

Tipik Antipsikotiklerle Tedavi Edilen Şizofreni Hastalarında Koroner Kalp Hastalığı Riskinin Değerlendirilmesi

Hakan Demirci¹, Nilüfer Kosku², Yıldırım Çınar³, Cem İlne⁴

ÖZET:

Tipik antipsikotiklerle tedavi edilen şizofreni hastalarında koroner kalp hastalığı riskinin değerlendirilmesi

Amaç: Son çalışmalarda, şizofreni hastalarında antipsikotik ilaçların etkilerinden bağımsız, artmış ateroskleroz riski ve ani kardiyak ölüm tartışılmaktadır. Bu çalışmada amaç, şizofreni hastalarında koroner kalp hastalığı risk faktörlerini incelemektir.

Yöntem: Kesitsel tip, vaka-kontrol çalışması şeklinde planlanan bu çalışmada, yatan ve tipik antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen 69 şizofreni hastası değerlendirildi. Yaş, sigara alışkanlığı, vücut kitle indeksi, kan basıncı ve total kolesterol, HDL, LDL, trigliseritler, albumin, ürik asit, açlık glukozu ve postprandial glikoz değerleri incelemeye dahil edildi. Koroner kalp hastalığı riski, Framingham risk tahmin kartları kullanılarak hesaplandı. Şizofreni grubundan edinilen veriler, cinsiyet ve yaş ortalaması benzer, sağlıklı 26 kişiden oluşan kontrol grubu verileri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Tahmin edilen koroner kalp hastalığı risk toplamı, şizofreni grubunda %5.99 ve kontrol grubunda %6.46 olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Aterosklerozdan koruyucu bir faktör olarak bilinen serum HDL seviyeleri, ilerleyen yaşla beraber kontrol grubunda düşme eğilimi gösterirken; ilginç bir şekilde şizofreni hastalarında tam tersi eğilimle, yaş arttıkça yükseldiği saptandı.

Sonuç: Koroner kalp hastalığı Framingham risk skorları şizofreni hastalarında kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmadı. Genç şizofreni hastalarında gözlenen düşük HDL seviyelerinin, şizofreni hastalığında görülen erken ölümleri kısmen açıklayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: şizofreni, ateroskleroz, koroner kalp hastalığı, prematür ölüm, HDL

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2003;13:50-56

ABSTRACT:

Evaluation of coronary heart disease risk in patients with schizophrenia who were treated with typical antipsychotics

Objective: Increased risk of atherosclerosis and sudden cardiac death in patients with schizophrenia regardless of the effect of antipsychotic agents are discussed in recent studies. Our aim in this study is to evaluate coronary heart disease risk factors in patients with schizophrenia.

Method: Sixty-nine in patients with schizophrenia who were treated only with typical antipsychotic medications were included in this cross sectional case control study. Age, tobacco consumption, body mass index, arterial blood pressure and laboratory tests including total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, albumin, uric acid, fasting glucose and postprandial glucose levels were evaluated. Coronary heart disease risks of the patients were estimated by using Framingham Risk Prediction Charts. The obtained data were compared with 26 healthy age and gender matched comparison subjects.

Results: The mean estimated coronary heart disease risk sum is 5.99 in patients with schizophrenia and 6.46 in control. The difference between two groups was not statistically significant. Interestingly, there was a continual increase of serum HDL levels, that is known as a protective factor from atherosclerosis with progressive age in patients with schizophrenia but an opposite tendency was found in controls.

Conclusions: The estimated risk of coronary heart disease was not increased in patients with schizophrenia. It is thought that the lower HDL levels of younger patients with schizophrenia may partly explain premature deaths seen in schizophrenia.

Key words: schizophrenia, atherosclerosis, coronary heart disease, premature deaths, HDL

Bull Clin Psychopharmacol 2003;13:50-56

GİRİŞ

Ruhsal bozukluğu olan hastalarda, doğal ve doğal olmayan nedenlerle erken ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir (1,2). Şizofreni hastalarında doğal olmayan nedenlerle ölüm oranının yüksek olduğu (intihar %28, kazalar %12) gözlenmiş, kardiyovasküler bozukluklara bağlı ölüm oranının da arttığı belirlenmiştir (3-4). Şizofreni hastalarında, ölüm oranının genel topluma kıyasla 2-4 kat yüksek olduğu, 20-40 yaşları ara-

sında ölüm oranı farkının en yüksek olduğu belirlenmiştir (5-7). Şizofreni hastaları benzer yaş grupları ile karşılaştırıldığında ortalama 10 yıl daha erken ölmektedirler (5). Bu nedenle şizofreni yaşamı kısaltan bir hastalık olarak kabul edilmektedir (7).

