

İki Uçlu Bozuklukta Metabolik Sendrom Yaygınlığının Mevsimsel Değişimi

Kürşat Altınbaş¹, Aslı Enez Darçın², Sinan Gülöksüz³, Timuçin Esat Oral⁴

ÖZET:

İki uçlu bozuklukta metabolik sendrom yaygınlığının mevsimsel değişimi

Amaç: İki uçlu bozukluk (İUB) hastalarında metabolik bozukluklar ve metabolik sendrom tanısının genel popülasyona göre daha sık görüldüğü bildirilmektedir. İUB'de metabolik sendromun genel topluma göre daha sık görülmesinin altında yatan biyolojik yolak halen bilinmemektedir. İkinci kuşak antipsikotiklerin kilo alımı ve insulin direncine yol açan yan etkisi en önemli etkenlerden biri olarak göz önünde bulundurulmaktadır. Öte yandan, bu bilgi İUB ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi tam olarak anlamak için yeterli değildir. Bu çalışmanın amacı İUB tip 1'de görülen metabolik sendrom ölçütleri ile metabolik sendrom tanısı yaygınlığının mevsimsel değişiminin incelenmesidir.

Yöntem: Bu amaçla, çalışmaya klinik olarak düzleme halinde olan ve çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan 69 İUB tip 1 hastası dahil edilmiştir. Çalışmada metabolik sendrom tanısı Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından belirlenen tanımlamaya uygun olarak konulmuştur. Hastaların ziyaretlerde ötimik olduklarına ilişkin değerlendirme, klinik görüşme sırasında uygulanan Young Mani Derecelendirme Ölçeği ve 17 maddeli Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ile yapılmıştır. Hastalar bir yıl boyunca her mevsimde bir kez olmak üzere dört ayrı ziyarette değerlendirilmiştir. Metabolik sendrom ölçütlerinin araştırılması amacıyla kan örnekleme, kan basıncı ve bel çevresi ölçümleri yapılmıştır. Her dört ziyete katılan ve bu ziyaretlerin her birinde çalışmaya alınma ve dışlama ölçütlerini karşılayan 49 hastanın verisi değerlendirilmiştir. Bu veriler kullanılarak metabolik sendrom ölçütlerinin ve metabolik sendrom tanısının yaygınlıklarının mevsimsel değişimleri incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan İUB tip 1 hastaları arasında metabolik sendrom tanısının yaygınlığı kış, ilkbahar, yaz ve sonbahar olmak üzere sırasıyla %42.9, %42.9, %34.7 ve %34.7 idi. Metabolik sendrom tanısı alanların oranı ilkbahar ve kış aylarında sonbahar ve yaz aylarında bu tanıyı alanlara göre daha yüksek olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Metabolik sendrom ölçütlerinden düşük HDL ölçütünün yaygınlığı ilkbahar aylarında en düşük seviyede olmak üzere mevsimsel değişim göstermekteydi.

Tartışma: Çalışmamızın sonuçları İUB tip 1 hastalarında metabolik sendrom tanısının yaygınlığının mevsimsel değişim gösterdiğini desteklemesine karşın metabolik sendrom tanısı ölçütlerinden biri olan düşük HDL ölçütünün yaygınlığının mevsimsel değişim gösterdiğini ortaya koymuştur. Halen geniş izlem çalışmaları ile İUB'de metabolik sendrom ölçütlerinin ve metabolik sendrom tanısının yaygınlığının mevsimsel değişiminin incelenmesine ihtiyaç vardır. Şizofreni ve İUB gibi ciddi ruhsal hastalığı olan bireylerde genel topluma göre daha yaygın olan metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, yüksek mortalite ve morbidite oranlarıyla ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda önemli bir sağlık sorunudur. Klinisyenler, metabolik bozuklukların da mevsimsel değişim gösterebileceği anahtar bilgisi ile İUB olan hastalarda mizaç değişimleri kadar mevsimsel metabolik değişimleri de izlemelidirler.

Anahtar sözcükler: iki uçlu bozukluk, metabolik sendrom, mevsimsellik

Journal of Mood Disorders 2012;2(2):51-7

ABSTRACT:

Seasonal variation of metabolic syndrome prevalence in bipolar disorder

Objective: Metabolic disturbances and diagnosis of metabolic syndrome are more prevalent in bipolar disorder patients than general population. The underlying biological pathway regarding this high rate of metabolic syndrome compared to general population in bipolar disorder is still unknown. The side effects of second generation antipsychotics causing weight gain and insulin resistance are considered as one of the main factors. However, this knowledge is not sufficient to understand the association between bipolar disorder and metabolic syndrome entirely. The aim of this study was to investigate the seasonal variation in prevalence of the metabolic syndrome criteria and diagnosis in type 1 bipolar disorder.

