

PSİKİYATRİK TEDAVİLERLE GELİŞEN METABOLİK BOZUKLUKLAR VE TEDAVİSİNDE DİYETETİK YAKLAŞIMIN ÖNEMİ

Yrd. Doç. Dr. Aliye Özenoğlu¹, Doç. Dr. Serdal Uğurlu², Dr. Günay Can³, Prof. Dr. Engin Eker⁴,
Prof. Dr. Funda Elmacıoğlu⁵

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun Sağlık Y. O., Samsun

² Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas

³ İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul

⁴ İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Geropsikiyatri Bilim Dalı, İstanbul

⁵ Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Y. O., Samsun

ÖZET

• **Amaç:** Bu çalışmada, psikiyatrik bozukluğu nedeniyle ilaç tedavisi alan yetişkin hastaların (yaş, 40,54±12,82 yıl) vücut ağırlığı, bileşimi ve kan biyokimyasında oluşan bazı değişikliklerin, psikiyatrik tedavi almayan yetişkinlerle (yaş; 38,61±12,70 yıl) karşılaştırılması; psikiyatrik ilaç tedavilerinin yol açabileceği endokrin-metabolik ve kardiyovasküler bozuklukların ortaya çıkartılması ve ilgili birimlerle işbirliğinin sağlanmasında diyetisyenin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

• **Materyal ve Metod:** Çalışma grubunda toplam 128 (111 kadın, 17 erkek), kontrol grubunda ise bilinen herhangi bir endokrin-metabolik veya psikiyatrik bozukluğu ve ilaç kullanma öyküsü olmayan 347 (312 kadın, 35 erkek) kişi incelenmiştir. Başlangıçta bütün hastaların antropometrik ölçümleri (boy, kilo, bel ve kalça çevresi), Bioelectrical Impedance Analyzer ile vücut analizleri ve bazı biyokimyasal testler (açlık kan glukozu (AKŞ), insülin, HbA1C, Trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, kan sayımı, B12 vitamini, folat, çinko, CRP, homosistein (HOM), kortizol, fibrinojen, ürik asit, TSH) için kan örnekleri alınmıştır. Verilerin istatistiksel analizi SPSS for windows 10,0 programında

Mann Whitney U, pearson korelasyon, multi regresyon analizi ve student t testleri ile yapılmıştır.

• **Bulgular:** Hastaların ortalama psikiyatrik ilaçlarla tedavi süresi 5,29±5,99 yıl, bu sürede ortalama ağırlık artışı 12,05±6,80 kg bulunmuştur. Hastaların çoğunluğu birden fazla çeşit ilaç kullanmakta olup bunların dağılımı %71,9 anti-depressant, %31,3 antipsikotik, %25,0 duygudurum düzenleyiciler ve %10,9 anksiyolitikler şeklindedir. Çalışma grubunda yer alan hastaların ortalama vücut ağırlığı, BKİ, bel ve kalça çevresi ölçümleri ile vücut yağ yüzdeleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksektir. Ayrıca, kanda glikoz, insülin, trigliserid, TSH, fibrinojen düzeyleri ilaç kullananlarda anlamlı olarak daha yüksek; total protein, albumin, çinko ve folat düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Her iki grupta yer alan vakalar BKİ'ne göre kendi içinde normal, fazla kilolu ve obez olarak gruplandırıldığında; BKİ arttıkça bel ve kalça çevresi, vücut yağ yüzdesi, kan insülin, HbA1C düzeyleri anlamlı olarak her iki grupta da artarken, HDL kolesterol düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır. İlaç kullananlarda tedavi süresi kilo, bel ve kalça çevresi, vücut yağ yüzdesi, kanda insülin, TSH ve HOM düzeyleri ile anlamlı pozitif; albumin düzeyi ile anlamlı negatif korelasyon göstermiştir.

Ayrıca, ilaç kullananlarda kilo artışı, bel ve kalça çevresi; vücut yağ yüzdesi; kan insülin, trigliserid ve TSH düzeyleri ile anlamlı pozitif; vücut suyu, yağsız vücut kütlesi ve kan folat düzeyi ile anlamlı negatif korelasyon göstermiştir. Multipl regresyon analizinde BKİ sadece kan şekeri ve insülin düzeyleri ile anlamlı pozitif ilişki gösterirken; bel çevresi kan şekeri, insülin ve trigliserid düzeyleri ile anlamlı pozitif, HDL ile anlamlı negatif ilişki gösterdiği saptanmıştır.

• **Sonuç:** Çalışmanın sonuçları, psikiyatrik ilaçlarla tedavi edilen hastaların obezite ile birlikte, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar yönünden de riskli olduğunu doğrular niteliktedir. Kardiometabolik risklerin tahmin edilmesinde ilgili biyokimyasal parametrelerin ölçümü ile birlikte bel çevresinin ölçülmesinin, BKİ'den daha duyarlı olduğu belirlenmiştir. Gerek psikiyatrik bozuklukların doğasının ve gerekse

tedavide kullanılacak ilaçların bireyi pek çok metabolik ve kardiyovasküler bozukluklara da yatkın kılabilmesi nedeniyle, psikiyatrik farmakoterapi alması gereken hastaların endokrin, metabolizma ve beslenme yönlerinden de değerlendirme ve takiplerinin yapılacağı bir ekip tarafından izlenmesinin yararlı olacağı sonucuna varılmıştır.

Ekte yer alacak özellikle endokrin-metabolizma ve psikiyatri alanlarında tıbbi beslenme tedavileri konusunda bilgi ve deneyimli, psikiyatrik bozukluğu olan hastalarla iletişim konusunda yetenekli bir diyetisyenin ilgili birimlerle işbirliğinin sağlanmasında köprü vazifesi yapabileceği gösterilmiştir.

• **Anahtar Kelimeler:** Psikiyatrik farmakoterapiler, obezite, hiperinsülinizm, bel çevresi **Nobel Med 2009; 5(Suppl 1): 36-44**

ABSTRACT

METABOLIC DISTURBANCES ARISING OUT OF PSYCHIATRIC PHARMACOTHERAPIES AND THE IMPORTANCE OF DIETETIC INTERVENTION IN ITS TREATMENT

• **Objective:** The aim of this study was to compare alterations at body weight, composition and blood biochemistry in adult patients (age: 40.54±12.82 years) taking pharmacotherapy for their psychiatric disorders and adults (age: 38.61±12.70 years) who were not taking psychiatric treatments.