Obezite (8,9), sigara kullanımı (10), ilaç kullanımına bağlı lipid ve glikoz değerleri değişimi (11,12) ve glikoz toleransı bozukluğu gibi sorunlar şizofreni hastalarında sık gözlenmekte (13), ancak psikiyatrik rahatsızlıklar dışındaki bu tıbbi problemler çoğu kez göz-

¹Uzm. Dr., SSK Bursa Şevket Yılmaz Hastanesi, Aile Hekimliği, Bursa.

²Yrd. Doç. Dr., Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı, AD, İstanbul.

³Prof. Dr., Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, AD, Bolu.

⁴Doç. Dr., Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç. Dr. Nilüfer Kosku, Caferağa Mah. Kaptancı Sok. Alagöz Ap. Kadıköy / İstanbul - Turkey

Telefon / Phone: +90-216-578-0525

Elektronik posta adresi / E-mail address: nkosku@yeditepe.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance: 12 Mayıs 2003 / May 12, 2003

den kaçmaktadır. Tedaviye uyum gösterememe nedeniyle, mevcut rahatsızlıkların tedavisinde de sorunlar yaşanmaktadır (14-16).

Tanımlanan 200'den fazla koroner kalp hastalığı (KKH) risk faktörü vardır (17,18). Bu faktörler, değiştirilebilenler ve değiştirilemeyenler şeklinde iki ana başlık altında incelenmektedir. Cinsiyet, ileri yaş ve aile hikayesi, değiştirilemeyen risk faktörlerinden bazılarıdır. Değiştirilebilir risk faktörleri ise aşırı vücut kitle indeksi (VKİ), dislipidemi, diyabet, hipertansiyon, sigara kullanımı, psikolojik faktörler ve aritmojenik ilaç kullanımıdır (5,17-19).

KKH riskini tahmin etmek için birçok algoritma ortaya atılmıştır (17). 1971-1974 yıllarında başlatılan Framingham kalp araştırmasında 12 yıllık takip sonucunda, değişkenlerin kadın ve erkekler için ayrı ayrı değerlendirildiği bir model geliştirilmiştir (17,20). Framingham çalışmasında en ideal risk tahminleri optimal kan basıncına sahip, total kolesterolü 160-199 mg/dL, LDL-kolesterolü 100-129 mg/dL olan, HDL-kolesterolü erkekler için 45 mg/dL ve kadınlar için 55 mg/dL HDL'si olan, diyabeti olmayan ve sigara içmeyen vakalarda belirlenmiştir. Tüm risk faktörlerine teorik ve pratik sınırlamalardan dolayı yer verilmemiştir (17).

Çalışmamızda, Framingham risk tahmin kartlarını kullanarak şizofreni hastalarının tahmini koroner kalp hastalığı risk yüzdelerini belirledik ve sağlıklı kontrol grubu sonuçları ile karşılaştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Denekler:

Çalışma, kesitsel tipte ve vaka-kontrol çalışması şeklinde planlandı; Kasım 2000 - Ocak 2001 tarihleri arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri kliniklerinde yatan, DSM IV tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı konulmuş ve sadece tipik antipsikotiklerle tedavi edilen 69 hastanın verileri, 26 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu verileri ile karşılaştırıldı.

Araştırma grubunda değerlendirilen yaş ortalamaları açısından; şizofreni hastaları ile (34.9±8.6 yıl) kontroller (34.5±9.7 yıl) arasında istatistiksel bir farklılık yoktu (t=0.209, p=0.835). Şizofreni hastaları ve kontrol grubu cinsiyet açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiyordu ($\chi^2=0.000$, p=1.000).

Hastaların, en erken 11, en geç 32 yaşında ilk kez şizofreni tanısı aldığı saptandı (ortalama 20±4 yıl). Ortalama 10 yıl ± 6 ay'dır şizofreni tanısı ile, düzenli ya da düzensiz tedavi almaktaydılar.

Kullanılan Tanımlar, Veriler ve Veri Toplama-Değerlendirme Yöntemleri:

Bir yıldır sigara içmekte olan bireyler sigara içicisi olarak tanımlandı (21).

Boy ve vücut ağırlığı ölçülerek, vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı [VKİ= Vücut ağırlığı (kg) / (boy (m))²] (22).

Kan basıncı ölçümü, katılımcılar en az 5 dakika oturduktan sonra cıvalı tansiyon aleti ile ölçüldü ve 140/90 mmHg'nın altı "normal" olarak kabul edildi (22).