Methods: With that purpose 69 clinically remitted type 1 bipolar disorder patients, who also met inclusion criteria for the study, were recruited. Metabolic syndrome was diagnosed by using the International Diabetes Federation (IDF) criteria. Young Mania Rating Scale and Hamilton Depression Rating Scale with 17 items were used in clinical interview in each visit to assess mood. All patients were assessed in four visits during one year, with one visit per each season. To evaluate patients for metabolic syndrome criteria, blood sampling, blood pressure, and waist circumference measures were carried out. The data of 49 patients, who were evaluated in all four visits and met inclusion criteria in each visit, were analyzed. These data were used in investigation of the seasonal variation in the prevalence of metabolic syndrome criteria and metabolic syndrome diagnosis.

Results: In the group of type 1 bipolar patients recruited to the study, the prevalence of metabolic syndrome diagnosis was 42.9%, 42.9%, 34.7% and 34.7% in winter, spring, summer, and autumn, respectively. Although metabolic syndrome diagnosis was more prevalent in winter and in spring, the difference was not statistically significant. Among the metabolic syndrome criteria, prevalence of low-HDL criterion, that was found lowest in spring, showed seasonal variation.

Discussion: Although the results of this study do not support that the prevalence of metabolic syndrome diagnosis has a seasonal variation in type 1 bipolar patients, it shows that the prevalence of one of the metabolic syndrome criteria, low-HDL criterion, has seasonal variation among patients with bipolar disorder. Long term, large sample-sized follow-up studies are still required to investigate the seasonal variation in prevalence of metabolic syndrome criteria and metabolic syndrome diagnosis in bipolar disorder patients. Metabolic syndrome, which is more prevalent in individuals with major mental disorders such as schizophrenia and bipolar disorder than in general population, is an important health issue considering its association with cardiovascular diseases and high mortality and morbidity rates. Due to possible seasonal variation of metabolic disturbances, clinicians should monitor metabolic changes beside the mood changes in bipolar disorder patients.

Key words: bipolar disorder, metabolic syndrome, seasonality

Journal of Mood Disorders 2012;2(2):51-7

¹MD, Raşit Tahsin Duyugudurum Merkezi, Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye

²MD, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Kayseri-Türkiye

³MD, Maastricht Üniversitesi Medikal Merkezi, Psikiyatri ve Psikoloji Bölümü, Maastricht-Hollanda

⁴MD, İstanbul Ticaret Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, Fen ve Edebiyat Fakültesi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Kürşat Altınbaş, Raşit Tahsin Duyugudurum Merkezi, Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: kursataltinbas@gmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 16 Mayıs 2012 / May 16, 2012

Bağıntı beyanı:

K.A., A.E.D., S.G., T.E.O.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Declaration of interest:

K.A., A.E.D., S.G., T.E.O.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

Şizofreni ve (İUB) gibi önemli ruhsal hastalığı olan kişilerin, genel topluma kıyasla başta erken kardiyovasküler hastalıklar gibi nedenlerle artmış mortalite ve morbidite riskine sahip oldukları bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalık riskinin, obezite ve metabolik sendrom gibi endokrin bozukluklarla ilişkisi birçok çalışmada net şekilde ortaya konmuştur (1-6). Metabolik bozuklukların psikiyatrik hastalıklarla birlikteliğini araştıran çalışmalar çoğunlukla diyabet, obezite, metabolik sendrom gibi metabolik risk etmenlerinin şizofreni ile ilişkisine odaklı olsa da İUB için de benzer bir ilişki söz konusudur. Çeşitli çalışmalarda İUB'si olan hastalarda metabolik sendrom (MetS) yaygınlığı %24.7-38.3 gibi genel topluma kıyasla yüksek oranlarda bulunmuştur (7-9). İUB hastalarında artmış obezite ve metabolik sendrom riskinin etyolojisi halen bilinmemektedir. Etiyolojiye yönelik çalışmalarda psikososyal etmenlere ek olarak ikinci kuşak antipsikotikler, kilo alımı ve bunu takip eden dislipidemi ve/veya metabolik sendrom riskine odaklanılmıştır. Metabolik sendrom tanısının bileşeni olarak lipid metabolizması bozuklukları için de bir mevsimselliğin söz konusu olabileceği bildirilmektedir (10). Nitekim, İUB hastalarında bu değişimlerin gösterildiği bir çalışmamızda, özellikle serum HDL kolesterol seviyelerinin İUB'si olan hastalarda mevsimsel döngüsellikle ilişkili olduğu saptanmıştır (11). Bu bilgiler ışığında İUB gibi önemli bir ruhsal hastalığa genel toplumdan daha sık olarak eşlik ettiği bilinen metabolik bozuklukların araştırılması, bu hastalığa ait mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından önemli ve gerekli görülmektedir. Metabolik sendrom tanısının İUB'de sık görülmesinin yanında, mevsimselliği ile ilişkisinin gösterilmesi hastaların izlemi, MetS sıklığında artış saptanan mevsimlerin saptanarak takiplerin sıklaştırılması gibi önlemlerin alınması açısından klinisyenler için ışık tutucu olacaktır. Buradan hareketle bu çalışmada İUB'si olan hastalarda metabolik sendrom tanısının ve bileşenlerinin mevsimselliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Örneklem

