

Metabolik sendrom ile panik bozukluk arasındaki ilişki

Psychosomatic disorders relationship between metabolic syndrome and panic disorder

Yasemin Kaya¹, Esra Yancar Demir², Havva Keskin³, Ahmet Kaya⁴, Osman Bektaş⁴¹Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ordu²Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ordu³Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul⁴Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı Ordu**Özet**

AMAÇ: Metabolik sendrom (MS) santral obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon ile karakterizedir. Son yıllarda birçok çalışmada psikiyatri hastaları arasında MS sıklığı araştırılmıştır. Bu çalışmada, Panik bozukluğu (PB) olan hastalarda MS sıklığını araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: Panik Bozukluğu olan yaş ve cinsiyet uyumlu hasta 59 hasta (31 kadın ve 28 erkek) ve 59 sağlıklı kontrol grubu (35 kadın ve 24 erkek) çalışmaya alındı. DSM-IV kriterleri kullanılarak PB tanısı kondu. Metabolik sendrom tanısı NCEP ATP III (Ulusal Kolesterol. Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli) önerileri doğrultusunda (1) Abdominal obezite (2) yüksek trigliserid (TG) düzeyi (3) Düşük HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterol düzeyi (4) yüksek kan basıncı (KB) (5) yüksek açlık kan şekeri (AKŞ) seviyesine göre konuldu.

Bulgular: Panik Bozukluk hasta grubunun yaş ortalaması 42.2 ± 12.1 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 40.7 ± 12.7 ($p = 0.491$) idi. Panik bozukluğu olan hastalarda MS sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek idi (% 46 ve 13%, $p < 0.001$). İki grup arasında yapılan karşılaştırmada metabolik sendrom kriterlerinden diyastolik kan basıncı, TG düzeyi ve bel çevresi (BÇ) anlamlı olarak panik bozukluk hastalarında yüksek bulunmuştur ($p = 0.001$, $p = 0.022$, $p = 0.0016$, sırasıyla). Kolesterol-HDL ve AKŞ açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark yoktu.

SONUÇ: Panik Bozukluk hastalarında MS sıklığı artmaktadır. Bu artışın temel sebebi, artmış diyastolik kan basıncı, TG düzeyi ve bel çevresidir.

Anahtar Kelimeler: panik bozukluk, metabolik sendrom, abdominal obezite

Abstract

OBJECTIVE: Metabolic syndrome (MS) is characterized by central obesity, hyperglycemia, dyslipidemia and hypertension. In recent years, many studies have investigated the prevalence of MS among psychiatric patients. In this study, we aimed to investigate the frequency of MS in patients with Panic Disorder (PD).

METHODS: Fifty-nine age and sex-matched patients with PD (31 female and 28 male) and healthy subjects (35 female and 24 male) were included in this study. Panic disorder was diagnosed using DSM-IV criteria. MS was diagnosed according to the NCEP ATP (National Cholesterol. Education Program Adult Treatment Panel) (1) Abdominal obesity (2) A high triglyceride (TG) level (3) A low HDL (High-density lipoprotein) cholesterol level (4) A high blood pressure (BP) (5) A high fasting blood glucose (FBG).

RESULTS: The mean age of PD patients group was 42.2 ± 12.1 and the mean age of control group was 40.7 ± 12.7 ($p = 0.491$). The frequency of MS in patients with PD was significantly higher than in the healthy control group (46% vs 13%, $p < 0.001$). The differences of MS frequency between PD and healthy group were mainly driven by diastolic blood pressure TG level and waist circumference (WC) ($p = 0.001$, $p = 0.022$, $p = 0.0016$, respectively). In terms of in HDL and FBG there were no differences between the patient and control groups.

CONCLUSION: The frequency of MS was increased in patients with PD. This was mainly due to higher frequency of increased diastolic BP, TG level and WC.

Keywords: panic disorder, metabolic syndrome, abdominal obesity

GİRİŞ

Metabolik sendrom (MS), temelde insülin direnci (İD) ile başlayan abdominal

obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların eşlik ettiği vasküler

inflamasyon ve protrombotik eğilimin eklendiği; toplumda fiziksel inaktivite ve santral obezitede artış ile birlikte sıklığı artan bir durumdur (1). Metabolik Sendrom kardiyovasküler hastalıklar açısından birden fazla risk faktörünü içermektedir. MS'ü oluşturan temel patolojik mekanizmalardan olan İD özellikle proinflamatuvar ve protrombotik eğilimle ilişkili olup, bu durum aterosklerotik sürecin alevlenmesi ve ciddi klinik tabloların oluşumunda çok önemli rol oynamaktadır (2-3). Öyleki; NCEP-ATP III' ün tanımlamış olduğu MS bulunan hastalarda 2-3 kat artmış kardiyovasküler mortalite bildirilmiştir(4).