Gece 24'den sonra 8 saatlik açlık periyodunu takiben kan alındı, total kolesterol, HDL, LDL ve VLDL kolesterol değerleri, trigliserit, albumin, bilirubin, ürik asit, açlık kan şekeri ölçümleri yapıldı. Kahvaltıdan bir saat sonra tokluk kan şekeri ölçümü için kan alındı. KKH riski, Framingham risk tahmin kartları kullanılarak ve yüzde (%) olarak belirlendi. Erkek ve kadın denekler için ayrı tahmin kartları kullanıldı (17). Yaş, LDL-kolesterol veya toplam kolesterol, HDL-kolesterol, kan basıncı, diyabet ve sigara kullanımı olmak üzere toplam 6 basamakta; hasta ve kontrol grubundaki tüm bireyler için puanlama yapıldı. Yedinci basamakta, her birey için önceki 6 basamaktaki puanları toplanarak, LDL-kolesterol ve toplam kolesterol cinsinden toplam risk puanı hesaplandı. Son aşamada ise, belirlenen bu puanlara karşılık gelen tahmini risk yüzdesi belirlendi. LDL-kolesterol veya toplam kolesterol puanlarına karşılık gelen risk hangisinde daha yüksek ise yüksek olan kolesterolün puanı seçildi.

Prematür ölümlerin 20-40 yaş arasında arttığına ilişkin veriler nedeniyle (5-7), hasta ve kontrol grupları prematür ölüm riskini değerlendirmek üzere, "40 yaş altı" -"40 yaş ve üzeri" olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendi (40 yaş altı: 46 hasta - 17 sağlıklı kontrol, 40 yaş üzeri: 23 hasta - 9 kontrol).

İstatistiksel Yöntemler:

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde, SPSS (for windows - version 10.0) paket programı kullanıldı. Sınıflandırılmış tipteki değişkenlerin, gruplar arası istatistiksel farklılıkları "ki-kare (χ^2)" veya "Fisher kesin ki-kare" ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlere ait ortalamalar ise "Student-t testi" veya "Mann Whitney-U testi" ile kıyaslandı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki "Pearson korelasyon testi" kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Kırk yaş altında, şizofreni hastaları (n=46) ile kontroller (n=17) karşılaştırıldığında, incelenen değişkenler birbirleriyle istatistiksel olarak anlamlı fark

göstermiyordu (Tablo 1). 40 yaş ve üzerinde, VKİ ($t=-2.635$, $p<0.05$) ve trigliserit ($t=-2.699$, $p<0.05$) değerleri kontrol grubunda ($n=9$); HDL-kolesterol ($t=2.137$, $p<0.05$) düzeyi ise şizofreni hastalarında ($n=23$) anlamlı düzeyde daha yüksek değerler göstermiştir (Tablo 2).

üzerinde; şizofreni hastalarında VKİ, HDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla daha düşüktü (Tablo 3).

Şizofreni grubunda, VKİ arttıkça LDL düzeyinin anlamlı olarak arttığı ($r=0.273$, $P=0.025$), kontrol grubunda bu ilişkinin gözlenmediği belirlendi. Kontrol

Tablo 1. Değişken ortalamalarının şizofreni hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak karşılaştırılması (<40 yaş)

Değişkenler	Şizofreni Hastaları (n=46)	Kontrol Grubu (n=17)	İstatistiksel Değerlendirme	
	Ort.±SD*	Ort.±SD*	t**	P
Vücut kitle indeksi (VKİ)	22.6±2.5	22.7±3.7	-0.147	A.D.
Açlık glikozu (mg/dL)	83.4±10.8	81.7±10.8	0.558	A.D.
Tokluk glikoz (mg/dL)	105.3±20.1	100.1±21.2	(-1.313)	A.D.
HDL-kolesterol (mg/dL)	44.0±10.8	48.1±12.7	-1.273	A.D.
LDL-kolesterol (mg/dL)	106.5±31.9	93.5±32.1	1.421	A.D.
Total kolesterol (mg/dL)	172.9±36.0	162.2±35.4	1.051	A.D.
Trigliserit (mg/dL)	110.1±44.0	96.4±55.5	-1.022	A.D.
Ürik asit (mg/dL)	5.1±1.3	4.8±1.2	0.829	A.D.
Albümin (mg/dL)	4.4±0.4	4.6±0.3	1.744	A.D.
Total bilirubin (mg/dL)	0.7±0.3	0.7±0.2	-1.728	A.D.
KKH-risk toplamı (%)	2.7±1.8	1.8±1.2	(-1.849)	A.D.

