

Bipolar I Bozukluk Hastaları Şizofreni Hastalarına Göre Diyabet ve Dislipidemi Ek Tanıları Açısından Farklı mı?

Erhan Kurt¹, Kürşat Altınbaş², Gazi Alataş³, Dilek Yeşilbaş⁴, Vedat Bilgiç⁵, İsmail Özver⁵

¹Uz.Dr., ²Dr., Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. Psikiyatri Kliniği, ³Uz.Dr., ⁵Dr., 13. Psikiyatri Kliniği, ⁴Dr., 3. Psikiyatri Kliniği, İstanbul

ÖZET

Amaç: Şizofreni tanısı almış hastalarda diabetes mellitus ve dislipidemi ek tanısını araştıran çalışmalar sık yapılmıştır. Bipolar I bozuklukta benzer çalışmalar şizofreniye kıyasla daha az ilgi görmüştür. Ayrıca bu iki gruptaki tıbbi ek tanıları karşılaştıran çalışmalar da azdır. Bu çalışma ile yatırılarak tedavi gören şizofreni ve Bipolar I bozukluk hastalarında glikoz ve lipit metabolizmalarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2006 Haziran ve 2007 Mayıs tarihleri arasında en az iki kez yatırılarak tedavi görmüş olan 253 şizofreni ve 339 Bipolar I bozukluk tanılı hastanın kayıtları incelenmiş ve iki grup diabetes mellitus ve dislipidemi yönünden karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** Bipolar I bozukluk hasta grubunda daha fazla oranda diabetes mellitus, bozulmuş açlık glikozu, yüksek trigiserid, düşük HDL-kolesterol düzeyleri saptanırken, şizofreni hasta grubunda daha fazla oranda yüksek total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri saptanmıştır. Ancak her iki grup arasındaki farklılıklar istatistiksel anlamlılığa varmamıştır. **Sonuç:** Bipolar I bozukluğu olan hastalarda, diabetes mellitus ve dislipidemi ek tanıları nedeniyle, bedensel sağlık açısından oluşan tehlike şizofreniye göre pek de farklı değildir.

Anahtar Sözcükler: Bipolar bozukluk, şizofreni, diabetes mellitus, dislipidemi.

(*Klinik Psikiyatri* 2009; 12: 72-78)

SUMMARY

Are Bipolar I Patients Different from Schizophrenic Patients in Terms of Diabetes and Dyslipidemia Comorbidity?

Objectives: The prevalence of type II diabetes mellitus in patients with schizophrenia has been reported to be two or four times greater than general population. Besides, schizophrenia and elevated prevalence of diabetes mellitus has been reported in several other psychiatric disorders such as schizoaffective disorder, bipolar disorder and major depression. There are many studies about comorbidity of diabetes and dyslipidemia in schizophrenic patients compared to bipolar patients. However, there are only few studies related with diabetes and dyslipidemia comorbidity in both groups. In this study, our aim was to compare the glucose and lipid metabolism in schizophrenic and bipolar patients who were hospitalized. **Method:** 253 schizophrenic patients and 339 bipolar I patients who have been hospitalized at least twice between June 2006 and May 2007 were evaluated retrospectively. The diagnosis of diabetes and dyslipidemia were compared. **Results:** Higher diabetes and impaired fasting glucose prevalence, higher triglycerids, lower HDL levels were found in bipolar group; total cholesterol and LDL levels were higher in patients with schizophrenia. But there was no statistical significance between groups. **Conclusion:** The medical risk, because of diabetes mellitus and dyslipidemia comorbidity, is similar in bipolar patients compared to schizophrenic patients. New studies are needed for the diagnosis of diabetes mellitus and dyslipidemia. The results of studies should be considered while choosing the psychiatric medication.

Key Words: Bipolar disorder, schizophrenia, diabetes mellitus, dyslipidemia.