• **Material and Method:** A total of 128 (111 female, 17 male) patients in study group, and 347 (312 female, 35 male) who didn't have any endocrinologic-metabolic or psychiatric disorders and were not on any drug treatment in control group were evaluated. At the beginning, antropometric measurements, body composition analysis with a bioelectrical impedance analyzer and blood samples for some biochemical tests (fasting blood glucose, insulin, HbA1C, triglyceride, total cholesterol, HDL, LDL blood counting, vitamin B12, folate, zinc, CRP, homocystein, cortisol, fibrinogen, TSH, uric acid levels) were taken for all patients. Results were analyzed statistically by using a computer program SPSS for Windows 10.0 with Mann Whitney U, Pearson correlation, multiple regression analysis and student t tests.

• **Results:** Mean treatment length with psychiatric drugs of the patients was 5.29±5.99 year, and mean weight gain at this period was 12.05±6.80 kg. Most of the patients have been taking more than one type of psychiatric drugs and their distribution were 71.9% antidepressants, 31.3% anti-

psychotics, 25.0% mood stabilizers and 10.9% anxiolytics. Mean weight gain, body mass index (BMI), waist and hip circumferences, and body fat percent of patients in study group were higher than in control group. Also while blood glucose, insulin, triglyceride, TSH, fibrinogen levels were statistically higher; total protein, albumin, zinc and folat levels were found statistically lower in study group.

When all participants in both of the groups were divided as normal weight, overweight and obese according to BMI, it was found that while BMI increasing waist and hip circumferences, body fat percent, blood insulin, HbA1C levels increased but HDL levels decreased significantly. In study group, treatment period correlated positively with body fat percent, blood insulin, TSH and homocystein levels; but correlated negatively with albumin level. Weight gain correlated positively with waist and hip circumferences, body fat percent, blood insulin, triglyceride and TSH levels; but correlated negatively with folat level in patients taking psychiatric drugs.

• **Conclusion:** According to results of this study, it was shown that patients treated with psychiatric drugs are sensitive to metabolic and cardiovascular diseases along with obesity. So, it was thought that patients who need psychiatric pharmacotherapies may have benefit if evaluated and treated by a team consisting endocrinologic, metabolic and nutritional specialists. A dietician knowledgeable and experienced in medical nutrition therapies on endocrine-metabolism and psychiatric disorders areas has an important role for collaborating with other related units.

• **Key Words:** Psychiatric pharmacotherapies, obesity, hiperinsulinizm, waist circumference **Nobel Med 2009; 5(Suppl 1): 36-44**

GİRİŞ

Psikiyatrik tedavi süresince sıklıkla iştah artışının eşlik ettiği vücut ağırlığında bir artış meydana gelir. Oluşumunu ve zamanını tahmin etmenin güç olduğu bu yan etki, sonunda obeziteye yol açar ve hastaların bir kısmında etkili olmasına rağmen tedavinin kesilmesine neden olur. Obezite, sadece psikolojik durumu etkilemekle kalmaz, aynı zamanda pek çok kronik hastalığın gelişmesi riskini de artırır. Obezite ile ilişkili hastalıkların morbiditesi beden kitle indeksindeki (BKI) artışla birlikte artış gösterir. Obez hastalar koroner arter hastalığı, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, bazı kanser türleri, serebrovasküler olaylar, osteoartritler, pulmoner hastalıklar ve uyku apnesi gibi hastalıklar yönünden daha fazla risk taşırlar.¹⁻³ Bu nedenle, birçok kronik hastalıktan korunmada veya oluşmuş bir hastalığın prognozunu iyileştirmede kilonun azaltılması anahtar rolü oynar.

Psikiyatrik bozukluğu nedeniyle polikliniğe başvuran hastaların tedavisine genel yaklaşım, öncelikle hastanın ruhsal durumunu iyileştirmeye yöneliktir. Bu süreçte, sıklıkla hastaların iştah ve vücut ağırlıklarında, genellikle artış yönünde bir değişiklik meydana gelir. Bu artış çoğu zaman bir iyileşme belirtisi olarak kabul edilir ve fazla önemsenmez. Bununla birlikte, kilo artışının tedavinin başlangıcındaki düzeyin daha da üzerine çıkması ve buna eklenen hastalıkla ilgili, ilaç tedavileri ile ilgili ve bireyin genetik yatkınlığı ile ilgili faktörler, kronik hastalıklar yönünden riskleri daha da artırabilmektedir. Bu nedenle, bu hastaların aralarında endokrin-metabolizma alanında bilgili ve deneyimli, psikiyatrik bozukluğu olan hastalarla iletişim konusunda yetenekli, tıbbi beslenme tedavileri konusunda yeterli bilgi ve deneyime sahip bir diyetisyenin de bulunduğu bir ekip tarafından değerlendirilmesi, tedavisi ve takibinin yapılması oldukça önemlidir. Obezitenin tedavisi için gereken sağlık alanlarında bilgili ve deneyimli bir diyetisyen, ilgili diğer birimlerle işbirliğinin sağlanması ve sürdürülmesi konusunda köprü vazifesi görebilir.

Bu çalışmada, psikiyatrik bozukluklarının tedavisi sırasında gelişen obezite nedeniyle diyetetik danışmanlık alması için psikiyatri kliniği diyetisyenine yönlendirilen yetişkin kadın hastalarda bazı biyokimyasal ve antropometrik ölçümlerdeki değişikliklerin saptanması, oluşan bu değişikliklerin metabolik ve kardiyovasküler hastaların gelişmesine etkilerinin araştırılması, ayrıca ekipteki diyetisyenin tedaviye katkısının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma grubunda İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'nden takip ve tedavisi yapılan ve bu süreçte artan vücut ağırlığından şikâyeti

nedeniyle psikiyatri kliniği diyetisyenine yönlendirilen toplam 128 kişi (111 kadın, 17 erkek) yer almıştır. Kontrol grubunda ise bilinen herhangi bir endokrin-metabolik veya psikiyatrik bozukluğu ve ilaç kullanma öyküsü tanımlamayan, çeşitli birimlerden beslenme durumunun değerlendirilmesi ve/veya beslenme desteği alması için diyetisyene gönderilen 347 (312 kadın, 35 erkek) kişi incelenmiştir. Yaş ortalaması ilaç kullanan grupta 40,54±12,82 yıl, kontrol grubunda ise 38,61±12,70 yıldır.

Tanıları, uygun psikometrik değerlendirmelere dayalı olarak psikiyatri kliniğinde önceden koyulmuş olan hastaların, diyetisyene başvurusunda 1 ile 23 yıl arasında değişen sürelerde (5,29±5,99 yıl) tedavi almakta oldukları ve bu sürede ortalama ağırlık artışının 12,05± 6,80 kg olduğu bulunmuştur. Depresyon, anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, bipolar bozukluk, obsessif kompulsif bozukluk (OKB) tanıları ile polikliniğimizde tedavi ve takipleri yapılmakta olan hastaların çoğunluğu birden fazla çeşit ilaç kullanmakta olup bunların dağılımı %71,9 antidepresan, %31,3 antipsikotik, %25,0 duygudurum düzenleyiciler ve %10,9 anksiyolitikler şeklindedir. Tedavileri uzun süredir devam eden hastaların zaman içinde farklı ilaçlar kullandıkları da belirlenmiştir.

