

İkiüçlü Bozuklukta Metabolik Sendrom, Serum Leptin Düzeyleri ve Tedavi İlişkisi

Mehmet Yumru¹, Esen Savaş², H. Serdar Gergerlioğlu³, Kemal Başaralı⁴,
Aysun Kalenderoğlu⁵, Haluk A. Savaş⁶, Sadık Büyükbaş⁴

ÖZET:

İkiüçlü bozuklukta metabolik sendrom, serum leptin düzeyleri ve tedavi ilişkisi

Amaç: Bu çalışmada ikiüçlü bozuklukta metabolik sendrom, serum leptin seviyeleri ve tedavi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: En az 3 ay süre ile atipik antipsikotik (AA) (risperidon, ketiapin, olanzapin) almış 31 ve duygudurum düzenleyici (DD) (lityum, valproik asit, karbamazepin, lamotrijin) almış 29 hasta olmak üzere ikiüçlü bozukluk I tanısı konan ötmik dönemdeki toplam 60 hasta çalışmaya alındı. Metabolik Sendrom (MetS) NCEP ATP III (Adult Treatment Protocol of the National Cholesterol Education Program) ölçütlerine göre tanımlandı.

Bulgular: Hastaların %36.7'sinde MetS görüldü. AA alt grubunda DD alt grubuna oranla daha yüksek oranda MetS görüldü. Abdominal obesite ikiüçlü bozuklukta leptin seviyeleri ile anlamlı düzeyde ilişkili olarak saptandı. İkiüçlü bozuklukta leptin seviyeleri ve MetS arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tartışma: AA kullanan ikiüçlü hastalar yüksek MetS oranlarına sahipti. Bununla birlikte AA'ler arasında MetS sıklığı açısından anlamlı farklılık yoktu. Leptin seviyeleri ikiüçlü hastalarda abdominal obesite ile anlamlı düzeyde ilişkili olmasına karşın MetS ile ilişkili görünmemektedir.

Anahtar sözcükler: İkiüçlü bozukluk, metabolik sendrom, leptin, atipik antipsikotikler

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:79-83

ABSTRACT:

The relationship of metabolic syndrome, serum leptin levels and treatment in bipolar disorder

Objective: In this study we aimed to evaluate the relationship between serum leptin levels, metabolic syndrome and treatment in bipolar patients.

Method: Sixty bipolar I disorder (BD) patients were enrolled; 29 patients were on mood stabilizer (MS) (lithium, valproic acid, carbamazepin, and lamotrigine) treatment, 31 patients were on atypical antipsychotics (AA) (risperidone, quetiapine, and olanzapine) for at least 3 months. Metabolic syndrome (MetS) was evaluated according to NCEP ATP III (Adult Treatment Protocol of the National Cholesterol Education Programme) criteria.

Results: 36.7% of the patients were recognized as MetS. The AA subgroup had significantly more MetS than MS. Abdominal obesity was significantly correlated with leptin levels in BD. No significant association was found between MetS and leptin levels in BD.

Discussion: AA taking bipolar patients had higher MetS rates. However, there was no significant difference among AAs for inducing MetS. Leptin levels were significantly correlated with abdominal obesity in bipolar patients but seem not to be associated with MetS.

Key words: Bipolar disorder, metabolic syndrome, leptin, atypical antipsychotics

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:79-83

GİRİŞ

Metabolik Sendrom (MetS) birçok sistemi etkileyen bir bozukluktur. MetS psikiyatrik hastalıklar içerisinde şizofreni hastalarında daha fazla oranda çalışılmıştır (1-3). Bununla birlikte son yıllarda ikiüçlü bozukluk hastalarında da araştırılmaya başlanılmıştır (4,5). İkiüçlü bozukluk hastaları üzerinde yapılmış olduğumuz daha önceki bir çalışmamızda MetS görülme oranı %32 olarak bulunmuştur. Ayrıca MetS ile atipik antipsikotik (AA)

kullanımı arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (6).