GİRİŞ

Multifaktöriyel bir hastalık olan Diabetes Mellitus (DM), genetik olarak yatkınlığı olanlarda fiziksel ve ruhsal travma, herhangi bir hastalık, aşırı kilo alımı, fiziksel hareket azlığı, herhangi bir nedenle glikoz metabolizmasını olumsuz yönde etkileyen ilaç alımı gibi başka etkenlerin varlığında tetiklenmekte ve klinik ve/veya laboratuvar olarak belirgin hale gelmektedir (Harris 2000). Yapılan bazı çalışmalarda psikiyatrik hastalığın kendisinin de anlamlı bir risk faktörü olabildiği ve bu gruplarda diyabet oranlarının en az iki kat fazla olduğu öne sürülmüştür (Tabata ve ark. 1987, Mukherjee ve ark. 1996). Ancak DM'un ruhsal hastalığı olanlarda daha yaygın olmasının altında yatan mekanizmanın hastalığının kendisine mi bağlı olduğu konusu ise günümüzde halen tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar, DM'ye yatkınlığın hastalığın doğasıyla ilişkili olduğunu, çünkü glikoz metabolizması kontrolündeki zorlukların 20. yüzyılın ilk yarısında belirlendiğini, bunun da modern psikofarmakoterapi devrinden önce olduğunu öne sürmektedir (Kurt ve ark. 2002). Bozulmuş açlık glikozu ve dislipidemi, metabolik sendromun önemli bileşenleri arasında bulunmaktadır (Grundey ve ark. 2005) ve genel topluma kıyasla şizofreni ve kronik duyu durumu bozukluklarında metabolik sendrom ya da bileşenleri daha sık görülmektedir (Toalson ve ark. 2004). Yüksek trigliserit, total kolesterol ya da LDL-kolesterol düzeyleri; koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay, kardiyovasküler hastalık ve diğer ciddi komplikasyonların riskinin artmasına yol açar (Wirshing 2001, NCEP Expert Panel 2002).

Genel topluma kıyasla şizofrenik hastalarda daha fazla diyabet görülme riski olduğuna yönelik farklı ülkelerde yapılan araştırmalardan elde edilmiş bazı kanıtlar bulunmaktadır (Tabata ve ark. 1987, Mukherjee ve ark. 1996). Dixon ve ark. (2000) atipik antipsikotikler daha yaygınlaşmadan önce bile şizofren hastalarda diyabetin önemli bir problem olduğunu belirttikleri araştırmalarında; şizofrenlerdeki Tip 2 DM'nin hayat boyu görülme sıklığının %14.9 olduğunu saptamışlardır.

Bipolar bozukluk önemli oranda morbidite ve artmış mortalite göstermektedir (Akiskal ve ark. 2000, Judd ve Akiskal 2003) ve hastalarda tıbbi ek tanılar şizofreniye göre daha az ilgi görmüş olsa da bedensel sağlık açısından oluşan tehlike pek farklı

değildir (Krishnan 2005, Evans ve ark. 2005, Morriss ve Mohammed 2005). Yapılan ek tanı çalışmaları bipolar bozukluğu olan bireylerin bazı genel tıbbi durumlar açısından genel nüfustan daha fazla etkilendiğini göstermektedir. Örneğin birden çok dönem geçiren bipolar hastaların çoğunun hastaneye yattıkları sırada aktif bir ek tanısı vardır (Fenn ve ark. 2005). Giderek artan kanıtlar, bipolar bozuklukta tip 2 diyabet ve dislipidemi görülme sıklığının birkaç kat artmış olduğunu, bipolar bozuklukta kesitsel ek tanının diyabet için %4-17, dislipidemi için %23-41 aralığında değiştiğini göstermektedir (McIntyre ve ark. 2007). Bipolar bozuklukla birlikte bulunan diyabet, daha şiddetli hastalık seyriyle, genel işlevsellikte azalmayla ve başka tıbbi ek tanılarla ilişkilidir (McIntyre ve ark. 2005). Bipolar bozukluğu olan hastalarda bedensel sağlık sorunları siktir ancak, az tanınır ve iyi tedavi edilmez; şizofreni için durum biraz daha iyidir. (McIntyre ve ark. 2007).

