



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Şizofreni tanılı hastalarda metabolik sendrom ve D vitamini düzeyleri ilişkisi

The relationship between metabolic syndrome and vitamin D levels in patients with schizophrenia

Mehmet Emin Demirkol¹, Lut Tamam¹, Soner Çakmak¹, Caner Yeşiloğlu¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıklar Anabilim Dalı, Adana

Cukurova Medical Journal 2019;44(3):1110-1117.

Abstract

Purpose: The aim of this study was to determine the relationship between vitamin D levels, Positive and Negative Syndrome Scale scores, the use of antipsychotics and sociodemographic data in metabolic syndrome in patients with schizophrenia.

Materials and Methods: A total of 119 patients with schizophrenia who were treated at inpatients clinics of Çukurova University Faculty of Medicine Department of Psychiatry were included in this retrospective study. Thirtyone of 119 patients with schizophrenia were diagnosed with metabolic syndrome. Sociodemographic data, duration of disorder, number of hospitalizations, Positive and Negative Syndrome Scale scores, vitamin D blood levels, HDL, triglyceride, glucose, HbA1c, arterial blood pressure, waist circumference, body mass index were measured.

Results: Of the patients included in the study, 63 were female and 56 were male. Vitamin D levels were lower in 63 patients. Significant differences were found in HDL, arterial blood pressure, fasting blood glucose, triglyceride, waist circumference, body mass index values among those with and without metabolic syndrome. These values are not included in the logistic regression analysis because they are metabolic syndrome diagnostic criteria for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. Simple linear regression and logistic regression analysis showed that the disease year and patient ages were significantly higher and vitamin D levels were significantly lower in the metabolic syndrome group.

Conclusion: It has been shown that vitamin D blood level should be taken into account in the factors that increase the risk of metabolic syndrome.

Keywords: Metabolic syndrome, vitamin D, psychotic disorder, antipsychotic drugs.

Öz

Amaç: Bu çalışmada şizofreni tanılı hastalarda D vitamini, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği skorları, antipsikotik kullanımı ve sosyodemografik verilerin metabolik sendrom ile ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif dosya tarama esasına bağlı bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı yataklı servisinde sağaltım görmüş 31'inde metabolik sendrom tanısı olan 119 şizofreni tanılı hasta dahil edilmiştir. Hastaların sosyodemografik verileri, hastalık yılı, yatış sayısı, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği skorları, vitamin D kan düzeyleri, HDL, trigliserit, glukoz, HbA1c, arteriyel kan basıncı değerleri, bel çevresi, vücut kitle indeksi ölçümleri incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 63'ü kadın, 56'sı erkektir. Hastaların 63'ünde vitamin D düzeyi düşüklüğü saptanmıştır. MS tanısı olanlar ve olmayanları arasında HDL, arteriyel kan basıncı, açlık kan glukozu, trigliserit, bel çevresi, vücut kitle indeksi değerlerinin analizinde anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu değerler National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III metabolik sendrom tanı kriterleri olduğu için lojistik regresyon analizine dahil edilmemiştir. Basit lineer regresyon ve lojistik regresyon analizi ile metabolik sendrom tanısı olan grupta olmayanlara göre hastalık yılı ve hasta yaşları anlamlı olarak yüksek, D vitamini düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmada metabolik sendrom riskini arttıran faktörlerden değiştirilebilir olan vitamin D kan düzeyine dikkat edilmesi gerektiği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Metabolik sendrom, D vitamini, psikotik bozukluk, antipsikotik ilaçlar.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mehmet Emin Demirkol, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıklar Anabilim Dalı, Adana, Turkey E-mail: emindemirkol@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 01.12.2018 Kabul tarihi/Accepted: 31.05.2019 Çevrimiçi yayın/Published online: 08.09.2019

GİRİŞ

Şizofreni ve şizofreni spektrum bozuklukları dünya nüfusunun %5'ini etkileyen pozitif ve negatif semptomlarla giden kronik bir hastalık grubudur. Psikotik bozuklukların patofizyolojisi, semptomotolojisi ve tedavisinde kullanılan antipsikotik (AP) ilaçların nörolojik, hematolojik, gastrointestinal, endokrinolojik sistemler üzerine istenmeyen etkileri mevcuttur. Prolaktin seviyesinde değişiklikler, glikoz tolerans testinde bozulma ve diabetes mellitus sık görülen yan etkilerindedir¹. Psikotik bozukluk spektrumundaki hastalarda kardiyolojik hastalıklar ve metabolik sendrom (MS) toplumdan daha yüksek prevalansa sahiptir. Bunun nedenleri arasında sedanter yaşam, uygun olmayan beslenme alışkanlıkları ve kullanılan AP ilaçlar gösterilmektedir². Şizofreni hastalarında MS sıklığı farklı tanı ölçütleri kullanılması ve çalışma desenlerinin farklı olması nedeni ile farklılık göstermekte olup dünya genelinde %5.6-63, ülkemizde %18.9-42.3 arasında saptanmıştır³.