Çalışma örnekleme, İUB tip 1 olan hastalardan oluşmaktadır. Prof Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Raşit Tah-

sin Duygudurum Merkezi'nde DSM-IV-TR'ye göre İUB tip 1 tanısıyla takip ve tedavisi sürdürülmekte olan hastalardan, 15 Temmuz-31 Ağustos 2009 tarihleri arasında ardışık olarak polikliniğine başvuran, 18-65 yaş arasında, klinik olarak düzelmede olan ve araştırmaya katılmayı kabul ettiğine dair bilgilendirilmiş olur imzalayan 69 hasta çalışmaya dahil edilmiştir, çalışmayı toplamda tüm vizitlere katılan ve dahil etme dışlama ölçütlerini karşılayan 49 hasta tamamlamıştır. Manik/hipomanik/depresif/karma dönemde olma, psikiyatrik hastalık veya metabolik parametrelerini etkileyebilecek ek bir hastalığın olması, alkol ve madde kullanım bozukluğunun olması dışlama ölçütlerini oluşturmuştur. Hastaların vizitlerde ötimik olduklarına ilişkin değerlendirme, klinik görüşme sırasında uygulanan Young Mani Derecelendirme Ölçeği ve 17 maddeli Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ile yapılmıştır. Buna göre Young Mani Derecelendirme Ölçeğinden ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinden 7 puan altı alanlar çalışma içerisinde kalmıştır. İlk vizitteki 69 hastanın 17'si dört vizitten herhangi birisine gelmediği ya da araştırma için belirlenmiş mevsim özelliklerini yansıtan zamanlarda kontrole gelmedikleri için, vizit sırasında 2 hasta manik ve bir hasta da depresif dönemde olduğundan çalışmayı tamamlayamamıştır. Çalışmaya dahil edilenlere, 1 yıl boyunca, mevsim özelliklerini daha iyi yansıttığı için her mevsimin ikinci yarısında, yani; 1. vizit: 15 Temmuz-31 Ağustos, 2. vizit: 15 Ekim- 30 Kasım, 3. vizit: 15 Ocak-28 Şubat ve 4. Vizit: 15 Nisan-31 Mayıs tarihleri arasında olmak üzere, toplam dört kez vizit yapılmıştır. Bu vizitlerde 12 saatlik açlık sonrası serumda glukoz, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliserid (TG) ölçülmesi için kan örneği toplanmıştır. Katılımcıların aynı kişi tarafından 10 dakikalık dinlenme sonrası oturur pozisyonda manuel sfingomanometre ile kan basıncı ölçülmüş ve yine aynı kişi tarafından ayakta umblicus hizasından bel çevresi ölçümü yapılmıştır.

Laboratuvar Yöntemi

Enzimatik yöntemle HDL, TG düzeyleri kolorimetrik Kodak Ektachem Clinical Chemistry Slide kiti kullanılarak saptanmıştır.

Sosyodemografik Veri Formu

Hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerini değerlendirmek amacıyla araştırmacılar tarafından geliştiril-

len formda yaş, öğrenim düzeyi, medeni durum, ailede hastalık öyküsü, yatış sayısı ve tedavi öyküsünü sorgulayan sorular, her mevsim için ölçülen glukoz, HDL, TG, bel çevresi ve sistolik/diastolik kan basınçlarının kaydedildiği bölümler bulunmaktadır.