BP I tanılı hastalarla yapılmış daha az çalışma olsa da, tüm bu veriler, sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olan DM ve dislipidemi sıklığının, şizofreni hastaları kadar önemli bir problem olduğuna işaret etmektedir. Biz de buradan yola çıkarak, hastanede yatırılarak tedavi görmüş olan şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarının DM ve dislipidemi sıklığının ne olduğunu, BP I tanılı hastaların şizofreniye kıyasla metabolik değerler açısından ne durumda olduğunu araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi akut psikiyatri servislerinde Haziran 2006-Mayıs 2007 tarihleri arasında en az iki kez yatırılarak tedavi gören, DSM-IV (Amerikan Psikiyatri Birliği 1998) tanı ölçütlerine göre Şizofreni tanısı almış, 175'i erkek, 78'i kadın toplam 253 hasta ile DSM-IV tanı ölçütlerine göre Bipolar I Bozukluk tanısı almış, 165'i erkek, 174'ü kadın toplam 339 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Haziran 2006-Mayıs 2007 tarihleri arasında hastanemizde yatarak tedavi gören 2102 BP I hastanın 339'u, 1714 şizofreni tanılı hastanın 253'ü iki kez yatarak tedavi görmüştür.

Çalışmaya alınan hastaların veri tabanlarının incelenmesi yoluyla yaşı, cinsiyeti, medeni durumu,

eğitim süresi ile, açlık kan şekeri, trigliserid, total kolesterol, HD-kolesterol değerleri kaydedilmiştir. En az iki kez yatışı olan hastaların seçilme nedeni DM tanısı koymak için Amerikan Diyabet Birliği kriterlerinden birinin, farklı günlerde iki kez ölçülen AKŞ'nin 126 mg/dl olmasıdır. Her iki yatışta ölçülen lipit parametrelerinin de ortalamaları alınmış ve bu değerler kullanılmıştır. Amerikan Diyabet Birliği DM tanı ölçütlerine göre (American Diabetes Association 2007) bozulmuş açlık glikozu tanısı için açlık plazma glikozunun 100-125 mg/dl arasında olması, diyabet tanısı için farklı iki günde ölçülen açlık plazma glikozunun 126 mg/dl üzerinde olması gerekmektedir. Çalışmamızda, bu değerler kullanılmıştır. Anormal lipit değerleri için, optimal lipit değerlerinin (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults 2001) aşılması esas alınmıştır.

Amerikan Diyabet Birliği DM Tanı Ölçütleri:

Diyabet:

DM semptomları* ve randomize kan glikozu 200 mg/dl veya,

Açlık plazma glikozu \geq 126 mg/dl

(farklı bir günde tekrarlanan testle doğrulanarak)

veya

75 g glikoz ile yapılan Oral Glikoz Tolerans Testi'nin (OGTT) 2. saatinde plazma glikozu \geq 200 mg/dl (farklı bir günde tekrarlanan testle doğrulanarak)

Bozulmuş açlık glikozu:

**Açlık plazma glikozu 100-125 mg/dl

Normal açlık glikozu:

Açlık plazma glikozu $<$ 100 mg/dl

* DM semptomları; klasik semptomlar olan poliüri, polidipsi ve hipergliseminin diğer akut göstergeleridir.

** Açlık; en az 8 saat kalorili beslenme olmaması olarak tanımlanır

Optimal Kolesterol değerleri:

Total Kolesterol $<$ 200

LDL Kolesterol (mg/dl) $<$ 100

HDL Kolesterol (mg/dl) \geq 60

Trigliserid $<$ 150

Laboratuvar Yöntem: Glikoz ve lipidler Beckman LX-20 oto analizörüyle, Beckman Synchron kitleri kullanılarak aşağıdaki yöntemle bakıldı:

1. Glikoz; oksijen elektrodu ile oksijen rate metoduyla,
2. Total kolesterol ve trigliserid; Timed-Endpoint metoduyla,
3. HDL; Direkt metod ile,
4. VLDL, Trigliserid'in beşe bölünmesi ile, LDL ise Total Kolesterol'den HDL ve VLDL'nin çıkarılmasıyla bulunmuştur.

