

# İkiuçlu Bozuklukta Serum Rezistin Düzeyleri ve Metabolik Değişiklikler

Mehmet Yumru<sup>1</sup>, H. Serdar Gergerlioglu<sup>2</sup>, Haluk A. Savas<sup>3</sup>, Kemal Basarali<sup>4</sup>, Aysun Kalenderoglu<sup>5</sup>, Sadik Buyukbas<sup>6</sup>

## ÖZET:

İkiuçlu bozuklukta serum rezistin düzeyleri ve metabolik değişiklikler

**Amaç:** İki uçlu bozuklukta (İUB) görülen metabolik değişiklikler insülin direnci gibi çeşitli etyolojik etmenlerin gösterildiği hastalıkların bir kümesi olarak görünmektedir. İnsülin direncinin patogenezinde rezistin, visfatin gibi adipokinlerin rolü keşfedilmiştir. Bu çalışmada İUB'de metabolik değişiklikler ve serum rezistin seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** İUB tip I ötimik dönemdeki hastalardan en az 3 ay süre ile atipik antipsikotik (risperidon, ketiapin, olanzapin) almış 31 hasta ile mizaç düzenleyici (lityum, valproik asit, karbamazepin, lamotrijin) almış 29 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu 27 sağlıklı kişiden oluşmaktadı. Rezistin, glukoz, trigliserit ve HDL tüm gruplarda ölçüldü.

**Bulgular:** İUB hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek rezistin düzeyleri saptanmasına rağmen metabolik parametrelere bakıldığında serum rezistin seviyeleri açısından hastalar ve kontrol grubu arasında farklılık bulunmamıştır.

**Sonuç:** Serum rezistin seviyeleri İUB hastalarında yüksek olmasına rağmen bu durumun metabolik değişiklikler ve tedavi modaliteleri ile ilişkisi bulunmamıştır.

**Anahtar sözcükler:** İki uçlu bozukluk, rezistin, metabolik değişikliklik

Journal of Mood Disorders 2012;2(2):47-50

## ABSTRACT:

Serum resistin levels and metabolic changes in bipolar disorder

**Aim:** Metabolic changes in bipolar disorder appear to be among the cluster of disturbances that have insulin resistance as a common etiologic factor. Several recently discovered adipokines such as resistin and visfatin play a role in the pathogenesis of insulin resistance. In this study we aimed to evaluate the association between serum resistin levels and metabolic changes in bipolar disorder.

**Method:** Sixty euthymic bipolar I disorder patients, of 29 on mood stabilizer (MS) (lithium, valproic acid, carbamazepine, and lamotrigine) treatment and of 31 on atypical antipsychotic (AA) (risperidone, quetiapine and olanzapine) treatment for at least 3 months, were enrolled. The control group consisted of 27 healthy members who have had similar distributions of age, sex, and BMI with the patients. Resistin, glucose, triglycerides, and high density lipoprotein (HDL) levels were measured in all groups.

**Results:** Resistin levels were found to be significantly high in bipolar patients than that in the controls. However, when metabolic parameters were considered resistin levels were not significantly different between the patient and control groups ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Despite serum resistin levels were high in bipolar patients, we did not find any association between metabolic disturbances and treatment modalities.

**Key words:** bipolar disorder, resistin, metabolic changes

Journal of Mood Disorders 2012;2(2):47-50

<sup>1</sup>Terapi Tıp Merkezi, Antalya-Türkiye  
<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D., Konya-Türkiye  
<sup>3</sup>Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri A.D., Gaziantep-Türkiye  
<sup>4</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D., Diyarbakır-Türkiye  
<sup>5</sup>Kahta Devlet Hastanesi Psikiyatri, Adıyaman-Türkiye  
<sup>6</sup>Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya A.D., Konya-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: H. Serdar Gergerlioglu, Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D., Konya-Türkiye

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

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

## Bağıntı beyanı:

M.Y., H.S.G., H.A.S., K.B., A.K., S.B.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## Declaration of interest:

M.Y., H.S.G., H.A.S., K.B., A.K., S.B.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

## GİRİŞ

Rezistin sisteinden zengin bir peptittir. Fareler üzerinde yapılmış çalışmada fazla kilolu farelerde iştah artışı ile plazma rezistin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (1). Rezistin gibi yeni sitokinlerin insülin direnci ve kilo artışı üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Artmış rezistin düzeylerinin, insülin direncinde artmaya yol açtığı belirtilmiştir (2). Artmış insülin direnci başta diabetes mellitus olmak üzere kardiovasküler hastalıklar gibi bir çok metabolik hastalığa neden olmaktadır. Artmış rezistin

düzeyleri vücut kitle indeksi artışı ve tip II diyabeti olan hastalarda bildirilmiştir (3,4,5). Rezistin ayrıca endotelial hücre aktivasyonu yoluyla metabolik sendromu olan hastalarda kardivasküler hastalıklara neden olduğu belirtilmektedir (6).