Tablo 1. NCEP ATP III'e göre metabolik sendrom tanı kriterleri

Risk Faktörü	Kriter sınırı
Abdominal obezite	Erkek >102, Kadın>88
Trigliserit	≥150
HDL	Erkek<40, Kadın<50
Kan basıncı	Sistolik ≥130, Diastolik ≥85 (veya antihipertansif ilaç kullanımı)
Açlık kan glikozu	≥110 (Tip 2 Diabetes Mellitus)

MS ilk olarak 1920'de İsveçli bir tıp doktorunun yüksek kan basıncı, yüksek kan glukozu ve gut arasında ilişki olduğunu tanımlamasından köken alır. 1947 yılında MS ölçütlerinden visseral obezitenin kardiyovasküler risk ile en ilişkili bulgu olduğu saptanmıştır. Yeni gelişmelerle birlikte 1965 yılında hiperglisemi, hipertansiyon ve obezite olarak tanımlanmıştır. Reaven⁴ tarafından insülin direnci ile ilişkilendirilerek sendrom X olarak tanımlanmıştır. Günümüze kadar tanı ölçütlerinde bir takım değişiklikler yapılmıştır.

MS tanısı için kabul görmüş birden çok ölçüt olmakla birlikte günümüzde klinik olarak sıklıkla kullanılan National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) kriterleridir. Dikkate alınan ölçütler HDL düşüklüğü, trigliserit yüksekliği, bozulmuş glukoz toleransı, obezite ve

hipertansiyondur. MS tanısı için beş kriterden üçü gereklidir⁵. MS psikiyatrik hastalıklarda mortalite ile yakından ilişkili olan kardiyak hastalıklar açısından önemli bir risk faktörüdür⁶. Şizofreni hastalarında MS ve komponentlerinin neden olduğu kardiyak problemler ölüm nedenleri arasında üst sıralarda bulunmaktadır⁷.

Güneş ışığının etkisi ile 7-dehidrokolesterol deride kolekalsiferole dönüşür. Karaciğerde kolekalsiferolden 25-hidroksikolekalsiferol oluşur. Parathormon etkisi ile birlikte böbreklerde D vitamininin aktif hali olan 1-25-dihidroksikolekalsiferol sentezlenir⁸. D vitamininin organizmadaki başlıca etkileri hormon salınımının, bağışıklık sisteminin ve hücre çoğalması, farklılaşmasının düzenlenmesidir. Ayrıca glukoz metabolizmasında, insülin salınımında ve kemik metabolizmasında önemli rol oynar⁹.

Psikiyatrik hastalıklarla yakından ilişkili olan D vitamini nöronal diferansiyasyon için esansiyel olan nörotrofik faktörlerin salınmasını düzenler ve kalsiyum bağlayan proteinlerin sentezine etki ederek nöroprotektif etki gösterir¹⁰. Schneider ve ark.¹¹ şizofreni tanılı bireylerin D vitamini değerlerinin sağlıklı popülasyona göre düşük olduğunu saptamışlardır.