Başlangıçta bütün hastaların antropometrik ölçümleri (boy, kilo, bel ve kalça çevresi ölçümleri) ve Bioelectrical Impedance Analyzer (Body stad 1500, İngiltere) ile vücut analizleri yapılmıştır. Ayrıca, bazı biyokimyasal testler (açlık kan glukozu (AKŞ), insülin, HbA1C, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL transaminazlar (ALT, AST), tam kan sayımı, serum demiri, ferritin, B12 vitamini, folat, çinko, CRP, homosistein (HOM), kortizol, fibrinojen, ürik asit, TSH düzeyleri) için kan örnekleri alınmıştır.

Biyokimyasal parametrelerin tümü (serum açlık kan glukozu, ürik asit, ALT, AST, trigliserid, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol düzeyleri) Abbott C8000 (Abbott, Japonya), ferritin ise Abbott IMX (Abbott Labs, IL, USA) analizörlerde ölçülmüştür. TSH, insülin ve kortizol düzeyleri Immulite 2000 (DPC; Los Angeles, USA) analizörde Chemiluminescent immunometric yöntemiyle ölçülmüş, tam kan sayımı (TKS) ise HMX (Beckman Coulter, USA) analizörde okunmuştur. Plazma homosistein (HOM) düzeyleri High Performance Liquid Chromatography (HPLC) (Agilent 1100 Serisi) ile saptanmıştır. Serum yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hsCRP) konsantrasyonu tespiti için Behring BN II Nephelometer (Dade Behring, Malburg, Germany), plazma fibrinojen düzeyleri için BCT (Dade Behring, Malburg, Germany) analizörleri kullanılmıştır.

Serum B12, folik asit düzeyleri radioimmunoassay (RIA) (DPC, USA) yöntemi ile çalışılmıştır. HbA1C dü-

zeyleri tayininde HPLC sistemi HLC-723 G7 (Tosoh Corporation, Chuo-ku, Tokyo) analizörü kullanılmıştır. Serum B12, folik asit düzeyleri radioimmunoassay (RIA) (DPC,USA) yöntemi ile çalışılmıştır. HbA1C düzeyleri tayininde HPLC sistemi HLC-723 G7 (Tosoh Corporation, Chuo-ku, Tokyo) analizörü kullanılmıştır. BKİ, bel/kalça oranı (BKO) ve HOMA indeksi ilgili formüllere göre hesaplanarak bulunmuştur.^{3, 4} Bütün hastaların öyküleri, biyokimyasal ve antropometrik ölçümleri endokrin-metabolizma uzmanları ile birlikte değerlendirilmiş; diyabet, dislipidemi, tiroid fonksiyonu bozuklukları, inflamatuvar ve otoimmün bozuklukları olanlar çalışmaya alınmamıştır. Kontrol hastalarının psikiyatrik durumlarının değerlendirilmesinde yapılandırılmış bir test uygulanmamış; derinlemesine görüşmelerde hastanın verdiği bilgilere dayanarak ve görüşme esnasındaki davranış ve tutumları dikkate alınarak, psikiyatrik değerlendirmenin yararlı olacağı düşünülen hastalar psikiyatri polikliniğine yönlendirilmiştir. Psikiyatrik değerlendirme sonucunda bir tanıyı ve tedaviyi gerektirecek bozukluk saptananlar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya katılan bütün hastalardan “bilgilendirilmiş olur” alındıktan sonra veriler her hasta için ayrı dosyalarda toplanmıştır.

Her iki grupta yer alan hastaların beslenme durumları, hastalardan alınan 7 günlük besin tüketim kayıtlarının incelenmesi ve hasta ile diyetisyenin baş başa yaptığı derinlemesine görüşmelerle (indepth interview) belirlenmiştir. Çalışma grubunda yer alan hastaların hastalığın başlangıcından itibaren tedavi süresince iştah ve vücut ağırlığındaki değişikliklere ilişkin bilgiler bizzat kendilerinden ve poliklinik kayıtlarından alınmıştır. Bütün hastalar, biyokimyasal ve antropometrik ölçümleri, beslenme alışkanlıkları ve yaşam koşulları dikkate alınarak tıbbi beslenme tedavisi programına alınmış ve belirli aralıklarla kontrollere çağrılarak izlenmiştir. Bulgularına göre herhangi bir endokrin-metabolik bozukluk saptananlar, Endokrin Polikliniği'ne yönlendirilerek uygun tedavilerinin başlatılması ve takibi sağlanmıştır.

Hastaların başlangıç verileri daha sonra retrospektif olarak dosya kayıtlarının incelenmesiyle değerlendirilmiştir. Verilerin istatistiksel analizi SPSS for windows 10,0 programında Mann Whitney U, student t, pearson korelasyon ve multi regresyon analizi testleri ile yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin psikotrop ilaç kullanma durumu, cinsiyet ve BKİ'ye grubuna göre dağılımları Tablo 1 de verilmiştir.

İlaç alan ve almayanlar BKİ'ye göre gruplandırılmadan toplu olarak karşılaştırıldığında kilo, BKİ, bel ve kalça

Tablo 1: Katılımcıların ilaç kullanma durumu, cinsiyet ve BKİ grubuna göre dağılımları

BKİ (kg/m ²) ilaç kullanımı	18,5-24,9 (Normal)	25,0-29,9 (Hafif şişman)	>30,0 (Şişman)
Yok	51	91	205
Kadın/Erkek	49/2	82/9	175/30
Var	7	15	106
Kadın/Erkek	5/2	12/3	90/16

Tablo 2a: Çalışma ve kontrol grubunda olan bireylerin antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

Ölçümler	Çalışma grubu Ortalama (SS)	Kontrol grubu Ortalama (SS)	p
Boy (cm)	160,36 (8,46)	159,55 (7,74)	0,323
Ağırlık (kg)	90,87 (19,04)	82,24 (20,14)	0,000***
BKİ (kg/m ²)	35,33 (6,88)	32,27 (7,31)	0,000***
Bel çevresi (cm)	102,64 (13,36)	92,65 (15,45)	0,000***
Kalça çevresi (cm)	121,49 (12,90)	114,66 (13,98)	0,000***
Bel/kalça (BKO)	0,85 (0,07)	0,81 (0,06)	0,000***
Vücut suyu (%)	44,78 (6,70)	48,15 (5,77)	0,000***
Yağ kütlesi (%)	37,49 (9,09)	33,48 (7,13)	0,000***
Yağsız kütle (%)	62,35 (9,31)	66,29 (7,39)	0,000***
Bazal Metabolizma (kcal)	1732,1 (353,4)	1672,6 (296,7)	0,107

