

İlk Manik Dönemde Diyabet

Ali Görkem Gençer¹, Sermin Kesebir¹, Enver Demirel Yılmaz²

ÖZET:

İlk manik dönemde diyabet

Amaç: Bu çalışmanın amacı ilk manik dönem olgularında diyabet sıklığını araştırmak, diyabet ile maninin klinik özellikleri arasında bir ilişki olup olmadığını incelemektir.

Yöntem: Bu çalışmaya DSM-IV tanı ölçütlerine göre mani ölçütlerini karşılayan ve bilgilendirilmiş onamları alınmış, ilk manik dönem tanısı alan 50 olgu ardışık olarak dahil edilmiştir. Tanı görüşmeleri SCID-I ile yapılmış, hasta bilgileri SKIP-TURK ile kaydedilmiş, mani şiddeti YMDÖ (Young Mani Depresyon Ölçeği) ile ölçülmüştür. Tüm hastalar açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1c ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: İlk manik dönem tanılı olgular arasında diyabet %18 oranında saptanmıştır. Psikotik bulgu diyabet tanılı olgular arasında daha siktir ($p=0.022$). Bu olgularda YMDÖ puanları ile OGTT1 ($r=0.78$), OGTT2 ($r=0.57$) ve HbA1c ($r=0.51$) arasında güçlü ve AKŞ ($r=0.039$) ile zayıf bir bağıntı saptanmıştır. Aile öyküsünün olmaması ve geç başlangıç yaşı diyabetin öngörücüleri olarak saptanmıştır (OR= 11, CI %95 2.3-10; OR= 6.8, CI %95 1.3-4.8).

Sonuç: Görece geç başlangıçlı ve aile öyküsü olmayan manik hastalarda diyabet tanısı hatırlanmalı ve araştırılmalıdır.

Anahtar sözcükler: ilk dönem, mani, diyabet, iki uçlu

Journal of Mood Disorders 2013;3(1):17-22

ABSTRACT:

Diabetes in first manic episode

Objective: The aim of this study was to investigate the frequency of diabetes during the first manic episode and explore, whether a relationship between diabetes and clinical features of mania exists or not.

Method: Fifty consecutive patients, who were diagnosed with bipolar disorder first manic episode according to DSM-IV diagnostic criteria and gave written informed consent were included in this study. The interview to confirm diagnosis was carried out by using the related module of The Structured Clinical Interview for DSM-IV, the patient information was recorded on SKIP-TURK forms, and the severity of mania was determined by using Young Mania Rating Scale. Fasting blood glucose and HbA1c levels of all patients were measured and their oral glucose tolerance tests were performed.

Results: The frequency of diabetes in bipolar first manic episode patients was determined as 18%. Psychotic symptoms were more frequent among the diabetic patients ($p=0.022$). In these patients, strong correlations between YMRS scores and OGTT1 ($r=0.78$), OGTT2 ($r=0.57$) and HbA1c ($r=0.51$) were observed, whereas, a weak correlation was present between bipolar first manic episode patients and FBG ($r=0.039$). Negative family history and later age of onset of illness were determined as the predictors of diabetes (OR= 11, 2.3-10, $p<0.001$; OR= 6.8, 1.3-4.8, $p=0.009$).

Conclusion: Diabetes is a diagnosis that should be kept in mind and investigated in the manic patients with relatively late age of onset and negative family history.

Key words: first episode, mania, diabetes, bipolar

Journal of Mood Disorders 2013;3(1):17-22

¹MD, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye
²MD, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Sermin Kesebir, Erenköy Polikliniği, Erenköy Mah. Sinan Ercan Cad. No:29, 34736 Kadıköy, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-216-302-5959

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

Kabul tarihi / Date of acceptance: 3 Ekim 2012 / October 3, 2012

Bağıntı beyanı:

A.G.G., S.K., E.D.Y.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Declaration of interest:

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

GİRİŞ

Diyabet ekhastalığı, iki uçlu bozukluğu (İUB) ve de özellikle akut manik dönemleri yaşam boyu etkileyen önemli bir durumdur (1). İUB'de diyabet yaygınlığı genel toplumda olduğundan 3 kat fazladır (2). İUB tanılı olguların bir alt grubu diyabet geliştirmek yönünden risk altındadır (3). Alışkanlıkları ve yaşam tarzları, genetik yatkın-

lıkları ve sağaltım seçimleri bu alt grubu belirleyen değişkenlerdir (4). Diğer taraftan ilaçsız iki uçlu olgularda da HbA1c düzeyleri sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulunmuştur (5). Başka bir çalışmada akut dönem tedavisinin başlangıcında değerlendirilen iki uçlu olgularda hiperglisemi %43.5 oranında saptanmıştır (6). Aynı çalışmada olguların %4.3'ü antidiyabetik tedavi altındadır.

İUB ve diabetes mellitus (DM), süregelen doğadaki iki has-

talık da, birine adını verdiği üzere iki uçlu başka bir deyişle iki fazlıdır. Kan şekerinin yüksekliği iritabilite ve hostiliteden, psikomotor ajitasyon ve paranoid sanırlara varan bir klinik yelpaze oluşturmaktadır (1). Hipoglisemi kliniğinin önde gelen belirtisi ise psikomotor retardasyondur.

Giderek artan sayıda kanıt göstermektedir ki duygudurum bozuklukları ile bazı bedensel hastalıklar arasında çift yönlü bir bağlantı mevcuttur (7,8,9). Moleküler genetik çalışmaların İUB ile ilişkilendirdiği bedensel hastalıklardan biri diyabettir (10,11,12). Her iki hastalıkta hipokampal volüm ve BDNF düzeyleri azalmakta, dentat girusta nörogenез baskılanmaktadır (13,14,15). Gukokortikoid/insülin sinyal mekanizmaları ve immünoinflamatuvar efektör İUB ile stres duyarlı genel tıbbi durumlar arasındaki patofizyolojiye işaret eden kesişim noktalarıdır (16). İUB'de değişen beyin enerji metabolizması ve beyin glukoz metabolizmasındaki değişiklikler her iki hastalığın patofizyolojisinde önemli olabilir (17,18).

Glikojen sentetaz kinaz (GSK3) bir serin/treonin kinaz olup hücrenin döngüsel mekanizmalarından sorumlu bir enzimdir (19). Bu enzim insülinin uyardığı glukoz taşınımını baskılamakta, aralarında diyabet ve İUB'nin de bulunduğu pek çok hastalıkta ekspresyonu ve aktivitesi etkilenmektedir (20). Bu enzimin baskılayıcılarının anti-diyabetik olduğu hayvan modellerinde gösterilmiştir. GSK3'ü baskılayan ilaçlardan biri lityumdur (21). Bilindiği üzere lityumun antimanik etki düzeneklerinden biri GSK3 beta baskılaması yoluyla. İnsülinle uyarılan hipoglisemik şoka bağlı nöbetler, manik hastaların tedavisinde tarihsel süreçte kullanılmış yöntemlerden biridir (21). Yakın tarihli bir çalışmada ise intranasal insülin tek uçlu ve iki uçlu ötimik olgularda, bilişsel bozulma üzerine plasebodan daha etkili bulunmuştur (22).

Bu çalışmanın amacı ilk manik dönem olgularında diyabet sıklığını araştırmak, diyabet ile maninin klinik özellikleri arasında bir ilişki olup olmadığını incelemektir. Varsayımımız İUB ile diyabet arasında psikotrop kullanımının yol açığının ötesinde bir birliktelik olduğudur.

