

# İKİ UÇLU BOZUKLUK ve DİYABET: Geç Başlangıçlı bir Olgu ve İlgili Literatürün Gözden Geçirilmesi

Sermin Kesebir\*, Gökhan Salkın\*\*, Ferhan Dereboy\*\*\*

\* Doç. Dr. , Erenköy RSHEAH, \*\*Asistan Dr., Adnan Menderes Üniversitesi, Psikiyatri AD.,

\*\* Prof. Dr., Adnan Menderes Üniversitesi, Psikiyatri AD.

Yazışma Adresi:

Sermin Kesebir

Erenköy Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İstanbul

Tel: +905325922080

E-posta: serminkesebir@hotmail.com

## ÖZET

### İKİ UÇLU BOZUKLUK ve DİYABET: Geç Başlangıçlı bir Olgu ve İlgili Literatürün Gözden Geçirilmesi

İki uçlu bozukluk (bipolar bozukluk, manik depresif hastalık) tanılı olgularda, eştanılı bazı hastalıklar, özellikle endokrin ve kardiyovasküler durumlar iki uçlu bozukluğun kendinden veya da sağaltımından kaynaklıdır. Yaşam tarzı, genetik yatkınlık ve tedavi yan etkileriyle bu durum giderek daha fazla dikkat çekmektedir. İki uçlu bozukluklu olguların bir alt grubu diyabet geliştirmeye yatkındır. Fakat bunun dışında iki uçlu olgular arasında diyabet sıklığı genel popülasyondakinden 3 kat fazladır. Diğer taraftan ilâsız ilk değerlendirmede, iki uçlu olguların yarısında hemoglobin A1c normal sınırların üzerindedir. Glukokortikoid/insülin sinyal mekanizmaları ve immünoenflamatuar efektör sistemler iki uçlu bozukluk ile stres duyarlı genel tıbbi durumlar arasındaki patofizyolojiye işaret eden kesişim noktalarıdır. Glikojen sentetaz kinaz (GSK3) bir serin/treonin kinaz olup insülinin uyardığı glukoz taşınımını inhibe etmektedir. Diyabet, kanser, enflamasyon, Alzheimer ve iki uçlu bozuklukta etkilenir.

Diyabet birlikte bulunduğu iki uçlu bozukluğu, özellikle akut manik dönemleri, yaşamboyu etkileyen önemli bir durumdur. Bu yazının amacı diyabet ve iki uçlu bozukluk tanılı bir olguyu etiyolojik, klinik ve sağaltım özellikleri ile tartışmak ve ilgili dizini gözden geçirmektir.

**Anahtar Kelimeler:** bipolar bozukluk, diyabet, geç başlangıç, komorbidite

## ABSTRACT

### Diabetes and Bipolar Disorder: A Case Report with Late Onset and Review of Literature

Some diseases which are comorbid with bipolar disorders, especially metabolic, endocrine and cardiovascular cases result from the bipolar disorders itself or its treatment. With habits and life style, genetic tendency and side effects, this situation is becoming more striking. Individuals with bipolar disorder are differentially affected by several 'stress-sensitive' medical disorders notably circulatory disorders, obesity and diabetes mellitus. Subpopulations of bipolar disorders (BD) patients should be considered at high risk for diabetes mellitus (DM). The prevalence of DM in BD may be three times greater than in the general population. At the first examination, without pharmacologic agents, 50% of bipolar patients Hemoglobine A1c are more higher than normal levels. Signal mechanisms of glucocorticoid /insulin and immunoinflammatory effector systems are junction points out the pathophysiology between bipolar disorder and general medical cases susceptible to stress. Glycogen syntase kinase (GSK3) is a serine/treonine kinase and inhibits the transport of glucose stimulated by insulin. It affects diabetes, inflammation, cancer, Alzheimer and bipolar disorder.

Diabetes when comorbid with bipolar disorder especially during its acute manic episodes, causes a

serious situations that has a lifetime influence. The aim of this article is to discuss the etiological, clinical and therapeutic properties of a case comorbid with diabetes and bipolar disorder and re-view related literature.