*** (p<0,001): çok ileri derecede anlamlı

çevresi, BKO, vücut yağ yüzdesi ilaç alanlarda anlamlı olarak daha yüksek; vücut suyu ve yağsız vücut kütlesi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, kanda trigliserid, glikoz, insülin, TSH ve fibrinojen düzeyleri ile hesaplanan HOMA-IR değerleri ilaç kullananlarda anlamlı olarak daha yüksekti; albumin, çinko ve folat düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 2a ve 2b). Bütün vakalar BKİ'ye göre normal, hafif şişman ve şişman olarak gruplandırıldığında (Tablo 1); çalışma grubunda normal BKİ'li vaka sayısı çok az (n=7) olduğundan, her iki grupta hafif şişman ve şişman olanlar kendi içlerinde karşılaştırılmıştır. BKİ'ye göre hafif şişman olan grupta (25,0-29,9 kg/m²) ilaç alan ve almayanlar karşılaştırıldığında; ilaç kullananlarda bel çevresi (88,31±5,74 cm) ilaç kullananlardan (83,15±5,99 cm) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,005). İlaç kullananlarda fibrinojen, ilaç kullananlardan anlamlı olarak daha yüksek (sırasıyla; 451,18±170,84 mg/dl ve 319,98±65,01 mg/dl, p=0,014); çinko ve folat anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla; çinko 57,37±27,67 ve 101,04±22,04 µg/dl, p=0,002; folat 7,06±2,49 ve 9,82±4,00 ng/ml, p=0,031).

BKİ'ye göre şişman (BKİ>30,0 kg/m²) olan grupta ilaç alan ve almayanlar Tablo 3'de karşılaştırılmıştır. Çalışma grubunda yer alanlar kendi içinde BKİ'ne göre normal, hafif şişman ve şişman olarak gruplandırıldığında; BKİ arttıkça bel ve kalça çevresi, vücut yağ yüzdesi, kanda insülin, HbA1C düzeyleri anlamlı olarak artarken, →

**PSIKİYATRİK TEDAVİLERLE
GELİŞEN METABOLİK
BOZUKLUKLAR VE
TEDAVİSİNDE DİYETİK
YAKLAŞIMIN ÖNEMİ**

vücut suyu ve yağsız kütle yüzdesi ile kanda HDL kolesterol düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır. Kontrol grubunda yer alan normal, hafif şişman ve şişman vakalar karşılaştırıldığında; bel ve kalça çevresi, BKO, vücut yağ yüzdesi, kanda glikoz, insülin ve ürik asit düzeyleri BKİ arttıkça artarken, vücut suyu ve yağsız kütle yüzdesi ile HDL kolesterol düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır. Çalışma grubunda ilaçlı tedavi süresi kilo, bel ve kalça çevresi, vücut yağ yüzdesi, insülin, TSH ve HOM düzeyleri ile anlamlı pozitif; vücut suyu, yağsız vücut kütlesi ve kan albumin düzeyi ile negatif korelasyon göstermiştir. Ayrıca, psikiyatrik tedavilerin oluşturduğu kilo artışı vücut yağ yüzdesi, insülin, trigliserid, TSH düzeyleri ile anlamlı pozitif, folat ile anlamlı negatif korelasyon göstermiştir.

Multipl regresyon analizinde BKİ kan şekeri ve insülin düzeyleri ile anlamlı pozitif ilişki (sırasıyla; $r = 0,343$, $p = 0,044$ ve $r = 0,489$, $p = 0,004$) gösterirken; bel çevresi kan şekeri, insülin ve trigliserid düzeyleri ile anlamlı pozitif (sırasıyla; $r = 0,251$, $p = 0,010$; $r = 0,329$, $p = 0,001$; $r = 0,203$, $p = 0,038$), HDL ile anlamlı negatif ilişki göstermiştir ($r = -0,236$, $p = 0,019$). Vücut yağ yüzdesi ise sadece insülin düzeyi ile anlamlı pozitif ilişki ($r = 0,210$, $p = 0,044$) göstermiştir.

TARTIŞMA

Birçok hastalığın ilaçla tedavisi süresince vücut ağırlığının artması, hastalığın iyileşmesinin bir belirtisi olarak kabul edilir. Bununla birlikte, vücutta iştahı düzenleyen mekanizmalardaki ilaçların yol açtığı bu değişiklikler, aşırı kilo artışı ile sonuçlanabilir ve böylece, önerilen medikal tedaviye uyumu tehlikeye sokabilir. Pek çok ilaç, terapötik etkilerinin olumsuz bir sonucu olarak vücut ağırlığını değiştirebilecek kapasitededir. Bu grupta antipsikotikler, antidepressanlar ve duygu-durum düzenleyicileri gibi psikotropik ilaçlar önemli yer tutmaktadır.⁵

Psikiyatrik hastalarda gözlenen kilo değişikliklerinin hepsi ilaç tedavisinin etkisiyle oluşmaz. Kilo alımına katkısı olan hastalıkla ilgili faktörler, atipik depresyonda besin açlığı ve iştah azalmasına bağlı olarak semptomatik kg kaybından sonra vücut ağırlığının restorasyonunu kapsar. Premorbid, tedavi öncesi ve mevcut vücut ağırlığının karşılaştırılması hastalıkla ilgili olanı, ilaçla ilgili kilo artışından ayırt etmeye yardımcı eder. Adipoz dokuda aşırı yağ birikimi ve bu yağın abdominal dağılımı insan sağlığını olumsuz yönde etkiler. Abdominal obezite, glukoz, insülin ve lipid metabolizmasındaki bozukluklarla güçlü bir şekilde ilişkilidir.⁶⁻¹⁰

Metabolik sendromun yüksek prevalansında obezite epidemisi önemli rol oynar. Bu kişilerde, kanda ürik asit, leptin, insülin, fibrinojen, CRP yüksekliği yanında,

Tablo 2b: Çalışma ve kontrol grubunda BKİ'ye göre şişman olarak değerlendirilen bireylerin bazı antropometrik ve biyokimyasal ölçümlerinin karşılaştırılması