Metabolik Sendrom Tanısı

Çalışmada metabolik sendrom tanısı Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından belirlenen tanımlamaya uygun olarak konulmuştur (12). Bu tanımlamaya ait ölçütler Tablo 1'de sunulmuştur. IDF tanı ölçütlerine göre metabolik sendrom tanısı koymak için bel çevresi ölçümüne ek olarak iki ayrı ölçütün daha karşılanmış olması gerekmektedir. Her ölçüt için belirtilen değerlerin üzerindeki ölçümlerde veya ek olarak kişi antihipertansif tedavi alıyorsa kan basıncıyla ilgili ölçüt, insülin ya da hipoglisemik tedavi alıyorsa kan şekeri ile ilgili ölçüt, TG düşürücü tedavi alıyorsa TG ile ilgili ölçüt ve HDL yükseltici tedavi alıyorsa HDL ile ilgili ölçüt karşılanmış olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel Yöntem

Araştırma sırasında sosyodemografik veri formu aracılığıyla toplanan veriler Windows için SPSS paket progra-

Tablo 1: Metabolik sendrom tanısı için Uluslararası Diyabet Federasyonu Ölçütleri

| Kriterler | |
|-------------------------------------|--|
| Açlık kan şekeri | ≥ 100 mg/dl |
| Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) | Kadınlarda < 50 mg/dl Erkeklerde < 40 mg/dl |
| Trigliserid | ≥ 150 mg/dl |
| Kan basıncı | Sistolik ≥ 130 mmHg Diastolik ≥ 85 mmHg |
| Bel çevresi | Kadınlarda ≥ 80 cm Erkeklerde ≥ 94 cm |

mının 16.0 sürümü ile değerlendirildi. Cinsiyet, eğitim düzeyleri, yaş, hastaların ilk vizit sırasında kullandığı ilaçlar, hastalık süresi ve başlangıç yaşı, mevsimlerdeki metabolik sendrom yaygınlığının hesaplanması için tanımlayıcı istatistik kullanılmıştır. Metabolik sendrom yaygınlığı ve bel çevresi dışındaki metabolik sendrom ölçütleri kategorik olduğundan, mevsimlere göre değişimlerinin değerlendirilmesinde Cochran-Q testi kullanılmıştır; farklılığı oluşturan grupların anlaşılması için McNemar testi kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılarak $p < 0.008$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir. Mevsimlere göre bel çevresi değişimi ise tekrarlı ölçümler ANOVA ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan İÜB tip 1 hastalarının %55.1'i kadındı. Katılımcıların %53.1'i ilköğretim sonrası eğitim almıştı. Katılımcıların yaş ortalaması 34.6 (SS=8.7) olup hastalığın başlangıç yaşı ortalaması 21.6 (SS=7.3) olarak hesaplandı. Ortalama hastalık süresi 13.2 (SS=7.3) yıldır. Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur. Çalışmaya katılan hastaların almakta olduğu tedavilere bakıldığında lityum ya da valproik asit olmak üzere mizaç dengeleyicileri monoterapi şeklinde kullanan hasta oranı %30.6 iken geri kalan hastaların mizaç dengeleyicilere antipsikotik tedavi ekleme, birden fazla mizaç dengeleyiciye ek olarak antipsikotik tedavi ya da diğer kombinasyonlarla çoklu ilaç kullanımı ile tedavi edildiği görülmektedir (Tablo 3). Çalışmaya katılan İÜB tip 1 hastaları arasında kış ve ilkbahar aylarında metabolik sendrom tanısı alanların yüzdesi %42.9 iken, yaz ve sonbahar aylarında bu oran %34.7 olarak bulunmuştur. Mevsimler arasındaki metabolik sendrom oranları karşılaştırıldığında anlamlı

Tablo 2: Sosyodemografik özellikler

| | N | % | | | |
|---------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------|-----------------------|--|
| Cinsiyet | | | | | |
| Kadın | 27 | 55.1 | | | |
| Erkek | 22 | 44.9 | | | |
| Eğitim | | | | | |
| İlköğretim | 23 | 46.9 | | | |
| Lise | 14 | 28.6 | | | |
| Üniversite | 12 | 24.5 | | | |
| | En düşük değer | En yüksek değer | Ortalama | Standart sapma | |
| Yaş | 19 | 52 | 34.6 | 8.7 | |
| Hastalık başlangıcı (yaş) | 13 | 40 | 21.6 | 7.3 | |
| Hastalık süresi (yıl) | 2 | 34 | 13.2 | 7.3 | |

Tablo 3: Hastaların almakta oldukları tedaviler

| Tedavi | n | % |
|------------------------------|----|------|
| Li ya da VPA monoterapisi | 15 | 30.6 |
| Li+ Antipsikotik tedavi | 14 | 28.6 |
| VPA+Antipsikotik tedavi | 3 | 6.1 |
| Li+VPA+Antipsikotik tedavi | 11 | 22.4 |
| Diğer kombinasyon tedavileri | 6 | 12.2 |
| Toplam | 49 | 100 |