YÖNTEM

Örneklem

Bu çalışmada, Nisan 2010-Şubat 2011 tarihleri arasında Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ayaktan Tedavi Merkezi ve Acil Servisi'ne baş-

vuran ve DSM-IV'e göre ilk manik dönem tanısı alan ve herhangi bir tedavi başlanmamış 50 olgu ardışık olarak değerlendirilmiştir. Başvuru anında tanısı konulmuş herhangi bir fiziksel hastalık nedeniyle tıbbi tedavi almakta olan hastalar ve alkol ve madde kullanım bozukluğu olan hastalar çalışmanın dışında bırakılmıştır. Dolayısıyla, öyküde mevcut ve tedavi verilmiş diyabet tanısı da çalışmamızın dışlama ölçütleri arasındadır, ancak hasta alımı sürecinde, ilk manik dönem olgular arasında böyle bir olgu ile karşılaşılmamıştır.

Araçlar

DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (SCID-I): Olgularda birinci eksen psikiyatrik bozuklukları DSM-IV'e göre araştırmak üzere First ve arkadaşları (23) tarafından hazırlanan formun, dilimizdeki geçerlik ve güvenilirlik çalışması Özkürkçügil ve arkadaşları (24) tarafından yapılmıştır.

Duygudurum Bozuklukları Tanı Ve İzlem Formu (SKIP-TURK): Olgularda sosyodemografik, öyküsel ve klinik özelliklerinin araştırılması için kullanılmıştır (25).

Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ): Olgularda tedavi öncesi manik belirtilerin şiddetinin ve iyilik döneminde iyilik halinin onaylanması için kullanılmıştır. Görüşmeci tarafından doldurulan bu ölçek Young ve arkadaşları (26) tarafından geliştirilmiş, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşları (27) tarafından yapılmıştır.

Uygulama

Bu çalışmanın yapılabilmesi için gerekli izin Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu'ndan alınmıştır. Olgular çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra, bilgilendirilmiş onam formunu onaylamaları istenmiş, yargılaması ve gerçeği değerlendirmesi bozuk olan olgularla ilgili olarak bilgilendirilmiş onam formu, birinci derece yakınları tarafından onaylanmıştır.

Kan örneklerinin alınması hasta, ayaktan tedavi merkezi ya da acil servisimize başvurduğu sırada tamamlanmış, OGTT bu başvuruyu izleyen ilk 24 saat içerisinde yapılmıştır. Bu testler ile açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1c,

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sonrası 1. ve 2. saat kan şekeri düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu süre içerisinde uygulanan ilaçlar bu çalışmanın bir kısıtlılığı olarak değerlendirilebilmekle birlikte literatürde kan şekerini “akut olarak” yükseltici etkileri benzodiazepinler, lityum, antikonvulzanlar ve haloperidol için belirtilmemektedir. Bu yönde bir etki bir hayvan çalışmasında klozapin ve ketiapin için bildirilmiştir (28).

Diyabet tanısı Amerikan Diyabet Birliği (29) ölçütlerine göre konmuştur. Aşağıda belirtilen ölçütlerden birinin karşılanması diyabet tanısı konması için yeterlidir:

1. Diyabete özgü belirtilere ek olarak günün herhangi bir saatinde ölçülen plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl olması
2. En az 8 saatlik tam açlık sonrası açlık plazma glukoz değerinin ≥ 126 mg/dl olması
3. Oral glukoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glikoz düzeyinin ≥ 200 mg/dl olması.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 16.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenler T test ile, kategorik değişkenler ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Anlamlı bulunan değişkenlere ($p < 0.05$) regresyon analizi (forward) uygulanmıştır. Bağını çözümlemesi için pearson korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olup tüm testler iki uçludur.

BULGULAR

Örneklemin Tanıtımı

28 erkek ve 22 kadın iki uçlu olgunun yaş ortalaması 37.2 ± 12.3 olarak hesaplanmıştır. İlk kez manik dönem

nedeniyle başvuran ve İUB tanısı alan 50 olgunun 19'unda (%38) geçmişte tanı konmamış ve tedavi edilmemiş bir depresif dönem bulunduğu saptanmıştır. Bu 19 olgu içerisinde 2 kişi diyabet tanısı almıştır.