Ölçümler	Çalışma grubu Ortalama (SS)	Kontrol grubu Ortalama (SS)	p
AKŞ (mg/dl)	97,09 (12,16)	93,93 (12,54)	0,018*
İnsülin (mIU/ml)	16,84 (9,95)	13,86 (10,07)	0,010*
Trigliserid (mg/dl)	148,90 (109,92)	121,43 (74,67)	0,003**
T.Kolesterol (mg/dl)	208,34 (46,21)	202,86 (43,19)	0,244
HDL-K (mg/dl)	50,11 (15,79)	50,49 (13,50)	0,809
LDL-K (mg/dl)	130,22 (37,51)	131,76 (36,17)	0,703
T. protein (g/dl)	7,21 (0,53)	7,40 (0,42)	0,018*
Albumin (g/dl)	4,16 (0,49)	4,46 (0,37)	0,000***
Hemoglobin (g/dl)	13,17 (1,26)	13,37 (1,20)	0,184
Hematokrit (%)	38,57 (3,53)	39,06 (4,35)	0,328
Ferritin (ng/ml)	36,41 (32,64)	38,46 (41,28)	0,725
TSH (mIU/ml)	2,44 (2,54)	1,72 (1,31)	0,001**
Free T3 (pg/ml)	3,04 (0,79)	3,37 (1,08)	0,128
Free T4 (ng/dl)	2,40 (4,25)	3,64 (5,54)	0,225
Fibrinojen (mg/dl)	424,07 (133,85)	330,13 (94,92)	0,000***
HbA1C (%)	5,69 (0,70)	5,77 (0,71)	0,544
CRP (mg/L)	7,05 (6,45)	5,38 (8,21)	0,411
Ürik asit (mg/dl)	4,97 (1,41)	4,88 (1,55)	0,697
Çinko (°g/dl)	78,03 (22,08)	94,41 (23,04)	0,001**
Bakır (°g/dl)	110,54 (32,87)	116,11 (20,42)	0,567
B12 vit. (pg/ml)	323,00 (189,03)	362,99 (187,69)	0,156
Folat (ng/ml)	6,90 (3,17)	9,10 (4,12)	0,000***
HOMA-IR	5,94 (3,34)	3,69 (2,48)	0,029*

* ($p < 0,05$): anlamlı, ** ($p < 0,01$): ileri derecede anlamlı, *** ($p < 0,001$): çok ileri derecede anlamlı

klonikte depresyon, non-alkolik steatoz ve polikistik over sendromuna daha sıklıkla rastlanmaktadır. Bel çevresi, metabolik sendromun önemli tanı kriterlerindedir. Kadınlarda 80 cm, erkeklerde 94 cm'nin üzerinde olması risk faktörlerinin artışına işaret eder.¹¹

Çalışmamızda, bel çevresi ilaç alan grupta ($102,64 \pm 13,36$ cm) kontrol grubundan ($92,65 \pm 15,45$ cm) anlamlı olarak daha yüksektir ($p = 0,000$). Besin alımının artması, inaktivite ile birlikte vücutta visseral yağ dokusu artışına ve sonunda insülin direncine katkıda bulunmaktadır.

Klinikte santral obezitenin en yararlı göstergesi sayılan bel çevresi, insülin direnci (IR) ile pozitif korelasyon gösterir.^{11,12} Çalışmamızda, multipl regresyon analizinde BKİ kan şekeri ve insülin düzeyleri ile anlamlı pozitif ilişki (sırasıyla; $r = 0,343$, $p = 0,044$ ve $r = 0,489$, $p = 0,004$) gösterirken; bel çevresi kan şekeri, insülin ve trigliserid düzeyleri ile anlamlı pozitif (sırasıyla; $r = 0,251$, $p = 0,010$; $r = 0,329$, $p = 0,001$; $r = 0,203$, $p = 0,038$), HDL ile anlamlı negatif ilişki göstermiştir ($r = -0,236$, $p = 0,019$). Vücut yağ yüzdesi ise sadece insülin düzeyi ile anlamlı pozitif ilişki ($r = 0,210$, $p = 0,044$) göstermiştir. Bu durum, obezite ile ilgili risklerin belirlenmesinde bel çevresinin →

BKİ'den daha duyarlı bir ölçüm olduğunu ortaya koyar niteliktedir.

Günümüzde, insülin direncinin derecesinin belirlenmesinde kullanılan HOMA-IR (Homeostasis model assesment) değerinin $\geq 4,0$ olması, insülin direnci varlığı olarak kabul edilir.^{4,13} Tedavide, diyet ve egzersiz farmakolojik ajanların (metformin, roziglitazon) eklenmesi, insülin direnci ile başa çıkmada, kg kaybının başarılmasında ve metabolik risklerin azaltılmasında oldukça etkili bir yöntem olarak kabul edilir.^{13, 14, 16}

Çalışmamızda, ilaç tedavisi almakta olan grubun HOMA-IR değeri $5,94 \pm 3,34$ olup, kontrol grubundan ($3,69 \pm 2,48$) anlamlı ($p=0,029$) olarak daha yüksektir. Ayrıca, insülin düzeyleri de çalışma grubunda, kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 2b). Her iki grupta BKİ ≥ 30 kg/m^2 olanlar karşılaştırıldığında, ilaç tedavisi almakta olanların ortalama bel çevresi, vücut yağ yüzdesi, kan insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 3). Visseral yağ kitlesinin insülin direncinin boyutu ile pozitif korelasyon gösterdiği bilinmektedir.¹⁷ Bununla birlikte, çalışmamızda da görüldüğü gibi aynı şişmanlık düzeyinde olmalarına rağmen, ilaç kullanan hastaların insülin direnci daha belirgindir. Çalışmamızda ayrıca, ilaç tedavisi süresinin kilo, bel ve kalça çevresi, vücut yağ yüzdesi ve kan insülin düzeyleri ile anlamlı pozitif korelasyon göstermesi, psikiyatrik farmakoterapinin hastaları obezite ile ilişkili metabolik bozuklukların gelişmesine yatkın kıldığını doğrular niteliktedir. İnsülin direncinin etiyojisi genetik ve çevresel faktörleri içerir. Besin alımı, fiziksel aktivitenin azalması, yaşlanma, sigara ve kullanılan bazı ilaçlar insülin direncine zemin hazırlayabilir.⁴ Çalışmamızda, psikiyatrik ilaç kullananların %26,2'si, kontrol grubunun ise %22,3'ünün sigara içtikleri belirlenmiştir. Her iki grupta yer alan bireyler yaş, cins, obezite derecesi, sigara içme oranları yönünden benzer olduklarına göre çalışma grubunda insülin direncine besin alımındaki istenmeyen değişiklikler ve fiziksel aktivitedeki azalma kadar, psikiyatrik ilaç tedavilerinin de katkıda bulunmuş olması olasıdır.