Bazı çalışmalar MS'un patogenezi ile mental disfonksiyon arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir.(5). Dahası son yıllarda yapılan birkaç çalışmada psikiyatrik hastalıklarda MS sıklığının arttığı gözlenmiştir. Bu çalışmalarda özellikle şizofreni ve bipolar bozukluk üzerine yoğunlaşmış olup bu iki grup hastalığı bulunan hastalarda daha yüksek oranda MS riski olduğu gösterilmiştir (6-7). Ayrıca MS ile mental bozukluklar arasında; yaşam tarzı, hormonal, immünolojik ve otonom sinir sistemi bozuklukları gibi paylaşılan özellikler mevcuttur (8-9-10). Bir diğer psikiyatrik hastalık olan majör

depresyonda da MS sıklığının arttığı hatta MS sıklığının artmasının temelde depresif semptomlar ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (11-12). Bizim çalışmamızda da bir diğer psikiyatrik rahatsızlık olan Panik Bozukluğu olan hastalarda MS ve MS kriterleri sıklığını araştırmayı amaçladık.

METOD VE YÖNTEMLER

Merkezimiz psikiyatri polikliniğine başvuran, yeni Panik Bozukluk (PB) tanısı konulan yaş ve cinsiyet uyumlu 59 hasta (31 kadın ve 28 erkek) ve 59 sağlıklı kontrol grubu (35 kadın ve 24 erkek) çalışmaya alındı. 20 yaş altı, 60 yaş üstü hastalar, demans, deliryum, mental retardasyonu olan, şizofreni, bipolar manik depresyon, majör depresyon gibi psikiyatrik bozuklukları olan hastalar ve psikiyatrik yada mental herhangi bir bozukluk nedeniyle medikal tedavi kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve katılımcılardan yazılı ve sözlü onam alındı.

DSM-IV(Mental Bozuklukların Tanı Kriterleri) kriterleri kullanılarak PB tanısı kondu. MS tanısı için Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III kriterleri (NCEP ATP III) (13) kullanıldı.

Aşağıdaki kriterlerden 3 ve daha fazlası varlığı MS olarak kabul edildi.

1-Hipertansiyon: Mevcut antihipertansif tedavi veya kan basıncının $\geq 130/85$ mm/Hg olması

2-Dislipidemi: Plazma trigliserid (TG) seviyesi ≥ 150 mg/dL (≥ 1.7 mmol/L)

3-Düşük HDL kolesterol seviyesi: Kadınlarda < 50 mg/dL (< 1.3 mmol/L), Erkeklerde < 40 mg/dl (< 1.0 mmol/L)

4-Abdominal Obezite: Erkeklerde bel çevresi > 102 cm, Kadınlarda bel çevresi > 88 cm

5- Glikoz : Açlık kan şekeri (AKŞ) ≥ 110 mg/dL (≥ 5.6 mmol/L), Tip 2 DM varlığı, veya bozulmuş glukoz tolerans testi

Bel çevresi, kişi ayakta dururken, alt kaburga sınırından sonraki belin en ince yerinden, sabit gerilimli, destekli mezura ile ve hastanın bu bölgesi çıplakken ölçüldü. Tansiyon Arteriyel ölçüm için hastalar 30 dakika öncesinde kafeinli içecek içmemeleri koşuluyla 15 dakika sessiz ortamda dinlendirildi, uygun boyutta manşon kullanılarak aynı kişi tarafından cıvalı sfigmo manometre ile sistolik ve diyastolik kan basınçları Korotkoff faz I ve faz V sesleri baz alınarak ölçüldü. Hastaların 12 saatlik açlık sonrasında sabah 08:00'de kan örnekleri alındı. Total kolesterol (kolesterol esterase metodu ile), TG, HDL (enzimatik kalorimetrik metod ile), LDL ve VLDL değerleri (Friedewal formülü ile), AKŞ (heksokinaz metodu ile) hastanemiz

Olympus AU 2700 otoanalizatörü ile çalışıldı.

İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t test; normal dağılım göstermeyen ölçümlerin değerlendirilmesinde ise Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

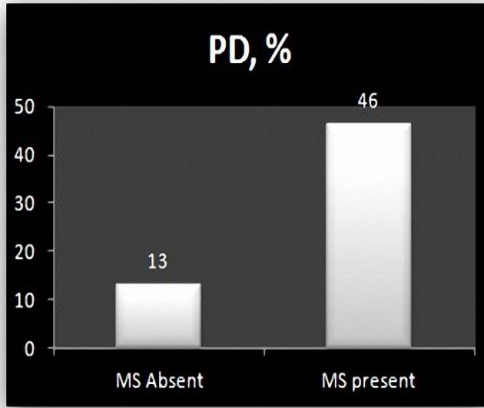
BULGULAR

Panik Bozukluk hasta grubunun yaş ortalaması 42.2 ± 12.1 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 40.7 ± 12.7 yıl ($p = 0.491$) idi. İki grubun karakteristik özellikleri, biyokimyasal parametreleri

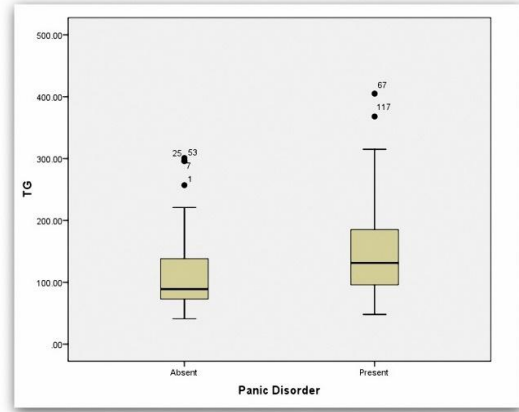
Tablo 1. de özetlenmiştir.

	Panik Bozukluk N:59	Kontrol N:59	p
Yaş (yıl)	42.2 ± 12.1	40.7 ± 12.7	0.491
Cinsiyet (n) kadın	35	31	0.46
erkek	24	28	
Diabetes Mellitus (n)	6	1	0.05
Hipertansiyon (n)	18	2	0.000
Kilo (kg)	78.65 ± 13.66	72.0 ± 17.45	0.03
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	27.95 ± 4.52	26.70 ± 5.52	0.18
Bel Çevresi (cm)	95.93 ± 10.02	90.23 ± 15.90	0.0016
Sistolik kan basıncı (mmHg)	126.73 ± 18.35	122.46 ± 11.08	0.21
Diastolik kan basıncı (mmHg)	78.76 ± 9.66	72.19 ± 8.51	0.001
Açlık kan şekeri (mg/dl)	110.32 ± 41.47	104.07 ± 40.75	0.44
Total kolesterol (mg/dl)	195.47 ± 29.52	193.28 ± 37.68	0.73
Trigliserit (mg/dl)	151.26 ± 80.53	115.81 ± 65.31	0.022
HDL kolesterol (mg/dl)	46.91 ± 10.34	45.64 ± 9.10	0.51
LDL kolesterol (mg/dl)	121.11 ± 24.25	124.86 ± 30.80	0.50

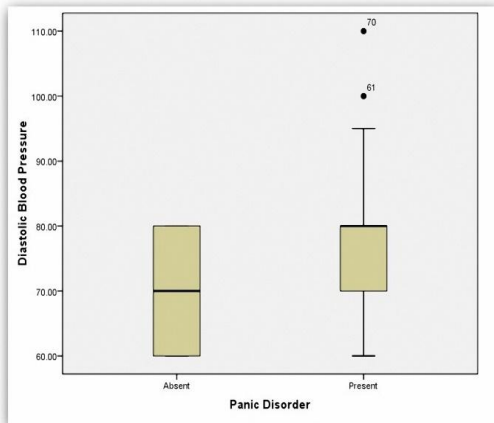
Tablo 1 Panik Bozukluğu olan hastalarda metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların sosyodemografik, fizik muayene ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması



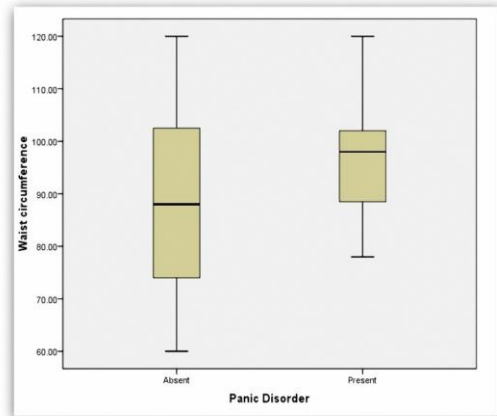
Şekil 1 Panik bozukluğu olan hasta grubunda metabolik sendrom sıklığı



Şekil 3 Panik bozukluğu olan hasta grubunda trigliserit



Şekil 2 Panik bozukluğu olan hasta grubunda diastolik kan basıncı



Şekil 4 Panik bozukluğu olan hasta grubunda bel çevresi

Panik bozukluk hastalarında MS sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (% 46 ve 13% , $p < 0.001$) (Şekil 1). Panik bozukluğu olan grup ve sağlıklı grup arasında yapılan istatistiksel karşılaştırma sonucunda; metabolik sendrom kriterlerinden diyastolik kan basıncı (Şekil 2), TG düzeyi (Şekil 3) ve bel çevresi (Şekil 4) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p = 0.001$, $p = 0.022$, $p = 0.0016$, sırasıyla) (tablo 1). HDL ve AKŞ açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark yoktu.

