

Bipolar bozukluk farmakoterapisi ile gelişen metabolik bozukluklar: Karnitin eksikliğinin rolü?

Aliye ÖZENOĞLU (*), Serdal UĞURLU (**), Engin EKER (***)

ÖZET

Bu çalışmada, İÜ. CTF. Psikiyatri Polikliniği'nde Bipolar Bozukluk tanısı koyularak uygun ilaç tedavisine başlanan 60 yaşındaki kadın hastada gelişen metabolik bozukluklar ve yapılan tedavi yaklaşımları irdelenmiştir. Hastamızın 4 yıldan bu yana kullanmakta olduğu sodyum (Na) valproat tedavisine 2.5 ay önce olanzapine eklenmesiyle vücut ağırlığında 5 kg'lık ani artış olur. Ancak, şiddetli tatlı yeme isteği, gece yemeleri ve aktivite azlığı nedenleri ile diyetle uyumda ve kilo vermede başarısız olur ve kendiliğinden diyet tedavisini bırakır. Hastamız, ilk başvurusundan yaklaşık 2.5 yıl kadar sonra zayıflamak için tekrar diyetisyene başvurduğunda, ağırlığında 17.5 kg artış olduğu, biyokimyasal testlerden glukoz, HbA1c, homosistein düzeylerinin referans değerlerden daha yüksek; çinko ve bakır düzeylerinin ise daha düşük olduğu bulunmuştur. Yapılan endokrin değerlendirme sonucunda OGGT ile IGT saptanarak tedaviye metformin eklenmiş ve antipsikotik olanzapin yerine quetiapine başlanmıştır. Düşük kalorili uygun diyetle birlikte aktivite artışı önerilmiştir. Hastamızın vücut analizinde saptanan yağ oranının (% 52.9), beklenilenin (% 35.0) çok üzerinde olması nedeniyle karnitin eksikliği gelişmiş olabileceği düşünülerek tedaviye L-carnitine (1 g/gün) eklenmiştir. Halen kontrolleri devam etmekte olan hastamız başlangıca göre ağırlığının % 13.3'ünü kaybetmiş, vücut yağı ise % 7.7 azalmıştır. Başlangıca göre kan şekeri, HbA1C ve HOM düzeyleri tedavi sürecinde iyileşme göstererek normal sınırlara ulaşmıştır.

Anahtar kelimeler: Bipolar bozukluk, karnitin, valproik asit, obezite, psikotrop ilaçlar

SUMMARY

Metabolic disturbances arising out pharmacotherapies of bipolar disorder: The role of carnitine deficiency? Case report

In this study, metabolic disturbances developed in a 60 years old female patient having bipolar disorder whose treatment has been going on and treatment approaches were outlined. There was a sharp increase in her weight (+5 kg) after adding olanzapine 2.5 months before who has still been taking sodium (Na) valproate treatment. But, she failed to accordance with diet and to loose weight because of carbohydrate craving, night eatings and low activity level. Than she gave up dieting. After 2.5 years from the first consult, she applied to dietitian again to loose weight. This time, her weight was 100 kg (+17.5 kg), and in biochemical tests, glucose, HbA1c and homocystein levels were higher than reference values, but zinc and copper levels were lower. According to endocrinologic evaluation IGT was detected with OGTT and so metformin was added to treatment and quetiapine replaced to antipsychotic olanzapine. Determined body fat percent at second consult (% 52.9) was too higher than expected (% 35.0). It was thought that carnitine deficiency might be the cause. So, L-carnitine (1 mg/day) was added to treatment. Our patient, whose follow up period has been going on loosed % 13.3 of her weight and % 7.7 of her body fat than values determined at the beginning. Blood sugar, HbA1c and HOM levels improved at treatment period and reached to normal levels.

