

Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda 10 Yıllık Kardiyovasküler Hastalık Riski



Bahri İNCE¹, Kürşat ALTINBAŞ²

ÖZET

Amaç: Bipolar bozuklukta (BB) kardiyovasküler hastalıklara (KVH) bağlı ölüm oranı genel popülasyona göre iki kat yüksek olduğu hâlde, hastaların KVH için tedavi başvuruları düşüktür. Bu çalışmada bipolar bozukluk tip-I tanılı hastaların klinik değişkenleri ve egzersiz özellikleriyle 10 yıllık KVH riski ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Araştırma Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi ve Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Duygudurum Merkezlerinden takip edilen 106 ötimik bipolar bozukluk tip-I hastası ile yürütülmüştür. Hastaların fiziksel etkinlikleri Godin Boş Zaman Egzersiz Anketi ile 10 yıllık KVH riskleri ise QRISK²-2017 algoritması ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Yaş ortalaması 39,5±8,6 yıl olan hastaların QRISK2 puan ortalaması %3,64±0,46 olarak bulundu. Cinsiyete göre hastaların QRISK2 puan ortalaması arasında fark saptanmadı. Hastaların sağlıklı kalp yaşı (QAGE) ortalaması şu anki yaşlarının ortalamasından 8,49±6,46 yıl daha ileride bulundu. Godin egzersiz anketi toplam puanı ile QRISK2 puanları arasında düşük ve negatif yönde bir ilişki vardı ($r=-0,168$) fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hastalık başlangıç yaşı (RR:1,18; %95GA:1,09-1,28), tedavi süresi (RR:1,16; %95GA:1,05-1,29) ve tedavide atipik antipsikotik olması (RR:5,99; %95GA:1,12-31,90) ile kategorik QRISK2 puan derecelendirilmesi arasında pozitif yönde ve anlamlı düzeyde ilişki bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada BB tanılı hastaların tedavisinde atipik antipsikotik olması ile QRISK2 arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur. KVH gelişme riski yüksek olan BB tanılı hastaların belirlenmesi; bu hastaların tedavilerinin gözden geçirilmesi ve koruyucu yaklaşımlar için teşvik edilmesi KVH'ya bağlı mortaliteyi azaltmak için önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Bipolar bozukluk, kardiyovasküler hastalıklar, QRISK2, kardiyovasküler hastalık riski

SUMMARY

Ten-Year Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Bipolar Disorder

Objective: Patients with bipolar disorder (BPD) are less likely to seek treatment for cardiovascular diseases (CVD) despite the two fold increased CVD-related death rate in BPD. The aim of this study was to evaluate the relationship between clinical variables, exercise characteristics and 10-year risk of CVD in patients with bipolar I disorder (BPD-I).

Method: The study was carried out with 106 euthymic BPD-I patients who were followed up at the Mood Disorders Centers of Bakırköy Hospital for Mental and Neurological Diseases and Selçuk University Faculty of Medicine. The physical activity status of the patients were evaluated with the Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire (GLTEQ) and the prospective 10-year risk of CVD was assessed by the QRISK²-2017 - CVD risk algorithm.

Results: Mean age of the patients were 39.5±8.6 years. The mean QRISK2 score of the patients was 3.64±0.46 %, which did not differ with respect to the gender. Patients' mean healthy heart age (QAGE) was 8.49±6.46 years ahead of their current age. There was a weak negative correlation between GLTEQ total score and QRISK2 score ($r= 0.168$), but this was not statistically significant. However, statistically significant positive correlations were determined between the categorical QRISK2 score and the disease age of onset (RR:1.18; 95%CI:1.09-1.28), treatment duration (RR:1.16; 95%CI:1.05-1.29) and the inclusion of atypical antipsychotic agents in the treatment received (RR:5.99; 95%CI:1.12-31.90).

Conclusion: A strong positive correlation was determined in this study between the QRISK2 score and the use of atypical antipsychotic drugs in the treatment of the BPD-I patients. It is important to identify patients diagnosed with bipolar disorder with a high risk of developing CVD to review the psychiatric treatment and to encourage the patients for preventive approaches.

Keywords: Bipolar disorder, cardiovascular diseases, QRISK2, cardiovascular disease risk

Geliş Tarihi: 03.11.2019, **Kabul Tarihi:** 15.05.2020, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 20.11.2020

¹Uzm., Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Prof. Dr. Timuçin Oral Duygudurum Merkezi, İstanbul, ²Prof., Selçuk Üniv. Tıp Fak., Mazhar Osman Duygudurum Merkezi, Konya.

Bİ: <https://orcid.org/0000-0001-5000-9845>, **KA:** <https://orcid.org/0000-0003-2899-0096>

