16	850 mg/gün → 1700 mg/gün (3. haftada)	M: 18/15 P: 20/15	VKİ, kilo artışı, karın çevresi M<P (p<0.05); IRI: M↓, P ↑
34	Açık etiketli	12	1500mg/gün	19/17	VKİ ve kilo ↓
29	Çift kör randomize plasebo kontrollü	12	750 mg/gün	M: 32/30 P: 32/29 P + YT: 32/29 M+YT:32/30	P hariç diğer gruplarda kilo, VKİ, karın çevresi ↓ ; P 'de 3 degerde de ↑
40	Açık etiketli	8	1500 mg/gün	24/24	Kilo, VKİ, Gli, TG ↓

VKİ:Vücut kitle indeksi; M: Metformin grubu; P: Plasebo grubu; YT: Yaşam tarzı değişiklikleri; Gli: Glikoz; Ins: İnsulin; IRI: İnsulin direnç indeksi; TG: Trigliserit

Hasta sayılarında ilk sayı çalışmaya başlayan, ikinci sayı tamamlayan hasta sayısını vermektedir.

Erişkinlerle Yapılan Çalışmalar

Olanzapinle tedavi edilen metabolik bozukluk geliştirmiş ve belirgin kilo almış 40 şizofreni tanılı hastada metforminin etkisinin araştırıldığı 14 haftalık plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada, 14. haftanın sonunda kilo artışının metformin grubu (5.5 kg) ile plasebo grubundan (6.3 kg) anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur.[37] Karın çevresi, VKİ, glikoz, insülin, insülin direnç indeksi ve plazma lipid düzeyleri arasında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Araştırmacılar olanzapine bağlı kilo artışının direk iştah

merkezinin uyarılmasıyla ilişkili olduğunu, metforminin bu mekanizmayı direk olarak etkilemediği yorumunu yapmışlardır.[37] Seksen hasta (76 şizofren hasta, 4 bipolar hasta) ile yapılan 12 haftalık plasebo kontrollü çift kör bir diğer bir çalışmada ise VKİ metformin grubunda plasebo grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı, karın çevresinin her iki grupta da anlamlı değişiklik göstermediği, leptin düzeylerinin metformin grubunda azalma eğiliminde olduğu bulunmuştur.[38] Olanzapinle tedavi edilen ilk atak 40 şizofreni tanılı hastada tedaviye bağlı insülin direnci ve kilo artışının metforminle azaldığı bulunmuştur.[9]

Baptista ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise olanzapin tedavisine metformin ve sibutramin kombinasyonunun eklenmesinin trigliserid seviye yüksekliğini önlenmesinde yararlı olduğu ancak kilo artışını engellenmesinde etkisinin düşük olduğu bildirilmiştir.[39]

Açık etiketli bir çalışmada en az 3 aydır olanzapinle tedavi edilen 24 şizofreni tanılı hastaya 1500 mg/gün metformin eklenerek 8 haftalık tedaviye alınmıştır. Tedavinin sonunda vücut ağırlığı ve VKİ anlamlı bir azalma olduğu bulunmuştur. Glikoz ve trigliserid düzeylerinde de anlamlı azalma olurken, kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, leptin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı bulunmuştur. Çalışma sonunda metforminin olanzapine bağlı metabolik bozukluğun düzeltilmesinde etkili ve güvenli olduğu ileri sürülmüştür.[40] Klozapinle en az 3 aydır tedavi gören 61 hastada yapılan plasebo kontrollü çift kör 14 haftalık bir başka çalışmada, uzun salınımlı metformin alan hastalarda kilo artışında ve vücut kitle indeksinde plasebo grubuna göre anlamlı bir azalma olduğu, kan glikoz düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı, insülin düzeyleri ve insülin direnci indeksinde de uzun salınımlı metformin alan grupta anlamlı bir azalma olduğu bulunmuştur.[41] Metforminin uzun süreli klozapin kullanımı esnasında oluşan metabolik bozukluğu düzeltilmesinde yardımcı olabileceği öne sürülmüştür.[41]

Tüm çalışmalar bir arada ele alındığında; çocuk, ergenler ve erişkinlerle yapılan çalışmaların büyük bir kısmında metformin eklenmesi sonrası metabolik göstergelerin büyük bir kısmının düzelme gösterdiği değerlendirilebilir (Tablo.1).