Yapılan çalışmalarda MS tanısı olan ve olmayan bireylerin D vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur¹². D vitamininin MS riskini arttırdığı farklı mekanizmalar üzerinden açıklanmıştır. MS tanı ölçütlerinden hipertansiyon hipotezine göre; plazma renin aktivitesi ile aktif D vitamini arasında negatif korelasyon vardır. D vitamini düşüklüğü renin düzeyini artırır bu durum hipertansiyona neden olur. Proinflamatuvar sitokinleri inhibe eden D vitamininin eksikliğinde dislipidemi ortaya çıkar¹³. D vitamini, hücre dışı kalsiyum konsantrasyonunun ve pankreas β hücrelerinden insülin salınımının düzenlenmesinde rol alır. Diğer yandan kas hücrelerinde ve yağ dokuda glukoz geçişini düzenlemektedir¹⁴. D vitamini metabolizmasında ortaya çıkan sorunlar bu mekanizmalar ile insülin direncine dolayısıyla glukoz disregülasyonuna yol açabilir. Bu durum şizofreni ve psikotik spektrum bozukluklarında MS ve D vitamininin ilişkisinin incelenmesi açısından merak uyandırmaktadır. Bu çalışmada şizofreni ve diğer psikotik bozukluk tanılı hastalarda MS komorbiditesinin D vitamini düzeyi düşüklüğü ile ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif dosya tarama esasına dayalı bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yataklı Servisinde 2015–2019 yılları arasında Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, DSM)-5'e göre şizofreni tanısıyla yatarak sağaltım gören, 18–65 yaş aralığında, okuma ve yazma bilen, başvuru sırasında az 1 yıldır tanı almış olan 145 hasta dosyası değerlendirilmiştir. Organik mental bozukluğu (geçirilmiş serebrovasküler olay) olan 2 hasta, mental retardasyon tanısı olan 5 hasta dosyası, dosya incelemesinde ölçekleri doldurulmamış 19 hasta dosyası değerlendirme dışı bırakılmıştır. Çalışmanın etik kurul onayı Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verilmiştir (05.04.2019 tarih ve 40 nolu karar).

Uygulama

ÇÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı servisinde yatarak sağaltım gören hastalara yatışın ilk günü boy, kilogram ölçümü yapılmakta, kg/m² formülüyle vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmakta ayrıca bel çevresi ölçülmektedir. Hastaların yattığı ilk gün sabah 06.30'da 12 saatlik açlık sonrasında kan trigliserid, LDL, HDL, glukoz, HbA1C düzeyleri enzimatik yöntemlerle ölçülmektedir. Trigliserid, LDL, HDL, glukoz mg/dl olarak ölçülmekte olup, HbA1C mmol/mol Hb ve % cinsinden ölçülmektedir. Çalışmada kullanılan arteriyel kan basıncı değerleri kan örneği alınmadan hemen önce ölçülmüş ve mm/hg cinsinden kaydedilmiştir.

Psikotik bozukluklar ile ilgili hastalık ve semptom şiddeti hasta dosyalarında kayıtlı olan Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ile, hastaların sosyodemografik bilgileri ise hasta dosyasında kayıtlı verilerin incelenmesiyle edinilmiştir.

D vitamini kan düzeyi

Diğer kan örnekleri ile birlikte hastaların servise yatışının ilk gününde 12 saatlik açlık sonrası antekubital venden alınmıştır. Kimyasal bir ışıltama yöntemi olan kemilüminesans yöntemi ile kanda D vitamini düzeyi high performance liquid chromatography (HPLC) Thermo cihazı ile ölçülmüştür. D vitamini laboratuvar referans kan düzeyleri Matyar ve arkadaşları¹⁵ çalışması esas alınarak kış ayları için alt sınır 10 ng/ml, yaz ayları için

alt sınır 20 ng/ml olarak kabul edilmiştir.

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Şizofreni ve diğer psikotik spektrum bozukluğu tanı hastalarda; pozitif ve negatif belirtiler, genel psikopatolojiyi değerlendirmek ve belirtilerin şiddetini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Görüşmeci tarafından doldurulur. Otuz maddeden oluşan ve yedi puanlı şiddet skalası olan bir ölçektir. Yüksek puanlar semptom şiddetinin arttığını göstermektedir¹⁶. Türkçe validasyon çalışmasında, iç tutarlılık analizinde Cronbach alfa değerleri genel psikopatoloji alt ölçeği için 0.71, pozitif belirtiler için 0.75, negatif belirtiler için 0.77 bulunmuştur¹⁷.

Antipsikotiklerin kilo alımı üzerine etkisini sınıflamak için Haddad ve arkadaşları'nın¹⁸ çalışması ve daha önceki metaanalizler esas alınmıştır. Bu verilere göre kullanıma başladıktan sonra 3-8 hafta içerisinde vücut ağırlığının %7'sinden fazla artış yapan antipsikotikler kilo alımında etkili, daha az artış yapanlar ve yapmayanlar ise kilo alımı üzerine etkisiz olarak gruplandırılmıştır. Bu sınıflama ile klozapin, olanzapin, risperidon, paliperidon, ketiapin kilo alımına etkili, haloperidol, aripiprazol ve ziprasidon ise kilo alımı üzerine etkisiz grupta sınıflandırılmıştır¹⁹⁻²⁰.