**Keywords:** bipolar disorder, diabetes, late onset, comorbidity

## GİRİŞ

İki uçlu bozukluk tanılı olgularda, eşanlı bâzı hastalıklar özellikle endokrin ve kardiyovasküler durumlar iki uçlu bozukluğun kendinden veya sağaltımından kaynaklıdır (Fagiolini 2008). İki uçlu bozukluk gibi ciddi ve süregen hastalıkları olan insanların ömrü tedavi edilmemiş bedensel hastalıklarından dolayı %30 kısalmaktadır (Fagiolini ve Goracci 2009). İki uçlu bozukluk olgularının bir alt grubu diyabet geliştirmek yönünden risk altındadır (McIntyre ve ark. 2005). Metabolik sendrom ve glukoz anormâllikleri iki uçlu bozukluklu olgular arasında %18 ilâ 30 arasında bildirilmektedir (von Winkel ve ark. 2008). Bunların arasında %7 oranında diyabet ve %23 oranında diyabet öncesi anormâllikler yer almaktadır. Alışkanlıkları ve yaşam tarzları, genetik yatkınlıkları ve sağaltım seçimleri bu alt grubu belirleyen değişkenlerdir. Fakat genel olarak bakıldığında bile iki uçlu bozuklukta diyabet yaygınlığı genel toplumda olduğundan 3 kat fazladır (McIntyre ve ark. 2008). Yeni bir çalışmada ilâçsız, ilk değerlendirilmede, iki uçlu olguların yarısında hemogloblin A1c normâl sınırların üzerinde bulunmuştur (Castilla-Puentes 2009). Diğer taraftan diyabetli olgular arasında iki uçlu bozukluk yaygınlığı ve sıklığını bilmemekteyiz. 237 pediyatrik tip 2 diyabetli olgu arasında nöropsikiyatrik hastalık %63 olarak bildirilmiştir (Lewitt-Katz ve ark. 2005). Diyabetik bir metabolizmada hem periferik hem santral sinir sistemi herhangi bir akut metabolik olay olmadan da zarar görecektir (Glassner 1977). Periferik nöropati ve diyabetik ensefalopati bunun klinik kanıtlarıdır.

Diyabet ve iki uçlu bozukluğun nörobiyolojik ağlarında patofizyolojik olarak bir üst süste binişiklik bulunmaktadır (McIntyre ve ark. 2008). Glükokortikoid/ensülin sinyal mekanizmaları özellikle glikojen sentetaz kinaz (GSK3) ve immünoenflamatuar efektör sistemler iki uçlu bozukluk ile stres duyarlı genel tıbbî durumlar arasındaki patofizyolojiye işaret eden keşişim noktalarıdır. GSK3 bir serin/treonin kinaz olup hücrenin döngüsel mekanizmaları, gen ekspresyonu, onkogenezi ve nöronal korunmadan sorumlu bir enzimdir (Rayasam ve ark. 2009). Diyabet, kanser, enflamasyon, Alzheimer ve iki uçlu bozuklukta etkilenir.

Ensülin aracılı glikojen sentez ve glukoz dengesinin negatif düzenleyicisidir. Başka bir deyişle ensülinin uyardığı glukoz taşınmasını inhibe etmektedir (Patel ve ark. 2007). Ekspresyonu ve aktivitesi tip 2 diyabet ve obesitede artmaktadır. Bunun inhibitörlerinin anti-diyabetik olduğu hayvan modellerinde gösterilmiştir. Fakat onkogenezi uyarmadan GSK3'ü inhibe eden ilâçlardan biri de lityum'dur (Hunt 1987).

Bu hastalıklar birbirlerinin gidişlerini de etkilemektedir. Diyabetin yaşam boyu iki uçlu bozukluğun gidişini, özellikle akut manik dönemlerin ortaya çıkışını etkilediği ileri sürülmektedir (Oulis ve ark. 2007). Bir çalışmada hızlı döngülü ve iki uçlu bozukluk tip 2 tanılı olgular arasında diyabetin daha sık bulunduğu bildirilmiştir (Hajek ve ark. 2008). Aynı çalışmada diyabetik ve hızlı döngülü olgularda mani veya hipomani ortaya çıkma yaşının daha erken olduğu gösterilmiştir. Bir diğer çalışmada ise diyabetik iki uçlu olgular daha yaşlı, hızlı döngülülük daha sık, süregen gidiş daha sık, işlevsellik puanları daha düşük ve antipsikotik kullanımı daha sık bulunmuştur (Ruzickova ve ark. 2003).

Bu yazının amacı diyabet ve iki uçlu bozukluk tanılı bir olguyu etiyolojik, klinik ve sağaltım özellikleri ile tartışmak ve diyabet ve iki uçlu bozukluk birlikteliği ile ilgili dizini gözden geçirmektir.

## OLGU

61 yaşında, emekli, evli, iki çocuk sahibi erkek hasta, vesayet altına alınması isteği ile sağlık kurulu aracılığıyla, âilesi tarafından kliniğimize getirilmiştir. Kendisine göre sâdece sıkıntılı ve stresli iken, yakınları çok konuşmasından, olur olmaz sinirli ve şiddet içeren davranışlarından ve parasını har vurup harman savurmasından şikâyetçi idi.

## Öykü

10 yıl önce ilk kez bir baharda eşini düşman gibi görmeye, kendi söylediklerinin yapılmasında diretmeye başlamış. Banka kredisi de alan olgunun kendine bakımı artmış, gece eve gelmemeleri başlamış ve kumar oynar olmuş. İrritabilite, ajitasyon, uykusuzluk ve enerji artışı şeklinde târif edilen bu durum 15 günlük bir yatış ve tedavinin ardından son bulmuş.