Leptin, vücut yağ hücrelerindeki bilgi ile hipotalamusta ob gen tarafından üretilen enerji dengesi ve yiyecek alımı ile düzenlenen yağ dokusu hormonudur (7,8). Serum leptin düzeylerinin yüksekliği şişmanlık ile sıklıkla ilişkili bulunmuştur (9,10). Yakın zamanda çeşitli psikiyatrik rahatsızlıklar ve psikotropik ilaç kullanımı ile leptin düzeyleri arasındaki ilişkiye odaklanmış çok sayıda makale yayınlanmıştır (11-16). AA kullanımı başta kilo alımı olmak üzere

¹Psik. Araş. Gör., ⁴Psik. Doç., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Gaziantep-Türkiye

²Dahiliye Uzm., Cengiz Gökçek Devlet Hastanesi Dahiliye, Gaziantep-Türkiye
³Fizyoloji Uzm., Fizyoloji AD, ⁴Biyokimya Uzm., Biyokimya AD, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Doç. Dr. Haluk A. Savaş, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Gaziantep-Türkiye

Telefon / Phone: +90-342-360-6060/76361

Elektronik posta adresi / E-mail address:
dr_haluksavas@yahoo.com.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance:
18 Mayıs 2008 / May 18, 2008

çeşitli metabolik yan etkiler ile ilişkilendirilmiştir. Bu tür metabolik yan etkiler tedaviye uyumda azalmaya ve diabetes mellitus, hipertrigliseridemi için artmış riske neden olabilmektedir. Bu ilaçları kullanan hastalar düzenli olarak kilo, açlık kan glikoz ve lipid profilleri açısından takip edilmelidir (17,18). İkiüçlü bozukluk hastaları üzerinde yaptığımız diğer bir çalışmamızda AA kullanımı ile ilişkili yüksek serum leptin düzeyleri ve dislipidemi saptanmıştır (19). Bildiğimiz kadarı ile ikiüçlü bozukluk hastalarında MetS ve serum leptin düzeyleri arasındaki muhtemel ilişkiyi inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu araştırmada daha önceki her iki çalışmamızın (6,19) sonuçlarından da yola çıkarak ikiüçlü bozukluk hastalarında serum leptin düzeyleri ve MetS arasında bir ilişkinin olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları Birimi'ne başvuran ve başvuru öncesi en az 3 aylık dönemde duygudurum düzenleyici (DD) veya AA ilaç tedavisi alan 60 ikiüçlü bozukluk (ötimik faz) hastası dahil edilmiştir. Her hasta DSM IV'e (20) göre değerlendirilmiş ve tanılarını konulmuştur. Tüm hastalar yarı yapılandırılmış görüşme formu ile değerlendirilmiştir. Eş psikiyatrik rahatsızlığı olanlar dışlanmıştır. İlaveten, hipertansiyon, diabetes mellitus ya da endokrinopati gibi ağır fiziksel hastalığı olanlar, halen alkol ve madde kullanım bozukluğu ya da alkol ve madde kullanım bozukluğu hikâyesi olanlar ve kolesterol düşürücü ilaç tedavisi alan ya da almış hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Hastalar AA (risperidon, ketiapin, olanzapin) ve DD (lityum, valproik asit, karbamazepin, lamotrijin) kullanan olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bu ilaç grupları dışında ek psikiyatrik ilaç kullanımı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya katılanların tamamından yazılı bilgilendirilmiş olur ve Gaziantep Üniversitesi Etik Kurulu'ndan etik kurulu onayı alınmıştır.

Biyokimyasal Analiz

12 saatlik açlık döneminden sonra antekübital vendeden venöz kan örnekleri alınmıştır. Leptin, glukoz, HDL ve trigliserid düzeylerinin ölçümü için düz biyokimya

tüpleri kullanılmıştır. Leptin düzeyleri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarları'nda ölçülmüştür. Lipid seviyeleri enzimatik-kalorimetrik (Roche-Hitachi Modular Analytics, Tokyo, Japonya) yöntemle biyokimyasal otoanalizatörde ölçülmüştür. Serum leptin düzeyleri human leptin elisa kit ile ölçülmüştür.

Hastaların kan basıncı ölçümleri yaklaşık 5 dakikalık dinleme sonrası oturur pozisyonda ölçülmüştür. Bel çevresi göbek deliği hizasından ölçülmüştür. NCEP ATP III (Adult Treatment Protocol of the National Cholesterol Education Program) (21) ölçütlerine göre MetS tanısı aşağıdakilerden 3 ya da daha fazlasının karşılanması ile değerlendirilmiştir:

1. Abdominal obezite: Bel çevresi erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm'den daha fazla olması,
2. Trigliserid yüksekliği: ≥ 150 mg/dL (1.69 mmol/L),
3. HDL (Yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol düşüklüğü: Erkeklerde 40 mg/dL (1.04 mmol/L), kadınlarda 50 mg/dL'den (1.29 mmol/L) düşük olması,
4. Yüksek kan basıncı: $\geq 130/85$ mmHg,
5. Yüksek açlık glukozu: ≥ 110 mg/dL (≥ 6.1 mmol/L).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 10.0 programı kullanılmıştır. Alt gruplar ile leptin ve diğer biyokimyasal parametreler arası kıyaslama Student t testi ile yapılmıştır. Alt gruplar arasındaki cinsiyet dağılımının kıyaslanmasında ve MetS olup olmaması ile cinsiyet, ilaç türleri kıyaslamalarında ki kare testi kullanılmıştır. Korelasyon analizinde nonparametrik değişkenler için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların %31.7'si (n=31) AA, %48.3'ü (n=29) DD kullanmaktaydı. AA kullanan hastaların %32.3'ü (n=10) risperidon (ortalama doz=4.5±1.0 mg/gün), %32.3'ü (n=10) olanzapin (ortalama doz=13.0±8.2 mg/gün), %35.5'i (n=11) ketiapin (ortalama doz=600.0±354.9 mg/gün) alıyordu. DD kullanan hastaların %72.4'ü (n=21) lityum (ortalama doz=1186.0±172.6 mg/gün), %13.8'i (n=4) valproik asit (ortalama doz=1600.0±223.6 mg/gün), %6.9'u (n=2) lamotrijin (ortalama doz=150.0±70.7 mg/gün), %3.4'ü (n=1) karba-

Tablo 1: Hastaların sosyodemografik özellikleri (n=60)

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	27	45
Kadın	33	55
Medeni Durum		
Evli	38	63.3
Bekar	20	33.3
Boşanmış	2	3.3
Çalışma durumu		
Çalışıyor	25	41.7
Çalışmıyor	35	58.3
	Ort±SS	
Yaş	34.3±11.0	
Eğitim (Yıl)	8.4±3.6	
Vücut Kitle İndeksi	27.3±5.3	

Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma

Tablo 2: MetS tanı ölçütlerinin yüzde dağılımı

	n	%
Yüksek kan basıncı varlığı	14	23.3
Abdominal obezite	29	48.3
Açlık kan şekeri yüksekliği	7	11.7
HDL düşüklüğü	26	43.3
Trigliserid yüksekliği	33	55.0
MetS	22	36.7

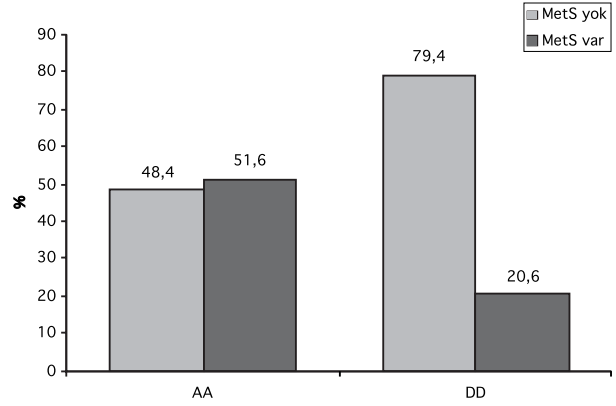
MetS: Metabolik Sendrom, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

mazepin (doz=800 mg/gün), %3.4'ü (n=1) lityum ve valproik asit almaktaydı.

Hastaların %33.3'ü (n=20) bekâr, %63.3'ü (n=38) evli, %3.3'ü (n=2) boşanmıştı. Yine %41.7 (n=25) hasta çalışıyor iken %58.3 (n=35) hasta ise çalışmıyordu. Hastaların eğitim yılı ortalaması 8.4±3.6 yıl olarak hesaplanmıştır.

Hastaların %36.7'sine (n=22) MetS tanısı konulmuştur. MetS tanı ölçütlerinin yüzde dağılımı Tablo 2'de verilmiştir. Cinsiyetler arasında MetS olup olmaması açısından bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05). AA ve DD kullananlar arasında MetS varlığı açısından farklılık olup olmadığına bakıldığında, AA kullanan grupta daha fazla oranda MetS olduğu saptanmıştır ($\chi^2=6.17$, serbestlik derecesi (sd)=1, p<0.05) (Grafik 1). AA kullanan hasta grubunda kullanılan ilaç türleri ile MetS oluşumu arasında bir farklılık olup olmadığına bakıldığında üç ilaç (risperidon, ketiapin, olanzapin) arasında MetS oluşumu açısından bir farklılık saptanmamıştır ($\chi^2=0.86$, sd=2, p>0.05).