İstatistiksel analiz: İstatistik işlemler sırasında SPSS PC 11.0 Windows için İstatistik Paket Programı kullanılarak; tanımlayıcı istatistik (aritmetik ortalama, standart sapma ve frekans) hesabı yapıldı. Bipolar bozukluk ve şizofreni tanısı alan olgularda cinsiyet dağılımı, medeni durum, DM, bozulmuş açlık glikozu (impaired fasting glucose: IFG), yüksek trigliserid, yüksek total kolesterol, düşük HDL-kolesterol ve yüksek LDL-kolesterol türdeşlik analizi ki-kare testi ile; yaş, eğitim süresi, açlık kan şekeri, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve VLDL-kolesterol ortalamalarının karşılaştırılması ise eşli olmayan t testi ile yapıldı. $p < 0.05$ ise anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Yaş ve eğitim süresi ortalamaları açısından bipolar bozukluk ve şizofreni tanısı alan hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kadın/erkek oranının şizofreni grubunda anlamlı olarak düşük olduğu; evli olan hasta sayısının şizofreni grubunda anlamlı olarak daha az olduğu saptandı (Tablo 1).

Bipolar bozukluk ve şizofreni tanısı alan olgular arasında kan şekeri ve lipit değerlerinin ortalamaları ve DM, IFG ve dislipidemi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

TARTIŞMA

Çalışmamız, bilebildiğimiz kadarıyla (Çukurova

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırması

Değişkenler	Bipolar I	Şizofreni	P değeri
N (%)	339 (57.3)	253 (42.7)	
Yaş	38.9±13.1	39.0±11.9	0.977
Cinsiyet			
Erkek	165 (%48.7)	175 (%69.2)	0.0001*
Kadın	174 (%51.3)	78 (%30.8)	
Medeni durum			
Evli	176 (%52.0)	66 (%26.1)	0.0001*
Bekar	141 (%41.4)	165 (%65.2)	
Boşanmış/Dul	22 (%6.6)	22 (%8.7)	
Eğitim süresi (yıl)	6.1±3.4	6.2±3.6	0.933

*p< 0.05 anlamlı

Psikiyatri Dizini'ne göre) ülkemizde yapılan, şizofreni ve BP I hastalarını DM ve dislipidemi yönünden karşılaştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda özetle, istatistiksel anlamlılığa varmasa da, BP I hasta grubunda daha fazla oranda DM, bozulmuş açlık glikozu, yüksek trigliserid düzeyi ve düşük HDL-kolesterol düzeyi saptanırken, şizofreni hasta grubunda daha fazla oranda yüksek total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri saptanmıştır. Literatüre bakıldığında Kilbourne ve ark.'nın (2007) yapmış olduğu bir çalışmada, bipolar bozukluğu olan hastaların şizofrenlere kıyasla %19 daha fazla DM geliştirdiği ve bu hastalarda %18 daha fazla dislipidemi görüldüğü belirtilmiştir. Ancak biz çalışmamızda, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlılığa ulaşan bir fark bulamadık.