İlk manik dönem olguları arasında diyabet %18 ($n=9$) oranında saptanmıştır. Diyabetik iki uçlu olgular arasında iki kişide geçmişte tanı konmamış ve tedavi edilmemiş bir depresif dönem bulunmaktadır.

Diyabet tanısı alan ve almayan hastaların karşılaştırılması

Diyabet tanısı alan ve almayan olgular arasında cinsiyet farkı (kadın/erkek) gözlenmezken (5/4-23/18), diyabet tanısı alan olguların daha yaşlı ($37.8 \pm 12.5/29.2 \pm 9.8$), ($p = 0.028$, $t = 2.3$) olduğu, bu olgular arasında evli (6/9-23/41), ($p = 0.014$, $\chi^2 = 10.544$), düşük eğitilmiş ($8 \pm 4.3/10.7 \pm 3.5$), ($p = 0.051$, $t = -2$) ve düşük gelirli (7/9-28/41), ($p = 0.05$, $\chi^2 = 5.158$) olmanın daha sık bulunduğu gözlenmiştir. Çalışıyor olmak, yaşanılan yer, sosyal güvence ve sosyal destek yönünden iki grup arasında fark bulunmamıştır.

Aile öyküsünde duygudurum bozukluğu diyabet tanısı almayan olgular arasında, diyabetik olgularda olduğundan daha sık bulunmuştur (2/9-33/41), ($p < 0.001$, $\chi^2 = 12.129$), (Tablo 1). Aile öyküsünde fiziksel hastalık, psikiyatrik (ekhastalık) yönünden iki grup arasında fark bulunmamıştır. Fiziksel hastalık (ekhastalık) olarak tiroid patolojisi diyabetik olgular arasında daha sıktır (5/9-6/41), ($p = 0.005$, $\chi^2 = 15.285$). Adet düzensizliği ve premenstrüel sendrom (PMS) diyabetik olgular arasında daha sık bulunmuştur (3/5-10/23 ve 5/5-10/23), ($p = 0.054$, $\chi^2 = 5.503$ ve $p = 0.038$, $\chi^2 = 7.147$).

Hastalığın başlangıç yaşı diyabet tanısı alan olgularda daha geç ($37.2 \pm 12.3/27 \pm 9.3$), ($p = 0.028$, $t = 2.3$), tanı alana dek geçen süre (ay) daha kısadır ($0.7 \pm 0.6/4.4 \pm 3.9$), ($p = 0.007$, $t = 2.8$), (Tablo 2). İlk dönemin mani oluşu (7/9-

Tablo 1: Diyabet tanısı alan ve almayan hastaların öyküsel özelliklerinin karşılaştırılması

	Diyabet (+) (s= 9)	Diyabet (-) (s= 41)	Analiz	
			t/ χ^2	p
Başlangıç Yaşı (Ort±SS)	35.2±7.5	27±9.3	2.3	0.028
Tanı Alana Kadar Geçen Süre (ay) (Ort±SS)	3.9±0.6	4.4±0.7	2.8	0.007
Ailede Psikiyatrik Hastalık (%)	22.2	80.4	12.129	< 0.001
Ailede Fiziksel Hastalık (%)	88.8	95.1	1.508	0.456
Psikiyatrik ekhastalık (%)	11.1	20.1	1.243	0.362
Fiziksel hastalık ekhastalık (%)	55.5	14.6	15.285	0.005
Adet Düzensizliği (%)	60	43.5	5.503	0.054
PMS (%)	100	43.5	7.147	0.038

Tablo 2: Diyabet tanısı alan ve almayan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Diyabet (+) (s= 9)	Diyabet (-) (s= 41)	Analiz t/ χ^2	p
İlk manik dönem (%)	77.7	58.5	11.562	0.042
Psikotik Bulgu (%)	44.4	26.8	9.641	0.022
Doğum sonrası başlangıç (%)	0	9.5	1.560	0.454

Tablo 3: Diyabet tanısı alan ve almayan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	OR	CI % 95	p
Aile Öyküsü	11	2.3-10	<0.001
Başlangıç Yaşı	6.8	1.3-4.8	0.009

24/41, $p=0.042$, $\chi^2=9.641$) ve psikotik bulgu (4/9-11/41, $p=0.022$, $\chi^2=11.562$) diyabetik olgular arasında daha sık bulunmuştur. Doğum sonrası başlangıç yönünden iki grup arasında fark bulunmamıştır.