Li:Lityum, VPA:Valproik asit

Tablo 4: Metabolik sendrom tanısının yaygınlığının mevsimlere göre değişimi

| Mevsimler | Metabolik sendrom tanısı | n | % |
|-----------|--------------------------|----|------|
| Yaz | Var | 17 | 34.7 |
| | Yok | 32 | 65.3 |
| Sonbahar | Var | 17 | 34.7 |
| | Yok | 32 | 65.3 |
| Kış | Var | 21 | 42.9 |
| | Yok | 28 | 57.1 |
| İlkbahar | Var | 21 | 42.9 |
| | Yok | 28 | 57.1 |

Tablo 5: Metabolik sendrom ölçütlerinin yaygınlığının mevsimlere göre değişimi

| | Yaz (n) | Sonbahar (n) | Kış (n) | İlkbahar (n) | p |
|-------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------|
| Hiperlisemi | | | | | |
| Var | 5 | 8 | 9 | 3 | 0.08* |
| Yok | 44 | 41 | 40 | 46 | |
| HiperTG | | | | | |
| Var | 17 | 16 | 21 | 18 | 0.34* |
| Yok | 32 | 33 | 28 | 31 | |
| HipoHDL | | | | | |
| Var | 29 | 30 | 28 | 41 | <0.001* |
| Yok | 20 | 19 | 21 | 8 | |
| Hipertansiyon | | | | | |
| Var | 9 | 9 | 10 | 9 | 0.98* |
| Yok | 40 | 40 | 39 | 40 | |
| Bel çevresi (cm) [¶] | 90.83 (12.05) | 90.04 (11.80) | 91.76 (11.32) | 89.28 (12.10) | 0.96** |

*Cochran-Q testi, **Tek yönlü ANOVA, ¶Sonuçlar ortalama (standart sapma) şeklinde gösterilmiştir.

farklılık saptanmamıştır ($p = 0.297$) (Tablo 4). İlk vizitte MetS tanısı konan 17 hastanın 15'i diğer vizitlerde de bu tanıyı alırken, yaz-sonbahar aylarında MetS tanısı almayan 6 hasta kış-İlkbahar ayı vizitlerinde tanı ölçütlerini karşılamıştır. Metabolik sendrom ölçütlerinin mevsimlere göre yaygınlıklarının değişimi incelendiğinde; dört mevsim içinde ilkbaharda saptanan düşük HDL oranlarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır (Tablo 5). Farklılığı yaratan grup olan ilkbaharda düşük HDL görülme oranı sırasıyla yaz, sonbahara ve kışa göre daha yüksekti ($p < 0.001$, $p = 0.003$, $p = 0.001$). Diğer gruplar arasında farklılık yoktu.

TARTIŞMA

Psikiyatrik hastalığı olan bireylerde genel topluma göre daha sık rastlanan ve yol açtığı mortalite ve morbidite sebebi ile büyük ilgi çeken metabolik sendromun psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi son dönem araştırmalara da

yön vermektedir. Özellikle şizofreni ve İUB gibi ciddi psikiyatrik hastalığı olan kişilerde metabolik sendrom yaygınlığının genel topluma oranla yüksek olduğu bildirilmektedir (7-9,13)

İUB hastalarında metabolik sendrom yaygınlığı Ulusal Kolesterol Eğitimi Programının [National Cholesterol Education Program (NCEP)] değiştirilmiş Erişkin Tedavi Paneli III [Adult Treatment Panel (ATP)] ölçütleri kullanılarak %24.7 olarak bulunmuştur ve yaş, cinsiyet olarak eşleştirilmiş kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir ($OR=1.65$) (7). Bir başka çalışmada İUB'si olan hastalarda saptanan metabolik sendrom yaygınlığı ise ATP-III, değiştirilmiş ATP-III ve Uluslararası Diabet Federasyonu [International Diabetes Federation (IDF)] ölçütleri kullanıldığında sırası ile %16.7, %18.3 ve %30.0 olarak saptanmıştır (8). Brezilya'da yapılan bir başka çalışmada İUB'li hastalarda metabolik sendrom yaygınlığı değiştirilmiş ATP III ölçütleri kullanıldığında %38.3 olarak bulunmuştur (9). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise İUB'si olan hasta-

larda ATP III kriterleri kullanıldığında MetS sıklığı %32 (14) ve %36.7 olarak bulunmuştur (15). Bu değerler, ülkemizde genel toplumda metabolik sendrom sıklığının araştırıldığı geniş ölçekli (n=15468) çalışmada bulunan %17.9 oranına göre yüksektir (16).

Çalışmamız örneklemini oluşturan İUB hastalarında IDF kriterleri kullanılarak mevsimlere göre %34.7 ile %42.9 arasında değişen oranlarda metabolik sendrom tanısı konmuştur. Bu oranlar literatürle uyumlu şekilde metabolik sendrom tanısının, İUB'li hastalarda ülkemizdeki toplum verilerine göre (16) yüksek oranlarda izlendiği bilgisini desteklemektedir.

