

# Ciddi mental bozukluklarda kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi

## Assessment of cardiovascular risk for serious mental disorders

Rugül Köse Çınar<sup>1</sup>, Pelin Taş Dürmüş<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Doç. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri A.D., Edirne, Türkiye <https://orcid.org/0000-0002-2466-6785>

<sup>2</sup>Uzm. Dr., Besni Devlet Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, Adıyaman, Türkiye <https://orcid.org/0000-0001-6544-8445>

### ÖZET

**Amaç:** Ciddi mental bozukluk sahibi hastalarda kardiyovasküler hastalık insidans ve prevalansı genel toplumdaki daha yüksektir. Bir üniversite hastanesi psikiyatri servisinde yatarak tedavi gören hastalarda, Framingham risk skorlamasını (FRS) kullanarak, 10 yıllık koroner kalp hastalığı gelişme riskini ve bu riskin C-reaktif protein (CRP) ile ilişkisini belirlemek amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çalışmaya altı ay süresince yatarak tedavi gören major depresyon, bipolar bozukluk ve psikotik bozukluk tanılarını ile takip edilen hastalar dahil edilmiştir. Katılımcılar cinsiyet, yaş, beden kitle indeksi, bel çevresi, FRS, CRP seviyeleri açısından değerlendirilmiştir. **Bulgular:** 10 yıllık koroner kalp hastalığı gelişim riski tanıya göre fark göstermezken ( $p=0,39$ ), erkeklerde kadınlardan anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,002$ ). FRS seviyeleri erkek cinsiyet ( $p=0,002$ ), yaş ( $p=0,000$ ), bel çevresi ( $p=0,001$ ) ve beden kitle indeksi ( $p=0,001$ ) ile pozitif ilişki gösterdi. **Sonuç:** Psikiyatrik hastaların davranışsal ve psikolojik sorunlarının yanı sıra eşlik eden bedensel hastalıklarının da değerlendirmeliyiz. FRS kullanılması, beden kitle indeksi ve bel çevresi ölçümlerinin değerlendirilmesi, riskli popülasyonun ön görülmesinde ve ilaç tercihinin yönetiminde yararlı olabilecektir.

**Anahtar Sözcükler:** Framingham risk skorlaması, C-reaktif protein, depresyon, psikotik bozukluklar, bipolar bozukluk

### SUMMARY

**Objective:** Incidence and prevalence of cardiovascular diseases in patients with severe mental disorders are higher than the general population. It was aimed to calculate the 10 year cardiovascular disease risk by using Framingham risk scoring (FRS) and investigate the relationship between this score and C-reactive protein in psychiatric inpatients of a university hospital. **Method:** Inpatients with the diagnosis of major depression, bipolar disorders and psychotic disorders in six months time were included in the study. Participants were assessed based on their gender, age, body mass index, waist circumference, FRS, and CRP levels. **Results:** The calculated 10 year cardiovascular disease development risk did not differ between the diagnosis ( $p=0,39$ ), but found to be significantly higher in males than females ( $p=0,002$ ). FRS levels showed positive correlations with male gender ( $p=0,002$ ), age ( $p=0,000$ ), waist circumference ( $p=0,001$ ), and body mass index ( $p=0,001$ ). **Discussion:** We have to evaluate coexisting somatic diseases of psychiatric patients as well as behavioral and psychological problems. Using FRS, evaluating body mass index and waist circumference could help us predict the risky population and we could consider our drug treatment choices accordingly.

**Key Words:** Framingham risk scoring, C-reactive protein, depression, psychotic disorders, bipolar disorder

(Klinik Psikiyatri Dergisi 2019;22:260-265)

DOI: 10.5505/kpd.2019.92905

## GİRİŞ

Majör depresif bozukluk, bipolar ve psikotik bozukluklar ciddi mental hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Bu bozukluklarda genel nüfusa göre hayat süresi 10-17,5 yıl daha kısadır (1). Tamamlanmış intihar, sigara kullanımı, hareketsiz yaşam tarzı gibi faktörler bu kısaltmada etkilidir (2,3). Güncel veriler en önemli etkenlerin eşlik eden fiziksel hastalıklar olduğunu göstermektedir (4). Ciddi mental bozukluğu olan hastalarda eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar (KVH) önlenebilir ölüm sebepleri arasında ilk sıradadır (5).