*Ort.±SD: Aritmetik ortalama ± Standart sapma

** Parantez içindeki değerler Mann Whitney-U testi sonuçları, diğer sonuçlar student-t testi sonuçlarıdır.

*** A.D.: Anlamlı değil ($P>0.050$).

Tablo 2. Değişken ortalamalarının şizofreni hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak karşılaştırılması (≥40 yaş).

Değişkenler	Şizofreni Hastaları (n=23)	Kontrol Grubu (n=9)	İstatistiksel Değerlendirme	
	Ort.±SD*	Ort.±SD*	t**	P
Vücut kitle indeksi (VKİ)	23.0±2.4	25.3±2.0	-2.635	0.013
Açlık glikozu (mg/dL)	99.1±49.0	86.8±11.9	-0.567	A.D.
Tokluk glikoz (mg/dL)	111.5±26.01	128.8±25.7	(-1.218)	A.D.
HDL-kolesterol (mg/dL)	51.9±15.9	39.3±9.6	2.197	0.036
LDL-kolesterol (mg/dL)	119.1±32.0	139.4±28.0	-1.670	A.D.
Total kolesterol (mg/dL)	191.0±33.5	209.2±27.6	-1.445	A.D.
Trigliserit (mg/dL)	95.1±44.5	150.3±68.7	-2.699	0.011
Ürik asit (mg/dL)	4.9±1.6	4.9±0.7	-0.476	A.D.
Albümin (mg/dL)	4.4±0.4	4.3±0.2	0.219	A.D.
Total bilirubin (mg/dL)	0.7±0.4	0.8±0.3	-0.302	A.D.
KKH-risk toplamı (%)	12.5±11.3	15.2±13.1	(-0.581)	A.D.

* Ort.±SD: Aritmetik ortalama ± Standart sapma.

** Parantez içindeki değerler Mann Whitney-U testi sonuçları, diğer sonuçlar student-t testi sonuçlarıdır.

*** A.D.: Anlamlı değil ($P>0.050$).

Hem şizofreni hastalarında hem de kontrol grubunda, total kolesterol ve KKH riski ortalamaları 40 yaş ve üzerinde olan grupta 40 yaşın altındaki gruba kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0.05$, Tablo 1, 2, 3). Kontrol grubunda, 40 yaş üzerindekilerde ortalama LDL, trigliserit, postprandial glikoz düzeyleri 40 yaş altındakilere kıyasla daha yüksek iken; albumin düzeyi 40 yaş üzerindekilerde daha düşüktü (Tablo 3). Şizofreni hastalarında, 40 yaş üzerindekilerde açlık glikoz değerleri ve HDL-kolesterol düzeyleri, 40 yaş altı gruba kıyasla daha yüksekti. Kırk yaş ve

grubunda VKİ ile tokluk glukoz düzeyi arasındaki ilişki ve VKİ ile trigliserit düzeyi arasındaki pozitif yönlü ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (Tablo 4).

Arter kan basıncı, kontrol grubunun tüm bireylerinde normal sınırlarda iken; şizofreni hastalarının %17.4 ($n=12$)'ünde normal değer aralığının üzerinde idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0.032$).

Sigara içme oranı, şizofreni hastalarında (%75.4, $n=52$) ve kontrol grubunda (%65.4, $n=17$) istatistiksel açıdan benzer olarak değerlendirildi ($\chi^2=0.510$, $P=0.475$).

Tablo 3. Şizofreni hastası ve kontrol grubu verilerinin 40 yaş altı grubu ile 40 yaş ve üzeri grubu arasında istatistiksel karşılaştırma sonuçları

Değişkenler*	Şizofreni Grubu (n40 yaş altı=46 / n40 yaş üstü=23)		Kontrol Grubu (n40 yaş altı=17 / n40 yaş üstü=9)	
	t	P	t	P
Vücut kitle indeksi (VKİ)	-0.580	A.D.	-1.953	A.D.
Açlık glikozu (mg/dL)	(-1.968)	0.049	-1.104	A.D.
Tokluk glikoz (mg/dL)	-0.729	A.D.	-2.333	0.031
HDL-kolesterol (mg/dL)	-2.127	0.041	1.812	A.D.
LDL-kolesterol (mg/dL)	-1.548	A.D.	-3.616	0.001
Total kolesterol (mg/dL)	-2.007	0.049	-3.452	0.002
Trigliserit (mg/dL)	1.334	A.D.	-2.172	0.040
Ürik asit (mg/dL)	-1.070	A.D.	-0.488	A.D.
Albümin (mg/dL)	0.730	A.D.	2.188	0.042
Total Bilurubin (mg/dL)	-0.397	A.D.	-0.390	A.D.
KKH-risk toplamı (%)	-4.119	0.000	-4.097	0.000

* Değişkenlere ilişkin ortalamalar Tablo 1 ve 2'de verildi.