Obezite, tip II diyabet ve hipertansiyonun insülin direnci ile güçlü bir ilişkisi vardır. Son çalışmalar, insülin direnci ve glukoz tolerans bozukluğunun kognitif fonksiyonlarda bozulma ve Alzheimer hastalığı (AD) ile ilişkisine de dikkat çekmektedir.¹⁸⁻²⁴ Plazma insülinin, IR varsayılan düzeylere yükselmesinin beyinde \leq amiloid peptid düzeylerini ve inflamatuvar faktörleri artırdığı gösterilmiştir.²⁵ AD'nin beslenme ile ilişkili diğer risk faktörleri arasında diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve hiperhomosisteinemi sayılmaktadır.²¹⁻²³ Çalışmamızda ilaç alan grupta vücut ağırlığı arttıkça AKŞ, insülin, HOMA-IR, trigliserid ve homosistein düzeylerinin artması; buna karşılık total protein, albumin, çinko ve

folik asit düzeylerinin ise daha düşük bulunması bu hastaların sadece kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar bakımından değil, aynı zamanda AD bakımından da daha fazla riskli olduklarına işaret eder niteliktedir. Diğer taraftan, hastaların besin tercihlerinin tatlı ve yağlı besinler yönünde artarken; sebze, meyve, kompleks karbonhidrat içeren tam tahılların ve az yağlı proteinden zengin besinlerin tüketiminin azalması bu biyokimyasal ve metabolik tabloyu hazırlayan nedenlerden olabileceği düşünülmüştür.

İlerleyen yaşla birlikte vücutta kas kitlesi azalırken, yağ kitlesinde, özellikle karın bölgesinde bir yağlanma artışı görülür. Buna fiziksel inaktivitenin de eklenmesi ile birlikte insülin direnci gelişimi kolaylaşmış olur. İnsülin, beyinde bir nöromodülatör olarak görev yapar. Tip 2 DM ve AD'nin her ikisi de, hastalığın gelişimi sürecinde lokalize amiloid plak oluşumu ile karakterizedir. İnsülin disregülasyonu, AD patolojisine pek çok mekanizma ile katkıda bulunabilir. Bunlar arasında, özellikle hipokampusta azalmış kortikal glukoz kullanımı; glikozillenmiş son ürünler aracılığı ile artmış oksidatif stres; artmış Tau proteini fosforilasyonu ve nörofibriller yumak oluşumu; insülin-parçalayan enzimin inhibisyonu nedeniyle beta-amiloid agregasyonunun artması sayılmaktadır.²⁶ Bu bulgular, insülin direnci ve glukoz metabolizmasındaki bozukluklarla seyreden Tip 2 DM ve metabolik sendrom gibi hastalıkların, AD ile benzer patofizyolojilerinin olduğunu ve AD gelişme riskini de artırdığını göstermektedir.^{18, 19, 26} Bu nedenle, glukoz ve insülin disregülasyonunun diyet ve farmakolojik destekle düzenlenmesinin, gelecekte AD'den korunmada ve tedavisinde önemli yer alacağı tahmin edilmektedir.

Hastalarımızın psikiyatrik tedavilerine paralel olarak gelişen obezite ve ilgili diğer metabolik sorunlarının erken tanı ve tedavisi, onların ilerde kognitif fonksiyonlarının korunmasına da yardım edebilir. Bu nedenle, endokrin-metabolizma ve psikiyatri alanlarında Tıbbi Beslenme Tedavisi konusunda yeterli bilgi ve deneyime sahip bir diyetisyenin ekipteki rolü oldukça önemlidir. İlgili birimlerle işbirliğinin sağlanmasında köprü vazifesi görebilir.

Metabolik sendromun şizofreni tedavisi alan hastalar arasında oldukça yaygın olduğu bildirilmiştir.²⁷ Bu durum, kardiyovasküler ve metabolik bozukluklar yönünden önemli risk artışına işaret eder. Bu nedenle, antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda metabolik sendromla ilişkili risklerin varlığının başlangıçta değerlendirilmesi ve izlenmesinin klinik tedavinin bir parçası olması gerektiği önemle vurgulanmaktadır. Çalışmamızda psikiyatrik tedavi almakta olan hastaların ortalama açlık kan glukozu, insülin ve trigliserid düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı olarak daha

**PSIKİYATRİK TEDAVİLERLE
GELİŞEN METABOLİK
BOZUKLUKLAR VE
TEDAVİSİNDE DİYETETİK
YAKLAŞIMIN ÖNEMİ**

yüksek bulunması (Tablo 2b), literatürle uyumlu olarak diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar yönünden daha fazla riskli olduklarına işaret eder niteliktedir. Psikofarmakolojik tedavinin vücut ağırlığı üzerine etkisi sadece ilaçların sınıfları arasında değil, aynı tedaviyi alan bireyler arasında da farklılık gösterir.²⁸ Tartı artışını açıklayabilecek klinik parametreler arasında dozaj ve tedavinin süresi, hastalık süresi, klinik cevap, yaş, cins, sigara içimi, BKİ, çevresel faktörler, belirgin iştah değişimi, tedavinin başlangıcındaki normal vücut ağırlığından sapma ve TNF-sistemini ilaçla uyarılan aktivasyonu sayılabilir.²⁹⁻³¹ Bununla birlikte, bu parametrelerin gelecekteki tartı artışını tahmin etmeye ilişkin değeri belirsizdir. Psikotrop ilaçların yol açtığı tartı artışının, tedavi öncesinde zaten hafif şişman olan hastalarda daha yaygın olduğu ve kadınlarda erkeklerden daha sık olduğu bildirilmiştir.³² Diğer taraftan Wetterling ve Mussigbrodt,³³ tedavi öncesinde obezitesi olmayan genç hastaların ikinci jenerasyon antipsikotiklerle tedavi süresince tartı artışlarının en yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Birçok yazar, tartı artışının klinik semptomlardaki iyileşmeyle korelasyon gösterdiğini bildirmiştir.³⁴⁻³⁶ Vücut ağırlığındaki değişiklikler, kısmen psikiyatrik bozukluklarla ilişkili kilo kaybı veya artışının düzelmesini yansıtıyor olsa da, bu açıklama premorbid vücut ağırlığını aşan kilo alımı için yeterli görülmemektedir.³⁷ Artan vücut ağırlığı ile birlikte bel çevresi ve vücut yağ oranı artarken biyokimyasal parametrelerde de istenmeyen değişiklikler oluşmaktadır. Bütün bunların sonucunda, hasta psikiyatrik bozukluğuna ek olarak bazı metabolik bozukluklara da duyarlı hale gelmektedir. Ayrıca, hastanın artan kilosu ve yağ dokusundan salgılanan inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle psişik ve kognitif yönden daha olumsuz bir tabloya sürüklenebileceği de unutulmamalıdır. Bu nedenle, tedavi ekibinde hastalara besin tercihleri, iştah ve kilo kontrolü konusunda yardımcı olacak, tıbbi beslenme tedavilerinde bilgili ve deneyimli bir diyetisyenin varlığı oldukça önemlidir.