YMDÖ Puanları ile Metabolik Değişkenler Arasındaki İlişki

Diyabetik iki uçlu olgularda YMDÖ puanları ile OGTT1 ($r=0.78$), OGTT2 ($r=0.57$) ve HbA1c ($r=0.51$) arasında güçlü, AKŞ (açık kan şekeri) ile ($r=0.039$) arasında zayıf bir bağıntı saptanmıştır.

Diyabet Tanısının Yordayıcıları

Duygudurum bozukluğu yönünden aile öyküsünün olmaması ve görece geç başlangıç yaşı iki uçlu olgularda diyabetin yordayıcıları olarak saptanmıştır (OR=11, 2.3-10, $p<0.001$; OR=6.8, 1.3-4.8, $p=0.009$), (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışmada İUB ile diyabet arasında psikotrop kullanımının yol açtığı ötesinde bir birlikteliğin olduğu savından yola çıkarak, ilk manik dönemde diyabet sıklığı araştırılmış ve %18 oranında saptanmıştır. Bu oran genel toplum için bildirilen %3-7'lik diyabet yaygınlığının oldukça üzerindedir. Üstelik bizim olgularımız hiç ilaç kullanmamış ve ilk manik dönemlerini geçiren, dolayısıyla ilk kez İUB tanısı alan olgulardır. Her ne kadar diyabetik olan iki hasta ve diyabetik olmayan 17 hastada daha önce geçirilmiş bir depresif dönem mevcutsa da, bu nedenle herhangi bir tedavi girişimi olmamıştır. Bu sonuç, iki has-

talığın ilaç kullanımından bağımsız olarak birlikte bulunduğu savımızı desteklemektedir. İlk dönem olgu sayısının azlığı ve herhangi bir izlemi içermeksizin kesitsel veri sunuyor olması, bu çalışmanın en önemli kısıtlılığıdır.

Literatürde, İUB'de diyabet yaygınlığı, genel toplumda olduğundan üç kat daha fazla bildirilmektedir (2). Toplum örnekleminde yapılan, yakın tarihli bir çalışmada, İUB tanılı olgular arasında mevcut diyabet tanısı, sağlıklı bireylerde olduğundan yüksek ve %10.8 oranında saptanmıştır (30). Klinik örnekleme ise, ilaç kullanmayan iki uçlu olgularda, tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirilen ve süregelen hipergliseminin önemli bir göstergesi olan HbA1c düzeyleri, olguların %52'sinde ilk ölçümde yüksek bulunmuştur (5). Kim ve arkadaşları tarafından (6) akut dönem tedavisinin başlangıcında değerlendirilen iki uçlu olgularda hiperglisemi %43.5 oranında saptanmıştır. Aynı çalışmada olguların %4.3'ü antidiyabetik tedavi altındadır. İyilik dönemindeki duygudurum bozukluğu tanılı olguların değerlendirildiği, kesitsel bir çalışmada ise %23.6 olgunun diyabet tanısı olduğu ve tedavi aldığı saptanmıştır (31). Aynı çalışmada, duygudurum bozukluğunun ve diyabetin başlangıcından bu yana geçen süreler arasında güçlü bir bağıntı ortaya konmuştur. Langevin ve arkadaşlarının (32) şiddet içeren davranış gösteren olgularla yürüttükleri çalışmalarında, bu örneklem grubunda diyabet yaygınlığının daha yüksek olduğu, daha da önemlisi, bu olguların dörtte birinden çoğunda diyabet tanısının atlandığı bildirilmiştir. Aynı grupta manik ve psikotik bulguların da sıklıkla izlendiği belirtilmektedir.