Dr. Kürşat Altınbaş, e-posta: kursataltinbas@gmail.com

GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB) mani ve depresyon dönemleri ile karakterize, yineleyici, kronik seyirli bir duygudurum bozukluğu olup yaşam boyu yaygınlığı yaklaşık olarak %1-3 aralığında bildirilmektedir (Merikangas ve ark. 2011). BB tanılı hastalarda kardiyovasküler, solunum ve endokrin sistem hastalıklarının birlikteliği sıktır, bu nedenle daha kısa bir yaşam süresi ve artmış mortalite riski ile karşı karşıya kalmaktadırlar (Roshanaei-Moghaddam ve Katon 2009). BB tanılı hastalar için ortalama yaşam süresi, psikiyatrik hastalığı olmayan bireylere göre ortalama 10 yıl daha kısa bulunmuştur (Westman ve ark. 2013), yine bipolar bozukluk (Tip-I) tanılı hastalarda kardiyovasküler hastalıklar (KVH) kontrol grubuna göre 17 yıl daha erken başlamaktadır (Goldstein ve ark. 2015). Ayrıca bipolar bozuklukta KVH'ye bağlı ölümler, genel popülasyona göre iki kat daha yüksek olmakla birlikte bu hastalıklar için tedavi başvuruları bipolar bozukluğu olan kişilerde normal popülasyona göre beklenilenden düşüktür (Westman ve ark. 2013). Son yıllarda giderek artmakta olan ve pek çok KVH için risk faktörü olan metabolik sendrom (MetS) için farklı tanımlamalar yapılmıştır. 2005 yılında güncellenen ATP III kılavuzuna göre visseral obezite (bel çevresi erkekte ≥ 102 cm, kadında ≥ 88 cm), hipertansiyon ($\geq 130/85$ mmHg veya hipertansiyon tedavisi altında olmak), artmış trigliserid düzeyi (≥ 150 mg/dL veya tedavi altında olmak), azalmış HDL-kolesterol düzeyi (erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl veya tedavi altında olmak) ve artmış açlık kan şekeri (≥ 100 mg/dl veya tedavi altında olmak) kriterlerinden 3 tanesinin varlığında metabolik sendrom tanısı konulmaktadır (Grundy ve ark. 2005). MetS'li bireylerde tip 2 diabetes mellitus gelişiminde 3-6 kat artmış risk (Hanley ve ark. 2005, De Hert ve ark. 2011) ve KVH nedeniyle genel topluma kıyasla 2-6 kat artmış ölüm riski vardır (Hanley ve ark. 2005). Yapılan bir meta-analizde MetS sıklığı BB tanılı hastalarda %37,3 oranında saptanmış ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Vancampfort ve ark. 2013). Ülkemizde yapılan çalışmalarda MetS sıklığı BB tanılı hastalarda %32 ila %56 oranında saptanmıştır (Yumru ve ark. 2007, Demir ve Tuğlu 2020). Endokrin sistem bozuklukları, sempatik sinir sistem düzensizliği, fiziksel aktivitenin düşük olması ve aşırı yeme davranışı gibi durumlar nedeniyle bipolar bozuklukta daha sık metabolik sendrom ortaya çıkması beklenebilir (Fagiolini ve ark. 2008). Bunun yanı sıra, bipolar bozukluğa sahip olan bireylerin herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan birinci dereceden yakınlarında, MetS ölçütlerinden hiperglisemi ve obezite görülme oranı sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur (Baptista T ve ark. 2011). Kronik seyirli psikiyatrik hastalıklarda metabolik bozukluklara yatkınlığının hem hastalığın ortaya çıkışı ile ilişkili ortak yolaklar ile ilgili olduğu hem de hastalığın getirdiği yüklerle birlikte kişilerin işlevselliklerinde bozulmayla ilişkili diyet ve egzersiz alışkanlıkları ve farmakoterapide kullanılan ilaçların yan etkileri ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir

(Penninx ve Lange 2018). Günümüze kadar bu yatkınlığı tek başına açıklayacak bir etken belirlenememiş olup çok etkenli olduğu düşünülmektedir (Fagiolini ve ark. 2008).

Kardiyovasküler risk algoritmaları, KVH'den temel korunma stratejilerini oluşturmak için klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır (Zomer ve ark. 2017). Ülkemizde kronik seyirli olan psikiyatrik hastalıklarda ağırlıklı olarak metabolik sendrom ve parametrelerini ayrı ayrı değerlendiren araştırmalar yapılmış olup, BB tanılı hastalarda hem kardiyovasküler risk algoritması kullanarak 10 yıllık KVH riskini hem de bu riskin egzersiz özellikleriyle ilişkisini birlikte dikkate alarak bir arada değerlendiren bir araştırma bulunmamaktadır. Tüm bu bilgiler ışığında biz de, bipolar bozukluk tip-I tanılı hastalarda klinik değişkenler ve egzersiz özellikleri ile 10 yıllık KVH riski ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Bipolar bozukluk tanılı hastaların 10 yıllık KVH riski ile hastalık süresi, tedavi süresi, tedavi çeşitliliği ve hastaların egzersiz özelliklerinin ilişkili bulunması beklenilmektedir.

YÖNTEM

Örneklem Seçimi

Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Raşit Tahsin Duygudurum Merkezi'nde ve Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mazhar Osman Duygudurum Merkezi'nde takip ve tedavisi yürütülmekte olan, en az iki bağımsız klinisyen tarafından Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-5)'na göre bipolar bozukluk tip-I tanısı konmuş ve remisyonda olan hastalardan araştırmaya katılmayı kabul edenler çalışmaya ardışık olarak dâhil edilmiştir.

İşleyiş

Araştırma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2019/248 karar no ile etik kurul onayı alınmıştır. Tüm deneklerden bu çalışma için aydınlatılmış onam formu toplanmıştır. Araştırmaya dâhil edilen hastaların klinik ve sosyodemografik bilgileri hastane tıbbi kayıtlarından ve hastalar ile görüşmeler sırasında doldurulmuştur. Hastaların son bir haftalık fiziksel etkinlikleri Godin Boş Zaman Egzersiz Anketi (Godin ve Shephard 1985) ile değerlendirilmiştir. Hastaların 10 yıllık KVH riskini hesaplamak için ise QRISK² algoritması kullanılmıştır (<https://qrisk.org/2017/>). QRISK² algoritmasında önerildiği üzere, KVH riskinin doğru hesaplanabilmesi için 25 yaşından küçük ve 84 yaşından büyük olan hastalar ile hali hazırda kalp hastalığı ve inme tanısı olanlar araştırma kapsamı dışında bırakılmıştır. Katılımcıların remisyon durumunun değerlendirilmesi amacıyla daha önceden Türkçe formunun güvenilirliği ve geçerliliği gösterilmiş olan Young Mani Derecelendirme Ölçeği (Karadağ ve ark. 2002) ve Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği (Akdemir ve ark. 1996) kullanılmıştır. Remisyon ölçütleri en az 2 aylık süreçte

Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nden 6 ve 17-maddeli Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nden 8 puanın altında olma şeklinde belirlenmiştir.