Key words: Bipolar disorder, carnitine, valproic acid, obesity, psychotropic drugs

Pek çok ilaç, terapötik etkilerinin olumsuz bir sonucu olarak vücut ağırlığını değiştirebilecek kapasitededir (1). Bu grupta antipsikotikler, anti-depressantlar ve duygu-durum düzenleyicileri gibi psikotropik ilaçlar önemli yer tutmaktadır (2-4). Psikotrop ilaçların birçoğu kilo alımı tetikleyerek kronik hastalıklara neden olabilir.

Antipsikotik ilaçların yol açtığı kilo artışı, insülin direnci ve tip 2 diabetes gelişimi ile ilişkilidir (5,6). Hem konvansiyonel ve hem de daha yeni antipsikotiklerin kilo alımını uyardıkları bilinir. Kilo artışının derecesi ilaçlar arasında farklılık gösterir. Clozapine ve olanzapine'in en fazla kilo artışına yol açtıkları gösterilmiştir (7).

Geliş tarihi: 17.02.2010

Kabul tarihi: 05.09.2010

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Samsun Sağlık Y.O. Beslenme ve Diyetetik Bl. Yard. Doç. Dr.*; İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Doç. Dr.**; Psikiyatri ABD, Prof. Dr.***

Valproik asidin (VPA) yol açtığı kilo artışı, besin alımını artması, termogenezin azalması ve serum albuminine kompetitif bağlanmanın bir sonucu olarak daha fazla uzun zincirli yağ asidi oluşması ile açıklanabilir (8). Epilepsili kadınlarda VPA'nın yol açtığı obezitenin serum insülin ve leptin düzeylerindeki artışla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (9,10).

Bu çalışmada, bipolar bozukluk tanısı ile polikliniğimizden tedavisi düzenlenmiş ve takibi yapılmakta olan bir yetişkin kadın hastada gelişen metabolik bozukluklar ve yapılan tedavi yaklaşımları irdelenmiştir.

OLGU SUNUMU

İstanbul Üniversitesi (İÜ) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (CTF) Psikiyatri Polikliniği'nde Bipolar Bozukluk tanısı koyularak uygun ilaç tedavisine başlanan 60 yaşındaki kadın hastanın (NA), bir süre sonra artan vücut ağırlığından şikâyet etmesi üzerine, psikiyatri kliniği diyetisyenine gönderilir. Diyet tedavisinden önce hastanın antropometrik (boy, ağırlık, bel ve kalça çevresi) ölçümleri, Bioelectrical Impedance Analyzer cihazı ile vücut analizi ve ağırlık artışı ile ilgili bazı biyokimyasal testler (açlık kan glukozu (AKŞ), insülin, HbA1C, Trigliserid (TG), Total ve HDL, LDL kolesterol, TSH, kan sayımı, ferritin, B12 vitamini, folat, çinko, bakır, ürik asit, ALT, AST, homosistein (HOM), kortizol) yapılmıştır. Beden kitle indeksi (BKI), bel/kalça oranı (BKO) ve HOMA-IR (Homeostasis model assesment of insulin resistance) formüle göre hesaplanmıştır.

Hastamızın diyetisyene ilk başvurusunda yapılan antropometrik ölçümler Tablo 1-a, biyokimyasal testler ise Tablo 1-b'de verilmiştir.

Hastamızın beslenme öyküsünden hamur işleri ve tatlıya düşkün olduğu, et ve salatayı öncesinde olduğu gibi fazla sevmediği öğrenilmiştir. İlaç tedavisinden sonra tatlı isteği ve gece yemelerinin daha fazla arttığı saptanmıştır.

Tablo 1-a. Başlangıçta yapılan antropometrik ölçümler.

Boy (cm)	160
Ağırlık (kg)	82.5
BMI (kg/m ²)	32.2
Bel çevresi (cm)	101
Kalça çevresi (cm)	118
BKO	0.86
Vücut suyu (%)	50.3
Yağ kütlesi (%)	31.8
Yağsız kütle (%)	68.2
Bazal metab. Hızı (Kcal)	1662

Tablo 1-b. Başlangıçta yapılan biyokimyasal testler.