İstatistiksel analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenlerde dağılımına göre ortalama \pm standart sapma veya medyan-çeyreklikler arası genişlik olarak verilmiştir. Kategorik olan değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlenmiştir. Ana grupta katılımcılar MS tanısı olanlar ve olmayanlar olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Parametreler normal dağılım gösterdiğinde gruplar arası karşılaştırmada t test uygulanmıştır. Normallik dağılımına ise Shapiro Wilks test ile bakılmıştır. Dağılım normal değilse bağımlı değişkenler sıralı ve sürekli iken iki bağımsız grubun karşılaştırması Man Whitney U test ile yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde ki kare testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılığının incelenmesinde p=0.05 kritik değeri kullanılmıştır. İstatistik analizler için 25.0 Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) kullanıldı. Ek olarak anlamlılık düzeyi ve lojistik regresyon analizi sonuçları yaklaşık rölatif risk (odds ratio (OR)) ve %95 güven aralığı, Wald, beta değerlerine bağlı olarak sunuldu. Basit lineer regresyon analizinde MS tanısı olan ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık saptanan yaş, hastalık yılı ve

D vitamini kan düzeyi eksikliği bağımsız değişkenler olarak lojistik regresyon analizi ile incelendi. Lojistik regresyon analizine göre her üç bağımsız değişkendirdeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı $p < 0.05$ saptandı.

BULGULAR

Tablo 2'de çalışmaya dahil edilen şizofreni tanılı hastaların MS tanısı ile bazı sosyodemografik ve klinik verileri karşılaştırılmıştır. Buna göre şizofreni tanılı hastaların MS tanısı olup olmasına göre yaş, cinsiyet, eğitim yılı, medeni durum, yaşadıkları yer, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, meslek, özkiyim girişimi, sigara, alkol, madde kullanımı, yatış sayısı, elektrokonvulsif terapi (EKT) öyküsü durumlarına göre oran/ortanca/ortalamlar arasındaki

farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$). MS tanısı olup olmaması ile yaş ve hastalık yılı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$).

Tablo 3'te şizofreni tanılı hastaların MS tanısı olup olmasına göre D vitamini kan düzeyi, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) pozitif, PANSS negatif, PANSS, genel psikopatoloji ve PANSS toplam ölçek skorları karşılaştırılmıştır. Buna göre MS tanısı olan şizofreni tanılı hastaların vitamin D kan düzeylerinin anlamlı ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$). PANSS pozitif, negatif, genel psikopatoloji ve toplam değerleri karşılaştırıldığında MS olan olguların ölçek skorları sayısal olarak daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Tablo 2. Şizofreni hastalarında metabolik sendrom ile sosyodemografik ve klinik verilerin karşılaştırılması

	Metabolik Sendrom		p
	Yok (n=88 (%))	Var (n=31 (%))	
Cinsiyet			
Kadın / Erkek	36 (40.9) / 52 (59.1)	17 (54.8) / 14 (45.2)	0.210
Yaş (yıl \pm standart sapma)	32.0 \pm 12.8	40.1 \pm 12.2	0.003
Eğitim Yılı	10.5 \pm 4.2	9.8 \pm 4.4	0.420
Medeni Durum			
Bekâr / Evli	67 (76.1) / 21 (23.9)	19 (61.3) / 12 (38.7)	0.421
Meslek			
Çalışmıyor / Çalışıyor	71 (80.7) / 17 (19.3)	22 (71) / 9 (29)	0.313
Yaşadığı Yer			
İl Merkezi / İl Merkezinden Küçük	65 (73.9) / 23 (26.1)	24 (77.4) / 7 (22.6)	0.812
Ailede Psikiyatrik Hastalık yok / var	53 (60.2) / 35 (39.8)	18 (58.1) / 13 (41.9)	0.835
Özkiyim Girişimi yok / var	76 (86.4) / 12 (13.6)	29 (93.5) / 2 (6.5)	0.352
Sigara (Var)	29 (33)	12 (38.7)	0.661
Alkol (Var)	5 (5.7)	0 (0)	0.325
Madde (Var)	7 (7)	1 (3.2)	0.679
Hastalık Yılı (Var)	5.9 \pm 5.2	10.6 \pm 7.9	0.004
Yatış Sayısı (Var)	2.5 \pm 2.8	1.8 \pm 1	0.073
EKT Öyküsü (Var)	14 (15.9)	5 (16.1)	0.589

EKT: Elektrokonvulsif tedavi

Tablo 4'te MS tanısı olan hastalarda NCEP ATP III tanı kriterleri ve D vitamini kan düzeyinin ilişkisi karşılaştırılmıştır. Şizofreni tanısı olan hastalarda MS tanısı varlığı, açlık kan glikozu, HDL, trigliserit, bel çevresi, vücut kitle indeksi (VKİ), arteriyel kan basıncı ve kan D vitamini düzeyleri karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$).