MetS olup olmadığına göre karşılaştırma yapıldığında, serum leptin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık

**Grafik 1: İlaç türlerine göre MetS görülme yüzdeleri, ($\chi^2=6.17$, sd=1, p<0.05)**

AA: Atipik Antipsikotik, DD: Duygudurum Düzenleyici, MetS: Metabolik Sendrom

Tablo 3: Tedavi gruplarındaki laboratuvar değerleri

	AA Ort±SS	DD Ort±SS	İstatistiksel analiz
Leptin	18.4±5.8	17.0±5.6	t=0.9, p>0.05
Açlık kan şekeri	103.0±59.5	102.8±61.7	t=0.0, p>0.05
Trigliserit	167.6±79.6	159.4±66.1	t=0.4, p>0.05
HDL	47.0±13.9	49.7±12.1	t=-0.8, p>0.05

AA: Atipik Antipsikotik, DD: Duygudurum Düzenleyici, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma

saptanmamıştır (t=-1.0, p>0.05). MetS tanı ölçütlerinden abdominal obezitesi olan hasta grubunda, olmayan hastalara göre serum leptin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (t=-2.5, p<0.05). Bununla birlikte diğer MetS tanı ölçütleri ile serum leptin düzeyleri arasında bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

AA ve DD kullanan hasta grupları arasındaki serum leptin düzeyleri açısından farklılık saptanmamıştır (t=0.9, p>0.05). Benzer şekilde hasta grupları arasında açlık kan şekeri, HDL, trigliserit değerleri açısından da anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 3). Hastalarda serum leptin düzeyleri ile eğitim, yaş, vücut kitle indeksi (VKI), biyokimyasal parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

TARTIŞMA

İkiüçlü bozuklukta metabolik sendrom ve serum leptin seviyeleri ayrı ayrı olarak çalışılmış olsa bile (6,19), bir çalışmanın içinde ve birbirleri ile ilişkisi ilk kez ele alınmaktadır.

Literatürde ikiüçlü bozukluk ve MetS ile ilgili çalış-

malar sınırlıdır. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada ikiüçlü bozukluk hastalarında MetS görülme oranı %30 olarak belirtilmiştir (5). MetS ile AA kullanımı arasındaki ilişkiye değinen daha önceki çalışmamızda ise MetS görülme oranı %32 olarak bulunmuştur (6). Türkiye'de genel popülasyonda MetS görülme sıklığı ise %17.9 olarak belirtilmiştir (22). Çalışmamızda MetS görülme sıklığı %36.7 olarak bulunmuştur. Bu oran çalışmamızda literatürle benzer oranlarda ve genel popülasyona göre daha fazla oranda MetS görüldüğüne işaret etmektedir. Bununla birlikte önceki çalışmamıza kıyasla MetS görülme oranındaki hafif yükselik, önceki çalışmada İstanbul ve Gaziantep örneklemleri kullanılmış iken, bu araştırmamızda sadece Gaziantep örneklemleri kullanılmış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca Sanisoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da MetS, Güneydoğu Anadolu bölgesinde daha yüksek oranda görülmüştür (22).

Çalışmamızda AA kullanan hasta grubunda DD kullananlara kıyasla daha fazla oranda MetS görüldüğü saptanmıştır. Yakın zamanda yapılmış çalışmalarda da AA kullanan hastalarda yüksek oranda MetS görüldüğü belirtilmiştir (6,23). Önceki çalışmamızda (6) olduğu gibi bu çalışmada da AA'ler arasında MetS görülme sıklığı açısından bir farklılık saptanamamıştır.

Literatürde serum leptin düzeyleri ile vücut kitle indeksi ve obezite arasında pozitif bir ilişki olduğuna ilişkin yayınlar mevcuttur (24,25). Çalışmamızda da abdominal obezite saptanan hasta grubunda yüksek serum

leptin düzeyleri görülmüştür. Bununla birlikte MetS'un diğer tanı ölçütleri ve MetS varlığı ile serum leptin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Obeziteli çocuklarda leptin düzeyleri ve MetS arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada da benzer şekilde MetS ile leptin düzeyleri arasında bir ilişki saptanamazken obezite ile leptin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (26).