Correll ve ark. (6) 92 çalışmanın sonuçlarını değerlendirdikleri metaanalizlerinde, ortalama yaşı 50 olan 3,211,768 ciddi mental bozukluk hastasında KVH prevalansını %9,9 olarak hesaplamışlardır. Genel topluma kıyasla hastalarda eşlik eden KVH oranı %53, KVH geliştirme riski %78 ve KVH'ye bağlı ölüm riski %85 daha fazla bulunmuştur. 8,4 yıllık takipte toplam KVH insidansının %3,6 olduğunu belirtmişlerdir (6).

Genel nüfusa kıyasla mental bozukluklarda koroner morbidite ve mortalitenin daha yüksek olduğu bilgisinden yola çıkarak, koroner risk skorlamasının bu gruplar arasındaki farkını değerlendiren güncel bir metaanaliz, en geçerli hesaplama yöntemi olduğunu belirttiği Framingham risk skorlamasını (FRS) ölçüm için kullanmıştır (7). Rigal ve ark bu metaanalizde 963 mental hastalık semptom ve/veya tanısına sahip kişiyi değerlendirmiş ve riskin toplumdaki anlamlı olarak fazla olduğunu bulmuşlardır (7).

FRS, KVH riskini değerlendirmek için uygulanan çoklu risk faktörü analizidir (8). Yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, hipertansiyon tedavisi varlığı veya yokluğu, sigara kullanımı, diabetes mellitus öyküsü, beden kitle indeksi değişkenlerini kullanarak hesaplama yapar. Türkiye de dahil pekçok ülkede şizofrenide kardiyovasküler hastalık riskini hesaplamak için kullanılmaktadır (9,10). KVH riskini değerlendirmek için kullanılan değişkenlere, inflamasyon belirteçleri eklenmesi önerilmektedir. C-reaktif protein (CRP bu belirteçlerden üzerinde en çok durulandır, fakat çalışmalar risk analizinin

gücüne yaptığı katkı hakkında fikir birliğine varamamışlardır (11,12).

CRP, anti-inflamatuvar özellikleri olan ve pro-inflamasyona da aracılık eden bir akut faz reaktandır. Genel nüfusta kanda artmış seviyelerinin KVH riski oluşturduğu öne sürülmüştür (13). Ciddi mental bozukluklarda CRP'de artış olduğu gösterilmiştir (14,15,16). Bu bozukluklarda KVH risk faktörlerinden bağımsız olarak da inflamasyon belirteçlerinde düzensizlik olabildiği bulunmuştur (17).

Bu çalışmanın amacı ciddi mental hastalıklarda KVH riskini belirlemek ve buna etki eden faktörleri değerlendirmektir. Psikiyatrik bozukluklarda inflamasyonun rolü tartışılmakta olan konulardandır. Bu nedenle CRP seviyelerini değişken olarak alarak FRS'ye etkisine bakmak istedik. Hastalıkların akut dönemlerinde KVH riskini ve olası risk faktörlerini tespit etmenin tedavi belirlemede yol gösterici olacağını düşündük.

## YÖNTEM

Çalışmanın örneklemini Trakya Üniversitesi Balkan Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinde Mart 2017- Kasım 2017 tarihleri arasında yatarak tedavi gören hastalardan oluşturulmuştur. DSM-V'e göre major depresif bozukluk tanısı alan ya da bipolar bozukluk ve psikotik bozukluk gruplarından tanı alan tüm hastalar araştırmaya dahil edilmiştir. Nörolojik hastalık öyküsü olanlar, alkol-madde kötüye kullanım (nikotin hariç) komorbiditesi bulunanlar çalışmadan dışlanmışlardır. Araştırmanın yürütülebilmesi için Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmış ve katılım onamı verebilen hastaların verileri değerlendirilmiştir.