Bugüne dek olan çalışmalarda diyabet ekhastalığında iki uçlu olgularda cinsiyet farkı bildirilmemiştir (30). Bizim çalışmamızda da diyabet tanısı alan ve almayan iki uçlu olgular arasında kadın ve erkek olguların oranı benzer bulunmuştur. Buna karşılık, diyabetik olgular diğerlerinden daha yaşlıdır. Bu bulgumuz, Ruzickova ve arkadaşlarının (7) sonuçları ile uyumludur. Düşük sosyoekonomik düzey diyabet için bir risk etkeni olup, çalışmamızda, diyabetik iki uçlu olgularda gelir düzeyi daha düşük bulunmuştur. Chien ve arkadaşlarının (30) toplum taban-

lı örnekleminde de diyabet ekhastalıklı iki uçlu olgular kırsal ya da kentsel yaşam yeri olarak farklılık göstermemekte, ancak daha düşük sosyoekonomik düzeyde bulunmaktadır. Diyabetik olgularımız arasında evli ve düşük eğitilmiş olma sıklığı daha fazladır, literatürde bu değişkenlerle ilgili bir fark ya da benzerlik bildirilmemiştir.

Çalışmamızda diyabetik iki uçlu olgularda psikotik bulgunun daha sık olması, dönem şiddeti yönünden iki grup arasında fark bulunmamakla birlikte, daha ağır bir döneme işaret etmektedir. Hecmenin ağırlığı İUB tanısı alana dek geçen süreyi kısaltan bir etken olabilir. Daha sık psikotik bulgulu ve süregelen olma eğilimindeki diyabetik dönemlerden literatürde de söz edilmektedir. Ruzickova ve arkadaşlarının (7) diyabetik ve diyabetik olmayan olguları karşılaştırdıkları çalışmalarında, süregelen gidiş ya da hızlı döngülülük diyabetik iki uçlu olgular arasında daha sıktır. Aynı çalışmada, diyabetik olguların işlevsellik puanları da diğer olgulardan daha düşüktür. Yine, İUB tip 1 ve 2 tanılı olgularda, hızlı döngülü grupta, diyabetin daha sık olduğu gösterilmiştir (16).

Çalışmamızda duygudurum bozukluğu aile öyküsünün olmayışı ve başlangıç yaşının görece geç oluşu ilk manik dönem olgularında diyabetin yordayıcısı olarak belirlenmiştir. Sporadik olgularda aile öyküsünün yokluğu ve geç başlangıç, iki uçlu bozukluğun klinik özelliklerinde ve gidişinde atipik bazı özellikleri, etiyopatogenetikte olası farklı ya da ek bazı mekanizmaları düşündürmektedir (33). Geç başlangıçlı iki uçlu olgularda aile öyküsünü daha sık ya da daha az bulan çalışmalar literatürde bir aradadır (34). Bizim geç başlangıçlı iki uçlu olgularımız arasında aile öyküsü, geç başlangıçlı olmayan olgularla benzer bulunmuştur (35). Bedensel hasta-

lıkların görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. 60 yaşın üzerinde, Majör Depresif Bozukluk nedeni ile hastanede yatan olguların geriye dönük araştırıldığı bir çalışmada İUB %36.8 oranında bulunmuş, bu olgularda İUB'nin en önemli yordayıcısı olan diyabet %61.5 olguda saptanmıştır (36). Diyabet, hipertansiyon gibi uzunlamasına gidişli damar yapısını bozan patolojiler, duygudurum bozukluklarının gelişimine de zemin hazırlıyor olabilir. Diğer taraftan çalışmamızda diyabetik olgularda daha geç bulunan başlangıç yaşının görece geç olduğu ve mevcut olduğu durumlarda önceki depresif dönem de göz önünde bulundurularak, 37.8 ± 12.5 olarak hesaplandığı belirtilmelidir.