AKŞ (mg/dl)	97
İnsülin (mIU/ml)	3.3
HbA1C (%)	5.6
Trigliserid (mg/dl)	129
T. kolesterol (mg/dl)	179
HDL-C (mg/dl)	54
LDL-C (mg/dl)	99
TSH (mIU/ml)	0.587
Hemoglobin (mg/dl)	12.2
Hematokrit (%)	35.7
Ferritin (mg/dl)	37
B12 vit. (pg/ml)	213
Folat (ng/ml)	7.0
Çinko (µg/dl)	112.6
Bakır (µg/dl)	117.6

Hastamızın uzun yıllardan bu yana günde yaklaşık 1.5 paket kadar sigara tükettiği belirlenmiştir. Uykuya düşkünlüğünün bu hastalık ve tedaviler sonucunda daha fazla arttığı, aktiviteyi çok sevmediği kendi verdiği bilgilerden öğrenilmiştir.

Hastamızın 4 yıldan bu yana kullanmakta olduğu sodyum (Na) valproat tedavisine 2.5 ay önce olanzapine eklenmesiyle vücut ağırlığında 5 kg'lık ani bir tartı olmuş.

Hastamıza kalorisi orta derecede azaltılmış, makro besinlere dağılımı dengeli (% 50-55 karbonhidrat, % 15-20 protein, % 25-30 yağ), yeterince lif içeren, az ve sık öğünlerden oluşan bir diyet planlanmış, orta derecede aktivite artışı önerilmiş ve daha sonra belirli aralıklarla (başlangıçta haftalık, sonra on beş günde bir kez, daha sonra da ayda bir kez) kontrollere çağrılmıştır. Kontrollerde hastamızın vücut ağırlığı ve diyet uyumu değerlendirilmiş, gerektiğinde yeni beslenme önerileri geliştirilmiştir. Vücut analizi ve biyokimyasal testler belirli aralıklarla tekrarlanmış, sonuçlara göre ilgili birim-

lerle işbirliği sağlanmıştır. Yapılan aylık kontroller ve alınan ölçümler Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Kontroller ve ölçümler.

Kontrol (aylık)	Ağırlık (kg)	BKİ	Bel (cm)	Kalça (cm)	BKO
I	82.5	32.22	102	118	0.86
II	80.0	31.25	100	116	0.86
III	81.5	31.83	101	117	0.86
IV	82.5	32.22	102	118	0.86
V	82.5	32.22	102	119	0.86

Hastamızın tatlı yeme isteği ve gece yemelerini engelleyememesi, gündüz sıklıkla uyku hali, halsizlik, isteksizlik ve aktivite azlığı nedenleri ile kilo vermede başarısız olması sonucunda diyet tedavisin kendiliğinden bırakmıştır ve kontrollere devam etmemiştir.

Hastamız, vücut ağırlığının giderek daha fazla artması üzerine, ilk başvurusundan yaklaşık 2.5 yıl kadar sonra kendi isteği ile zayıflamak için tekrar diyetisyene başvurmuştur. Bu başvurusunda, hastamızın ağırlığının 100 kg, BKİ: 39.06 kg/m², bel çevresi: 113 cm, kalça çevresinin: 131 cm, bel/kalça (BKO): 0.86 olduğu belirlenmiştir.

Tatlı (özellikle çikolata, cevizli sucuk, helva, reçel, lokum) yeme isteğinin devam ettiği, aktivitesinin düşük düzeyde olduğu, 9 aydır sigara içmediği,

Tablo 3. İkinci başvuruda yapılan biyokimyasal testler.

Parametreler	
Glukoz (mg/dl)	108
İnsülin (mIU/ml)	9.37
HbA1c (%)	7.0
Trigliserid (mg/dl)	128
T. kolesterol (mg/dl)	183
HDL-K (mg/dl)	59
LDL-K (mg/dl)	98
Hgb (mg/dl)	12.1
Hct (%)	35.6
Ferritin (mg/dl)	30.5
B12 vit. (pg/ml)	255
Folat (ng/ml)	4.3
HOM (umol/ml)	15.1
Kortizol	15
TSH (mIU/ml)	0.707
ALT	11
AST	25
Zn (µg/dl)	62
Cu (µg/dl)	38

olanzapine ve sodyum valproate tedavisinin halen devam etmekte olduğu öğrenilmiştir.