Araçlar

QRISK² Algoritması: Önümüzdeki on yıl içinde herhangi bir KVH geçirme riskini hesaplamak için doğrulanmış bir tahmin aracı olan QRISK²-2017 kullanıldı (<https://qrisk.org/2017/>). 25-84 yaş aralığındaki hastaların, yaşı, cinsiyeti, sigara içme durumu, diyabet tanıları, böbrek yetmezliği (4. veya 5.evre), birinci dereceden akrabalarda 60 yaş öncesi anjina veya kalp krizi öyküsü, atrial fibrilasyon, hipertansiyon tanısı ve tedavisi, romatoid artrit öyküsü, Kolesterol/HDL oranı, sistolik kan basıncı, boy ve kilo bilgileri girilerek hastaların risk skoru (QRisk2) hesaplandı. Ayrıca saptanan QRisk2 skorunun aynı cinsiyete sahip sağlıklı bir bireyde hangi yaşta bu puana denk olduğunu gösteren sağlıklı kalp yaşı (QAge) bu algoritma kullanılarak hesaplandı. QRisk2 puanları ≥ 20 ise yüksek risk, %10-20 arasında orta risk, < 10 ise düşük risk olarak sınıflandırılmaktadır (Johns ve ark. 2018). Güncel tedavi kılavuzlarında ise, 10 yıllık KVH riski tahmin araçlarıyla elde edilen skorlarda %5 ila $< 7,5$ arası değerlerin "sınırdaki" riski belirttiği ve belirli durumlarda statinlerin tedavi için düşünülebileceği; %7,5-20 arası değerlerin orta riski, > 20 değerlerin ise yüksek riski belirttiği bildirilmektedir (Lloyd-Jones ve ark. 2019).

Godin Boş Zaman Egzersiz Anketi: Boş zaman egzersizi farklı şiddetlerde olabilen kalp ve solunum sayısını arttıran oyunlar ve gün boyunca içinde bir çok farklı aktiviteyi barındıran kavram olarak tanımlanmaktadır. Godin Boş Zaman Egzersiz Anketi (GBZEA) bireylerin boş zamanlarında gerçekleştirdiği fiziksel aktiviteleri sınıflandırmak ve aktivite seviyelerini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir (Godin ve Shephard 1985). Anketin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Sarı ve Erdoğan (2016) tarafından yapılmıştır. Ankette hafif, orta ve yorucu egzersiz performansının frekansı hakkında 3 soru vardır. Yorucu, orta ve hafif aktivitelerin haftalık sıklıkları sırasıyla dokuz, beş ve üç ile çarpılmaktadır. Toplam skor bu çarpım sonuçlarının toplamıyla elde edilir: Haftalık boş zaman aktivitesi puanı = (9 × Yorucu) + (5 × Orta) + (3 × Hafif). Toplam skor sağlıklı bireyler için, 24 ve üzeri puanlar fiziksel olarak aktif, 23 ve altında puanlar ise inaktif olarak kabul edilmektedir (Amireault ve Godin 2015).

İstatistik Yöntem

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 20.0 versiyonu kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı histogram ve Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir. Sürekli veya sıralanabilir değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olup olmadığı Pearson'un korelasyon testi kullanılarak araştırılmıştır.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda QRisk2 puanları üzerinde anlamlı belirleyiciliği olan olası tüm etmenleri çok değişkenli istatistikte test etmek amacıyla geriye doğru adım adım yöntemi ile yapılan (backward stepwise) ikili lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Bunun için Pearson korelasyon analizinde anlamlı ilişki saptanan değişkenler ve ilaç kategorileri regresyon analizinde bağımsız değişkenler olarak değerlendirilmiştir. Bağımlı değişken için güncel tedavi kılavuzlarındaki 10 yıllık KVH risk değerlendirme aralıkları (Lloyd-Jones ve ark. 2019) ve QRisk2 puanının dağılımı göz önünde bulundurularak bu puandan < 5 alanlar "0", %5 ve üzeri değerler "1" olarak kodlanmıştır. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Örneklemin Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Hastaların yaklaşık üçte ikisi kadındı (%61,3; n=65). Ortalama yaşları 39,5±8,6 yıl, ilk hastalık dönemi yaşı 25,8±8,8 yıl ve hastalık süresi 13,9±7,6 yıl olarak saptandı. Hastaların hepsi bipolar bozukluk tip 1 tanısı ile takip edilmekte olup; büyük çoğunluğu iki ya da daha fazla (%71,7; n=76) ilaçla koruma altındaydı. Hastaların yaklaşık üçte birinde eşlik eden diğer tıbbi hastalık mevcuttu (Tablo 1). Yine hastaların %65,1'inin tedavisinde herhangi bir atipik antipsikotik (AA) ilaç mevcuttu. Godin Boş Zaman Egzersiz Anketi toplam skoruna göre hastaların %40,6'sı (n=43) fiziksel olarak aktifti. Sosyodemografik ve klinik verilerin dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Örneklemin Kardiyovasküler Hastalık(KVH) Riskinin Değerlendirilmesi

Hastaların önümüzdeki 10 yıl boyunca kardiyovasküler hastalık geçirme riskleri (QRisk2) ortalaması %3,64 (SD=0,46) olarak bulundu. QRisk2 puanı %10 ve üzeri olan hastaların oranı %5,7 (n=6) iken %20 ve üzeri olan 1 tane hasta vardı. Hastaların %16,04'nün (n=17) ise önümüzdeki 10 yıl boyunca kardiyovasküler hastalık geçirme riski %5-10 aralığındaydı. Cinsiyete göre hastaların QRisk2 skorları arasında fark saptanmadı ($t=1,29$; $p>0,05$). Hastaların ortalama sağlıklı kalp yaşı (QAge) 47,7±11,1 yıldır. Sağlıklı kalp yaşının kronolojik yaştan farkının ortalaması 8,49±6,46 yıl olarak daha ileride bulundu. Hastaların yaş kategorisi ve cinsiyetlerine göre QRisk2 ve QAge skorları Tablo-2'de gösterilmiştir.