Bir yıllık ilâç kullanımını kendi isteği ile sonlandırmış. Bunun ardından aynı bulgular ve gidiş ile ikinci bir dönem yaşanmış. Bu dönemde ilâçla sonlandırıldıktan sonra olgu bir kez daha koruyucu sağaltımı reddetmiş. 4 yıl boyunca aynı şikâyetler daha hafif olarak her mart ayı başlayıp yaz sonuna kadar sürmekteymiş. 2005 yılında daha şiddetli bir dönem geçirince, yeniden psikiyatriye başvuran olguya ketiyapin (200 mg/gün) ve sitalopram (20 mg/gün) başlanmış. Düzenli kullanıldığı söylenmekle birlikte bu durum tarafımızdan çok güvenilir bir bilgi olarak değerlendirilmemiştir. Kaldı ki sitalopram'ın ne amaçla kullanıldığı da net değildir. Sonuç olarak ise son 4 yılda da olgunun mevsimsel manileri olmaya devam etmiştir, fakat bunlar, bugüne dek doktor başvurusunu gerektirmeyecek şiddette olmuştur. Bu Ağustos ayında bize geldiğinde ise eşini balta ile kovalamaktadır çünkü kendisi ile istediği kadar cinsel ilişkiye girmemektedir, ev içinde herkese şiddet uygulamaktadır, bölünmez bir şekilde çok konuşmakta, arada türküler söylemekte ve uyumamaktadır, satın aldığı şeylere fiyatının üzerinde para ödemekte ısrarcı davranmaktadır.

15 yıldır Diabetes Mellitus tanısı bulunmaktadır. 5 yıl önce geçilen ensülin tedavisine de uyum bozuktur, kullanım düzensizdir.

Âile öyküsünde 57 yaşındaki erkek kardeş, 25 yıldır iki uçlu bozukluk tanısı ve valproat tedavisiyle izlenmektedir. Aynı zamanda o da şeker hastasıdır. Diyabet tanısı 17 yıl önce konulmuştur.

### **Psikiyatrik muayene**

Olgunun bakısında diyabetik ayaklar hemen dikkat çekmektedir. Öforik olan olgunun konuşma hız ve miktarı artmıştır. Uyku ihtiyacının 4-5 saate dek azaldığı, cinsel isteğin oldukça arttığı tesbit edilmiştir. Olgunun tüm olan bitene karşı bir içgörüsü bulunmaktadır.

Güçlükle tamamlanan kısa kognitif muayeneden 32 puan almıştır. Çekilen EEG ve kraniyal MR olağan olarak değerlendirilmiştir. Başkaca bir anormâllik içermeyen biyokimyasal analizde kan şekeri 462 mg/dl'dir.

### **Klinik gidiş ve tedavi**

Kliniğimize yatırılan olguya 300 mg/gün lityum başlanmıştır. Eşzamanlı olarak endokrinoloji tarafından kan şekeri düzenlenmesine girilmiştir. 72 saat sonra görülen 0.41'lik düzeyin ardından lityum 600 mg/güne arttırılmıştır. 1. haftanın sonunda olgunun ne duygudurumunda ne de kan şekerinde bir düzenlilik ve tutarlılık sağlanabilmiştir. Bu süreçte olgunun bir

gün içerisinde 2-4 kez hipoglisemi atakları olmaktadır. Bunların bâzıları 40'ın altına düşen kan şekeri ile birlikte senkopla sonlanan ataklardır. Hipoglisemi atakları dışındaki takiplerde ise kan şekeri her defasında 300 ilâ 600 arasındadır. Vurgulamak istediğimiz nokta ise duygudurumdaki salınımların, ki ultra hızlı döngülülük ölçütlerini karşılamaktadır, bu kan şekeri düzeyindeki oynamalarla paralel seyrettiğidir. Olgu kan şekeri düşük iken kederli, düşünceli bir hâl almakta, sorulduğunda da bunu böyle ifâde etmekte, servisten ve işleyişten, tedavi ekibi ve diğer hastalardan hoşnutsuzlaşmakta, "aslında hayatın anlamsızlığından ve kendisinin de yaşlandığından, bu dünyadan ayrılma zamanının yaklaştığından" dem vurmaktadır. Öğlene doğru ve akşamüstleri neşelenen olgu, ki ensülin dozunun yaklaştığı saatlerdir bunlar, ona buna takılmaya, şakalaşmaya başlamakta, diğer hastaları etrafına toplayıp kendinden bahsetmekte veya türküler söylemektedir. Tabii ki "çok akıllıdır, hayat kurdudur, sesi de çok güzeldir, kadınlar ondan hoşlanmaktadır vb.". Bu durum kan şekerinin hızlı bir şekilde anormâl sınırlarda gidip gelmesi ile ilişkilendirildiğinden, genel tıbbî duruma bağlı olarak değerlendirilmiş ve karma dönem olarak adlandırılmamıştır. Bu duygudurum dalgalanmalarının hiçbir ânında olguda herhangi bir bilinç değişikliği veya bilişsel bozulma izlenmemiştir.

2. haftanın sonunda olgunun kan şekeri 150-200 mg/dl düzeyinde sâbitlenebilmiştir. Buna karşılık şiddeti azalmakla birlikte manik dönem sürmektedir ancak gün içi döngülenme gözlenmemektedir. 3. hafta da benzer geçiş 4. haftaya gelindiğinde olgunun uykusu normâl seyrine dönmüş, konuşma hızı ve miktarı olağanlaşmış, kendine ve etrafındakilere övgüleri son bulmuştur. Artık sâdece keyifli bir adamdır. Ailesi tarafından da eski hâline döndüğü ifâde edilmiş, bu arada hipertimik mizaçta biri olduğu izlenimi onaylanmıştır. Olgu hem tarafımızdan hem de endokrinoloji tarafından poliklinik izlemleri sürmek üzere taburcu edilmiştir.