Lityum ile kronik tedavinin vücut ağırlığında artışa yol açtığı çok sayıda çalışma ile onaylanmıştır.^{37, 38} Bu artışın boyutu çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Kilo alımının esas olarak ilk 2 yıl içinde meydana geldiği ve daha sonra lityum alımının devam etmesine rağmen düzeyin çok fazla artmadığı bulunmuştur.³⁹⁻⁴⁰ Tedavi öncesinde vücut ağırlığı fazla olan hastaların, lityum nedeniyle daha ileri kilo artışı yönünden risk altında oldukları bildirilmiştir.^{39, 41}

Çalışmamızda bütün hastaların lityum tedavisi almamasına rağmen, TSH düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunması dikkat çekicidir (Tablo 2b, Tablo 3). Ayrıca, ilaçlı tedavi süresinin TSH ile pozitif korelasyon ($r=0,384$, $p=0,000$) gösterdiği bulunmuştur. Tiroid bezinin çalışmasının yavaşlaması,

bazal metabolizma hızını yavaşlatarak obeziteye ve diğer ilişkili risk faktörlerinin artışına katkıda bulunacağından; klinikte hastaların tiroid fonksiyonları yönünden de takip edilmesinin yararlı olacağı sonucuna varılmıştır.

Kadınların kilo artışından daha fazla etkilendiği düşünülmüştür.^{39, 42} Bu duruma kadınların vücut bileşimlerinde yağsız kütlelerin, erkeklere oranla daha düşük olmasının ve dolayısıyla bazal metabolizma hızlarının daha düşük olmasının katkıda bulunacağı bilinmektedir.⁴³ Buna eklenen besin tercihi ve fiziksel aktivitedeki olumsuz değişiklikler, kadınları kilo artışına daha yatkın kılmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, obezitenin protrombotik-proinflamatuar faktörler ve fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), homosistein gibi endotelial disfonksiyon göstergelerinin kan düzeylerinde yükselme ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bir çalışmada,⁴⁴ vücut yağı ve fibrinojen arasında pozitif korelasyon bulunurken; plazma leptin konsantrasyonunun da fibrinojen ve CRP ile korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Vücut yağı artışı ve insülin duyarlılığındaki bozulmanın kardiyovasküler risk faktörlerinin konsantrasyonunda artışla ilişkili olduğu ve leptinin de bu artışta rolü olduğu sonucuna varılmıştır. Diğer taraftan, depresyonun kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artışla ilişkili olduğu ve bu artışta omega-3 eksikliği ve homosistein yüksekliğinin rol oynadığı bilinmektedir.⁴⁵

Çalışmamızda fibrinojen düzeyleri ilaç kullananlarda anlamlı olarak daha yüksek, CRP düzeyleri ilaç kullananlarda daha yüksek olmakla birlikte anlamlı bulunmamıştır (Tablo 2b). Fibrinojen düzeyleri, bütün vakalar BKİ'ye göre gruplandırıldığında da ilaç kullananlarda, kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla, BKİ=18,5-24,9 kg/m²: 390,60±72,39 mg/dl vs 296,01±95,26 mg/dl), $p=0,05$; BKİ=25,0-29,9 kg/m²: 451,18±170,84 mg/dl vs 319,98±65,01 mg/dl, $p=0,014$; BKİ≥30 kg/m²: 424,18±135,67 mg/dl vs 353,97±101,93 mg/dl, $p=0,015$). CRP düzeyleri hafif şişman grupta ilaç tedavisi alanlarda (sırasıyla, 6,25±6,89 mg/L vs 1,26±1,07 mg/L, $p=0,146$), şişman grupta ise hem ilaç kullananlarda ve hem de kontrollerde (sırasıyla; 7,65±6,69 mg/L vs 7,50±9,81 mg/L, $p=0,955$) laboratuvarımız referans değerlerinin üzerinde (0-5 mg/L) bulunmuştur. Homosistein düzeyleri ise hem bütün vakalar topluca değerlendirildiğinde, hem de BKİ'ye göre obez grupta ilaç tedavisi alanlarda kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 2b ve 3). Ayrıca, ilaçlı tedavi süresi ile HOM düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunması ($r=0,347$, $p=0,023$), psikiyatrik farmakoterapi alan hastaların kardiyovasküler hastalıklar yönünden ilaç tedavisi almayanlara göre daha fazla riskli olduğunu göstermektedir. Günümüzde önemli birer halk sağlığı sorunu olan ve medeniyet sendromu olarak kabul edilen obezite, metabolik sendrom ve hatta depresyona →

yakın gelecekte demansın da katılacağına işaret eden çalışmalar giderek hızla artması endişe yaratmaktadır.

Bu çalışmamızda, psikiyatrik bozukluklar nedeniyle farmakolojik tedavi almakta olan hastalarda bir yandan vücut ağırlığı ile birlikte, bel çevresi ve vücut yağ oranının artarken, diğer taraftan kanda glukoz, insülin, trigliserid ve homosistein düzeyleri ile birlikte proinflamatuar sitokinlerin artışı onları birçok metabolik, kardiyovasküler ve hatta kognitif bozukluklara daha yakın kılmaktadır.

Bu nedenle, psikiyatrik tedavi alması gereken hastaların aralarında tıbbi beslenme tedavileri konusunda yeterli bilgi ve deneyime sahip bir diyetisyenin de bulunduğu bir ekip tarafından değerlendirme, tedavi ve takiplerinin yapılmasının, psikiyatrik bozukluk dışında gelişebilecek metabolik ve kognitif bozuklukları önlemede veya geciktirmede etkili ve yararlı olacağı sonucuna varılmıştır. Kompleks hastalıkların tedavisinde ekip yak-

laşımının önemi literatürde yeterince vurgulanmış olmakla birlikte, psikiyatride klinik pratikte sıklıkla hastanın öncelikli sorunu ele alınırken zaman içinde gelişebilen diğer sorunlar ihmal edilebilmektedir. Oysa ki, ekpte özellikle endokrin-metabolizma ve psikiyatri alanlarındaki bozukluklarda tıbbi beslenme tedavileri konusunda bilgili ve deneyimli, psikiyatrik bozukluğu olan hastalarla iletişim konusunda yetenekli bir diyetisyenin ilgili birimlerle işbirliğinin sağlanması ve sürdürülmesinde köprü vazifesi görebilir.