** Parantez içindeki değerler Mann Whitney-U testi sonuçları, diğer sonuçlar student-t testi sonuçlarıdır.

*** A.D.: Anlamlı değil (P>0.050).

Tablo 4. Şizofreni hastalarında ve kontrol grubunda değişkenler arası korelasyonlar

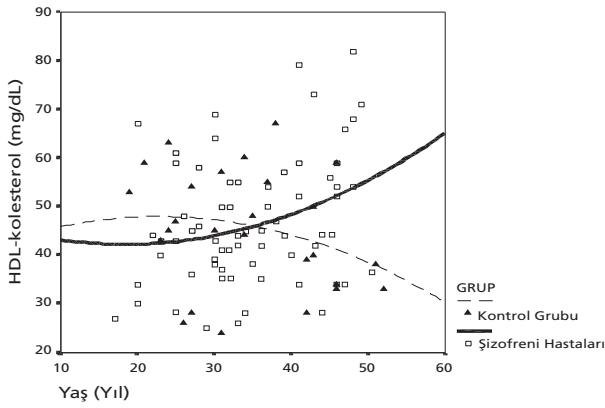
Değişken-1	Değişken-2	Şizofreni hastaları	Kontrol
Hastanın yaşı →	Vücut kitle indeksi	AD	r=0.507, p=0.008
	Tokluk kan şekeri	AD	r=0.549, p=0.012
	HDL-kolesterol	r=0.285, p=0.018	AD
	LDL-kolesterol	AD	r=0.602, p=0.001
	Total kolesterol	r=0.279, p=0.020	r=0.606, p=0.001
	Trigliserit	AD	r=0.410, p=0.037
	KKH- toplam risk puanı	r=0.503, p=0.001	r=0.507, p=0.001
Hastalık süresi →	Açlık kan şekeri	r=0.391, p=0.001	-
	Tokluk kan şekeri	r=0.296, p=0.014	-
	HDL-kolesterol	r=0.255, p=0.035	-
	Trigliserit	r=-0.413, p=0.001	-
	Ürik asit	r=-0.294, p=0.014	-
	KKH-toplam risk puanı	r=0.312, p=0.009	-
Hastalık başlama yaşı →	Trigliserit	r=0.365, p=0.026	-
Vücut kitle indeksi →	Tokluk glikoz	AD	r=0.549, p=0.012
	LDL-kolesterol	r=0.273, p=0.025	AD
	Trigliserit	AD	r=0.549, p=0.004
Açlık kan şekeri →	Tokluk glikoz	r=0.440, p=0.001	r=0.600, p=0.005
Total kolesterol →	HDL-C	r=0.334, p=0.005	AD
	LDL-C	r=0.937, p=0.001	r=0.455, p=0.019
	Albümin	r=0.317, p=0.018	AD
Trigliserit →	HDL-C	r=-0.437, p=0.001	r=-0.507, p=0.08
Albümin →	LDL-C	r=0.333, p=0.013	AD
	Total bilirubin	r=0.344, p=0.012	AD

*AD: Anlamlı değil: İstatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı.

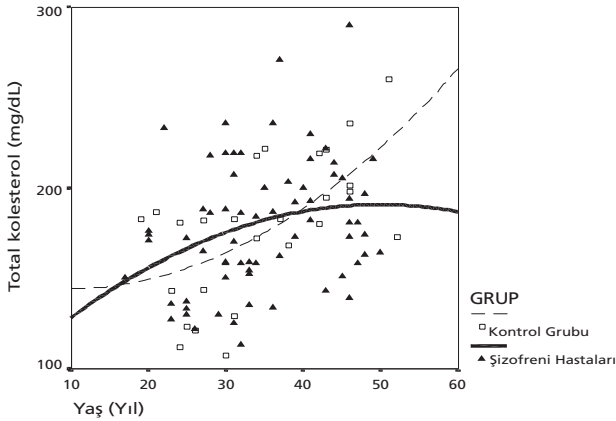
Şizofreni hastalarından yalnız birinde aşikar diyabet vardı, kontrol grubunda ise diyabet gözlenmedi.

Şizofreni hastalarında, yaş arttıkça HDL (Grafik 1) ve total kolesterol (Grafik 2) düzeyi artıyordu. Kont-

rol grubunda, yaş arttıkça VKİ, tokluk kan şekeri, total kolesterol ve trigliserit düzeyinin arttığı, yaş ile HDL düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirlendi (Tablo 4).