Sonuç

Psikiyatrik bozuklukları tedavi etmek için kullanılan birçok ikinci kuşak atipik antipsikotik ilaçlar kilo artışı, hiperglisemi ve plazma lipit seviyesinde artışa neden olmaktadır. Kilo problemi olan hastalarda diğer psikotropik ilaç-

lara oranla daha az kilo alımına ya da kilo kaybına yol açtığı bilinen psikotrop ilaçların tercih edilmesi daha uygun olacaktır.[31] Antidiyabetik bir ajan olan metforminin, diyabetli ve diyabeti olmayan hastalarda insülin direncini düzelterek kilo kaybedilmesine yardımcı olmaktadır. Herhangi bir çalışmada rapor edilmemesine rağmen laktik asidoz, ilaç reçete edilirken göz önünde bulundurulması gereken önemli bir yan etkidir. Sonuçlar kesin kanıt sağlamamasına rağmen metforminin ikinci kuşak atipik antipsikotik ilaç kullanımına ilave olarak kullanılması, kilo artışını azaltabileceği ve metabolik etkileri iyileştirebileceği sıkça bildirilmektedir. Metformin; kişisel veya ailesel obezite öyküsü, metabolik bozukluğu ve antipsikotik ilaç tedavisinin erken döneminde kilo artışı olan hastalarda kullanılabilir, ilk akla gelmesi gereken tedavi seçenekleri arasındadır.[27]

Kaynaklar

1. Kelleher JP, Centorrino F, Albert MJ, Baldessarini RJ. Advances in atypical antipsychotics for the treatment of schizophrenia: New formulations and new agents. *CNS Drugs* 2002; 16:249-261.
2. Bergman RN, Ader M. Atypical antipsychotics and glucose homeostasis. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:504-514.
3. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: A systematic review. *Schizophr Res* 2004;71(2-3):195-212.
4. Çelik GG, Tahiroğlu AY, Avcı A. Çocuk ve ergenlerde atipik antipsikotik ilaçların metabolik ve endokrin yan etkileri. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2011; 3:232-250.
5. Dixon L, Perkins D, Calmes C. Guideline Watch (September 2009): Practice guideline for treatment of patients with schizophrenia. Washinton D.C., American Psychiatric Association, 2009.
6. Savaş HA, Yumru M, Savaş E. Psikofarmakoterapinin yol açtığı kilo alımına karşı ilaçla tedavi yaklaşımları. *Yeni Symposium* 2007; 45:35-40.
7. Mario AJ, Cesar GB, Jose VB, Rocio PI, Obdulia MG, Teresa PP et al. Attenuation of antipsychotic-induced weight gain with early behavioral intervention in drug-naïve first-episode psychosis patients:a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1253-1260.
8. Hagg S, Joelsson L, Mjorndal T. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:294-299.
9. Wu RR, Zhao JP, Guo XF, He YQ, Fang MS, Guo WB et al. Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naïve first-episode schizophrenia patients: A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008; 165:352-358.
10. Faulkner G, Cohn T, Remington G. Interventions to reduce weight gain in schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1:CD005148.

11. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1686-1696.
12. Lean ME, Pajonk FG. Patients on atypical antipsychotic drugs: Another high-risk group for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1597-1605.
13. Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119:171-179.
14. Stahl SM. Neuropharmacology of obesity: my receptors make me eat. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:447-448.
15. Ader M, Kim SP, Catalano KJ, Ionut V, Hucking K, Richey JM et al. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease: a placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs. *Diabetes* 2005; 54:862-871.
16. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Kühn M, Uhr M et al. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1999; 156:312-314.
17. Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:742-749.
18. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznick R. Increased fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26:137-141.
19. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment: Pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 2010; 125:169-179.
20. Şengül C, Herken H. Antipsikotiklere bağlı kilo alımının farmakogenetiği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009; 19:297-303.
21. Yazıcı K, Yazıcı A. Antipsikotik ilaçların yol açtığı kilo artışı: Genlerin payı ne? *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2008; 18:59-70.
22. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Borba CP, Evins E, Hayden D et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: A frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal modal analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:19-28.
23. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353:1209-1223.
24. Baptista T, Kin NM, Beaulie S, Baptista EA. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: Mechanism, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35:205-219.
25. Weterling T. Bodyweight gain with atypical antipsychotics: comparative review. *Drug Saf* 2001; 24:59-73.
26. Kinon BJ, Basson MS, Gilmore LM. Long term olanzapine treatment, weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1993; 54:272-276.

27. Miller LJ, Pharm D. Management of atypical antipsychotic drug-induced weight gain: Focus on metformin. *Pharmacotherapy* 2009; 29:725-735.
28. Hummer M, Kemler G, Kurz M, Kurzthaler I, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Weight gain induced by clozapine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5:437-440.
29. Wu RR, Zhao JP, Jin H, Shao P, Fang MS, Guo XF et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic induced weight gain: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:185-193.
30. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer DB, Phelan S, Cato RK et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005; 353:2111-2120.
31. Özenoğlu A, Uğurlu S, Can G, Eker E, Elmacıoğlu F. Psikiyatrik tedavilerle gelişen metabolik bozukluklar ve tedavisinde diyetetik yaklaşımın önemi. *Nobel Medicus* 2009; 5(Ek 1):36-44
32. Bergman LB, Asplund AB, Lindh JD. Metformin for weight in non-diabetic patients on antipsychotic drugs: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacology* 2010; doi:10.1177/0269881109353461.
33. Seufert J, Lubben G, Dietrich K, Bates PC. A comparison of the effects of thiazolidinediones and metformin on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2004; 26:805-818.
34. Morrison JA, Cottingham EM, Barton BA. Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs. *Am J Psychiatry* 2002; 159:655-657.
35. Klein DJ, Cottingham EM, Sorter M, Barton BA, Morrison JA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescent. *Am J Psychiatry* 2006; 163:2072-2079.
36. Arman S, Sadramely MR, Nadi M, Koleini N. A randomized, placebo controlled, double-blind trial of metformin for weight gain associated with initiation of risperidone in children and adolescents. *Saudi Med J* 2008; 29:1130-1134.
37. Baptista T, Martínez J, Lacruz A, Rangel N, Beaulieu S, Serrano A et al. Metformin for prevention of weight gain and insulin resistance with olanzapine: A double-blind placebo-controlled trial. *Can J Psychiatry* 2006; 51:192-196.
38. Baptista T, Rangel N, Frenández V, Carrizo E, Fakih YE, Uzcátegui E et al. Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: A multicentric, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007; 93:99-108.
39. Baptista T, Uzcátegui M, Rangel N, Fakih YE, Galeazzi T, Beaulieu S et al. Metformin plus sibutramine for olanzapine-associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: A 12-week double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychiatry Res* 2008; 159:250-253.
40. Chen CH, Chiu CC, Huang MC, Wu TH, Liu HC, Lu ML. Metformin for metabolic dysregulation in schizophrenic patients treated with olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32:925-931.

41. Carrizo E, Frenández V, Connell L, Sandia I, Prieto D, Mogollón J et al. Extended release metformin for metabolic control assistance during prolonged clozapine administration: A 14 week, double-blind, paralel group, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2009; 113:19-26.

Yazışma Adresi/Correspondence: Erdem Önder Sönmez, Selçuk Üniv. Meram Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Konya, Turkey. E-mail: dr_eondersonmez@hotmail.com