KVH Riski ile Klinik Parametreler ve Egzersiz İlişkisinin Değerlendirilmesi

KVH riski (QRisk2) ile QRisk2 değerlendirmesine girmeyen diğer klinik değişkenler arasındaki bağıntı değerlendirildiğinde; hastalık süresi ($r=0,316$; $p<0,01$), tedavi süresi ($r=0,361$; $p<0,01$), hastalık başlangıç yaşı ($r=0,399$; $p<0,01$) arasında

Tablo 1. Örneklemin Sosyodemografik ve Klinik Verileri

Cinsiyet	
Kadın	65(%61,3)
Erkek	41(%38,7)
Yaş(yıl)	39,5±8,6
Medeni Durum	
Evli	51(%48,1)
Bekar	35(%33)
Boşanmış/dul	20(18,9)
Çalışma Durumu	
Çalışıyor/Öğrenci	37(%34,9)
Çalışmıyor	35(%33)
Ev hanımı	29(%27,4)
Emekli	5(%4,7)
Hastalık Başlangıç Yaşı	25,8±8,8
Hastalık Süresi (yıl)	13,9±7,6
Hastaneye Yatış Sayısı	3±3,77
Tedavi Süresi (yıl)	11,2±6,6
Kullanılan ilaçlar	
Lityum	9(%8,5)
Lityum+VPA/CBZ/LAM	8(%7,5)
Lityum + AA	24(%22,6)
VPA/CBZ/LAM	15(%14,2)
VPA/CBZ/LAM + AA	14(%13,2)
AA	1(%0,9)
Çoklu Kombinasyon	30(%28,3)
İlaçsız	5(%4,7)
Kullanılan ilaçlar kategorik	
DDD	32(%30,2)
AA veya AA+DDD	69(%65,1)
Bedensel Hastalık	
Hipotiroidi	23(%21,7)
Hipertansiyon	2(%1,9)
Diyabet	2(%1,9)
Çoklu Hastalık	6(%5,7)
Sigara Kullanımı	
Kullanmıyor	54(%50,9)
Günlük 1-9 adet	10(%9,4)
Günlük 10-19 adet	13(%12,3)
Günlük >19 adet	29(%27,4)
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	29,88±6,55
<18,5	0
18,5-24,9	27(%25,5)
25-30	32(%30,2)
30,1-35	35(%33)
35,1-40	10 (%9,4)
>40	2(%1,9)
GBZEA Toplam Puanı	13,39±16,01
DDD: Duygudurum düzenleyici (tekli yada çoklu); VPA: Valproik asit; CBZ: Karbamazepin; LAM: Lamotrijin; AA: Atipik Antipsikotik; GBZEA: Godin Boş Zaman Egzersiz Anketi	

Tablo 2. QRisk ve QAge Skorlarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş Dağılımı (yıl)	QRisk2 (Ort±S.D)	QAge (Ort±S.D)
25-34 (n=33)	1,39±0,30	38,03±1,35
35-44 (n=49)	2,99±0,31	48,15±1,10
45-54 (n=15)	4,75±0,78	55,36±1,47
55-64 (n=7)	12,72±4,31	67±3,36
>64 (n=2)	18,75±0,35	73±2
Toplam (n=106)	3,64±0,46	47,7±1,11
Kadın (n=65)*	3,13±0,46	47,9±1,46
Erkek (n=41)*	4,46±0,95	47,24±1,72

*Cinsiyete göre hastaların QRisk2 skorları arasında fark saptanmadı (t= 1,29, p=0,200).

Tablo 4. QRisk2 ile Klinik Parametrelerin Geriye Doğru Adım Adım Yöntemi ile Yapılan Lojistik Regresyon Modelleri

	B(S.E)	p	R.R	%95 Güven Aralığı
1. Model				
Hastalık Süresi	0,047(0,135)	0,729	1,048	0,805-1,364
Tedavi Süresi	0,1(0,155)	0,516	1,106	0,817-1,497
Hastalık Başlangıç Yaşı	0,17(0,043)	<0,001	1,185	1,09-1,289
Tedavide AA olması	1,742(0,869)	0,045	5,71	1,041-31,33
Sabit Değer	-9,08(2,106)			
2. Model*				
Tedavi Süresi	0,151(0,052)	0,004	1,164	1,051-1,289
Hastalık Başlangıç Yaşı	0,166(0,041)	<0,001	1,180	1,09-1,278
Tedavide AA olması	1,79(0,853)	0,036	5,99	1,125-31,904
Sabit Değer	-8,938(2,053)			

*2.Modelin model uyum testleri; Hosmer–Lemeshow uyum testi: χ^2 : 4,865 (p=0,772), Cox & Snell R²: 0,245, Nagelkerke R²: 0,370.
R.R: Rölaf risk; AA: Atipik antipsikotik

doğrusal yönde bir ilişki olduğu saptandı (Tablo-3). Godin egzersiz anketi toplam puanı ile QRisk2 puanları arasında düşük ve negatif yönde bir ilişki vardı (r=-0,168) fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). QRisk2 ve QAge ile bakılan parametrelerin korelasyon değerleri Tablo-3'te gösterilmiştir.