İUB ve metabolik sendrom birlikteliğini açıklayabilen etyolojik etmenler net olarak gösterilememiş olmasına karşın bu ilişkinin birden çok etmenle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. İUB hastalık dönemlerinde görülen belirtiler ve tedavide kullanılan mizaç dengeleyici ilaçlar ve antipsikotik ilaçlar metabolik sendrom gelişme riskini artırabilen etmenler olarak görülmektedir (17-19). Öte yandan, İUB ve metabolik sendromun ortaya çıkışında ortak etyolojik yolların olduğu da düşünülmektedir. Nitekim İUB, insulin direnci, abdominal obezite ve dislipidemi arasındaki ilişki kortizol düzenlenmesindeki anormalliklerle ilgili olup metabolik bozulmaya neden olabilir. Fizyolojik ya da fiziksel stres altında hipotalamo-pituito-adrenal aks (HPA) aktive olmakta, bu da kortizolün üretim ve salınımına yol açmaktadır. Düzelmede İUB hastalarında saptanan yükselmiş kortizol seviyeleri, İUB için karakteristik olabilecek HPA disfonksiyonunu destekler niteliktedir (20). Bu bilgiler ışığında her iki bozukluğun ortaya çıkışında HPA işlev bozukluğunun ortak etyolojik yol olduğu çıkarımı yapılabilir.

Araştırmamızın bir diğer bulgusu da metabolik sendrom yaygınlığının mevsimsel değişiminin gösterilmesidir. Nitekim genel toplumda yapılmış çalışmalarda, metabolik sendrom tanısının yaygınlığının mevsimsellik gösterdiğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (10,21-24). Çalışmamız örnekleminde metabolik sendrom tanısının sonbahar ve kış aylarında, ilkbahar ve yaz aylarına oranla anlamlı düzeyde olmamakla birlikte daha sık karşılandığı görülmüştür. Metabolik sendrom ölçütlerinden düşük-HDL ölçütünün yaygınlığının mevsimlere göre anlamlı değişiklik gösterdiği bulunmuştur. Özellikle ilkbahar aylarında düşük-HDL ölçütü yaygınlığındaki artış anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. İUB'nin izleminde, mevsim değişikliklerin; özellikle de bahar aylarının hastalık dönemle-

rinin ortaya çıkışında önemli olduğu gerçeği göz önünde bulundurulunca; metabolik sendromun ölçütlerinden biri olan HDL düşüklüğü olan hasta oranının bahar aylarında yüksek olması, her iki bozukluğun ortak etyolojik yollarını paylaşması açısından daha da önem kazanmaktadır. Çünkü, serum HDL düzeylerindeki düşüşün altında yatan mekanizmanın HPA işlev bozukluğuna bağlı hiperkortizolemi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bilindiği üzere, HPA işlev bozukluğu glukokortikoidlerin salınımını artırmakta ve dolayısıyla insülin direncini arttırmaktadır. Artan insülin direnci de, lipoprotein lipaz inhibisyonu aracılığıyla lipolizde artışa neden olmakta ve lipolizin artması da düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), toplam kolesterol ve TG düzeylerinde artışa, HDL düzeylerinde ise düşmeye neden olmaktadır (11). Ayrıca sağlıklı gönüllülerde düşük sirkadiyen kortizol değişkenliği de TG, LDL düzeylerinde yükselmeye ve HDL düzeylerinde düşmeye neden olmaktadır (11). Bu nedenle hastalık dönemlerinin ortaya çıkışında HDL düşüklüğü önemli olabilir (11). Ancak araştırmamıza dahil edilen hastaların kan örnekleri alındığı sırada ötimik olmaları ve İUB hastalarının mevsimsel gidişinin değerlendirilmemiş olması bu yorumu yapmayı güçleştiren kısıtlılıklar olarak göze çarpmaktadır.