Grafik 1. Yaşa bağlı olarak HDL-kolesterol düzeyinin değişimi

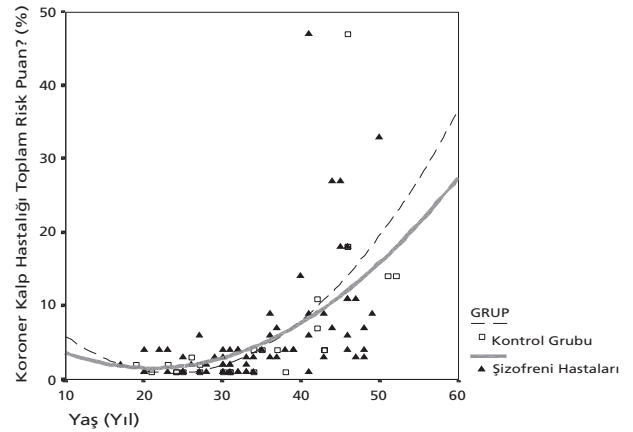


Grafik 2. Yaşa bağlı olarak total-kolesterol düzeyinin değişimi

Şizofreni hastalığının süresi ne kadar uzun ise hastanın açlık glikoz, tokluk glikoz ve HDL düzeyleri de o kadar yüksek idi, hastalık süresi uzadıkça KKH risk yüzdesi de artıyordu. Trigliserit ve ürik asit düzeylerinin ise hastalık süresi uzadıkça düştüğü gözlemlendi (Tablo 4).

Tahmin edilen KKH riski yüzdesi şizofreni hastalarında ortalama 5.99 ± 8.09 , kontrol grubunda 6.46 ± 9.89 idi ve istatistiksel olarak iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($t = -0.645$, $P = 0.519$). Şizofreni hastalarında, yaşa bağlı KKH risk eğrisi, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermezken, nispeten daha düşük eğimde yer almaktaydı (Grafik 3).

LDL-kolesterol, total kolesterol, HDL-kolesterol, arteriyel kan basıncı değerleri ile diyabet, sigara kullanımı ve yaş, KKH risk hesaplamasında kullanıldığı için, bu faktörler dışında yer alan tanı alma yaşı, hastalık süresi ve VKİ'nin KKH riski üzerine etkisi hasta grubunda multiple regresyon ile incelendi. Yalnızca, VKİ'nin KKH riski üzerine pozitif yönlü etkisi anlamlı bulundu ($R = 0.424$, $P = 0.028$).



Grafik 3. Şizofreni hastaları ve kontrol grubunda koroner kalp hastalığı risk toplam skorlarının yaşa göre değişimi

TARTIŞMA

Çalışmamızda, KKH risk oranını tahmin etmek için, Framingham risk tahmin kartlarını kullandık. Framingham risk tahmin kartlarında, yaş, sigara kullanımı, hipertansiyon ve diyabet varlığı, HDL, LDL ve toplam kolesterol değerleri kullanılarak her iki cins için ayrı risk tahmininde bulunmaktadır (17,20). Bu incelenen değişkenlerden yalnızca yaş ve cinsiyet değiştirilemeyen faktörler iken; diğerleri değiştirilebilen (tedavi edilebilen) faktörlerdir. Şizofreni hastalarında kullanılan antipsikotik ilaçların çalışma sonuçlarına olan etkisini en aza indirmek için, hasta grubu oluşturulurken sadece tipik antipsikotik ilaç tedavisi alanları çalışmaya dahil ettik.

Çalışmamızda, kontrol grubuna kıyasla şizofreni hastalarında hipertansiyon daha sık gözlenmekte idi. Yüksek kan basıncı KKH için güçlü bir risk faktörüdür, çünkü arterlerde arter lümenini daraltan yapısal değişiklikler yaparak anevrizma ve nekroza neden olabilir (5). Hipertansiyon tedavi edildiğinde dramatik düzelmeler izlenir, ancak şizofreni hastalarının tıbbi yardıma ulaşmada veya bu yardımı kullanmada zorlukları olduğu gözönüne alındığında, hipertansiyon şizofreni hastalarında önemli bir tehdit oluşturmaktadır.