Dünya Sağlık Örgütü verileri, batı Avrupa ülkelerinde diyabet prevalansının %2-6 arasında olduğunu göstermektedir (World Health Organization 2003). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmada diyabet prevalansı %7.2 bulunmuştur (Satman ve ark. 2002). Şizofreni hastalarında kesitsel diyabet prevalansı, Japonya'da %8.8 (Tabata ve ark. 1987), İtalya'da %15.8 (Mukherjee ve ark. 1996), ABD'de %10 (Dixon ve ark. 2000) olarak bulunmuştur. Çalışmalar, bipolar bozuklukta kesitsel ek tanının diyabet için %4-17 olduğunu göstermektedir (McIntyre ve ark. 2007). Cassidy ve ark. (1999), manik veya karma dönem nedeniyle

yatırılan 345 bipolar hasta ile yaptıkları çalışmada; DM prevalansını %9.9 olarak bulmuşlar ve genel popülasyona oranla (%3.4) anlamlı düzeyde yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda diyabet tanısı şizofreni için %5.5 bipolar bozukluk için %8.3 ile nispeten düşük kalmaktadır. Ancak bizim araştırmamızda hasta gurubu ile eşlenik bir kontrol gurubu bulunmadığı için saptadığımız oranların genel topluma göre durumunu değerlendirememekteyiz. Öte yandan, bozulmuş açlık glikozuna sahip hasta oranları (şizofreni için %22.9, bipolar bozukluk için %26.5) göz önünde bulundurulduğunda ve bu gurubun giriş bölümünde vurguladığımız glikoz metabolizmasını olumsuz yönde etkileyen herhangi bir faktörün etkisiyle ileriki dönemde diyabete aday oldukları düşünüldüğünde, her iki grupta da saptanan görece düşük DM oranlarının daha sonraki dönemde yükselebileceği söylenebilir. Bununla beraber, bizim araştırmamızın kısıtlılığını oluşturan, glikoz ve lipid metabolizmasını etkileyebilecek hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, diyet alışkanlıkları ve ilaç tedavileri gibi etkenlerin bu değerlendirmeye katılmadığı göz ardı edilmemelidir.

Şizofreni hastalarında lipit metabolizması bozuklukları da sık görülmektedir (Boston ve ark. 1996). Metabolik sendrom, dolayısıyla dislipidemi genel popülasyona göre, şizofreni hastalarında 2-3 kat daha fazla bulunmaktadır (McEvoy ve ark. 2005).

Tablo 2. Hastaların parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Bipolar I Ortalama±SD	Şizofreni Ortalama±SD	P değeri
AKŞ*	95.0±32.7	89.6±25.2	0.028
TG*	105.0±69.7	98.0±62.6	0.207
T. kolesterol*	166.1±40.0	168.2±38.7	0.512
HDL*	52.2±10.1	52.8±10.8	0.273
LDL*	92.8±34.3	95.8±31.7	0.544
VLDL*	21.0±13.9	19.6±12.5	0.207
	N (%)	N (%)	p değeri
DM**	28 (8.3)	14 (5.5)	0.201
İFG**	90 (26.5)	58 (22.9)	0.314
Yüksek TG**	60 (17.7)	36 (14.2)	0.257
Yüksek T. kol.**.	66 (19.5)	51 (20.2)	0.835
Düşük HDL**	270 (79.6)	192 (75.9)	0.275
Yüksek LDL**	117 (34.5)	103 (40.7)	0.123

*Eşli olmayan t testi, ** Ki-kare testi, Ort: Ortalama, SD: Standart Sapma, AKŞ: Açlık Kan şekeri, TG: Trigliserid T .Kolesterol: Total kolesterol, DM: Diabetes mellitus İFG: Bozulmuş açlık glikozu

Giderek artan kanıtlar, bipolar bozuklukta dislipidemi prevalansının birkaç kat artmış olduğunu, bipolar bozuklukta kesitsel ek tanının dislipidemi için %23-41 olduğunu göstermektedir (McIntyre ve ark. 2007). Bizim çalışmamızda da, başta düşük HDL düzeyleri olmak üzere, hem bipolar bozukluk hem de şizofreni grubunun lipit değerlerinde önemli oranda normal değerlerden sapma bulunmuştur.