FRS kullanarak 10 yıllık koroner kalp hastalığı gelişim riski; yaş, sigara içiciliği, sistolik kan basıncı, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein, hipertansiyon ve diabetes mellitus tanıları için tedavi varlığı bilgileri kullanılarak hesaplandı (8). Hastaların demografik bilgileri ve tedavi kayıtları yanı sıra cinsiyet, yaş, beden kitle indeksi, bel çevresi ve CRP seviyeleri kaydedildi.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 22 programı ile yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Kategorik veriler için Pearson Chi-Square testi, sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi ya da Kruskal Wallis testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon analizleriyle değerlendirildi. Sayısal veriler normal dağılıma uymadığı için Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. p değerleri 0.05'in altında hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

191 (%100) hastanın (majör depresif bozukluk 57 (%29,9), bipolar bozukluk 78 (%40,8) ve psikotik bozukluk 56 (%29,3)) verileri analiz edilmiştir. Tüm örnekleme kadın hasta sayısı 99'du (%51). FRS cinsiyetler arasında fark gösteriyordu ve erkek hastalarda daha yüksek ortalamaya sahipti (Mann-Whitney testi  $p=0,002$ ;  $Z=-3,037$ ). Kadın hastaların bel çevresi ve BKİ ölçümleri erkek hastalara göre daha yüksek değerlerde saptandı. BKİ verileri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Mann-Whitney testi  $p=0,038$ ;  $Z=-2,075$ ) (Tablo 1b).

Tüm örneklemin yaş ortalaması  $39,52 \pm 13,23$  (Mean $\pm$ SS) olarak hesaplandı. Kadın hastaların yaş ortalamaları erkek hastalardan daha yüksekti

(Mann-Whitney testi  $p=0,000$ ;  $Z=-3,565$ ) (Tablo 1b). Yaş ortalamaları tanı grupları arasında da fark gösteriyordu ve majör depresyon grubu en yüksek yaş ortalamasına sahipti (Kruskal Wallis testi  $p=0,039$ ;  $H=6,484$ ) (Tablo 2b). Hesaplanan yaş ortalaması ise tanı grupları arasında farklıydı ( $p=0,039$ ).

Hastaların antipsikotik kullanımlarına bakıldığında; majör depresyon grubunda 10 (%17,72), bipolar bozukluk grubunda 49 (%62,81), psikotik bozukluklar grubunda tüm hastalar antipsikotik ilaç kullanmaktaydı. Majör depresyon grubunda antipsikotik kullanan hastaların hepsi atipik antipsikotik kullanmaktaydı. Bipolar bozukluk grubunda antipsikotik kullanan hastaların 45'i (tüm bipolar hastaların %57,69'u) atipik, 2'si (%2,56) tipik ve 2'si (%2,56) de atipik+tipik antipsikotik ilaç kombinasyonu kullanmaktaydı. Psikotik bozukluklar grubunda 42 hasta (tüm psikoz hastalarının %57,69'u) atipik antipsikotik, 6 hasta (%10,71) tipik ve 8 hasta (%14,28) kombine antipsikotik kullanmaktaydı. Antipsikotik kullanımının hem FRS (Mann-Whitney testi  $p=0,075$ ;  $Z=-1,78$ ) hem de CRP (Mann-Whitney testi  $p=0,436$ ;  $Z=-0,77$ ) üzerinde etkisi olmadığı saptandı.

FRS'nin cinsiyet, yaş, bel çevresi ve BKİ ile pozitif ilişkisi saptandı (cinsiyet için  $\rho=0,226$  ve  $p=0,002$ ; yaş için  $\rho=+0,538$  ve  $p=0,000$ ; bel çevresi için  $\rho=+0,236$  ve  $p=0,001$ ; BKİ için

**Tablo 1a. Cinsiyete göre karşılaştırma-kategorik değişkenler**

	Kadın Sayı (%)	Erkek Sayı (%)	p
Sigara kullanımı	70 (70,70)	75 (81,50)	0,081
Pearson Chi-Square			