Psikiyatrik hastalıklarda metabolik yan etkilerin normal topluma oranla daha sık görüldüğü bilinmektedir. Yakın zamanda iki uçlu bozuklukta (İUB) metabolik yan etkiler ve adipokinler arası ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (7,8,9). Leptin düzeyleri ile metabolik sendrom arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalış-

mada abdominal obesite ile leptin düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır (7). Başka bir çalışmada atipik antipsikotik kullanan İUB hastalarında yüksek serum leptin seviyeleri saptanmıştır (8). Bu bulgu adipokinlere bağlı metabolik değişikliklerde kullanılan ilaçların, adipokinler aracılığıyla metabolik değişikliklere yol açabileceğini düşündürmektedir. Ghrelin seviyeleri ile İUB arasındaki ilişkiyi inceleyen diğer bir çalışmada, ghrelin İUB hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur (9).

Psikiyatrik hasta grubunda rezistinle ilgili yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar major depresyon ve obsesif kompulsif bozukluk hastaları üzerinde yapılmıştır (10,11,12). Bu çalışmada İUB'de metabolik değişiklikler ve serum rezistin seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Mizaç Bozuklukları Birimine başvuran İUB hastaları alınmıştır. Başvuru öncesi en az 3 aylık dönemde mizaç düzenleyici (MD) veya atipik antipsikotik (AA) ilaç tedavisi alan 60 İUB (ötmik) hastası ve 27 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların tanıları DSM IV-TR'ye göre konulmuştur (13). Hastalar ve kontroller yarı yapılandırılmış görüşme formu ile değerlendirilmiştir. Hipertansiyon, diabetes mellitus ya da endokrinopati gibi ağır fiziksel hastalığı olanlar, alkol, madde kullanım bozukluğu ya da bağımlılığı hikâyesi olanlar ve kolesterol düşürücü ilaç tedavisi alan ya da almış hastalar ve kontroller çalışmadan dışlanmıştır. Ayrıca ek psikiyatrik rahatsızlığı olanlar da çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar AA (risperidon, ketiapin, olanzapin) ve MD (lityum, valproik asit, karbamazepin, lamotrijin) kullanan olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bu ilaç grupları dışında ek psikiyatrik ilaç kullanımı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubu çalışma-

ya dahil edilmeden önce ve örneklerin alındığı anda herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan kişilerden oluşmakta idi. Çalışmaya katılanların tamamından yazılı bilgilendirilmiş olur ve Gaziantep Üniversitesi Etik Kurulu'ndan etik kurulu onayı alınmıştır.

## Biyokimyasal Analiz

Hastalar ve kontrollerden 12 saatlik açlık döneminden sonra antekübital venden venöz kan örnekleri alınmıştır. Rezistin, glukoz, HDL ve trigliserid düzeylerinin ölçümü için düz biyokimya tüpleri kullanılmıştır. Rezistin düzeyleri Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarları'nda ölçülmüştür. Lipid seviyeleri enzimatik-kalorimetrik (Roche-Hitachi Modular Analytics, Tokyo, Japonya) yöntemle biyokimyasal otoanalizatörde ölçülmüştür. Serum rezistin düzeyleri human rezistin elisa kiti ile ölçülmüştür.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 13.0 programı kullanılmıştır. Alt gruplar ile rezistin ve diğer biyokimyasal parametreler arası kıyaslama Student t testi ile yapılmıştır. Alt gruplar arasındaki cinsiyet dağılımının kıyaslanmasında ve ilaç türleri kıyaslamalarında ki kare testi ve Fisher'in kesin kare testi kullanılmıştır. İlişki analizinde nonparametrik değişkenler için spearman ilişki testi kullanılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak ele alınmıştır.

## BULGULAR

Hastaların %45'i erkek (n=27) ve %55'i (n=33) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması  $34.3 \pm 11.0$  idi. Hastaların vücut kitle indeksi  $27.3 \pm 5.3$  olarak hesaplanmıştır. Hastaların %33.3'ü (n=20) bekâr, %63.3'ü (n=38) evli, %3.3'ü

**Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri ve rezistin değerleri**

	Hasta (n=60) N (%)	Kontrol (n=27) N (%)	İstatistik
Erkek	27 (%45)	18 (%66.7)	$p > 0.05$
Kadın	33 (%55)	9 (%33.3)	
Yaş	Ortalama $34.3 \pm 11.0$	Ortalama $34.7 \pm 7.5$	$p > 0.05$
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	$27.3 \pm 5.3$	$29.3 \pm 4.3$	$p > 0.05$
Rezistin (ng/mL)	$1.74 \pm 0.8$	$1.06 \pm 0.3$	$p < 0.01$