Metabolik sendrom açısından bakıldığında ise, NCEP ve IDF tanı ölçütleri kullanılarak tanımlanan metabolik sendrom yaygınlığını kışın; yaz aylarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (25). Bu araştırmada MetS ölçütlerinden kan basıncı, açlık kan şekeri (25) ve bizim başka bir çalışmamızda (11) saptadığımız HDL kolesterol düşüklüğünün kış aylarında daha belirgin olduğu da bildirilmiştir (11). Yaz boyunca çevresel ısı ya da fiziksel aktivite artışı ya da olasılıkla iki etmenin birlikteliği ile hemodilüzyon meydana gelmekte ve kan lipid seviyelerinde bir düşüş ortaya çıkmaktadır. Bu olayda alta yatan mekanizma ısı ayarlamasının yapılabilmesi için interstisyel alandan damar içi kompartımana sıvı geçişi olabilir. Fiziksel aktivite sırasında görülen plazma hipervolemisinin; egzersiz sırasında görülen renin aktivitesi ve vazopressin seviyesi artışına bağlı olabileceği düşünülmektedir (26-28). HDL konsantrasyonlarının plazma volümü değişimlerinden etkilenmemesi, fiziksel aktivitede mevsimsel değişimlerle arasındaki karmaşık etkileşimlerle ilgili olabilir. Daha sıcak aylarda hipervoleminin bir sonucu olarak görülen HDL seviyelerindeki düşme, yaz mevsiminde artan fiziksel aktivite sonucu izlenen HDL

konsantrasyonu artışı ile dengelenebilir. Kış aylarında daha çok hasta hiperlipidemik olarak tanı almaktadır ki bu da kış aylarında daha fazla koroner ve kardiyak olaylar görülmesi ile ilişkilendirilmektedir (29).

Finlandiya’da yapılan geniş ölçekli bir çalışmada ise mizaç ve davranışlardaki mevsimsel değişim ile metabolik sendrom ilişkisi incelenmiştir (30). Bu çalışmanın sonuçlarına göre metabolik sendrom tanısının bulunması kış hüznü ya da mizaç ve davranışlarda daha ciddi mevsimsel değişimlerin oluşması riskini %56 oranında artırmaktadır. Araştırmacılar çalışmanın sonuçlarını sirkadian ritmin hücre içerisindeki metabolik siklusla birebir ilişkisi ile açıklayarak sirkadian ritimlerdeki bozulmanın metabolik bozukluklarla ilişkili olabileceği yargısına varmışlardır. Mevsimsel mizaç değişimlerinin metabolik parametrelere olumsuz etkilerinin yalnızca fiziksel egzersizlerle değil programlı ışık maruziyet tedavisi ile önlenebileceği de diğer varsayımlar içerisinde yer almaktadır.

Çalışmamız İUB gibi mevsimsel değişimler gösteren bir ruhsal hastalığı, metabolik parametreler ve metabolik sendrom tanısı ile mevsimsellik ilişkisi bağlamında inceleyen bildiğimiz ilk çalışma olmuştur. Ancak çalışmamızın sonuçlarının genellenebilirliğini engelleyen bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle örneklemimiz herhangi bir atak halinde olmayan, düzelme halinde İUB hastalarını

içermesine karşın sayı olarak yetersizdir. Ayrıca kontrol grubunun bulunmaması, hasta grubunu sağlıklılarla karşılaştırma olanağı vermemektedir. Metabolik sendrom ve bileşenlerinin yaygınlığının mevsimsel değişiminin anlaşılması açısından, takibin bir döngüden daha uzun yapılması daha değerli olabilir ancak çalışmamızda bir mevsimsel döngü boyunca metabolik sendrom ölçütlerinin ve tanısının takibi yapılmıştır. Bu konuda yapılacak geniş örneklemli, uzun izlem çalışmaları daha aydınlatıcı olabilir.

Çalışmamızın pratik anlamdaki en önemli sonucu, İUB’si olan hastalar gibi metabolik sendrom ve diğer bozukluklar için risk taşıyan bir grubun, metabolik izlemlerinin de döngüsellğe dayalı şekilde yapılması gerekliliğini ortaya koymuş olmasıdır. Buna göre İUB’si olan hastaların mizaç takipleri ile birlikte, mortalite ve morbiditeleri için kritik sonucu olabilen metabolik sendrom için de düzenli takip edilmeleri ve özellikle ilkbahar ve kış aylarında bu tanıyı daha sık karşılayabileceklerinin hatırlanması önerilmektedir.

Teşekkür

Dr. Sinan Gülöksüz, destekleri için Avrupa Topluluğu 7. Çerçeve Programına (Hibe anlaşma No. HEALTH-F2-2010-241909 (Project EU-GEI)) teşekkür etmektedir.