**Tablo 1b. Cinsiyete göre karşılaştırma-sayısal değişkenler**

	Kadın		Erkek		p
	Mean $\pm$ SS	Median (IQR)	Mean $\pm$ SS	Median (IQR)	
Yaş	42,88 $\pm$ 13,51	41,00 (22)	36,00 $\pm$ 11,84	34,00 (19)	0,000*
Bel çevresi (cm)	96,25 $\pm$ 17,80	93,00 (28)	94,51 $\pm$ 12,89	93,00 (18)	0,999
BKİ	27,52 $\pm$ 6,87	26,05 (9,9)	25,37 $\pm$ 4,83	24,21 (7,1)	0,038*
FRS (%)	1,75 $\pm$ 2,76	1,00 (2)	3,92 $\pm$ 4,97	1,00 (5)	0,002*
CRP (mg/dl)	0,60 $\pm$ 0,80	0,33 (0,35)	0,58 $\pm$ 0,32	0,32 (0,31)	0,561

BKİ; beden kitle indeksi, FRS:Framingham risk skorlaması, CRP;C-reaktif protein  
Mann Whitney U testi \* $p<0,05$

rho= +0,227 ve p=0,002).

Post-hoc güç analizi hesaplandığında FRS için 0,05 yanılma olasılığı ve 0.15 etki büyüklüğü ile çalışmanın gücü 0.45 bulunmuştur (GPower 3.1. programı ile hesaplanmıştır).

## TARTIŞMA

Bu araştırmada FRS kullanılarak hesaplanan 10 yıllık KVH gelişme riski majör depresyon, bipolar ve psikotik bozukluklar arasında farklı bulunmadı. Erkek cinsiyetin, artan yaşın, bel çevresinin ve beden kitle indeksinin ise riski arttırdığı saptandı. Ciddi mental bozuklukları tek tek ele alıp sağlıklı kontrollerle kıyaslayan çalışmalardan oluşan metaanalizlerde KVH gelişme riskinin arttığı bildirilmektedir (18,19,20,21). Depresyon için strok, myokardiyal enfarktüs ve koroner kalp hastalığı riskinde artış gösterilmiştir (19,21). Bipolar bozuklukta strok riski daha yüksek bulunurken, myokardiyal enfarktüs riskinde artış saptanmamıştır (20). Şizofreni içinse strok ve kalp yetmezliğinde artmış risk bulunurken, koroner kalp hastalığı riskinde artış saptamayan çalışmalar mevcuttur (22,23). Bu çalışmaların verilerinin de dahil edildiği bir metaanalizde ise şizofrenide KVH gelişme riskinde artış saptanmış ve şizofreni hastalarında koroner kalp hastalıklarının, strok ve kalp yetmezliğine göre tanı aşamasında olduğundan daha az tespit edilmiş olabileceği yorumu yapılmıştır (18).

Correll ve ark. (6) ciddi mental bozukluğa sahip

olmanın mevcut ve olası KVH riskini arttırdığını buldukları metaanalizlerinin sonucu olarak KVH riski taraması yapılmasını, kilo alımı ve artmış BKİ gibi risk faktörlerine müdahale etmeyi önermişlerdir. Rigal ve ark. (7) FRS ile KVH riskini değerlendirdikleri metaanalizlerinde topluma göre mental semptom ve/veya tanının riski arttırdığını saptamış ve bu artışın erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek olduğuna dikkati çekmişlerdir. Bu metaanalizdeki örneklem hastalık döneminden bağımsızdır. Erkek hastalarda kadınlardan anlamlı olarak yüksek FRS değerleri bulunmuş olmamız ve FRS'de artış ile BKİ'de artış ilişkili bulmamız bu yayımlarla uyumludur.