SONUÇ

Bu çalışmada, psikiyatrik tedavi almakta olan hastalarda psikiyatrik bozukluklarına ek olarak gelişebilecek nutrisyonel, metabolik ve kardiyovasküler bozuklukların erken tanısı ve tedavisinde, bu alanda uzmanlaşmış yeterince ilgili, bilgisini güncelleyen ve bu grup hastalarla iletişim konusunda yetenekli bir diyetisyenin oldukça önemli bir rolü olduğu belirlenmiştir.



i	İLETİŞİM İÇİN: Yrd. Doç. Dr. Aliye Özenoğlu Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun Sağlık Yüksek Okulu/Samsun aliyeozenoglu@yahoo.com
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 15 / 09 / 2008 • KABUL TARİHİ: 02 / 03 / 2009

KAYNAKLAR

- 1 Aronne LJ. Epidemiology, morbidity and treatment of overweight and obesity. *Journal of Clinical Psychiatry* 2001; 62: 13-22.
- 2 Rosmond R, Björntorp P. The role of antidepressants in the treatment of abdominal obesity. *Medical Hypotheses* 2000; 54: 990-994.
- 3 Özenoğlu A. Obezitede Medikal Nutrisyon Tedavisi, İstanbul, Dilek Ofset, 2001.
- 4 Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clinica Chimica Acta* 2007; 375: 20-35.
- 5 Özenoğlu A. Psikiyatrik hastalıkların tedavisi süresince iştah ve vücut ağırlığında oluşan değişiklikler ve çözümüne yönelik yaklaşımlar. *Diabet Bilimi* 2006; 4: 34-50.
- 6 Rosmond R, Björntorp P. Endocrine and metabolic aberrations in men with abdominal obesity in relation to anxiety-depressive infirmity. *Metabolism* 1998; 47: 1187-1193.
- 7 Rosmond R, Dalman MF, Björntorp P. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1853-1859.
- 8 Björntorp P, Holm G, Rosmond R. Hypothalamic arousal, insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 373-383.
- 9 Rosmond R, Björntorp P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke. *J Intern Med* 2000; 247: 188-197.
- 10 Rosmond R, Björntorp P. Blood pressure in relation to obesity, insulin and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in Swedish men. *J Hypertens* 1998; 16: 1721-1726.
- 11 Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic Syndrome- a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine* 2006; 23: 469-480.
- 12 Katzmarzyk PT, Jasen I, Ross P, Churh T, Blair SN. The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 404-409.
- 13 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assesment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
- 14 Watson GS, Craft S. The role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for treatment. *CNS Drugs*. 2003; 17: 27-45.
- 15 Mathai K. Nutrition in the adult years. In: Mahan LK, Escott-Stump S. (eds). *Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy*. Saunders Comp, USA 2004; 11 th ed. 313-315.
- 16 Franz MJ. Medical nutrition therapy for diabetes mellitus and hypoglycemia of nondiabetic origin. In: Mahan LK, Escott-Stump S. (eds). *Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy*. Saunders Comp, USA 2004; 11 th ed, 798-810.
- 17 Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrom. *Journal of Internal Medicine* 2001; 250: 105-120.
- 18 Nicolls MR. The clinical and biological relationship between Type II diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2004; 1: 47-54.
- 19 Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin like growth factor expression, signaling and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2005; 7: 45-61.
- 20 Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, et al. The metabolic sendrom, inflammation and the risk of cognitive decline. *JAMA* 2004; 292: 2237-2242.
- 21 Luchsinger JA, Mayeux R. Cardiovascular risk factors and Alzheimer's disease. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 261-266.
- 22 Kornhuber HH. Prevention of dementia. *Gesundheitswesen* 2004; 66: 346-351.
- 23 Watson GS, Craft S. Modulation of memory by insulin and glucose: neuropsychological observation in Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* 2004; 490: 97-113.
- 24 Rasgon N, Jarvik L. Insulin resistance, affective disorders, and Alzheimer's disease: review and hypothesis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59: 178-183.
- 25 Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's Disease Pathogenesis: Potential mechanisms and implications for treatment. *Current Alzheimer Research* 2007; 4: 147-152.
- 26 Grossman H. Does diabetes protect or provoke Alzheimer's disease? Insight into the pathobiology and future treatment of Alzheimer's disease. *CNS Spectr* 2003; 8: 815-823.
- 27 Hert MA, Winkel RV, Eyck DV, et al. Prevalance of the metabolic

syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophrenia Research* 2006; 83: 87-93.

- 28 Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *Journal of Clinical Psychiatry* 2001; 62: 22-31.
- 29 Blin O, Micallef J. Antipsychotic associated weight gain and clinical outcome parameters. *Journal of Clinical Psychiatry* 2001; 62: 11-13.
- 30 Hummer M, Kemmler G, Kurz M, et al. Weight gain induced by clozapine. *European Neuropsychopharmacology* 1995; 5: 437-440.
- 31 Hinze-Selch D, Schuld A, Kraus T, et al. Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF- and soluble TNF receptors: a longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 13-19.
- 32 Ackerman S, Nolan LJ. Body weight gain induced by psychotropic drugs-incidence, mechanisms and managements. *CNS Drugs* 1998; 9: 135-151.
- 33 Wetterling T, Mussigbrodt HE. Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1999; 19: 316-321.
- 34 Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, et al. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *Journal of Psychiatric Research* 2003; 37: 193-220.
- 35 Klett CJ, Caffey EM. Weight changes during treatment with phenothiazine derivatives. *Journal of Neuropsychiatry* 1960; 2: 102-108.
- 36 Singh MM, De Dios LV, Kline NS. Weight as a correlate to clinical response to psychotropic drugs. *Psychosomatics* 1970; 11: 562-570.
- 39 Baptista T, Teneud L, Contreras Q, et al. Lithium and body weight gain. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28: 35-44.
- 40 Kerry RJ, Liebling LI, Owen G. Weight changes in lithium responders. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1970; 46: 238-243.
- 41-Bech P, Vendsborg PB, Rafaelsen OJ. Lithium maintenance treatment of manic-melancholic patients: its role in the daily routine. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1976; 53: 70-81.
- 42 Baptista T, Lacruz A, de Mendoza S, et al. Endocrine effects of lithium carbonate in healthy premenopausal women: relationship with body weight regulation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2000; 24: 1-16.
- 43 Özenoğlu A, Can G, Hatemi H. Beden kitle indeksine göre normal ağırlıklı, fazla kilolu, obez ve morbid obez olarak gruplandırılan yetişkin kadın ve erkeklerde vücut kompozisyonu referans değerleri. *Endokrinolojide Yönelişler* 2001; 10: 58-63.
- 44 Gomez-Ambrosi J, Salvador J, Paramo JA, et al. Involvement of leptin in the association between percentage of body fat and cardiovascular risk factors. *Clin Biochem* 2002; 35: 315-320.
- 45 Severus WE, Littman AB, Stoll AL. Omega-3 fatty acids, homocystein, and the increased risk of cardiovascular mortality in major depressive disorder. *Harvard Rev Psychiatry* 2001; 9: 280-293.