Kaynaklar:

- Meltzer HY, Davidson M, Glassman AH, Vieweg WV. Assessing cardiovascular risks versus clinical benefits of atypical antipsychotic drug treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 25-29.
- Gupta S, Steinmeyer C, Frank B, Madhusoodanan S, Lockwood K, Lentz B, Keller P. Hyperglycemia and hypertriglyceridemia in real world patients on antipsychotic therapy. *Am J Ther.* 2003; 10: 348-355.
- Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 290-296.
- McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH. Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 273-281.
- Enger C, Weatherby L, Reynolds RF, Glasser DB, Walker AM. Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 2004; 192: 19-27.
- Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotics drugs. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 575-583.
- Sicras A, Rejas J, Navarro R, Serrat J, Blanca M. Metabolic syndrome in bipolar disorder: a cross-sectional assessment of a Health Management Organization database. *Bipolar Disord.* 2008; 10: 607-616.
- van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008; 10: 342-348.
- Teixeira PJR, Rocha FL. The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007; 29: 330-336.
- Ockene IS, Chiriboga DE, Stanek 3rd EJ, Harmatz MG, Nicolosi R, Saperia G, Well AD, Freedson P, Merriam PA, Reed G, Ma Y, Matthews CE, Hebert JR. Seasonal variation in serum cholesterol levels: treatment implications and possible mechanisms. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 863-870.
- Altınbaş K, Özer A, Çakmak C, Kurt E, Oral ET. İki uçlu duygudurum bozukluğu ve lipid döngüsellığı ilişkisi. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2010; 23: 158-165.
- Alberti G. IDF consensus on the Metabolic Syndrome: Definition and Treatment, presented at 1st International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome, Berlin, 2005:1-7. available on-line: http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf.

13. Enez Darçın A, Dilbaz N, Yalçın Çavuş S, Doğan E. Metabolic Syndrome in drug naive/free schizophrenic patients and their first degree relatives. Poster in 10th World Biological Psychiatry Congress 2011, Prague.
14. Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savas E, Oral ET, Atagun I. Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. *J Affect Disord.* 2007; 98:247-252.
15. Yumru M, Savaş E, Gergerlioğlu HS, Başaral Kİ, Kalenderoğlu A, Savaş HA, Büyükbaş S. İkiüçlü Bozuklukta Metabolik Sendrom, Serum Leptin Düzeyleri ve Tedavi İlişkisi Klinik Psikofarmakoloji Bülteni – Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2008; 18: 79-83.
16. Sanisoğlu SY, Öktenli C, Hasimi A, Yokusoglu M, Ugurlu M. Prevalence of metabolic syndrome-related disorders in a large adult population in Turkey. *BMC Public Health* 2006; 6:92.
17. Cardenas J, Frye MA, Marusak SL, Levander EM, Chirichigno JW, Lewis S, Nakelsky S, Hwang S, Mintz J, Altshuler LL. Modal subcomponents of metabolic disorder in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2008; 106; 91-97.
18. Klipstein KG, Goldberg JF. Screening for bipolar disorder in women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *J Affect Disord.* 2006; 91: 205-209.
19. Rasgon N. The relationship between polycystic ovary syndrome and antiepileptic drugs: a review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24: 322-334.
20. Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier B, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2004; 184:496-502.
21. Yanovski JA, Yanovski SZ, Sovik KN, Nguyen TT, O'Neil PM, Sebring NG. A prospective study of holiday weight gain. *N Engl J Med.* 2000; 342: 861-867.
22. Alpe'rovitch A, Lacombe JM, Hanon O, Dartigues JF, Ritchie K, Ducimetie`re P, Tzourio C. Relationship between blood pressure and outdoor temperature in a large sample of elderly individuals: the Three-City study. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 75-80.
23. Hayashi T, Ohshige K, Sawai A, Yamasue K, Tochikubo O. Seasonal influence on blood pressure in elderly normotensive subjects. *Hypertens Res.* 2008; 31: 569-574.
24. Liang WW. Seasonal changes in preprandial glucose, A1C, and blood pressure in diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 2501-2502.
25. Kamezaki F, Sonoda S, Tomotsune Y, Yunaka H, Otsuji Y. Seasonal variation in metabolic syndrome prevalence. *Hypertension Research* 2010; 33: 568-572.
26. Convertino VA, Greenleaf JE, Bernauer EM. Role of thermal and exercise factors in the mechanism of hypervolemia. *J Appl Physiol.* 1980; 48: 657-664.
27. Convertino VA, Brock PJ, Keil LC, Bemauer EM, Greenleaf JE. Exercise training-induced hypervolemia: role of plasma albumin, renin, and vasopressin. *J Appl Physiol.* 1980; 48: 665-669.
28. Convertino VA. Fluid shifts and hydration state: effects of long-term exercise. *Can J Sport Sci.* 1987; 12: 136S-139S.
29. Enquesselassie F, Dobson A, Alexander H, Steele P. Seasons, temperature and coronary disease. *Int J Epidemiol.* 1993; 22: 632-636.
30. Rintamaki R, Grimaldi S, Englund A, Haukka J, Partonen T, Reunanen A, Aromaa A, Lonnqvist J. Seasonal Changes in Mood and Behavior Are Linked to Metabolic Syndrome. *PLoS ONE* 2008;3:1482.