Şizofreni hastalarının %50-%70'i sigara kullanmaktadır (5,10). Sigara kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden biridir. Önemli koroner rahatsızlıklar sigara içenlerde içmeyenlere oranla 3 kat daha sık görülürken, ani kardiyak ölümlere sigara kullananlarda 2 kat daha fazla rastlanmaktadır (5,23,24). Sigara kullanımı değiştirilebilir risk faktörlerindendir ve sigara kullanımı bırakıldığında kardiyovasküler hastalık riski anlamlı derecede azalmaktadır. Ancak şizofreni hastalarında sigarayı bırakmak kolay olma-

maktadır (5). Çalışmamızda, kontrol grubu ile şizofreni hastaları arasında sigara içimi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Literatürde, şizofreni hastalarında gözlenen yüksek VKİ değerleri, tipik antipsikotiklerin kilo aldırıcı etkisine bağlanmaktadır (5,25,26). Ancak, şizofreni hastalarının kontrol gruplarıyla benzer oranda şişman olduğunu gösteren çalışmalar da söz konusudur (8,9). Çalışmamızda da VKİ, şizofreni hastaları ve kontrol grubunda istatistiksel olarak benzer düzeydeydi.

Diabetes mellitus koroner kalp hastalığı için risk faktörüdür ve lipoproteinlerin taşınma, bileşim ve metabolizmasını değiştiren metabolik bozukluklarla ilişkilidir. Kalp hastalığından ölüm, diyabet hastalarında 2-4 kat fazla görülür (5,27). Sadece glikoz toleransının bozulduğu preklinik diyabet hastalarında da kardiyovasküler hastalık riski artar. Bozulmuş glikoz toleransı sıklığı bazı atipik (klozapin gibi) antipsikotiklerin kullanımıyla artar (5,12). Ancak henüz yeni tanı almış, herhangi bir antipsikotik tedavi almamış hastalarda da glikoz toleransının bozulmuş olduğu gösterilmiştir (13). Bir çalışmada (28), klozapin, olanzapin, risperidon ve eski kuşak antipsikotiklerle tedavi gören 48 hasta, sağlıklı 31 kontrolle karşılaştırılmış ve olanzapin kullananlarda anlamlı glikoz yükselmeleri saptanırken; klozapin kullanan hastalarda açlık ve ağızdan yüklemeyi takiben 75. dakika ölçümlerinde, eski kuşak antipsikotiklerle tedavi görenlere ve ilaç kullanmayan kontrollere kıyasla anlamlı yükselmeler izlenmiştir. Risperidon kullanan hastaların ortalama glikoz değerleri, eski kuşak antipsikotiklerle tedavi edilen hastalar ve sağlıklı kontrollere kıyasla farklı bulunmamıştır. Biz çalışmamıza, sadece tipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastaları aldık. Bu hastaların açlık ve tokluk ortalama glikoz değerleri ile sağlıklı bireylerin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Sasaki ve arkadaşları (11), uzun süreli fenotiazin tedavisi alan şizofreni hastalarında ortalama serum HDL düzeyini, sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük belirlemişlerdir. Uzun süreli ilaç kullanımı lipid değerleri ve diğer koroner kalp hastalığı risk faktörlerini et-

kilediğinden, bu etkiyi en aza indirmek için, hasta seçiminde benzer tedavi gören hastalara yer verdik. Çalışmamız sonucu belirlenen HDL düzeyleri, sadece tipik antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen şizofreni hastalarını yansıtmaktadır.

Düşük HDL KKH için önemli bir risk etmenidir (5,29). HDL değerlerindeki %1'lik azalmanın, KKH riskini %2-3 arttığı gösterilmiştir (30,31). Düşük HDL düzeyleri KKH için önemli bir risk etmeni iken, yüksek düzeyler eksi bir risk etmeni (koruyucu etmen) olarak ele alınmaktadır (5,32). Şizofreni hastalarında, yaşa bağlı KKH risk eğrisi, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermezken, nispeten daha düşük eğimde yer almaktadır. Bu durum, yüksek HDL düzeyinin koruyucu etkisine bağlanabilir (Grafik 3). Şizofreni hastalarında prematür ölüm oranının normal popülasyona göre fazla olması, HDL düzeyinin erken yaşlarda düşük olması ile uyumludur.

VKI'nin KKH riski üzerine istatistiksel olarak belirlenen pozitif yönlü etkisi; VKI'nin lipid metabolizması ile ilişkisi (Tablo 4) nedeniyle, dolaylı etki olarak yorumlandı.