Tablo 5'te şizofreni tanılı hastalarda MS üzerine anlamlı belirleyiciler lojistik regresyon analizi

yardımıyla saptanmıştır. Lojistik regresyon analizine MS tanısı üzerine basit lineer regresyon analizi sonucu anlamlı ($p < 0,05$) etki eden D vitamini düzeyi, yaş ve hastalık yılı bağımsız değişkenleri dahil edilmiştir. MS tanı kriterleri olan değişkenler analize dahil edilmemiştir. Tablo 6'da NCEP ATP III tanı kriterlerinin her birinin sıklığı gösterilmiştir. %58.8 oran ile HDL düşüklüğü en sık karşılanan kriter olarak saptanmıştır.

Ek olarak hastaların 64'ünün çoklu antipsikotik ilaç

ile 39'unun monoterapi ile sağaltım gördüğü saptanmıştır. 16'sının yatarak sağaltım görmeden önce önerilen antipsikotik tedaviye uyumsuzluk

gösterdiği saptanmıştır. Hastaların 100'ü kilo aldırın gruptan en az bir AP kullanmakta olup 3'ü kilo aldırınmayan gruptan bir AP ile tedavi edilmiştir.

Tablo 3. Şizofreni hastalarında metabolik sendrom, vitamin D ve PANSS skorları karşılaştırılması

	Metabolik Sendrom		p
	Yok (n=88)	Var (n=31)	
Vitamin D (düşük / normal)	38 (%43.2) / 50 (%56.8)	25 (%80.6) / 6 (%19.4)	<0.001
PANSS negatif	25.1 ± 11	24.5 ± 10.3	0.805
PANSS pozitif	20.2 ± 10.1	18.6 ± 9.9	0.459
PANSS genel	51.6 ± 21.2	46.7 ± 23.5	0.295
PANSS toplam	97 ± 35.9	90 ± 37.4	0.584

PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

Tablo 4. Metabolik sendromlu şizofreni hastalarında NCEP ATP III tanı kriterleri ve D vitamini ilişkisinin karşılaştırılması

	Metabolik Sendrom		
	Yok (n)	Var (n)	p
Glukoz ≥110	14	17 (%54.8)	<0.001
Arteriyel Kan Basıncı >130/85	23	8 (%25.8)	0.009
Trigliserit ≥150	2	29 (%93.5)	<0.001
HDL<40(E) /50(K)	3	28 (90.3)	<0.001
Bel çevresi /VKİ	7	24 (%77.4)	<0.001
D vitamini eksikliği	6	25 (%80.6)	<0.001

E:Erkek, K:Kadın; VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 5. Metabolik sendrom tanısını yordayan faktörlere yönelik lojistik regresyon analizi

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Yaş	.044	.019	5.006	1	.025	1.045
Hastalık Yılı	.078	.037	4.358	1	.037	1.081
D vitamini eksikliği	1.716	.543	9.987	1	.002	5.561
Sabit	-4.322	.910	22.559	1	<.001	.013

B: Beta; SE: standard error; sig: significance; Exp(B): Exponential Beta

Tablo 6. Şizofreni bozukluk tanı hastalarda metabolik sendrom tanı kriterleri görülme sıklığı

Şizofreni (n=119)		
Metabolik sendrom kriterleri	Yok (n)	Var (n (%))
Glukoz ≥110	98	21 (%17.6)
Arteriyel Kan Basıncı >130/85	105	14 (%11.8)
Trigliserit ≥150	75	44 (%37)
HDL<40(E) /50(K)	49	70 (%58.8)
Bel çevresi /VKİ	75	44 (%37)