Bağımlı değişkeni kategorik QRisk2 skoru, bağımsız değişkenleri ise kullanılan ilaçlar (atipik antipsikotik içerip içermemesine göre 2 gruba ayrıldı), hastalık süresi, tedavi süresi ve hastalık başlangıç yaşı olan lojistik regresyon analizi sonucunda model 2. basamakta oluştu. Bu modele göre hastalık başlangıç yaşı, tedavi süresi ve tedavide atipik antipsikotik ajan olması ile QRisk2 arasında anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 3. QRisk2 ve QAge Skorları ile Diğer Klinik Parametrelerin Korelasyon Değerleri

	Hastalık Başlangıç Yaşı	Hastalık Süresi	Psikiyatrik Tedavi Süresi	Hastane Yatış Sayısı	GBZEA Toplam Puanı
QRisk2 Skoru	0,399*	0,316*	0,361*	0,008	-0,168
QAge Skoru	0,475*	0,347*	0,429*	0,067	-0,189

*p<0,01; GBZEA: Godin Boş Zaman Egzersiz Anketi

TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalık riski çok faktörlüdür, şizofreni ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda ise risk faktörleri artarak bu durumu daha karmaşık hale getirebilir. Kardiyovasküler hastalıklardan başlıca korunma stratejilerini yönlendirmek için kardiyovasküler risk algoritmaları, klinik uygulamada, özellikle de lipit düzenleyici ilaçların (statinlerin) başlanması yaygın olarak kullanılmaktadır (Zomer ve ark. 2017). BB tanılı hastalarda 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riskini, egzersiz özellikleriyle birlikte değerlendiren çalışmamızda QRisk2 skoru ortalaması $3,64 \pm 0,46$ olarak saptandı. Orta ve ileri derecede kardiyovasküler hastalık riski taşıyanların (QRisk2 > 10) oranı ise %5,7 (n=6) olarak saptandı. Literatürde BB tanılı hastalarda 10 yıllık KVH risk hesaplanması Framingham metodu ile yapılmış olup; bu risk hesaplamaları Correll ve ark. (2008) yaptığı çalışmada $4,7 \pm 5,8$, Garcia-Portilla ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada $7,57 \pm 7,4$, Montes ve ark. (2009) yaptığı çalışmada $7,3 \pm 7,8$, Slomka ve arkadaşlarının (2012) yaptığı çalışmada $13,7 \pm 10$, Grover ve arkadaşlarının (2014) yaptığı çalışmada $3,36 \pm 5,02$, Damegunta ve Gundugurti'nin (2017) yaptığı çalışmada ise $3,26 \pm 6,4$ olarak saptanmıştır. Bu çalışmaların iki tanesi hariç olmak üzere hesaplanan 10 yıllık KVH riskleri görece olarak bizim çalışmamızdan yüksek bulunmuştur. Riskin %13,7 olarak en yüksek bulunduğu çalışmanın örneklemini diğer çalışmalardan farklı olarak, en az 1 adet KVH risk faktörü (hiperlipidemi veya dislipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, BMI>30 ve/veya mevcut kardiyovasküler hastalık tanısı) taşıyan BB tanılı savaş malüllerinden oluşmaktadır (Slomka ve ark. 2012). 10 yıllık KVH riskinin diğer çalışmalardan bu denli yüksek olmasının nedeni örneklem seçimi ile ilişkili olması kuvvetle muhtemeldir. Risk hesaplamasında kullanılan ortak faktörlerden yaşa bakıldığında yine Slomka ve arkadaşlarının (2012) yaptığı çalışmanın örnekleminin yaş ortalaması $53 \pm 9,9$ yılla en yüksek değere sahiptir. 10 yıllık KVH riskini yüksek bulan diğer çalışmaların örneklemelerinin yaş ortalamaları 44,4 ila 46,6 yıl arasında değişmektedir (Correll ve ark. 2008, Garcia-Portilla ve ark. 2009, Montes ve ark. 2009) ve bizim çalışmamızın örnekleminde (39,5 yıl) görece yüksektir. 10 yıllık KVH riski çalışmamızla benzer bulunan Damegunta ve Gundugurti'nin (2017) yaptığı çalışmada yaş ortalaması 39,68 yıl, Grover ve ark. (2014) yaptığı çalışmada 39,55 yıl bulunmuş olup çalışmamız örnekleminin yaş ortalaması ile benzerdir. 10 yıllık KVH riski daha yüksek bulunan çalışmaların örneklemelerinin yaş ortalamalarının daha yüksek olması bu farkı açıklayabilecek önemli bir etken olarak durmaktadır.

Yine risk hesaplamasında kullanılan ortak faktörlerden cinsiyete bakıldığında örnekleminin %61,3' ü kadın hastalardan oluşmaktadır, bu oran Correll ve ark. (2008) yaptığı çalışmada %51,4, Garcia-Portilla ve ark. (2009) yaptığı çalışmada %50,8, Damegunta ve Gundugurti'nin (2017) yaptığı çalışmada %32, Grover ve arkadaşlarının (2014) yaptığı çalışmada %29, Slomka ve arkadaşlarının (2012) yaptığı çalışmada ise %17'dir. Her ne kadar çalışmaların örneklemelerinin cinsiyet dağılımları

birbirinden farklı olsa da çalışmamızda QRisk2 skoru için kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Risk hesaplamasında kullanılan ortak bir diğer faktör olan sigara kullanımı çalışma örnekleminizde %49,1 iken bu oran Correll (2008) ve Garcia-Portilla (2009) yaptığı çalışmalara benzer (sırasıyla %53,4, %51,5), Damegunta ve Gundugurti'nin (2017) ve Grover ve arkadaşlarının (2014) yaptığı çalışmaya göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %24, %12,9). 10 yıllık KVH riski ve yaş ortalaması çalışmamızla benzer bulunan Damegunta ve Gundugurti'nin (2017) ve Grover ve arkadaşlarının (2014) yaptığı bu çalışmalarda sigara kullanımı düşük olmasına rağmen erkek hasta oranı çalışma örnekleminize göre daha yüksektir (sırasıyla %68 ve %71'e karşı %38,7). Sigara kullanımının KVH riskini artırdığı bilinmekle beraber tüm yaş grupları düşünüldüğünde erkeklerde KVH riski kadınlara göre daha yüksektir. Örneklemelerin sigara kullanımı ve cinsiyet dağılımı açısından tezatlığı benzer risk skoru saptanmasında belirleyici olmuş olabilir.