Tablo 2: Tedavi gruplarındaki laboratuvar değerleri

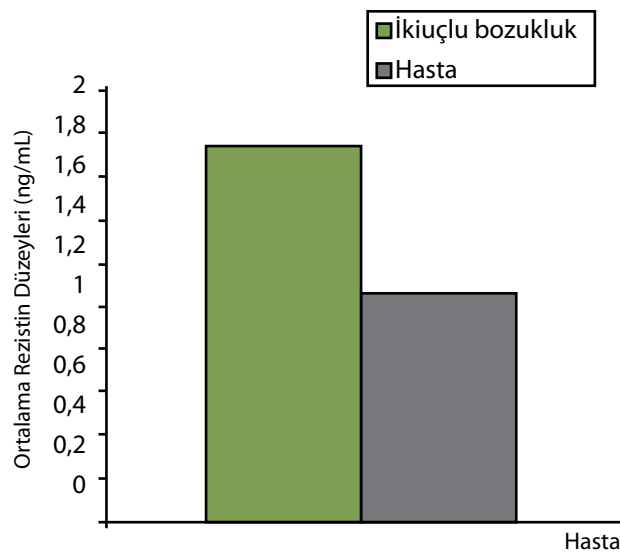
	AA Ortalama	MD Ortalama	İstatistik
Rezistin (ng/mL)	1.76±0.98	1.71±0.6	t=0.2, p>0.05
Açlık kan şekeri (mg/dl)	103.0±59.5	102.8±61.7	t=0.0, p>0.05
Trigliserit (mg/dl)	167.6±79.6	159.4±66.1	t=0.4, p>0.05
HDL (mg/dl)	47.0±13.9	49.7±12.1	t=0.8, p>0.05

AA: Atipik Antipsikotik  
MD: Mizaç Düzenleyici  
HDL: High Density Lipoprotein

(n=2) boşanmıştı. Yine %41.7 (n=25) hasta çalışıyor iken %58.3 (n=35) hasta ise çalışmıyordu. Hastaların eğitim yılı ortalaması 8.4±3.6 yıl olarak hesaplanmıştır. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri ve biyokimyasal verileri Tablo 1'de verilmiştir.

Hastaların %51.7'si (n=31) AA, %48.3'ü (n=29) MD kullanmakta idi. AA kullanan hastaların %32.3'ü (n=10) risperidon (ortalama doz=4.5±1.0 mg/gün), %32.3'ü (n=10) olanzapin (ortalama doz=13.0±8.2 mg/gün), %35.5'i (n=11) ketiapin (ortalama doz=600.0±354.9 mg/gün) kullanıyordu. MD kullanan hastaların %72.4'ü (n=21) lityum (ortalama doz=1186.0±172.6 mg/gün), %13.8'i (n=4) valproik asit (ortalama doz=1600.0±223.6 mg/gün), %6.9'u (n=2) lamotrijin (ortalama doz=150.0±70.7 mg/gün), %3.4'ü (n=1) karbamazepin (doz=800 mg/gün), %3.4'ü (n=1) lityum ve valproik asit kullanmakta idi.

AA ve MD kullanan hasta grupları arasındaki serum rezistin düzeyleri açısından farklılık saptanmamıştır (t=0.2, p>0.05). Benzer şekilde hasta grupları arasında



Grafik 1: Hasta ve kontrol grubunda serum rezistin düzeyleri

açlık kan şekeri, HDL, trigliserit değerleri açısından da anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 2). Hastalarda serum rezistin düzeyleri ile eğitim, yaş, VKI, biyokimyasal parametreler arasında bir ilişki saptanmamıştır. İUB hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek rezistin düzeyleri saptanmıştır (Z=-4.43, p<0.01) (Grafik 1).

## TARTIŞMA

Çalışmamız bugüne kadar İUB hastalarında metabolik değişiklikler ve serum rezistin seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek oranda serum rezistin düzeyleri saptanmıştır. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada rezistin dışı bazı adipokinlerin İUB'de artmış olduğu saptanmış, ancak rezistin kontrol grubu ile hasta grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (14). Bu çalışmada serum adipokin düzeyleri ile metabolik parametreler ve tedavi ile ilişkiye bakılmamıştır. Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak hasta grubunda serum rezistin düzeyleri yüksek bulunmuş ancak hasta grubundaki bu yükseklik ile metabolik parametreler ve ilaç tedavileri arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamız İUB'de AA ve MD tedavi grupları ile serum rezistin düzeyleri arası ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