VKİ: Vücut kitle indeksi

TARTIŞMA

Çalışmamızda şizofreni tanısı olan hastalarda düşük D vitamini düzeylerinin MS sıklığı ile ilişkili

olabileceği gösterilmiştir. Şizofreni gelişen tedavilere rağmen hastanın işlevselliğini belirgin düzeyde etkileyen, yaşam süresini kısaltan kronik hastalıklardan biridir²¹. Şizofreni tanılı hastalarda yaşam beklentisi toplumdan yaklaşık 10-25 yıl daha kısadır. İntihar sıklığı genel popülasyona göre yüksek

olmakla birlikte ölümlerin büyük bir çoğunluğu doğal ölüm nedenleri ile olmaktadır. Doğal ölüm nedenleri arasında en yüksek sıklık MS ile doğrudan ilişkili olan kardiyovasküler sistem hastalıklarından kaynaklanmaktadır²². Şizofreni hastalarında MS sıklığının arttığı ve MS bileşenlerinin yaşam ömrünü kısalttığı geçmiş çalışmalarda gösterilmiştir. Bu duruma kişinin öz bakımının azalması, sedanter yaşam şekli ve kötü beslenme alışkanlıklarının yanı sıra hastalığa eşlik eden kardiyovasküler, endokrinolojik sistem bulgularının neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tedavide kullanılan antipsikotiklerin neden olabileceği kilo alımı, MS, dislipidemi, kalp ritim bozuklukları da mortalitenin artmasına neden olmaktadır²³.

Şizofreni hastalarında MS başlangıç yaşının genel popülasyona göre yaklaşık 15 yıl erken olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Diyet alışkanlıkları, sedanter yaşam, sigara kullanımı ve kullanılan antipsikotik ilaçların yan etkileri MS gelişimine neden olan etkenlerdir²⁴.

Antipsikotik ilaçların açlık kan glukozunu yükselttiği, lipid profilinde bozulmaya yol açtığı, kilo alımına neden olabildiği bilinmektedir. İlaçların açlık kan glukozu ve lipid profiline olan etkilerinin; kilo aldırıcı etkisinden bağımsız olarak da etkilediği gösterilmiştir²⁵. Çalışmamızda MS kriterlerinden açlık kan glikozu, HDL, TG kriterlerinin var olması açısından kilo aldırıcı ve aldırılmayan AP ilaç kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Antipsikotiklerin MS ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada birinci ve ikinci kuşak antipsikotik kullanımı ve MS gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır²⁶. 2013 yılında yapılan bir çalışmada tam ters sonuçlar elde etmiştir²⁷. Başka bir çalışmada çoklu antipsikotik kullanımının MS sıklığında artışa neden olduğu gösterilmiştir²⁸. Şizofreni hastalarının AP ilaçlara uyumsuzluk oranı %11-80 arasında değişmektedir. Tedaviye uyumsuzluk ilaç etkinliğini azaltmakta, morbidite, mortalite riskini arttırmaktadır²⁹. Çalışmamızda geçmiş çalışmalara benzer şekilde hastaların %13,4'ü tedaviye uyumsuzluk göstererek yatış öncesi AP ilaç kullanmamıştır. Çalışmamıza dahil edilen dosyalar incelendiğinde hastaların % 53,7'si çoklu AP ilaçla, %32,7'si tek AP ilaçla tedavi almıştır. Hastaların %84'ü en az bir tane kilo aldırıcı antipsikotik ilaç ile tedavi görmekte iken %1,6'sı kilo aldırılmayan bir antipsikotik ilaç ile tedavi görmüştür. Çalışmamızda

literatürden farklı olarak elde edilen bu sonuçlar örneklem grubumuzun nispeten küçüklüğü ve sadece birinci kuşak antipsikotik kullanan hasta sayısının az olması ile açıklanabilir.

Şizofreni hastalarının kardiyovasküler sistem hastalıklarından korunabilmesi için MS'nin tanınması ve değiştirilebilir nedenlerin tedavisine önem verilmesi gerektiği çalışmalarda belirtilmiştir. Hastalık kronikleştikçe MS sıklığının arttığı gösterilmiştir³⁰. Çalışmamızda geçmiş çalışmalara uyumlu olacak şekilde MS tanısı olan bireylerin yaş ortalaması ve hastalık yılının daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Literatürde abdominal obezite ve hipertansiyon, MS kriterleri arasında kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye en yüksek etkiye sahip olan kriterlerdir²². Yapılan bir metaanalizde³⁰ şizofreni hastalarının %33'ünde MS kriterlerinin karşılandığı, %50'sinde aşırı kiloluluk olduğu, %20'sinde hiperglisemi olduğu, %40'ında lipid bozuklukları olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %26'sında MS kriterlerinin karşılandığı, %37'sinde aşırı kiloluluk olduğu, %18'inde hiperglisemi olduğu, %59'unda HDL düşüklüğü, %37'sinde trigliserit yüksekliği, %12'sinde arteriyel kan basıncı yüksekliği olduğu saptanmıştır.