### **TARTIŞMA**

Giderek artan sayıda kanıt göstermektedir ki duygudurum bozuklukları ile bâzi bedensel hastalıklar arasında, biyolojik mekanizmalar açısından çift yönlü bir bağlantı mevcuttur (Ruzickova ve ark. 2003, Evans ve ark. 2005). Bu hastalıklar olasılıkla birbirlerinin klinik gidişlerini de etkilemektedir. Diyabetin varlığı iki uçlu bozukluk için ilâç seçimini etkileyecektir. Tedaviyle ilgili olarak, önemli bir ikinci boyut da tedaviye uyum olacaktır. Bu olgu diyabet ve iki uçlu bozukluk arasında gerek başlangıçta, gerek klinik gidişte, gerekse teda-

vi seçiminde iki hastalığın birbiri üzerine etkileri olduğuna ilişkin bir örnek olarak sunulmuştur. Literatürde bir benzeri daha bulunmaktadır. 55 yaşında, 11 yaşından beri diyabet tanısı ile izlenen, şiddetli oküler ve renal komplikasyonları olan ve pankreas hücre transplantasyonu için bekleyen bir kadın hasta âni olarak bir manik döneme girmiştir (Oulis ve ark. 2007). Gabapentin, ketiyapin ve lorazepam'la tedavi edilen bu dönemin ardından olgunun mental durumu kan şekeri düzeyi kontrolüne paralel bir değişkenlik göstermiştir.

### **Geç başlangıçlı iki uçlu bozukluk**

Bu olgular aynı zamanda geç başlangıçlı olgulardır. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre geç başlangıçlı iki uçlu bozukluk yaygınlığı %0.1-0.4 olarak söylenmektedir. Geç başlangıç demek için ölçüt alınan yaş sınırıyla ilgili olarak literatüre bakıldığında 50, 55 ve daha çok 60 yaş üzeri tanımlamaları görülmektedir (Aziz ve ark. 2006). İleri yaşta görece nadir ortaya çıkan maniler, burada da gözlemlendiği üzere yatışı gerektirir şiddette dönemlerdir (Shulman ve Herrmann 1999). Bu durumun sıklıkla nörolojik bozukluklar özellikle de santral sinir sisteminin damarsal hastalıkları ile birlikte ortaya çıktığı, sağ hemisfer ve orbitofrontal korteks tutulumunun riskli olduğu belirtilmektedir. Söz konusu iki olgu için böyle bir durum söz konusu olmadığı gibi nörolojik bakı ve tetkikleri olağandır. Bu noktada geç başlangıçlı olgular için risk etkeninin nörolojik bozukluklara ek olarak santral sinir sistemini etkileyen genel tıbbî durumlar olarak genişletilmesi önerilebilir ki diyabet de bunlardan biridir. Aksinden yola çıkılarak geç başlangıçlı olgularda pozitif aile öyküsünün daha az beklenip beklenemeyeceği sorulmaktadır (Todd 2002). X beyin erkek kardeşinde hem iki uçlu bozukluk hem diyabet bulunmaktadır.

Geç başlangıçlı olgularda klinik gidişin daha olumsuz seyrettiği ve ölüm oranlarının daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür (Aziz ve ark. 2006). Bizim olgumuz iki uçlu bozukluğa âit 10 hastalık yılı boyunca her yıl en az bir kez hastalanmış ve bu dönemlerin dördünü ağır şiddette yaşamıştır. Fakat ne yazık ki bu süre içerisinde etkin bir tedavi aldığı söylenememektedir. Buna karşılık akut dönemler dizinde söylendiğinin aksine her defasında başarılı bir şekilde sonlandırılabilmiştir. Diğer taraftan olgunun diyabeti 15 yıl içerisinde, her ikisinde birden diyabetik ayak geliştirebilecek kadar kötü seyretmiştir. Ancak burada da hastalığın seyrine tedavi uyumsuzluğunun katkısı göz ardı edilemez. Bir diğer vurgulanan nokta geç başlangıçlı olgularda, depresyondakinden daha fazla bilişsel bozulmanın olacağı öngörüsüdür. Bizim olgumuzda bu öngörü

gerçekleşmemiştir. Bunun nörolojik bozuklukla bağlantılı olabileceği düşünülebilir. Bâzen yineleyici depresyon ileri yaşta bir mani ile karşımıza gelebilir. Fakat bu durumda da tanı geç başlangıçlı belirtecini içermeyecektir. Bu noktada demans eştanısı akla gelmektedir ki Akiskal bu birlikteliği duygudurum bozuklukları yelpazesi (spektrumu) içerisinde tanımlamıştır (2008). Geç başlangıçlı iki uçlu bozukluk ve demans tanılı 10 olgunun yer aldığı ve her iki durumun başlangıcının net olarak ayırdedilebildiği serilerinde, karma dönemlerin daha sık gözlemlendiğini, olguların tümünün hastalık öncesinde siklotimik, hipertimik veya sinirli (irritabl) mizaç yapısında olduğunu ve çoğunun duygudurum bozukluğu yönünden pozitif aile öyküsüne sahip olduklarını belirtmektedir. Hiçbir bilişsel bozukluk olmaksızın geç başlangıçlı olan Bay X hipertimik, erkek kardeşi ise siklotimik mizaçlı beylerdir.