Ryan ve ark.'nın (2003) yapmış olduğu çalışmada, ilaç tedavisi öncesi ilk epizod şizofreni hastalarının, genel popülasyona kıyasla bozulmuş açlık kan glikozu oranlarının anlamlı ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak son dönemde kullanımı giderek yaygınlaşan ikinci kuşak antipsikotiklerin de etkisiyle endokrin yan etkilerin ortaya çıkışı her iki hastalığın doğasının DM ve dislipidemi yönünden değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Çünkü bu ilaçların olumsuz etkisi gayet iyi bilinmektedir (Altınbaş ve ark. 2005). Bizim çalışmamızda hastaların kullandığı ilaçlar göz önünde bulundurulmadan değerlendirilme yapılması bir kısıtlılıktır. Ancak, zaten bu hastalar büyük oranda psikiyatrik

ilaçlarını kestikleri veya düzensiz kullandıkları için, alevlenme veya hastalık epizodu içine girmişler ve hastanede yatarak tedavileri gerekmiştir. Bu nedenle en azından ilaçların akut etkilerinden nispeten bağımsız sonuçlar olduğu söylenebilir. Yine de daha önce kullandığı ilaçların bilinmesi önemlidir. Ayrıca bu hastalar daha önce DM ya da dislipidemi tanısı almış ve tedavi altında olabilirler, dolayısıyla kan değerlerinden hareketle tanı koymak doğru olmayabilir. Biz bipolar bozukluk ve Şizofreni tanılı iki grup hastayı karşılaştırdığımız için bir yanlılık olmayacağını düşünüyoruz. Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı da geriye dönük olarak dosya kayıtlarının değerlendirilmiş olmasıdır.

Tüm bu kısıtlılıklara rağmen bu veriler, ülkemizin en büyük ruh sağlığı hastanesinde bipolar bozukluk ve şizofreni tanısıyla 1 yıl içinde en az iki kez yatırılarak tedavi gören hastaların glikoz ve lipit metabolizma bozukluklarını gösteren dökümler olduğundan oldukça değerli bilimsel veriler olduğu söylenebilir. Kuşkusuz karşılaştırmalı, uzun süreli izlem çalışmalarının varlığı bu konudaki belirsizliklere ışık tutacaktır.

SONUÇ

Her ne kadar bizim araştırmamızda saptadığımız DM oranları görece düşük saptansa da; ruhsal hastalıklardaki glikoz ve lipid metabolizma bozukluklarının genel nüfustan daha sık görüldüğü unutulmamalıdır (Fenn ve ark. 2005). Çünkü ek fiziksel hastalık tanıları, daha şiddetli hastalık seyriyle, genel işlevsellikte azalmayla yakından ilişkilidir (McIntyre ve ark. 2005). Ayrıca araştırmamızın belki de en dikkat çekici bulgusu bozulmuş açlık kan glikozu oranlarının yüksekliğidir. Çünkü, tedavi seçiminde genellikle ek DM ya da dislipidemi tanıları gözönünde bulundurulurken; eşik altı düzeydeki lipid ve glikoz metabolizma bozuklukları ihmal edilmektedir. Bu da, tedavi için seçilen özellikle ikinci kuşak antipsikotik ilaçlarla ortaya çıkabilecek olan DM, dislipidemi gibi endokrin bozuklukların görülme riskinin artmasına ya da daha geç tanı konulmasına neden olabilmek-

tedir. Bu nedenle hekimler yalnızca aşikar DM ya da yüksek lipid düzeylerini dikkate almakla kalmayıp; ayrıca risk gurubundaki hem şizofreni hem de bipolar hastalarının takiplerinde laboratuvar anormallikleri açısından incelemeliler ve önleme stratejileri için çaba göstermelidirler. (McIntyre ve ark. 2007). Bu araştırma ile de gösterilmiştir ki şizofreni ve bipolar hasta grupları DM ve dislipidemi açısından benzer riskleri taşımaktadırlar. DM ve dislipidemi taraması ve tanısı son derece kolay yapılan işlemlerdir ve hastanelerde büyük ölçüde yapılmaktadır. Tarama ve tanı sonuçlarına göre hareket edilmeli ve psikiyatrik tedavi seçiminde dikkate alınmalıdır.