İkinci başvurusunda yapılan biyokimyasal testler Tablo 3’de verilmiştir.

Hastamızın ikinci başvurusunda yapılan testlerde açlık kan glikozu, HbA1c, homosistein düzeyleri referans değerlerden yüksek; çinko ve bakır düzeyleri ise düşüktür.

Kontroller ve yapılan antropometrik ölçümler Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4. Kontroller ve antropometrik ölçümler.

Kontrol	Ağırlık (kg)	BKİ	Bel (cm)	Kalça (cm)	BKO
2. ay	95.5	37.30	106	129	0.82
5. ay	92.5	36.13	105	127	0.83
8. ay	91.0	35.54	102	125	0.81
12. ay	87.5	34.17	101	122	0.82
16. ay	86.7	33.86	98	122	0.79

Kontrollerde yapılan vücut analizi ölçümleri Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5. Vücut analizi ölçümleri.

Ölçüm	BKİ (kg/m ²)	% yağ kütlesi	% yağsız kütle	% su	BMH (kcal)
I (Başlangıç)	39.06	52.9	47.1	37.5	1435
II (5. ay)	36.13	50.3	49.7	38.0	1440
III (10. ay)	35.15	49.4	50.6	39.4	1450
IV (15. ay)	33.98	45.2	54.8	42.5	1445

Hastamızın vücut yağ yüzdesi, BKİ’ne göre beklenen oranın çok üzerindedir. Yetişkin kadınlarda BKİ’ne göre vücut bileşimi referans değerleri Tablo 6’da yer almaktadır (11).

Tablo 6. BKİ’ne göre kadınlarda vücut bileşimi referans değerleri.

BKİ (kg/m ²)	% yağ kütlesi	% yağsız kütle	% vücut suyu	BMH (kcal)
18.5-24.9	22.78±4.58	77.22±4.58	59.61±5.01	1397.11±111.10
25.0-29.9	29.69±3.30	70.31±3.30	52.15±3.23	1510.44±119.71
30.0-39.9	35.01±3.25	64.99±3.25	46.10±3.38	1704.86±135.24
>40.0	40.22±3.60	59.78±3.60	40.64±3.44	1978.95±198.62

Bu verilere göre, hastamız BKİ’ne göre obez olmakla birlikte, vücut yağına göre morbid obez

sayılmaktadır.

Hastamızın kontrollerde tekrarlanan biyokimyasal testleri Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Biyokimyasal Testlerin kontrolleri.

	AKŞ	İns.	HbA1c %	Trig	Kol	B12	FA	HOM	VPA
I	108	9.37	7.0	128	183	255	4.3	15.1	68.3
II	90	7.15	6.5	143	146	273	4.1	17.6	63.5
III	86	4.24	6.1	99	151	197	9.7	8.19	73.7

Başlangıca göre kan şekeri, HbA1C ve HOM düzeyleri tedavi sürecinde iyileşme göstererek normal sınırlara ulaşmıştır.

TARTIŞMA

Psikiyatrik ilaçların birçoğunun kilo artışına ve bazı hastalarda obeziteye yol açtığı bilinir. Allison ve ark. (7), 78 çalışmanın meta analizinde en fazla kg artışının olanzapine ve clozapine tedavisi ile oluştuğunu, 10 haftalık standart bir tedavi sonrasında 4.0-4.5 kg arasında bir tartı artışı görüldüğünü bildirmişlerdir.