Tedavi aşamasında geç başlangıçlı olgular için özgün bir tedavi tanımlanmamakla birlikte lityum veya valproat kullanımı önerilmektedir. Dirençli olgular için EKT ve psikoterapinin eklenmesinin işe yarayabileceği vurgulanmaktadır. Ancak geriye dönük yapılmış bir gözden geçirmede, hiçbir standardizasyonun öngörülemezliği bir şekilde, tek ilaç kullanımını izleyen çoklu ilaç tedavileri uygulandığı görülmüştür (Aziz ve ark. 2006). Ek olarak tıbbî eştanıları nedeniyle yakın ilgiyi gerektiren bu olguların psikiyatrik bozukluklarının tedavisinin ihmâl edilme veya gözden kaçırılabilme olasılıklarının olduğu da unutulmamalıdır.

Belki de duygudurum bozuklukları ile bazı bedensel hastalıklar örneğin diyabet arasındaki muhtemel bağlantıları özgün ve iki uçlu bozukluk için tipik olmayan yaş gruplarında örneğin erken başlangıçlı veya geç başlangıçlı olgularda çalışmak bazı sonuçlar almaya kolaylaştırabilir.

### **Diyabet ve iki uçlu bozukluk arasında ne oluyor?**

Diyabet ve iki uçlu bozukluk birlikteliğine ilişkin ilk çalışmalar olan ve 90'lı yıllarda iki uçlu bozukluk ile bağlantısı öne sürülen 11. kromozom kısa kolu -ki ensülin, ensülin benzeri büyüme faktörü ve tirozin hidroksilaz genlerinin lokalize olduğu bölgedir- üzerine çalışmalar daha sonra başarısızlığa uğramıştır (Newman ve Holden 1993). Oysa bu üç peptidin reseptörlerinde protein kinazlar tarafından bir fosforilasyon gereklidir ki nöronda katekolaminerjik transmisyon ve glial hücrede enerji akışı gerçekleşebilsin. Bunun engellenmesi depresyon kadar nörotoksik hasara da yol açacaktır. Bu aynı zamanda sitozolde oluşan magnezyum hipometabolizması ve yetmezliğinden kaynakla-

nacaktır. Yatkın bireyler yani kalıtsal olarak protein kinaz fosforilasyonu defektif olanlar nörotoksinlerin, hücre bazında heterosiklik aminlerin süregen baskınına mâruz kalacaktır. Gelişmiş ülkelerde artan tek uçlu depresyon ve eşanlı diyabet sıklığı belki de heterosiklik aminlerin aşırı yoğunluğuna bağlanabilir.

Diyabetik ve psikiyatrik belirtiler sıklıkla Wolfram Sendromu olarak adlandırılan durumda bir araya gelmektedir (Torres ve ark. 2001). Bu sendrom nâdir görülen otozomal resesif olarak kalıtılan, nörodejeneratif bir hastalıktır. İlk tanımlandığında âileesel, juvenil başlangıçlı diyabet ve optik atrofiden ibârettir. Wolframini geni olarak da adlandırılan Wolfram Sendromu Geni 1(WFS1) taşıyıcılarında diyabet ve özellikle yatış gerektirecek kadar ağır şiddette iki uçlu bozukluk yaygınlığı genel popülasyonda olduğundan yüksek bulunmuştur. Japon toplumunda yapılan bir çalışmada diyabet ve duygudurum bozukluğu için ayrı ayrı gösterilmiş olan, bu genin 8 yeni polimorfizmi ve 42 varyasyonu bulunmuşken (Kawamoto ve ark. 2004), İtalyan örneğinde duygudurum bozuklukları için bu geni destekleyen bir sonuç elde edilememiştir (Serreti ve ark. 2003). Bu hastaların %88'inde mevcut olan exon 8'deki bir mutasyon, 119 şizofren, 12 iki uçlu ve 15 tek uçlu olguda taranmış ve hiçbirinde gösterilememiştir.

Beyin enerji metabolizmasının azaldığı hastalıkların prototipi olan kronik progresif eksternal oftalmoplejinin (CPEO) âileesel formunda duygudurum bozukluğu karakteristik bulgulardan biridir. Moleküler genetik analizler göstermiştir ki bu birliktelikte mitokondriyal DNA mutasyon ve polimorfizmleri (ANT1, Twinkle ve POLG genleri) mevcuttur. Bu durum post-mortem beyinlerde de gösterilmiştir. Bilindiği gibi mitokondrinin nöroplastisite ve apoptoz sinyallerini örgütleyen hücre içi kalsiyum dengesi üzerinde önemli bir rolü vardır. Mitokondriyal bir işlev bozukluğu bu yolağı bozarak iki uçlu bozukluk ile sonlanıyor olabilir. Yine moleküler genetik çalışmaları göstermiştir ki iki uçlu bozuklukta mitokondri ve endoplazmik retikulumun stres durumundaki sinyalleme düzeni diyabet ve parkinsonda da yaygın olarak izlenmektedir. İki uçlu bozukluk bâzı nöronal hücrelerin ilerleyici işlev kaybından dolayı tetiklenebilir.