Yazışma adresi: Dr. Erhan Kurt, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları E. A. Hastanesi, 5. Psikiyatri Kliniği, İstanbul, drerhankurt@yahoo.com

KAYNAKLAR

- Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J ve ark. (2000) Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord*, 59(Suppl 1):5-30.
- Altınbaş K, Kurt E, Oral ET (2005) İkinci kuşak antipsikotiklerin endokrin yan etkileri: İstisna mı? Kural mı? *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 6:259-266.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (1998) *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV)*, 4. baskı, Amerikan Psikiyatri Birliği. Çev. ed. E Köroğlu. Hekimler Yayın Birliği, Ankara.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed) (DSM-IV)* Washington DC, APA.
- American Diabetes Association (2007) *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care*, 30(Suppl 1):42-47.
- Boston PF, Dursun SM, Reveley MA (1996) Cholesterol and mental disorder. *Br J Psychiatry*, 169(6):682-689.
- Cassidy F, Ahearn E, Carroll BJ (1999) Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *Am J Psychiatry*, 156:1417-1420.
- Dixon L, Weiden P, Delahanty J ve ark. (2000) Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull*, 26(4):903-912.
- Evans DL, Charney DS, Lewis L ve ark. (2005) Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry*, 58:175-189.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001) *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP)*. Expert Panel on Detection, Evaluation, And
- Treatment of High Blood Cholesterol. Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 16;285(19):2486-2497.
- Fenn HH, Bauer MS, Alshuler L ve ark. (2005) Medical comorbidity and health-related quality of life in bipolar disorder across the adult age span. *J Affect Disord*, 86:47-60.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR ve ark. (2005) American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement*. *Circulation*, 25;112(17):2735-2752.
- Harris MI. (2000) *Definiton and classification of diabetes mellitus and the new criateria for diagnosis*. LeRoith D, Taylor SI, Olfesky JM (Eds), *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins Press., s.326-333.
- Judd LL, Akiskal HS (2003) The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord*, 73(1-2):123-131.
- Kurt E, Oral ET, Verimli A (2002) Şizofren ve Diğer Psikotik Hastalarda Klasik ve Yeni Antipsikotik ilaçların insülin ve Glikoz Metabolizması Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*,12:57-63.
- Kilbourne AM, Brar JS, Drayer RA ve ark. (2007) Cardiovascular disease and metabolic risk factors in male patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *Psychosomatics*, 48(5):412-417.
- Krishnan KR (2005) Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med*, 67:1-8.

McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC ve ark. (2005) 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*, 1;80(1):19-32.

McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL ve ark. (2005) Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry*, 17(2):83-93.

McIntyre RS, Soczynska JK, Beyer JL ve ark. (2007) Medical comorbidity in bipolar disorder: re-prioritizing unmet needs. *Curr Opin Psychiatry*, 20(4):406-416.

Morriss R, Mohammed FA. (2005) Metabolism, lifestyle and bipolar affective disorder. *J Psychopharmacol*, 19(6 Suppl):94-101.

Mukherjee S, Decina P, Bocola V ve ark. (1996) Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry*, 37(1):68-73.

NCEP Expert Panel. (2002) 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) final report. *Circulation*, 17;106(25):3143-3421.

Ryan MC, Collins P, Thakore JH (2003) Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160(2):284-289.

Satman I, Yılmaz T, Sengül A ve ark. (2002) Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*, 25(9):1551-1556.

Tabata H, Kikuoka M, Kikuoka H ve ark. (1987) Characteristics of diabetes mellitus in schizophrenic patients. *J Med Assoc Thai*, 70 Suppl 2:90-93.

Toalson P, Ahmed S, Hardy T ve ark. (2004) The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. Prime care companion. *J Clin Psychiatry*, 6:152-158.

Wirshing DA. (2001) Adverse effects of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 62 (Suppl.21):7-10.

World Health Organization (2003) Atlas of Health in Europe. Geneva: World Health Organization.