Klinik antipsikotik müdahale etkililik çalışmalarında (CATIE) tüm ırk ve etnik gruplarda MS gelişme riskinin beyaz kadınlarda en yüksek olduğu, şizofreni hastalığının MS gelişmesi riskine katkısının yüksek olduğu saptanmıştır. Bu risk artışı erkekler için %85, kadınlar için %140 olarak saptanmıştır. Şizofreni tanılı hastalarda MS sıklığının her yaş grubunda özellikle kadınlarda normal popülasyondan yüksek olduğu CATIE'de saptanmıştır³¹. Sadece Türk popülasyonda yapılan çalışmamızda da literatüre uygun şekilde kadınlarda MS sıklığı %32, erkeklerde %21 olarak saptanmıştır.

Literatürde kadınlarda bel çevresi ve HDL kriteri sıklıkla karşılanırken, kan basıncı kriteri erkeklerden daha az sıklıkla karşılanmıştır. VKİ için cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Tüm hastalar incelendiğinde kadınların bel çevresi erkeklerden düşük saptanmış olup anlamlı fark saptanmamıştır. VKİ kadınlarda erkeklerden çok daha yüksek olarak saptanmıştır²⁹. Çalışmamızda HDL düşüklüğü kriteri kadınların %45'inde, erkeklerin %69,6'sında karşılanmıştır. VKİ yüksekliği şizofreni tanılı kadınların %49'unda, erkeklerin %27'sinde

saptanmıştır.

D vitamini reseptörleri vücutta yaygın olarak pankreas, adipoz doku ve iskelet kası hücrelerinde nükleer reseptör olarak bulunmaktadır. D vitamini adipojenik transkripsiyon faktörlerini ve yağ depolanması için gerekli diferansiyasyon evresini inhibe etmektedir. İnsülin salınımı üzerine etkileri pankreas beta hücrelerinde nükleer D vitamini reseptörleri üzerinden olup, membran üzerindeki D vitamini reseptörleri üzerinden pankreas hücrelerindeki apoptozu azaltmaktadır. Vitamin D iskelet kası hücrelerine etki ederek glikoz alımını arttırmakta ve insülin direncini azaltmaktadır. D vitamini düşüklüğünün MS kriterlerinden olan obezitenin sıklaşmasında rol oynadığı gösterilmiştir³². Yine başka bir çalışmada D vitamini kan düzeyinin diyabet, glukoz seviyesi ile ilişkili olduğunu doğrulanmış ve MS ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır³³.

Amerika popülasyonunda Ford ve arkadaşları¹² tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmada 8421 hasta değerlendirilmiş olup MS tanısı olanların olmayanlara göre düşük seviyede vitamin D düzeyleri olduğu gösterilmiştir. Bu durumun nedenleri arasında D vitamininin kan glukoz seviyesi, kilo alımı ve insülin direnci ile ilişkili olması önemli nedenler olarak gösterilmektedir. Çalışmamızda şizofreni hastalarının %26'sında MS saptanmıştır. MS tanılı hastaların %80,6'sında vitamin D düzeyleri düşük olarak saptanmıştır. MS sıklığı açısından Vitamin D düzeyi düşük olan ve olmayan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Çalışmamızda cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi, meslek sahibi olma, yaşanılan yer gibi sosyodemografik verilerin ve hastaneye yatış sayısının MS ve D vitamini düzeyleri üzerine anlamlı etkisi bulunmamıştır. Bu sonuçlar şizofrenide MS araştırılırken hastalığın psikopatolojik özellikleri, tedavide kullanılan ilaçların ve vitamin D gibi hormonal faktörlerin daha önemli olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Retrospektif desenli bir çalışma olması, katılımcıların tek bir popülasyona ait olması ve hastaların tümünün üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda yatarak tedavi gören hastalardan seçilmesi elde ettiğimiz sonuçların genellenmesini kısıtlayan faktörler arasında sayılabilir.