Fosfor manyetik rezonans spektroskopisi çalışmaları iki uçlu bozuklukta beyin enerji metabolizmasının değiştiğini ortaya koymuştur (Kato 2005). Beyin enerji metabolizmasındaki değişime işaret eden ve 10 iki uçlu, 10 tek uçlu ve 10 kontrol olgusuyla yapılan başka bir çalışmada beyin omurilik sıvısı (BOS) sorbitol (glükoz yıkım ürünü) düzeyleri iki uçlularda tek uçlulardan ve tek uçlularda kontrollerden yüksek bulunmuş-

tur (Regenold ve ark. 2000). Hem diyabet hem de derin beyaz cevher hiperintensiteleri iki uçlu olgularda kontrollerden sık bulunmuştur (Regenold ve ark. 2008). Periventriküler alandakilerin aksine bu derin yapılarıdaki oluşumların kötü seyir ve tedaviye dirençle ilişkili oldukları düşünülmektedir. Diyabetin aynı zamanda bir sinir doku hastalığı olduğundan yola çıkarak, Regenold ve arkadaşlarının bu çalışmasında beyin glükoz metabolizmasının bu yapılarla ilişkili olup olmadığı sorusuna yanıt aranmıştır. Nörolojik bir hastalığı bulunan kontrol olguları ile karşılaştırıldığı zaman derin beyaz cevher hiperintensitelerinin iki uçlu olgularda daha fazla yer kapladığı ortaya konmuştur. Bu olguların beyin omurilik sıvısı (BOS) sorbitol ve früktoz düzeyleri de yüksek bulunmuştur. Daha da önemlisi bu iki değişken arasındaki doğrusal ilişki sâdece iki uçlu olgularda gösterilebilmiştir. Benzer ilişkiyi tedaviye direnç ile de kuran yazarlar beyin glükoz metabolizmasının iki uçlu bozuklukta patofizyolojik önemi olabileceğini iddia etmektedirler. Ne yazık ki biz böyle bir incelemeyi olgumuz ve âilesi izin vermediği için yapamadık.

#### **Diyabet eştanısı iki uçlu bozukluk kliniğini nasıl etkiliyor?**

Bu hastalıklar birbirlerinin gidişlerini de etkilemektedir. Diyabetin yaşam boyu iki uçlu bozukluğun gidişini, özellikle akut manik dönemlerin ortaya çıkışını etkilediği ileri sürülmektedir (Oulis ve ark. 2007). 240 yatan iki uçlu bozukluk tip 1 ve 119 ayaktan iki uçlu bozukluk tip 2 olguları arasında hızlı döngülülük %33 ve %27 oranlarında ve hızlı döngülü ve iki uçlu bozukluk tip 2 tanılı olgular arasında diyabet daha sık bildirilmiştir (Hajek ve ark. 2008). Aynı çalışmada diyabetik ve hızlı döngülü olgularda mani veya hipomani ortaya çıkma yaşının daha erken olduğu gösterilmiştir. 26 diyabetik ve 196 diyabetik olmayan olgunun karşılaştırıldığı bir çalışmada diyabetik iki uçlu olgular daha yaşlı, hızlı döngülülük daha sık, süregen gidiş daha sık, işlevsellik puanları daha düşük ve antipsikotik kullanımı daha sık bulunmuştur (Ruzickova ve ark. 2003).

İlginç bir çalışmada 915 fiziksel ve seksüel şiddet içeren davranış gösteren olguda diyabet yaygınlığı genel popülasyondakinin 2 katından fazla bulunmuştur (Langevin ve ark. 2008). Şiddet uygulayanların özellikle çocukluk öykülerinde kurban rolünde olanlarında bu yaygınlık oranları daha da artmaktadır. Bay X manik dönemlerinde şiddet davranışları sergilemektedir. Âilesinin iyi diye tanımladıkları zamanlarda da ev içerisinde yaralamaya neden olabilecek şiddette sınırlı davranışlarından söz edilmiştir. Bu durum manik



dönemler veya iki uçlu bozuklukla nasıl ilişkilendirilebilir veya ilişkilendirilebilir mi bilemiyoruz fakat dikkati hak eden bir nokta olarak hatırlanmalıdır diye düşünmekteyiz. Söz konusu çalışmanın sonuçlarından biri de bu olguların dörtte birinden fazlasında diyabet tanısının atlandığıdır ki agresif ve şiddet davranışıyla gelen tüm bireylerde yazarlar rutin endokrinolojik inceleme önermektedir.