Olanzapin’in glikoz metabolizması bozukluğu yönünden yüksek riskli olduğu bilinir. Hastamız NA’nın tedavisine olanzapin eklenmesinden sonraki ilk 2.5 ay içinde vücut ağırlığında belirgin (5.0 kg) bir artış olmuş ve bunun üzerine ilk kez diyetisyene başvurmuştur. İlk başvurusunda kilo vermede başarılı olamayıp diyet tedavisini bırakmasından sonra geçen 2.5 yıllık sürede ise vücut ağırlığı 17.5 kg artmışken, biyokimyasal testlerinde; AKŞ >100 mg/dl (108 mg/dl), HbA1C >% 6 (% 7) bulunmuştur (Tablo 3).

Şizofrenik hastalarda Tip II DM ve IGT sıklığının toplum genelinden daha yüksek olduğu bilinmektedir. Çalışmalar, Tip II DM ve metabolik sendrom (MetS) sıklığının atipik antipsikotiklerden clozapine ve olanzapine tedavisi ile en fazla arttığını göstermiştir (12).

Hastamızın 2.5 yıl olanzapine tedavisi alması sonu-

cunda belirgin kilo artışı yanında diyabete yatkınlığının da artmış olması önceki çalışma bulgularıyla uyumludur. Hastamıza yapılan endokrin ve psikiyatrik değerlendirmeleri sonucunda OGGT ile IGT saptanarak metformin ve antipsikotik olanzapin yerine quetiapine başlanmıştır. Düşük kalorili uygun diyetle birlikte aktivite artışı önerilmiştir.

Çalışmalar, quetiapine ile kısa süreli (6 hafta) tedavi sırasında kilo artışı olduğunu bildirmekle birlikte, ağırlık ve glikoz metabolizması üzerine olumsuz etkisi olanzapine’den daha azdır (13).

Antipsikotiklerin glikoz metabolizması üzerine etkileri bir çok hastada adipozitedeki değişikliklere sekonder olarak oluşur. Araştırmacılar, clozapine ve olanzapine tedavisi süresince plazma leptinindeki artışların kilo alımına yol açabileceğini öne sürmektedirler (14). Antipsikotiklerin sedatif ve Parkinson benzeri etkilerinin kalori harcamasında azalmaya ve sonunda obeziteye katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (15). Çalışmalar, atipik antipsikotiklerle tedavi edilmekte olan hastalarda metformin kullanılmasının metabolik riskleri azaltabileceğini göstermiştir (16).

Çalışmamızda hastamızın BKİ, ilk başvurusunda saptanan 32.22 kg/m²’den, ikinci başvurusunda 39.06 kg/m²’ye, vücut yağı ise % 31.8’den % 52.9’a yükselmiştir. Bu artışta, ilaçların sedatif etkisi nedeniyle hastamızın sıklıkla uyuklama ihtiyacı duyması ve aktivitesinin giderek daha da azalmış olmasının da katkıda bulunduğu düşünülmüştür. Kilo artışına son 9 aydır sigara içmeyi bırakmasının da katkıda bulunmuş olması muhtemeldir.

Valproate (VPA), yapısal olarak diğer antiepileptik ilaçlara benzemeyen, dallanmış bir yağ asididir. Pek çok çalışmada, VPA ile antiepileptik tedavi süresince vücut ağırlığı ve serum leptininde anlamlı artış olduğu bildirilmiştir (10,15,16). Hastaların % 44-57’sinde belirgin kilo artışına yol açtığı ve bu etkinin daha çok kadınlarda görüldüğü bildirilmiştir. Bir çalışmada, 22 kadın hastanın 11’inde ilk 7 yıl içinde vücut ağırlığı ortalama 21 kg (8-49 kg)

artmıştır (17). VPA, albumine bağlanmak için serbest yağ asitleri (FFA) ile rekabet eden bir yağ asidi türevidir ve bir gamma aminobutyric acid (GABA)-ergic agonist gibi davranır, mekanizmasının pankreatik beta-hücre regülasyonu ve insülin sekresyonu ile ilişkili olduğu bilinir. Bu nedenle, VPA tedavisinin glikoz ile uyarılan pankreatik sekresyonda artış ve daha yüksek vücut ağırlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

VPA ile kilo alımı en iyi biçimde besin alımının artması, termogenezin azalması ve serum albuminine kompetitif bağlanmanın bir sonucu olarak daha fazla uzun zincirli yağ asidi oluşumu ile açıklanabilir (8). VPA, serum leptin konsantrasyonunu da artırabilir (16).