Şizofreni hastalarında tedavi altında ve tedavisiz olgularda beklenen yaşam ömrü genel popülasyondan kısa olup; MS sıklığı toplumdan yüksektir. D vitamini düşüklüğü ile MS sıklığının ilişkisi çalışmamızda

gösterilmiştir. D vitamini düşük olan olgularda replasman tedavi uygulanması MS ortaya çıkma sıklığını azaltmaya yardımcı olabilir.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: MED, LT; Veri toplama: MED, CY; Veri analizi ve yorumlama: MED, LT, CY; Yazı taslağı: MED, LT, SÇ, CY; İçeriğin eleştirel incelenmesi: MED, LT, SÇ, CY; Son onay ve sorumluluk: MED, LT, SÇ, CY; Teknik ve malzeme desteği: MED, LT, CY; Süpervizyon: LT; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : MED, LT, ; Data acquisition: MED, CY; Data analysis and interpretation: MED, LT, CY; Drafting manuscript: MED, LT, SÇ, CY; Critical revision of manuscript: MED, LT, SÇ, CY; Final approval and accountability: MED, LT, SÇ, CY; Technical or material support: MED, LT, CY; Supervision: LT; Securing funding (if available): n/a.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. Karakuş G, Tamam L, Zengin M. Şizofreni hastalarında antipsikotik kullanımına bağlı hiperprolaktinemi ve kemik metabolizma bozuklukları. *Anadolu Psikiyatri Derg.* 2009;10:336-42.
2. Hert, MD, Schreurs V, Vancampfort D, Winkel RV. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry.* 2009;8:15-22.
3. Songur E, Karşoğlu EH, Soygür H, Kaymak SU, Özalp E. Şizofreni ve şizoafektif bozuklukta metabolik sendrom. *Klinik Psikiyatri Dergisi.* 2012;15:80-91.
4. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-607.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
6. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somervs VK et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:403-14.
7. Ito MK. The metabolic syndrome: pathophysiology, clinical relevance, and use of niacin. *Ann Pharmacother.* 2004;38:277-85.
8. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-effects on skeletal and extraskelletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013;5:111-48.
9. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı Hast Dergisi.* 2011;54:99-119.
10. Wrzosek M, Łukaszkiwicz J, Wrzosek M, Jacubczyk A, Matsumoto H, Piatkiewicz P et al. Vitamin D and

- the central nervous system. *Pharmacol Rep.* 2013;65(2):271-8.
11. Schneider B, Weber B, Frensch A, Stein J, Fritz J. Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism. *J Neural Transm.* 2000;107:839-42.
 12. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care.* 2005;28:1228-30.
 13. Martini LA, Wood RJ. Vitamin D status and the metabolic syndrome. *Nutr Rev.* 2006;64:479-86.
 14. Wright ORL, Hickman IJ, Petchey WG, Sullivan CM, Ong C, Rose FJ et al. The effect of 25-hydroxyvitamin D on insulin sensitivity in obesity: is it mediated via adiponectin? *Can J Physiol Pharmacol.* 2013;91:496-501.
 15. Matyar S, Dişel NR, Açıkalın A, Kutnu M, İnal T. Çukurova bölgesinde D vitamini düzeyleri. *Cukurova Medical Journal.* 2017;42:320-8.
 16. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13:261-76.
 17. Kostakoğlu E, Batur S, Tiryaki A, Göğüs A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi.* 1999;14:23-32.
 18. Haddad P. Weight change with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2005;19:16-27.
 19. Perez-Iglesias R, Crespo-Facorro B, Martinez-Garcia O, Ramirez-Bonilla ML, Alvarez-Jimenez M, Pelayo-Teran JM et al. Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year: findings of a randomized clinical trial in a drug-naive population. *Schizophr Res.* 2008;99:13-22.
 20. Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician.* 2010;81:617-22.
 21. Harvey PD, Strassing M. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status. *World Psychiatry.* 2012;11:73-9.
 22. Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2012;25:83-8.
 23. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:575-9.
 24. Abou Kassm S, Hoertel N, Naja W, McMahon K, Barriere S, Blumenstock Y et al. Metabolic syndrome among older adults with schizophrenia spectrum disorder: Prevalence and associated factors in a multicenter study. *Psychiatry Res.* 2019;275:238-46.
 25. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry.* 2015;14:119-36.
 26. De Hert M, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, Sinko S et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: A retrospective chart review. *Schizophr Res.* 2008;101:295-303.
 27. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, De Hert M. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull.* 2013;39:295-305.
 28. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res.* 2007;89:91-100.
 29. Çobanoğlu ZSÜ, Aker T, Çobanoğlu N. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluğu olan hastalarda tedaviye uyum sorunları. *Dusunen Adam.* 2003;16:211-8.
 30. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders-a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2013;39:306-18.
 31. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res.* 2005;80:19-32.
 32. Cândido F, Bressan J. Vitamin D: Link between osteoporosis, obesity, and diabetes? *Int J Mol Sci.* 2014;15:6569-91.
 33. Boucher BJ. Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome "X"? *Br J Nutr.* 1998;79:315-27.