Konuyla ilgili yakın tarihli bir diğer metaanaliz ciddi mental bozukluk hastaları ve kontroller arasında fark bulamamıştır. Değerlendirdikleri çalışmaların farklı metodolojileri nedenli olduğunu öne sürdükleri sonuçlarının alt analizlerinde; şizofreni diğer ciddi mental bozukluklardan daha fazla riske sahip bulunmuştur (24). Örneklemimizde hastalıklar arasında fark bulunmama nedeni FRS'nin depresyon, bipolar ve psikotik bozukluklara özgül olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

CRP seviyelerinde minör artışın bile ateroskleroz, kalp krizi, strok ve metabolik sendrom ile ilişkisi bulunmaktadır (25). Ciddi mental bozukluklarda CRP seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir (26). Çalışmaların sonuçları tutarsızlık gösterse de, bu hastalıkları karşılaştıran bir metaanaliz, bizim sonuçlarımızı doğrular yönde aralarında CRP seviyeleri açısından fark bulunmadığı sonucuna

**Tablo 2a. Tanıya göre karşılaştırma-kategorik değişkenler**

	Majör depresyon		Bipolar bozukluk		Psikotik bozukluk		p
	Sayı (%)		Sayı (%)		Sayı (%)		
Cinsiyet-kadın	35 (61,4)		41 (52,6)		23 (41,1)		0,095
Cinsiyet-erkek	22 (38,6)		37 (47,4)		33 (58,9)		
Sigara kullanımı	41 (71,9)		60 (76,9)		44 (78,6)		0,687

Pearson Chi-Square testi

**Tablo 2b. Tanıya göre karşılaştırma-sayısal değişkenler**

	Majör depresyon		Bipolar bozukluk		Psikotik bozukluk		p
	Mean±SS	Median (IQR)	Mean±SS	Median (IQR)	Mean±SS	Median (IQR)	
Yaş	44,37±15,56	39,00 (29)	37,35±11,74	35,50 (17)	38,13±11,51	38,50 (22)	0,039 *
Bel çevresi (cm)	92,76±17,23	90,50 (20,8)	97,01±14,71	95,50 (20,5)	95,78±15,20	91,00 (22,8)	0,219
BKİ	25,79±5,84	24,49 (7,4)	27,39±5,33	27,47 (7,3)	25,99±7,05	23,89 (9,7)	0,053
FRS (%)	3,65±5,21	1,50 (5)	2,07±2,85	1,00 (2)	2,93±4,25	1,00 (4)	0,398
CRP (mg/dl)	0,56±0,69	0,32 (0,11)	0,69±1,01	0,34 (0,41)	0,48±0,33	0,32 (0,23)	0,393

Kruskal Wallis testi

BKİ:beden kitle indeksi, FRS:Framingham risk skorlaması, CRP:C-reaktif protein \*p<0,05

varmıştır (27).

Antipsikotik ilaçların KVH riskini arttırdığına yönelik çok sayıda çalışma vardır. Kilo artışı nedenli karbonhidrat ve lipidlerin metabolizmasını değiştirerek buna neden oldukları düşünülmektedir (28). Ciddi mental hastalıkların moleküler düzeyde diyabet ile ilişkisi bilinmektedir. Yani kilo artışından bağımsız olarak mental hastalık da KVH riskini arttırıyor olabilir (29). Bunu destekleyen çalışmalardan birinde, klozapin diğer antipsikotiklerle kıyaslanmış ve benzer kardiyovasküler riske sahip olduğu bulunmuştur (30). Çalışmamızda antipsikotik kullanımının ölçülen parametreler üzerinde etkisinin bulunmaması, mental hastalıkla ilgili farklı faktörlerin riski etkiliyor olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda erkek hastalarda santral obezite saptanmamıştır. Aralarında antipsikotik ilaç tedavisi alanlar da bulunmaktadır ve bu beklediğimiz bir sonuç değildir. Açıklama olarak: 1. Örneklemimizde kadınların yaş ortalamaları erkeklerden anlamlı olarak daha yüksekti. 2. Ülkemizde kadınlarda santral obezite erkeklere göre yıllar içinde daha hızlı yükselme eğilimindedir. (31). 3. Her yatan hastayı değerlendirmiş olmamıza rağmen araştırma süremizin altı ay olması yetersiz kalmış olabilir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Türkiye İstatistik Kurumu 2016 yılında, %29,5 prevalans (kadın %35, erkek %23,9) ile Türkiye'nin, Avrupa'da obezitenin en sık görüldüğü ülke olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde obezite prevalansı, 20'li yaşlardan itibaren artarak kadınlarda 45-74 yaş grubunda %50'yi ve erkeklerde 45-64 yaş grubunda %30'u aşmaktadır. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010'da bel çevresi kesim noktasının kadınlarda 90,5 cm, erkeklerde ise 95,5 cm olduğu saptamıştır. Ülkemizde yürütülen çalışmalar kadınlarımızda bel çevresi kesim noktasının hem Uluslararası Diyabet Federasyonu hem de Dünya Sağlık Örgütünden daha yüksek olduğunu, erkeklerdeki rakamın ise ikisi arasında olması gerektiğini göstermektedir. Takip eden Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırmalarında santral obezite prevalansı genel toplumda %34'den (kadın %49, erkek %17) %53'e (kadın %64, erkek %35) yükselmiştir (31).