Bu noktada ilâç kullanıyor olsun veya olmasın her iki uçlu bozukluklu olguda diyabet tanısının araştırılmasını, en azından açık kan şekeri ölçümünün yapılmasını önerebiliriz. Diğer taraftan diyabetli olgular arasında iki uçlu bozukluk yaygınlığı ve sıklığını bilmemekteyiz. Tip 2 diyabetli çocuk ve ergen olgular arasında nöropsikiyatrik hastalık %63 olarak bildirilmiştir (LewittKatz ve ark. 2005). Diyabetik bir metabolizmada hem periferik hem santral sinir sisteminin zarar görmesi sürpriz olmayacaktır (Glassner 1977). Hem nörolojik hem psikiyatrik bozukluklar tanınmak üzere öncelikle sorgulanmalıdır. Bu sâyede, bu nöropsikiyatrik hastalıkların otonum progresyonu da önlenilecektir. İki uçlu bozukluğa özgü olarak söyleyecek olursak diyabeti olan ve ileri yaşta olan olgularda, pozitif âile öyküsünün varlığında, siklotimik, hipertimik ve sinirli mizacın varlığında duygudurum bozukluğu belirti ve bulgularının olup olmadığının üzerinde durulmalıdır.

### **Diyabet eşanlı iki uçlu bozukluğun tedavisinde ne değişiyor?**

Psikotropikler glüköz metabolizmasının düzenlenişini işlevsel olarak bozmaktadır (Oulis ve ark. 2007). Bir çalışmada 1997 ve 2002 yılları arasında diyabetik olmayan 381 iki uçlu olgudan tedaviye başlamadan önce ve sonra iki kez kan alınarak glikolize hemoglobinin (HbA1c) düzeyleri ki kronik hiperglisemiye işaret etmektedir- incelenmiştir (Castilla-Puentes 2009). Olguların %52'sinde ilk ölçümde yâni daha ilâcsız iken, HbA1c düzeyleri yüksek bulunmuştur. 116 kombinasyon tedavisi, 30 antipsikotik, 24 antikonvülsan, 10 lityum ve 5 antidepressan kullanılan olguda daha sonra incelendiğinde duygudurum dengeleyicilerin HbA1c'yi düşürürken, antipsikotiklerin anlamlı olmamakla birlikte yükselttiği gösterilmiştir. İki uçlu bozuklukta ilâca bağlı olarak da tip 2 diyabet riski artmaktadır.

Lityum'un antidiyabetik etkisi ilk kez 1982 yılında bir kadın olguda tartışılmıştır (Saran 1982). Lityum'un diyabet hastalarında güvenli kullanımını sağlayan hipoglisemik etkisinin yanında, iki uçlu hastalarda uzun süreli kullanımında diyabet oluşturmadığı yönünde sonuç veren bir izlem çalışmasından söz edecek olur-

sak, ilâç başlandıktan sonraki 6 yıla dek -ki 495.5 lityum yılı olarak hesaplanmıştır- izlenen olgularda kilo artışı anlamlı bulunurken kan şekeri düzeyleri başlangıçtan farksız bulunmuştur (Vestergaard ve Schou 1987). Bu aynı zamanda daha önceki yıllarda bildirilmiş olan lityum'un glukagon salınımını arttırıcı etkisi ile açıklanan paradoksal yanıtın (Waziri ve Nelson 1978) da sık izlenmediğini göstermektedir.

Valproik asit ve karbamazepin de GSK3 inhibisyonunu yapmaktadır. Fakat bir yandan da valproat, karbamazepin, klorpromazin ve haloperidol ile çok sayıda akut pankreatit ve diyabetik ketoasidoz bildirilmiştir (Laghate ve Gupta 2004). Risperidon, klozapin, olanzapin ve ketiyapin ile de benzer durumlar ve hiperglisemi bildirilmiştir (Delbello ve ark. 2007). Elektrokonzulziv terapinin de hiperglisemi ile sonlanabileceği bildirilenler arasındadır (Reddy ve Nobler 1996). Yine bir olgu bildiriminde 1800 mg/gün okskarbamazepin ile 3 haftanın sonunda mani değerlendirme ölçeğinde %70'lik bir azalmanın ve 6 aylık ötiminin ardından 1200 mg/gün doz ile koruyucu tedavinin başarı ile sürdürülmekte olduğu bildirilmiştir (Oulis ve ark. 2007). Bu olgu böbrek sorunlarından dolayı lityum alamayan, immün supresif tedavi nedeniyle valproat ve karbamazepini kullanamayan ve glüköz düzeyini arttırabilirlikleri nedeni ile antipsikotikleri alamayan diyabetik ve iki uçlu bireylerde okskarbamazepinin bir seçenek olduğunu hatırlatmaktadır.

### **SONUÇ**

Sonuç olarak klinik pratikte diyabet ve iki uçlu bozukluk tanılarının her biri diğerinin tanusal değerlendirmesini akla getirmelidir. Bu iki hastalık arasında henüz tam olarak anlaşılmamış olan bir ilişki vardır. Bu olası ilişki, metabolik sendromun ötesinde, etiopatogenetik açıdan da üzerinde durulmasını hak etmektedir.