Diyabetik olgularda daha sık bulduğumuz tiroid patolojisi, adet döngüsü düzensizliği ve PMS bir endokrin anormalliğe eşlik eden diğer endokrin anormallikler olarak dikkat çekmektedir. Eldeki kanıta dayalı klinik veriler yorum yapmayı kolaylaştırmamaktadır. Diğer taraftan endojen bir antidepresan benzeri nöropeptit olan TRH (tirotropin releasing-salındırıcı hormon), GSK3 beta ekspresyonunu azaltmaktadır (37). İUB'nin manik fazında artan GSK3 beta aktivitesi, TRH'yi baskılayarak, reaktif bir şekilde serbest T4 artışına yol açıyor olabilir.

Sonuç olarak başlangıç yaşı ileri ve aile öyküsü olmayan iki uçlu olgularda, diyabet tanısı hatırlanmalı ve araştırılmalıdır. Bu iki hastalık arasında henüz tam olarak anlaşılmamış bir ilişki vardır. Bu olası ilişki üzerinde, psikotrop kullanımının yol açtığı ötesinde, etiyopatogenetik açıdan da, durulması gerekmektedir. Bu yönde bir yaklaşım, İUB'de hastalık ve tedavi sürecini olumlu yönde etkileyeceği gibi, genel tıbbi durum ve yaşam kalitesine de katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar:

1. Oulis P, Karapoulos E, Kouzoupis V, Masdrakis VG, Kontoangelos KA, Makrilakis K. Oxcarbazepine as monotherapy of acute mania in insufficiently controlled type-1 diabetes mellitus: a case-report. *Ann Gen Psychiatry*. 2007;6:25.
2. McIntyre RS, Nguyen HT, Soczynska JK, Lourenco MT, Woldeyohannes HO, Konarski JZ. Medical and substance-related comorbidity in bipolar disorder: translational research and treatment opportunities. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10:203-213.
3. McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry*. 2005;17:83-93.
4. Kesebir S, Gençer AG. Bipolar disorder and diabetes mellitus. *Current Approaches in Psychiatry*. 2010;2:66-74.
5. Castilla-Puentes R. Effects of psychotropics on glycosylated hemoglobin (HbA1c) in a cohort of bipolar patients. *Bipolar Disord*. 2007;9:772-778.
6. Kim B, Kim S, McIntyre RS, Park HJ, Kim SY, Joo HY. Correlates of metabolic syndrome in bipolar disorder at initiation of acute phase treatment. *Psychiatry Investig*. 2009;6:78-84.
7. Ruzickova M, Slaney C, Garnham J, Alda M. Clinical features of bipolar disorder with and without comorbid diabetes mellitus. *Can J Psychiatry*. 2003;48:458-461.

8. Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan KR. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry*. 2005;158:175-189.
9. Gautam S. Fourth Revolution of Psychiatry: Addressing comorbidity with chronic physical disorders. *Indian J Psychiatry*. 2010;52:213-9.
10. Fagiolini A, Goracci A. The effects of undertreated chronic medical illnesses in patients with severe mental disorders. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:22-29.
11. Regenold WT, Kling AM, Hauser P. Elevated sorbitol concentration in the cerebrospinal fluid of patients with mood disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2000;25:593-606.
12. Regenold WT, Hisley KC, Phatak P, Marano CM, Obuchowski A, Lefkowitz DM. Relationship of cerebrospinal fluid glucose metabolites to MRI deep white matter hyperintensities and treatment resistance in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord*. 2008;10:753-764.
13. Rayasam GV, Tulasi VK, Sodhi R, Davis JA, Ray A. Glycogen synthase kinase 3: more than a namesake. *Br J Pharmacol*. 2009;156:885-898.
14. Patel DS, Dessalew N, Iqbal P, Bharatam PV. Structure-based approaches in the design of GSK-3 selective inhibitors. *Curr Protein Pept Sci*. 2007;8:352-364.
15. Hunt NJ. Hypoglycemic effect of lithium. *Biol Psychiatry*. 1987;22:798-9.
16. Hajek T, Hahn M, Slaney C, Garnham J, Green J, Ruzickova M. Rapid cycling bipolar disorders in primary and tertiary care treated patients. *Bipolar Disord*. 2008;10:495-502.
17. McIntyre RS, Soczynska JK, Beyer JL, Woldeyohannes HO, Law CWY, Miranda A. Medical comorbidity in bipolar disorder: re-prioritizing unmet needs. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20:406-416.
18. Wang SH, Sun ZL, Guo YJ, Yuan Y, Yang BQ. Diabetes impairs hippocampal function via advanced glycation end product mediated new neuron generation in animals with diabetes-related depression. *Toxicol Sci*. 2009;111:72-9.
19. McIntyre RS, Danilewitz M, Liauw SS, Kemp DE, Nguyen HT, Kahn LS, Kucyi A, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Lachowski A, Kim B, Nathanson J, Alsuwaidan M, Taylor VH. Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective. *J Affect Disord*. 2010;126:366-87.
20. Ross KA. Evidence for somatic gene conversion and deletion in bipolar disorder, chron's disease, coronary arteria disease, hypertension, rheumatoid arthritis, type 1 and 2 diabetes. *BMC Med*. 2011;3: 9-12.
21. Lehne B, Lewis CM, Schlitt T. Exome localisation of complex disease association signals. *BMC Genomics*. 2011;12:92.
22. So HC, Gai AH, Cherny SS, Sham PC. Evaluating the heritability explained by known susceptibility variants: a survey of ten complex diseases. *Genetic Epidemiol*. 2011; doi:10.1002/gepi.20579.
23. First MB, Spitzer RL, Gibbon M. Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I / CV), 1997, Washington DC, American Psychiatric Press.
24. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M. DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999;12:233-236.
25. Özerdem A, Yazıcı O, Tunca Z. Mood Disorders Study Group, Psychiatric Association of Turkey and K Tırpan. Establishment of Computerized Registry Program for Bipolar Illnes in Turkey: SKİP-TÜRK. *J Affect Disord*. 2004;84: 82-86.
26. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE. A Rating Scale for Mania: Reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429-435.
27. Karadağ F, Oral ET, Yalçın F. Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2001;13:107-114.
28. Smith GC, Chaussade C, Vickers M, Jensen J, Shepherd PR. Atypical antipsychotic drugs induce derangements in glucose homeostasis by acutely increasing glucagon secretion and hepatic glucose output in the rat. *Diabetologia*. 2008;51:2309-2317.
29. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30:42-47.
30. Chien IC, Chang KC, Lin CH, Chou YJ, Chou P. Prevalence of diabetes in patients with bipolar disorder in Taiwan: a population-based national health insurance study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010; 32:577-582.
31. Kesebir S, Aksoy AE, Gençer AG, Usta H, Elbay RY, Şayakçı S, Bilici M. Psikiyatrik bozukluklarda III. Eksen komorbiditesi. Ulusal Psikiyatri Kongresi. 2010, İzmir, Turkey. SB 13, p:339, s:46.
32. Langevin R, Langevin M, Curnoe S, Bain J. The prevalence of diabetes among sexual and violent offenders and its co-occurrence with cognitive impairment, mania, psychotic symptoms and aggressive behavior. *Int J Prison Health*. 2008;4:83-95.
33. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness, Oxford University Press, New York, 1990.
34. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller HJ, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006;59:5-30.
35. Kesebir S, Şayakçı S. Late onset bipolar disorders between first episode patients. SB 14, p: 23. 46. National Psychiatry Congress 2010, İzmir, Turkey.
36. Benazzi F. Classifying mood disorders by age-at-onset instead of polarity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33:86-93.
37. Pekary AE, Stevens SA, Blood JD, Sattin A. Rapid modulation of TRH and TRH-like peptide release in rat brain, pancreas, and testis by a GSK-3beta inhibitor. *Peptides*. 2010;31:1083-1093.