Sigarayı bırakmak, kilo kontrolü ve düzenli egzersiz, HDL düzeyini yükseltmek için uygun görülen çözümlerdir. Sigara tüketimi, hareket kısıtlılığı, stres faktörü ve kullanılan ilaçlar, hastalarda serum HDL-kolesterol düzeyini düşüren faktörler olabilir (33). Şizofreni hastalarında genç yaşlarda gözlenen düşük HDL seviyeleri ile ilgili olarak, ilaç etkileşimlerinin de göz önüne alındığı ileriye dönük yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, şizofreni hastalarında 40 yaş altı grupta ve tüm grupta genel popülasyona oranla tahmini koroner kalp hastalığı riski yüksek değildir. Genç şizofreni hastalarında tespit edilen düşük HDL seviyelerinin, hastalıkta görülen erken ölümleri kısmen açıklayabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, psikiyatri uzmanlarının ve diğer branşlardaki uzman hekimlerin şizofreni hastası ile karşılaştıklarında, hastanın lipid değerlerini incelemesi ve gereken tedbirleri alması uygun olacaktır.

Kaynaklar:

1. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. Br J Psychiatry 1998; 173:11-53
2. Rosh A, Sampson BA, Hirsch CS. Schizophrenia as a cause of death. J Forensic Sci 2003; 48:164-167
3. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. Br J Psychiatry. 2000; 177:212-217
4. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. Br J Psychiatry 1997; 171:502-508
5. Davidson M. Risk of cardiovascular disease and sudden death in schizophrenia. J Clin Psychiatry 2002; 63 (Suppl 9):S5-S11
6. Tabbane K, Joob R, Spadone C, Poirier MF, Olie JP. Mortality and cause of death in schizophrenia. Review of the literature. Encephale 1993; 19:23-28
7. Allebeck P. Schizophrenia: A life-shortening disease. Schizophr Bull 1989; 15:81-89
8. Allison DB, Fontaine KR, Heo M, Mentore JL, Cappelleri JC, Chandler LP, Weiden PJ, Cheskin IJ. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. J Clin Psychiatry 1999; 60:215-220

9. Coodin S. Body mass index in persons with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2001; 46:549-555
10. Goldman LS. Medical illness in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl 21):S10-S15
11. Sasaki J, Kumagai G, Sata T, Kuramitsu M, Arakawa K. Decreased concentration of high density lipoprotein cholesterol in schizophrenic patients treated with phenothiazines. *Atherosclerosis* 1984; 51:163-169
12. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003; 160:290-296
13. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160:284-289
14. Jeste DV, Gladsjo JA, Lindamer LA, Lacro JP. Medical comorbidity in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1996; 22:413-430
15. Vieweg V, Levenson J, Pandurangi A, Silverman J. Medical disorders in the schizophrenic patient. *Int J Psychiatry Med.* 1995; 25:137-172
16. Folsom DP, McCahill M, Bartels SJ, Lindamer LA, Ganiats TG, Jeste DV. Medical comorbidity and receipt of medical care by older homeless people with schizophrenia or depression. *Psychiatr Serv* 2002; 53:1456-1460
17. Gotto MA, Pownall HJ. Manual of lipid disorders: Reducing the risk for coronary heart disease. Second edition. Williams & Wilkins. 1999; 160-245
18. Castelli WP. Lipids, risk factors and ischemic heart disease. *Atherosclerosis*. 1996; 124 (Suppl 1):S1-S9
19. Elisaf M. The treatment of coronary heart disease: An update. Part 1: An overview of the risk factors for cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin.* 2001; 17:18-26
20. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-1847
21. Guidelines for the Conduct of Tobacco Smoking Surveys Among General Population. WHO / SMO / 83.4, 1983
22. Longmore M, Wilkinson I, Estee T. Oxford handbook of clinical medicine. Fifth Ed. 2001. 124-127, 194
23. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:1161-1167
24. Welch R, Chue P. Antipsychotic agents and QT changes. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25:154-160
25. Martinez JA, Velasco JJ, Urbistondo MD. Effects of pharmacological therapy on anthropometric and biochemical status of male and female institutionalized psychiatric patients. *J Am Coll Nutr* 1994; 13:192-197
26. Kurzthaler I, Fleischhacker WW. The clinical implications of weight gain in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 7):S32-S37
27. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22:233-240
28. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP, Selke G. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:337-345
29. Rader DJ. High-density lipoproteins and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2002; 90:62-70
30. Koeller J, Talbert RL. Modification of high-density lipoprotein cholesterol in the management of cardiovascular risk. *Pharmacotherapy* 2002; 22:1266-1277
31. Gotto AM Jr. High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 144 (Suppl 6):S33-S42
32. Assmann G, Nofer JR. Atheroprotective effects of high-density lipoproteins. *Annu Rev Med* 2003; 54:321-341
33. Packard C, Nunn A, Hobbs R. High density lipoprotein: guardian of the vascular system? *Int J Clin Pract* 2002; 56:761-771