Çalışmamızda, hastamızın ilk başvurusundan sonra geçen 2.5 yıllık sürede vücut ağırlığı ile birlikte kan glikoz ve insülin düzeyleri de artmış, fakat bu artış insülin direnci varsayılan boyuta ulaşmamıştır (HOMA-IR: 2.38). Hastamıza obezitesi ve saptanan IGT nedeniyle düşük kalorili (normal günlük enerji alımından yaklaşık 500 kcal daha azı olacak şekilde), dengeli ve liften zengin bir diyet planlanmıştır. Ayrıca, biyokimyasal bulgularında saptanan homosistein yüksekliği ve vitamin-mineral eksiklikleri nedeniyle ilgili besin maddeleri supleman olarak takviye yapılmıştır.

Depresyon, kardiovasküler hastalıkların (KVH) sıklığında artışla ilişkilidir. Hem depresyon, hem de KVH ile ilişkili 2 faktörün; omega-3 (W-3) yağ asidi eksikliği ve yükselmiş homosistein (HOM) düzeyleri olduğu bilinmektedir (18). Bazı çalışmalar, 10 micromol/L veya üzerindeki HOM düzeylerinin artmış KVH riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, majör depressif bozukluğu olan hastaların yaklaşık %20-50'sinde serum HOM düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, HOM düzeylerinin kontrol edilmesi ve yüksek homosistein saptanan bireyler için günlük folik asit (5 mg), B6 vitamini (50 mg) ve B12 vitamini (1 mg) önerilmektedir (18). Hastamızın ikinci başvurusunda HOM düzeyleri yüksek saptandığı için teda-

visine w-3, vitamin B12, folik asit ve B6 ilave edilmiştir. Ek olarak, kan düzeyleri referans değerlerin oldukça altında bulunan çinko ve bakır ile de desteklenmiştir.

Karnitin, vücutta üretilen bir kimyasaldır ve yağ asitlerinin mitekondri membranından geçebilmesi için gereklidir. Karnitin, yüksek enerji gereksinimi olan dokularda (iskelet kasları, miyokard, karaciğer, böbrek üstü bezleri) bulunan bir amino asit türevidir. Primer karnitin eksikliği nadirdir. Eksikliği, hastalık veya ilaçların yan etkileri gibi sekonder nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Sekonder karnitin eksikliği doğumsal metabolizma hastalıkları ve tıbbi veya iatrojenik koşullara (valproate ve zidovoline tedavisi gibi) bağlıdır (19). VPA çocuklarda da karnitin eksikliğine yol açarak, hepatotoksisite ve hiperamonyemi gibi eksiklik semptomlarına neden olabileceği bildirilmiştir (20). Bu nedenle, VPA kullanımı nedeniyle karnitin eksikliği geliştirme riski olanlara karnitin desteği önerilmektedir. Majör besinsel kaynakları kırmızı et ve süt ürünleridir (21).

Hastamızın vücut analizinde yağ oranının (% 52.9) BKI'ne (30-39 kg/m²) göre beklenenin (% 35.0) çok üzerinde olması (Tablo 5 ve 6), ayrıca beslenme alışkanlıkları arasında kırmızı et tüketiminin çok fazla olmaması nedeniyle, karnitin eksikliği gelişmiş olabileceği düşünülerek tedaviye L-carnitine (1 g/gün) eklenmiştir. Diyetle birlikte önerilen metformin tedavisi ile iştah kontrolü yanında, ağırlık ve vücut yağında azalma sağlanabilmiştir.