Özellikle klozapin ve olanzapin kullanan psikotik bozukluk hastalarında ilaca bağlı kilo alımı ile serum leptin düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (27,28). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmamızda da AA kullanan ikiüçlü hastalarda yüksek serum leptin seviyeleri saptanmıştır (19). Bununla birlikte bir çalışmada antipsikotiklere bağlı kilo alımında leptinin öncelikli sorumlu olmadığı belirtilmiştir (29). Bizim çalışmamızda kullanılan ilaç türü ile serum leptin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Literatürdeki bu farklılığın temelinde ilaç türleri (AA, DD) alt başlığında yer alan çeşitli ilaçların kullanım oranlarının dağılım farklılığı yatıyor olabilir.

Örneklemdaki hasta sayısının azlığı çalışmamızın kısıtlılığı olup daha geniş örneklemlerle çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda ikiüçlü bozukluk hastalarında yüksek oranda MetS görüldüğü ve MetS varlığının AA kullanımı ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur. Yüksek leptin düzeyleri abdominal obezite ile ilişkili iken MetS ile leptin düzeyleri arasında bir ilişki görünmemektedir.

Kaynaklar:

1. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, Meltzer HY, Hsiao J, ScottStroup T, Lieberman JA. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005; 80: 19-32
2. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 575-579
3. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 753-760
4. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 2005; 7: 424-430
5. Basu R, Brar JS, Chengappa KNR, John V, Parepally H, Gershon S, Schlicht P, Kupfer DJ. The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder-bipolar subtype. *Bipolar Disord* 2004; 6: 314-318
6. Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savaş E, Oral ET, Atagün İ. Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. *J Affect Disord* 2007; 98: 247-252
7. Prolo P, Wong ML, Licino J. Leptin. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30: 1285-1290
8. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432
9. Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001; 104: 531-543
10. Sahu A. Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology* 2004; 145: 2613-2620

11. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O, Ustundag B. Serum cholesterol and leptin levels in patients with borderline personality disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 167-171
12. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B, Gecici O, Firdin B. Serum leptin and cholesterol values in the suicide attempters. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 124-127
13. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum cholesterol and leptin levels in patients with bipolar disorders. *Neuropsychobiology* 2002; 46: 176-179
14. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O, Ustundag B. Weight gain, serum leptin and triglyceride levels in the patients with schizophrenia on antipsychotic treatment with quetiapine, olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res* 2003; 60: 99-100
15. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Pollmacher T. Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia. *Neuroendocrinology* 2001; 73: 243-247
16. Yurtsever F, Danacı AE, Taneli F, Günay Ö, Veznedaroğlu B. Atipik antipsikotik kullanan hastalarda ailede diyabet öyküsü olmasının glukoz metabolizması üzerine olan etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2007; 17: 111-118
17. Usta E, Metin Ö, Birsöz S. Şizofreni ve diyabet: Yeni kuşak antipsikotiklerin yol açtığı diyabet veya metabolik sendrom. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2007; 17: 207-216
18. McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH. Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. *Can J Psychiatry* 2001;46:273-281
19. Gergerlioglu HS, Savas HA, Celik A, Savas E, Yumru M, Tarakcioglu M, Atmaca M. Atypical antipsychotic usage related higher serum leptin levels and disabled lipid profiles in euthymic bipolar patients. *Neuropsychobiology* 2006; 53: 108-112
20. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4.ed, Washington DC, American Psychiatric Association 1994:739-742
21. Expert Panel on Detection and Evaluation of Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497
22. Sanisoglu SY, Oktenli C, Hasimi A, Yokusoglu M, Ugurlu M. Prevalence of metabolic syndrome-related disorders in a large adult population in Turkey. *B.M.C. Public Health* 2006; 6: 92
23. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 575-583
24. Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, Thorne A, Hoffstedt J, Lonnqvist F, Arner P. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes* 1998; 47: 913-917
25. Orel M, Lichnovska R, Gwozdziwiczowa S, Zlamalova N, Klementa I, Merkunova A, Hrebicek J. Gender differences in tumor necrosis factor alpha and leptin secretion from subcutaneous and visceral fat tissue. *Physiol Res* 2004; 53: 501-505
26. Hamidi A, Fakhrazadeh H, Moayeri A, Heshmat R, Ebrahimpour P, Larijani B. Metabolic syndrome and leptin concentrations in obese children. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 593-596
27. Bromel T, Blum WF, Ziegler A, Schulz E, Bender M, Fleischhaker C, Remschmidt H, Krieg JC, Hebebrand J. Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 76-80
28. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Kuhn M, Uhr M, Pollmacher T. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 312-314
29. McIntyre RS, Mancini DA, Basile VS, Srinivasan J, Kennedy SH. Antipsychotic-induced weight gain: bipolar disorder and leptin. *Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 323-327