Ciddi mental bozuklukları karşılaştırmak ve riskli hastalıkların akut dönemlerinde hesaplanmış olmak çalışmamızın güçlü yönüdür. Kardiyovasküler riski değerlendirmede FRS yanı sıra CRP seviyelerini de değerlendirmiş olması literatüre katkı sağlamaktadır. Çalışmaya katılmak amacıyla onam vermeyenler ya da veremeyenlerin daha ağır vakalar olabileceği ve daha riskli bir grubun belki de çalışmaya eklenmemiş olma olasılığı bulunmaktadır. Araştırmamızın en büyük kısıtlılığı normal kontrol içermemesidir. Araştırma tek merkezde yürütüldüğü için sonuçlarımız genellemez. Antidepresanlar ve duygudurum düzenleyiciler tüm hasta gruplarında kullanılmadıkları için analize alınmamıştır.

Verilerimiz ciddi mental bozukluğa sahip hastalarda kardiyovasküler riski etkileyen faktörler olduğunu göstermektedir. Kardiyovasküler riski hesaplamak ve tedavi düzenlerken göz önüne alınmanın önemli olduğu söylenebilir. Eşlik eden kardiyovasküler tanıya yönelik ek tedavi ve yaşam alışkanlığı değişiklikleri psikiyatrik tanıyı tedavi ederken göz önünde bulundurulmalıdır.

Yazışma Adresi: Doç. Dr., Rugül Köse Çınar, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri A.D., Edirne, İstanbul, Türkiye rugulkose@hotmail.com.