Her ne kadar Framingham ve QRisk2 skorları aynı şeyi ölçse de farklı algoritmalar kullanılmaktadırlar. QRisk2'nin geçerlilik çalışmasında eş zamanlı geçerliliği ölçmek için Framingham 10 yıllık KVH risk hesaplaması kullanılmış ve açıklanan varyasyonun yüzdesi QRisk2 için yaklaşık %5 daha yüksek bulunmuştur (Collins ve Altman 2012). Her iki skor karşılaştırılmasında bu durumun da göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Hesaplanan QRisk2 puanının aynı cinsiyete sahip sağlıklı ve risk faktörü taşımayan bir bireyde hangi yaşa uygun olduğunu gösteren sağlıklı kalp yaşı (QAge) ortalaması örneklemin kronolojik yaşının ortalamasının yaklaşık 8,5 yıl ilerisinde bulunmuştur. KVH'nin BB'de başlıca genel tıbbi duruma bağlı mortalite nedeni olduğu göz önünde bulundurulduğunda, Westman ve arkadaşlarının (2013) yaptığı BB'de ortalama yaşam süresinin 10 yıl daha kısa bulunduğu çalışmanın sonuçları ile QAge bulgusu örtüşmektedir. QAge gibi kardiyovasküler risk yaşı hesaplamaları, KVH açısından yüksek düzeyde göreceli risk olan genç bir kişinin koruyucu önlemler alınmazsa, maruz kalacağı yaşam beklentisinde olası azalmayı göstermektedir ve daha kolay kavranabilen bir hesaplamadır (Perk ve ark. 2012). Yaşam tarzı nedeniyle KVH için yüksek düzeyde göreceli risk faktörü taşıyan BB ve şizofreni tanısı olan özellikle genç hastalarda risk ile ilgili bilgi vermeye yardımcı olmak için QAge'in kullanılması, hastaları sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıklarını değiştirmeyi ertelememeleri konusunda teşvik etmek için kullanılabilir. Bununla birlikte KVH için QAge gibi risk yaşı temel olarak herhangi bir koruyucu tedavi (statinler) düzenlenmesi henüz önerilmemektedir (Catapano ve ark. 2016).

BB tanısı konulmuş hastalarda önümüzdeki 10 yılda kardiyovasküler hastalık riskini, egzersiz özellikleriyle birlikte dikkate alarak bir arada değerlendirdiğimiz bu çalışmada QRisk2 puanı ile GBZEA puanı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak fiziksel aktivite eksikliği KVH için değiştirilebilir davranışsal risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Payne 2012).

Çalışmamızda QRisk2 puanı ile GBZEA puanı arasında negatif yönde bir ilişki saptansa da anlamlılık düzeyinde değildir ($r=-0,168$; $p>0,05$). Çalışmamızda fiziksel aktiviteyi ölçtüğümüz GBZEA'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması diyabet hastaları üzerinden yapılmış olup bu çalışmada toplam puan ortalaması $23,73\pm 7,73$ olarak saptanmıştır (Sarı ve Erdoğan 2016). Bu değer çalışmamız örnekleminin GBZEA toplam puan ortalamasının ($13,39\pm 16,01$) çok üzerindedir. Çalışmamızda GBZEA toplam puanına göre fiziksel olarak inaktif (<24) sayılanlar örneklemin yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda bipolar bozuklukta sedanter yaşam tarzı %40 ila %64,9 arasında bulunmuştur (Melo ve ark. 2016). Literatür araştırmamızda BB tanılı hastalarda 10 yıllık KVH riski ile egzersiz özelliklerini inceleyen çalışmaya rastlanılmamıştır, bu konuda daha çok MetS ve egzersiz özellikleri incelenmiştir. Ancak bu popülasyonda metabolik sendrom ve fiziksel aktivite arasındaki ilişki belirsizdir. Guan ve arkadaşları (2010) ile Salvi ve arkadaşlarının (2008) yaptıkları çalışmalarda BB tanılı hastalarda metabolik sendrom ile fiziksel aktivite arasında bir ilişki bulunmamıştır. Daha sonra Salvi ve arkadaşları (2011), daha büyük bir örnekleme ($n=200$), metabolik sendromlu BB tanılı hastaların daha az egzersiz yaptığını göstermiştir. Çalışma örnekleminizin görece küçük oluşu ve yine hastaların çoğunun sedanter yaşam tarzına sahip olması nedeniyle GBZEA puanı ile QRisk2 puanı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış olabilir.

QRisk2 ile klinik parametreler arasındaki bağıntı değerlendirildiğinde; hastalık süresi, tedavi süresi ve hastalık başlangıç yaşı arasında doğrusal yönde bir ilişki olduğu saptandı. Yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda elde edilen modele göre hastalık başlangıç yaşı, tedavi süresi ve tedavide AA olması ile QRisk2 arasında anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli analizde hastalık süresi ile QRisk2 arasındaki ilişki kaybolmuştur. Her ne kadar tedavi süresi ile hastalık süresi bir biriyle ilişkili kavramlar gibi görünse de bipolar bozuklukta doğru tanının konulması ve uygun tedavinin başlanması ilk ataktan sonra yıllar alabilmektedir (Drancourt ve ark. 2013). Çalışma örnekleminizde de hastalık süresi ortalaması tedavi süresi ortalamasından yaklaşık 2,5 yıl fazladır (Tablo-1). Bu nedenle hastalık süresi çok değişkenli istatistikte modelde yer almamış olabilir.