Halen kontrolleri 2 yıla yakın bir süredir devam etmekte olan hastamız başlangıca göre ağırlığının % 13.3'ünü kaybetmiş, vücut yağı ise % 7.7 azalmıştır (Tablo 4 ve 5). Özellikle mani dönemlerinde yeme isteği ve tatlı tüketimi artsa da, genel olarak uygunsuz yeme dürtüleri ile büyük ölçüde başa çıkabilme becerilerini kazanmıştır. Biyokimyasal parametrelerdeki bozukluk ve bazı vitamin-mineral düzeylerindeki düşüklük tedavi sürecinde normal sınırlara ulaşmıştır. Beslenme alışkanlığındaki

olumlu değişiklik yanında, hastamız daha aktif bir yaşam sürdürebilir hale gelmiştir.

KAYNAKLAR

1. **Özenoğlu A.** Psikiyatrik hastalıkların tedavisi süresince iştah ve vücut ağırlığında oluşan değişiklikler ve çözümüne yönelik yaklaşımlar. *Diabet Bilimi* 2006;4:34-50.
2. **Allison DB, Casey DE.** Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62:22-31. PMID:11346192
3. **Blin O, Micallef J.** Antipsychotic associated weight gain and clinical outcome parameters. *Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62:11-13. PMID:11346191
4. **Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, et al.** Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *Journal of Psychiatric Research* 2003;37:193-220. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3956\(03\)00018-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3956(03)00018-9)
5. **Haupt DW, Newcomer JW.** Abnormalities in glucose regulation associated with mental illness and treatment. *J Psychosom Res* 2002;53:925-33. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00471-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00471-3)
6. **Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, et al.** Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:337-45. <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.59.4.337> PMID:11926934
7. **Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al.** Antipsychotic induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96. PMID:10553730
8. **Susman N, Ginsberg D.** Effect of psychotropic drugs on weight. *Psychiatric Ann* 1999;29:580-94.
9. **Verrotti A, Basciani F, Morresi S, et al.** Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with valproic acid. *Neurology* 1999;53:230-2. PMID:10408570
10. **Pylvanen V, Knip M, Pakarinen A, et al.** Serum insulin and leptin levels in Valproate-associated obesity. *Epilepsia* 2002;43:514-517. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.31501.x>
11. **Özenoğlu A, Can G, Hatemi H.** Yetişkin kadın ve erkeklerde vücut kompozisyonu referans değerleri. *Endokrinolojide Yönelişler* 2001;10:58-63.
12. **Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC.** Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 23):30-8. PMID:11603883
13. **Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, et al.** Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;17:3.
14. **Kraus T, Haack M, Schuld A, et al.** Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1999;156:312-14. PMID:9989571
15. **Virk S, Schwartz TL, Jindal S, et al.** Psychiatric medication induced obesity: an aetiological review. *Obesity Reviews* 2004;5:167-170. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-789X.2004.00141.x> PMID:15245385
16. **Ehret M, Goethe J, Lanosa M, Coleman CI.** The effect of metformin on anthropometrics and insulin resistance in patients receiving atypical antipsychotic agents: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010 (baskıda).
17. **Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, et al.** Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Annals of Neurology* 1996;39:579-84. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410390506> PMID:8619542
18. **Severus WE, Littman AB, Stoll AL.** Omega-3 fatty acids, homocystein, and the increased risk of cardiovascular mortality in major depressive disorder. *Harvard Rev Psychiatry* 2001;9:280-93. <http://dx.doi.org/10.1080/10673220127910> PMID:11600487
19. **Evangelidou A, Vlassopoulos D.** Carnitine metabolism and deficit- when supplementation is necessary? *Curr Pharm Biotechnol* 2003;4:211-9. <http://dx.doi.org/10.2174/1389201033489829> PMID:12769764
20. **Raskind JY, El-Chaar GM.** The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy. *Ann Pharmacother* 2000;34:630-8. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.19242> PMID:10852092
21. **Baysal A.** Karnitin. *Beslenme*. 12. Baskı. Hatipoğlu Yayınevi, Ankara: 234-35, 2009.