### **KAYNAKLAR**

- Aziz R, Lorberg B, Tampi RR (2006) Treatment for late life bipolar disorder. *Am J Geriatr Pharmacother*; 4: 347-364.
- Castilla-Puentes R (2007) Effects of psychotropics on glycosylated hemoglobin (HbA1c) in a cohort of bipolar patients. *Bipolar Disord*; 9: 772-778.
- Delbello MP, Correll CU, Carlson GA (2007) Endocrine abnormalities with atypic antipsychotics. *Acad Child Adolesc Psychiatry*; 46: 1375-1379.
- Evans DL, Charney DS, Lewis L (2005) Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry*; 158: 175-189.
- Fagiolini A (2008) Medical monitoring in patients with bipolar disorder: a review of data. *J Clin Psychiatry*; 69: 16-18.
- Fagiolini A, Goracci A (2009) The effects of undertreated chronic medical illnesses in patients with severe mental disorders. *J*

- Clin Psychiatry; 70: 22-29.
- Glassner H (1977) Diseases of the central nervous system in diabetes mellitus. *Fortschr Med*; 95: 931-935.
- Hajek T, Hahn M, Slaney C (2008) Rapid cycling bipolar disorders in primary and tertiary care treated patients. *Bipolar Disord*; 10: 495-502.
- Jones LE, Turvey C, Torner J (2006) Nonadherence to Depression Treatment Guidelines Among Veterans With Diabetes Mellitus. *Am J Manag Care*; 12: 701-710.
- Kato T (2005) Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*; 25: 61-72.
- Kavamoto T, Horikawa Y, Tanaka T (2004) Genetic variations in the WFS1 gene in Japanese with type 2 diabetes and bipolar disorder. *Molec Genet Metab*; 82: 238-245.
- Langevin R, Langevin M, Curnoe S (2008) The prevalence of diabetes among sexual and violent offenders and its co-occurrence with cognitive impairment, mania, psychotic symptoms and aggressive behavior. *Int J Prison Health*; 4: 83-95.
- Levitt KLE, Swami SA, Murphy M (2005) Neuropsychiatric disorders at the presentation of type 2 diabetes mellitus in children. *Pediatr Diab*; 6: 84-89.
- McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL (2005) Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry*; 17: 83-93.
- McIntyre RS, Nguyen HT, Soczynska JK (2008) Medical and substance-related comorbidity in bipolar disorder: translational research and treatment opportunities. *Dialogues Clin Neurosci*; 10: 203-213.
- Newman JC, Holden RJ (1993) The 'cerebral diabetes' paradigm for unipolar depression. *Med Hypotheses*; 41: 391-408.
- Ng B, Camacho A, Lara DR (2008) Dementia and bipolar spectrum: bipolar type VI? *J Affect Disord*; 107: 307-315.
- Patel DS, Dessalew N, Igbal P (2007) Structure-based approaches in the design of GSK-3 selective inhibitors. *Curr Protein Pept Sci*; 8: 352-364.
- Rayasam GV, Tulasi VK, Sodhi R (2009) Glycogen synthase kinase 3: more than a namesake. *Br J Pharmacol*; 156: 885-898.
- Reddy A, Nobler MS (1996) EKT induced hyperglycemia. *Con-*  
*vuls Ther*; 12: 99-103.
- Regenold WT, Kling AM, Hauser P (2000) Elevated sorbitol concentration in the cerebrospinal fluid of patients with mood disorders. *Psychoneuroendocrinol*; 25: 593-606.
- Regenold WT, Hisley KC, Obuchowski A (2005) Relationship of white matter hyperintensities to cerebrospinal fluid glucose polyol pathway metabolites—a pilot study in treatment-resistant affective disorder patients. *J Affect Disord*; 85: 341-350.
- Regenold WT, Hisley KC, Phatak P (2008) Relationship of cerebrospinal fluid glucose metabolites to MRI deep white matter hyperintensities and treatment resistance in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord*; 10: 753-764.
- Ruzickova M, Slaney C, Garnham J (2003) Clinical features of bipolar disorder with and without comorbid diabetes mellitus. *Can J Psychiatry*; 48: 458-461 .
- Oulis P, Karapoulos E, Kouzoupis AV (2007) Oxcarbazepine as monotherapy of acute mania in insufficiently controlled type-1 diabetes mellitus: a case-report. *Ann Gen Psychiatry*; 8: 25.
- Saran AS (1982) Antidiabetic effects of lithium. *J Clin Psychiatry*; 43: 383-384.
- Schulmann KI, Herrmann N (1999) Bipolar disorder in old age. *Can Fam Physician*; 45: 1229-1237.
- Serretti A, Cusin C, Lorenzi C (2003) Multicentre Italian family-based association study on tyrosine hydroxylase, catechol-O-methyl transferase and Wolfram syndrome 1 polymorphisms in mood disorders. *Psychiatr Genet*; 13: 121-6.
- Todd RD (2002) Genetics of early onset bipolar affective disorder: are we making progress? *Curr Psychiatr*; 4: 141-145.
- Torres RE, Leroy XH, Katrivanou A (2001) Mutation screening of the Wolfram syndrome gene in psychiatric patients. *Mol Psychiatry*; 6: 39-43.
- Van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D (2008) Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*; 10: 342-348.
- Vestergaard P, Schou M (1987) Does long-term lithium treatment induce diabetes mellitus? *Neuropsychobiology*; 17: 130-132.
- Waziri R, Nelson J (1978) Lithium in diabetes mellitus: a paradoxical response. *J Clin Psychiatry*; 39: 623-625.