Adipoz dokudan salınan adipokinlerin büyük bir kısmı (adiponektin, rezistin vb.) iştah, enerji dengesi, bağışıklık, insülin duyarlılığı, anjiogenezis gibi süreçlerde yer almakta olup, metabolik sendrom, obezite, kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (15,16,17). İUB'de bu hastalıkların sık görüldüğü yakın zamanda yapılmış çalışmalar ile gösterilmiştir (18,19). Çalışmamızda hasta grubunda saptanan yüksek rezistin düzeylerinin İUB'de sık görülen metabolik hastalıkların etyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Major depresyon hastalarında serum rezistin düzeyleri ile antidepresan tedavi ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada bazı antidepresanlarla tedavi edilmiş hastalarda serum rezistin düzeylerinde azalma saptanmıştır (11). Çalışmamızda ise tedavi grupları arasında rezistin düzeyleri açısından farklılık saptanmamıştır. Daha önce yapılmış bir çalışmada AA kullanan hasta grubunda yüksek leptin düzeyleri saptanmasına rağmen çalışmamızda rezistin ile ilaç grupları arasında ilişki saptanmamıştır (7). Yakın zamanda yayınlanan diğer bir çalışmada ise ilaç türü ile serum leptin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki

bulunamamıştır (8). Literatürdeki bu farklılığın temelinde ilaç türleri (AA, MD) alt başlığında yer alan çeşitli ilaçların kullanım oranlarının dağılım farklılığı yatıyor olabilir. Çalışmamızın kesitsel özellikte olması kısıtlayıcı özelliğidir. Daha geniş örneklem grubunda ve uzunlamasına yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak İUB hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek serum rezistin düzeyleri saptanmıştır. Hasta grubunda saptanan yüksek serum rezistin düzeyleri metabolik parametreler ve kullanılan ilaç türleri ile ilişkili bulunmamıştır.

### Kaynaklar:

1. Stepan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J Intern Med.* 2004; 255: 439-47.
2. McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, Chetty R, Harte A, McTernan CL, Clark PM, Smith SA, Barnett AH, Kumar S. Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 6098-106.
3. Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E, Smith SR. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocr Metab* 2004; 89: 1844-8.
4. Fujinami A, Obayashi H, Ohta K, Ichimura T, Nishimura M, Matsui H, Kawahara Y, Yamazaki M, Ogata M, Hasegawa G, Nakamura N, Yoshikawa T, Nakano K, Ohta M. Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta* 2004; 339: 57-63.
5. Pflutzner A, Langenfeld M, Kunt T, Lobig M, Forst T. Evaluation of human resistin assays with serum from patients with type 2 diabetes and different degrees of insulin resistance. *Clin Lab Med* 2003; 49: 571-6.
6. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y, Manabe I, Utsunomiya K, Nagai R. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: A new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314: 415-9.
7. Gergerlioglu HS, Savas HA, Celik A, Savas E, Yumru M, Tarakcioglu M, Atmaca M. Atypical antipsychotic usage related higher serum leptin levels and disabled lipid profiles in euthymic bipolar patients. *Neuropsychobiology* 2006; 53: 108-12.
8. Yumru M, Savas E, Gergerlioglu HS, Basarali K, Kalenderoglu A, Savas HA, Buyukbas S. The relationship of metabolic syndrome, serum leptin levels and treatment in bipolar disorder. *Bull Clin Psychopharmacol* 2008; 18: 87-91.
9. Kalenderoglu A, Savaş HA, Gergerlioglu HS, Basarali K, Yumru M, Selek S, Buyukbas S, Ergene N. Correlation between metabolic syndrome and serum ghrelin levels in bipolar patients. *Archives of Neuropsychiatry* 2010; 47: 328-32.
10. Lehto SM, Huotari A, Niskanen L, Tolmunen T, Koivumaa-Honkanen H, Honkalampi K, Ruotsalainen H, Herzig KH, Viinamäki H, Hintikka J. Serum adiponectin and resistin levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121: 209-15.
11. Weber-Hamann B, Kratzsch J, Kopf D, Lederbogen F, Gilles M, Heuser I, Deuschle M. Resistin and adiponectin in major depression: the association with free cortisol and effects of antidepressant treatment. *J Psychiatr Res.* 2007; 41: 344-50.
12. Ari M, Ozturk OH, Bez Y, Arica S, Can Y, Erduran D. Serum adiponectin and resistin levels in patients with obsessive compulsive disorder. *J Affect Disord.* 2012; 136: 979-82.
13. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4.ed, Washington DC, American Psychiatric Association 1994:739-42.
14. Barbosa IG, Rocha NP, Miranda AS, Magalhães PV, Huguet RB, Souza LP, Kapczinski F, Teixeira AL. Increased levels of adipokines in bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 389-93.
15. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocytokine-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892: 146-54.
16. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83.
17. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-5.
18. Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savaş E, Oral ET, Atagün İ. Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. *J Affect Disord.* 2007; 98: 247-252.
19. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Goldstein BI, Taylor VH, Schaffer A, Beaulieu S, Kemp DE. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders. *Ann Clin Psychiatry* 2012; 24: 69-81.