## KAYNAKLAR

1. Chang CK, Hayes RD, Perera G, Broadbent MT, Fernandes AC, Lee WE, Hotopf M, Stewart R. Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One* 2011;6:e19590.
2. Fraser SJ, Chapman JJ, Brown WJ, Whiteford HA, Burton NW. Physical activity and sedentary behaviour among inpatient adults with mental illness. *J Sci Med Sport* 2016;19:659-663.
3. John A, McGregor J, Jones I, Lee SC, Walters JTR, Owen MJ, O'Donovan M, DelPozo-Banos M, Berridge D, Lloyd K. Premature mortality among people with severe mental illness - New evidence from linked primary care data. *Schizophr Res* 2018;199:154-162.
4. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:334-341.
5. Barber S, Thornicroft G. Reducing the Mortality Gap in People With Severe Mental Disorders: The Role of Lifestyle Psychosocial Interventions. *Front Psychiatry* 2018;9:463.
6. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, Thapa-Chhetri N, Fornaro M, Gallicchio D, Collantoni E, Pigato G, Favaro A, Monaco F, Kohler C, Vancampfort D, Ward PB, Gaughran F, Carvalho AF, Stubbs B. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017;16:163-180.
7. Rigal A, Colle R, El Asmar K, Elie-Lefebvre C, Falissard B, Becquemont L, Verstuyft C, Corruble E. Framingham coronary score in individuals with symptoms or diagnoses of mental disorders: A review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2018;263:41-47.
8. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-753.
9. Tay YH, Nurjono M, Lee J. Increased Framingham 10-year CVD risk in Chinese patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;147:187-192.
10. Yazici MK, Anil Yagcioglu AE, Ertugrul A, Eni N, Karahan S, Karaagaoglu E, Tokgozlu SL. The prevalence and clinical correlates of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: findings from a cohort in Turkey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261:69-78.
11. Wilson PW, Nam BH, Pencina M, D'Agostino RB, Sr., Benjamin EJ, O'Donnell CJ. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2473-2478.
12. Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R, Sr., O'Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:92-97.
13. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004;44:6-11.
14. Fernandes BS, Steiner J, Bernstein HG, Dodd S, Pasco JA, Dean OM, Nardin P, Goncalves CA, Berk M. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry* 2016;21:554-564.
15. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009;71:171-186.
16. Marshe VS, Pira S, Mantere O, Bosche B, Looper KJ, Herrmann N, Muller DJ, Rej S. C-reactive protein and cardiovascular risk in bipolar disorder patients: A systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;79:442-451.
17. Morch RH, Dieset I, Faerden A, Reponen EJ, Hope S, Hoseth EZ, Gardsjord ES, Aas M, Iversen T, Joa I, Morken G, Agartz I, Melle I, Aukrust P, Djurovic S, Ueland T, Andreassen OA. Inflammatory markers are altered in severe mental disorders independent of comorbid cardiometabolic disease risk factors - inflammatory markers and immune activation in severe mental disorders. *Psychol Med* 2019:1-9.
18. Fan Z, Wu Y, Shen J, Ji T, Zhan R. Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. *J Psychiatr Res* 2013;47:1549-1556.
19. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA* 2011;306:1241-1249.
20. Prieto ML, Cuellar-Barboza AB, Bobo WV, Roger VL, Bellivier F, Leboyer M, West CP, Frye MA. Risk of myocardial infarction and stroke in bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:342-353.
21. Wu Q, Kling JM. Depression and the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Death: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2815.
22. Filik R, Sipos A, Kehoe PG, Burns T, Cooper SJ, Stevens H, Laugharne R, Young G, Perrington S, McKendrick J, Stephenson D, Harrison G. The cardiovascular and respiratory health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113:298-305.
23. Jakobsen AH, Foldager L, Parker G, Munk-Jorgensen P. Quantifying links between acute myocardial infarction and depression, anxiety and schizophrenia using case register databases. *J Affect Disord* 2008;109:177-181.
24. Foguet-Boreu Q, Fernandez San Martin MI, Flores Mateo G, Zabaleta Del Olmo E, Ayerbe Garcia-Morzon L, Perez-Pinar Lopez M, Martin-Lopez LM, Montes Hidalgo J, Violan C. Cardiovascular risk assessment in patients with a severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2016;16:141.
25. Fonseca FA, Izar MC. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease Across Countries and Ethnicities. *Clinics (Sao Paulo)* 2016;71:235-242.
26. Wysokinski A, Margulska A, Strzelecki D, Kloszewska I. Levels of C-reactive protein (CRP) in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Nord J Psychiatry* 2015;69:346-353.
27. Pinto JV, Moulin TC, Amaral OB. On the transdiagnostic nature of peripheral biomarkers in major psychiatric disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;83:97-108.
28. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:114-126.
29. Castillo-Sanchez M, Fabregas-Escurriola M, Berge-Baquero D, Foguet-Boreu Q, Fernandez-San Martin MI, Goday-Arno A. Schizophrenia, antipsychotic drugs and cardiovascular risk: Descriptive study in primary care. *Eur Psychiatry* 2015;30:535-541.
30. Kelly DL, McMahon RP, Liu F, Love RC, Wehring HJ, Shim JC, Warren KR, Conley RR. Cardiovascular disease mortality in patients with chronic schizophrenia treated with clozapine: a retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 2010;71:304-311.
31. TEMD Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. [http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl\\_kilavuz/20180516162841-2018-05-16tbl\\_kilavuz162840.pdf](http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20180516162841-2018-05-16tbl_kilavuz162840.pdf). Erişim tarihi: Şubat 20, 2019.