Hem korelasyon analizinde hem de regresyon analizinde QRisk2 skoru ile hastalık başlangıç yaşı (rölatif riski 1,18) arasında pozitif yönde bir ilişkili bulunmuştur. Damegunta ve Gundugurti'nin (2017) yaptığı 50 BB tanılı hasta içeren çalışmada da hastalık başlangıç yaşı ile KVH risk skoru arasında kuvvetli ve pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur. Bipolar bozukluğun daha erken yaşta başlaması hem hastalığın getireceği yükler açısından hem de tedavinin getireceği olası yan etkilerinden dolayı daha yüksek KVH riski ile ilişkili olabilir ancak bu çalışmalarda ilişki negatif yönde bulunmamıştır. Pozitif yöndeki ilişkiyi açıklayabilecek olası bir neden yaştan KVH risk hesaplamalarında en belirleyici faktör olmasıdır (Anderson ve ark. 1991). Goldstein ve arkadaşlarının (2015) yaptığı çalışmada BB'de

tip-I bozukluk için KVH başlama yaş ortalaması $42,11\pm 2,43$ yıl bulunmuş olup, kontrol grubuna göre 17 yıl daha erken bulunmuştur. Bu sonuç BB'de KVH riski için yaş faktörünü normal popülasyona göre daha da hassas kılmaktadır. Ayrıca yaş artan genel tıbbi hastalık birlikteliğiyle de ilişkilidir ve ek hastalıklar KVH riskine olumsuz etki yapabileceği gibi davranışsal risk faktörlerini artırabilir (örneğin egzersiz engelleri). Bu bulgunun daha farklı araştırma deseninde ve geniş çaplı örneklemelerde doğrulanması gerekmektedir.

Yapılan lojistik regresyon analizinde QRisk2 puanı sınıflaması ile tedavide atipik antipsikotik ilaç olması ve tedavi süresi ilişkili bulunmuştur. Tedavisi atipik antipsikotik ilaç içeren hastaların QRisk2 puanlarının %5 ve üzerinde olmalarının rölatif riski tedavisi atipik antipsikotik içermeyen hastalara göre yaklaşık 6 kat daha fazla saptanmıştır. Damegunta ve Gundugurti'nin (2017) yaptığı çalışmada tedavi süresi ve kullanılan antipsikotiklerin (risperidon, ketiapin ve aripiprazol) KVH riskini zayıf-orta derecede ön gördüğünü saptamış olup bu veriler çalışmamız bulgularıyla örtüşmektedir. Özellikle atipik antipsikotiklerin MetS'in komponentlerinden olan lipit anormallikleri, obezite ve diyabet ile ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Atipik antipsikotiklerin trigliserit, kolesterol düzeylerine ve insülin direnci üzerine olumsuz etkileri kilo alımından önceki dönemde de ortaya çıkabilir (Correll ve ark. 2015). Hem dolaylı olarak hem de kilo alımına yol açarak insülin direncinin artışı diyabet gelişimini kolaylaştırmaktadır (Ballon ve ark. 2014). Diğer yandan duygudurum düzenleyici ilaçlardan lityum ve valproatın da kilo alımı ile, valproatın ayrıca insülin direnci gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Correll ve ark. 2015). Çalışma örnekleminde tek başına AA ile tedavi edilen 1 hasta mevcut olup diğer AA kullanan hastaların tedavisinde en az bir duygudurum düzenleyici mevcuttu. Bu durum hesaplanan rölatif risk değerinin görece yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Örneklem sayısı görece küçük olup, diğer psikiyatrik hastalıklardan ve/veya sağlıklılardan oluşan bir kontrol grubu içermemektedir. Ancak kullanılan risk hesaplama yönteminin (QRISK2) sağlıklı kontrol grubuna göre bir risk hesaplaması olması bu kısıtlılığı ortadan kaldırabilir. Yine örneklemin düzenli takibin gerçekleştirildiği özelleşmiş dal polikliniklerinden yapılıyor olması da bulgularımızın genellenebilirliğini kısıtlayabilir. Örneklemdeki hastaların büyük bir çoğunluğu birden fazla psikiyatrik ilaç kullanmaktadır ve kullanılan atipik antipsikotiklerin ayrımı, ayrıntılı kullanım süreleri, günlük dozları ve ilaç tedavisine ara verilen dönemler değerlendirmeye alınmamıştır. Son olarak ise kesitsel tasarımı ve kullanılan KVH risk skorlaması nedeniyle KVH riski çalışmanın yapıldığı anı yansıtmaktadır. Zaman içindeki olası KVH risk değişimi hakkında bilgi vermemektedir.

Son dönemde yapılan çalışmalarda tutarlı bir şekilde şizofreni, bipolar bozukluk ve depresyon tanılı hastaların kardiyovasküler hastalık riski altında olduğu bildirilmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklardan başlıca korunma stratejilerini yönlendirmek için kardiyovasküler risk algoritmaları, klinik uygulamada, özellikle de lipit düzenleyici ilaçların (statinlerin) başlanılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır (Zomer ve ark. 2017). Klinik pratikte statin tedavisinin başlatılması için kılavuzlar ülkeye özgü olup; Avrupa'da %10, ABD'de ise %7,5 ve üzeri 10 yıllık kardiyovasküler hastalık risk eşikleri tavsiye edilmiştir (Zomer ve ark. 2017).

Kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskinin tahmin edilmesi, gerek koruyucu yaklaşımlar gerekse psikiyatrik tedavinin planlanması açısından çok önemlidir. Sonuç olarak bu hastaların KVH için tedavi arayışlarının normal topluma göre daha düşük olduğu göz önüne alındığında, ruh sağlığı alanında çalışan uzmanların hastalarının KVH risklerinin farkında olması hem hastaları KVH açısından uygun tedaviye başvurmalarına teşvik etmek için hem de psikiyatrik tedavinin yeniden planlanması için önem arz etmektedir. Bu çalışma ülkemizde bipolar bozukluk tanılı hastalarda 10 yıllık KVH risk algoritması kullanarak yapılan ilk çalışma olup sonuçlarımız diğer ülkelerde yapılan çalışma sonuçlarıyla örtüşmektedir. Ancak bu konuda antipsikotik ilaçların çeşitliliğini, kullanım sürelerini ve günlük dozajlarını da göz önünde bulunduran daha büyük örneklemli gelecek çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Akdemir A, Örsel S, Dağ İ ve ark. (1996) Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 3P 4:251-9.
- Amireault S, Godin G (2015) The Godin-Shephard leisure-time physical activity questionnaire: validity evidence supporting its use for classifying healthy adults into active and insufficiently active categories. *Percept Mot Skills* 120:604-22.
- Anderson KM, Odell PM, Wilson PW ve ark. (1991) Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 121:293-8.
- Ballon JS, Pajvani U, Freyberg Z ve ark. (2014) Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications. *Trends Endocrinol Metab* 25:593-600.
- Baptista T, Serrano A, Uzcátegui E ve ark. (2011) The metabolic syndrome and its constituting variables in atypical antipsychotic-treated subjects: comparison with other drug treatments, drug-free psychiatric patients, first-degree relatives and the general population in Venezuela. *Schizophr Res* 126:93-102.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G ve ark. (2016) 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 37:2999-3058.
- Collins GS, Altman DG (2012) Predicting the 10 year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2. *BMJ* 344:e4181.
- Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J ve ark. (2015) Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 14:119-36.
- Correll CU, Frederickson AM, Kane JM ve ark. (2008) Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics. *Bipolar Disord* 10:788-97.
- Damegunta SR, Gundugurti PR (2017) A Cross-sectional Study to Estimate Cardiovascular Risk Factors in Patients with Bipolar Disorder. *Indian J Psychol Med.* 39:634-40.
- De Hert M, Correll CU, Bobes J ve ark. (2011) Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 10:52-77.
- Demir NÖ, Tuğlu C (2020) Bipolar bozukluk hastalarında metabolik sendrom ve dürtüsellik ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Derg* 21:277-84.
- Drancourt N, Etain B, Lajnef M ve ark. (2013) Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatr Scand* 127:136-44.
- Fagiolini A, Chengappa KN, Soreca I ve ark. (2008) Bipolar disorder and the metabolic syndrome: causal factors, psychiatric outcomes and economic burden. *CNS Drugs* 22:655-69.
- Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bascaran MT ve ark. (2009) Cardiovascular risk in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 115:302-8.
- Godin G, Shephard RJ (1985) A simple method to assess exercise behavior in the community. *Can J Appl Sport Sci* 10:141-6.
- Goldstein BI, Schaffer A, Wang S ve ark. (2015) Excessive and premature new-onset cardiovascular disease among adults with bipolar disorder in the US NESARC cohort. *J Clin Psychiatry* 76:163-9.
- Grover S, Nebhinani N, Chakrabarti S ve ark. (2014) Cardiovascular risk factors among bipolar disorder patients admitted to an inpatient unit of a tertiary care hospital in India. *Asian J Psychiatr* 10:51-5.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR ve ark. (2005) Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112:2735-52.
- Guan N, Liu H, Diao F ve ark. (2010) Prevalence of metabolic syndrome in bipolar patients initiating acute-phase treatment: a 6-month follow up. *Psychiatry Clin Neurosci* 64:625-33.
- Hanley AJG, Karter AJ, Williams K ve ark. (2005) Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation* 112:3713-21.
- Johns I, Moschonas KE, Medina J ve ark. (2018) Risk classification in primary prevention of CVD according to QRISK2 and JBS3 'heart age', and prevalence of elevated high-sensitivity C reactive protein in the UK cohort of the EURIKA study. *Open Heart* 5:e000849.
- Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F ve ark. (2002) Young mani derecelendirme ölçeği'nin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg* 13:107-14.
- Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE ve ark. (2019) Use of Risk Assessment Tools to Guide Decision-Making in the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Special Report From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation* 139:e1162-e1177.
- Melo MCA, Daher EDF, Albuquerque SGC ve ark. (2016) Exercise in bipolar patients: A systematic review. *J Affect Disord* 198:32-8.
- Merikangas KR, Jin R, He JP ve ark. (2011) Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 68:241-51.
- Montes JM, Vieta E, González-Pinto A ve ark. (2009) Cardiovascular risk in a Spanish population of bipolar disorder patients: results from the BIMET study. *European Psychiatry* 17th EPA Congress - Lisbon, Portugal, January, 2009. 24: S360. [Özet]
- Payne RA (2012) Cardiovascular risk. *Br J Clin Pharmacol* 74:396-410.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H ve ark. (2012) European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). *Eur Heart J* 33:1635-701.
- Penninx BWJH, Lange SMM (2018) Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci* 20:63-73.
- Roshanaei-Moghaddam B, Katon W (2009) Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv* 60: 147-56.
- Salvi V, Albert U, Chiarle A ve ark. (2008) Metabolic syndrome in Italian patients with bipolar disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 30:318-23.
- Salvi V, D'Ambrosio V, Rosso G ve ark. (2011) Age-specific prevalence of metabolic syndrome in Italian patients with bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 65:47-54.
- Sari E, Erdogan S (2016) Adaptation of the godin leisure-time exercise questionnaire into Turkish: The validity and reliability study. *Adv Public Health* 2016:3756028.
- Slomka JM, Piette JD, Post EP ve ark. (2012) Mood disorder symptoms and elevated cardiovascular disease risk in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 138:405-8.
- Westman J, Hällgren J, Wahlbeck K ve ark. (2013) Cardiovascular mortality in bipolar disorder: A population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open* 3:e002373.
- Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU ve ark. (2013) Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry* 170:265-74.
- Yumru M, Savas HA, Kurt E ve ark. (2007) Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. *J Affect Disord* 98:247-52.
- Zomer E, Osborn D, Nazareth I ve ark. (2017) Effectiveness and cost-effectiveness of a cardiovascular risk prediction algorithm for people with severe mental illness (PRIMROSE). *BMJ Open* 7:e018181.