TARTIŞMA

Çalışmamızdan çıkan sonuçları özetlersek; PB'luğu olan hastalarda MS sıklığı artmaktadır. Bu artışın temel sebebi diyastolik kan basıncındaki artma, yükselmiş TG düzeyi ve artmış bel çevresidir.

MS temelde ateroskleroz gelişimini artıran metabolik kaynaklı risk faktörlerinin bir araya gelmesi olup, temelinde İD'nin olduğu metabolik bir bozukluktur.(14). Metabolik Sendromun klasik komponentleri; artmış kan basıncı, aterojenik dislipidemi, glukoz intoleransı, santral obezite, vasküler inflamasyon ve protrombotik durumdur. Bu bileşenler metabolik sendromun tanısının konulmasına ek olarak tedavi hedeflerini

de göstermektedir (1). Metabolik sendrom tanısı için Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) ve revize NCEP tanımlamalarıyla değerlendirildiği 87 klinik çalışma ve 951.083 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde; metabolik sendromun, kardiyovasküler mortaliteyi 2.40, tüm sebepli mortaliteyi 1.58, miyokard infarktüsü riskini 1.99 kardiyovasküler hastalık riskini 2.35ve inme riskini 2.27 kat artırdığı gösterilmiştir.(15). Dolayısıyla MS ciddi bir sağlık problemidir ve etyopatogenezinin aydınlatılması çok önemlidir.

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda MS etyopatogenezinde psikiyatrik hastalıklar ile MS arasında ilişki olduğu; şizofreni, , majör depresyon ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalıkları olan kişilerin daha yüksek oranda MS riski taşıdığı saptanmıştır (16) Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. Ancak modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme, sendromun seyrini alevlendirmektedir.(17). Bipolar hastalarda olumsuz etki gösteren yaşam tarzı faktörlerine sık rastlandığı ve bu değişkenlerin metabolik sendrom

gelişimini arttırdığı gösterilmiştir (18). Bipolar Bozukluğu olan hastalar arasında yapılan bir çalışmada NCEP ATP III kriterleri göre MS sıklığı %30 olduğu saptanırken majör depresyon öyküsü olan kadınlarda olmayan kadınlara göre 2 kat daha fazla MS saptanmıştır (19). Şizofreni hastalarında da durum pek farklı değildir; bu hasta grubunda da MS prevalansı %37 gibi oldukça yüksek oranda bildirilmektedir (20) bu çalışmalardan hareketle, bizim çalışmamızda da panik bozukluğu olan hastalarda MS sıklığının artmış olduğunun saptanması çok şaşırtıcı değildir.

Sempatik sinir sisteminin regülasyonunun bozulması MS'un altında yattığına inanılan patofizyolojik mekanizmalardan birisidir. İnsülin aracılı glukoz alımı merkezi sinir sisteminde diyet alımına karşı sempatik sinir sistemi yanıtını düzenler (21). Sempatik sinir sistemi obezite varlığında artmış aktivite gösterir (22). Ayrıca sempatik sinir sisteminin artmış aktivitesi yükselmiş hipotalamik-hipofizer-adrenal (HHA) aktivitesi ile yakın ilişkilidir (23). Bipolar bozukluk ve metabolik sendromdaki bulunan ortak özelliklerden bu bağlantı sorumlu olabilir(24).

Kronik stres, bipolar bozukluğun hem deprese hem de manik evrelerindeki gibi artmış kortizol ile ilişkilidir (25). Yükselmiş

kortizol salgılanması, insülin direncine neden olan glikojen sentaz etkisini değiştirir (26). Aynı zamanda artmış kortizol salgılanması sonucunda viseral yağda artmaya sebep olur. Bu ilişkinin altında yatan mekanizma lipoprotein lipaz aktivitesi gibi görünmektedir. Zira bu enzim, lipaz geninin kortizol-glukokortikoid reseptör kompleksine bağlanması üzerinden adipositlere yağ akımının ana düzenleyicisidir (27) . Bu hastalarda, HPA aks testlerinde bazal kortizol düzeylerinde artış, deksametazon ile kortizol düzeylerinin baskılanmaması ve çeşitli fiziksel ve psikolojik stresörlere anormal HPA yanıtını göstermektedir (28). Dahası kortizolün normal diurnal değişimi de bozulmuştur. Kronik olarak yükselmiş glukokortikoidler insülinin glukoz alımını arttırma yeteneğini engeller, bu da vücutta yağ birikimini ve koroner arterlerde aterosklerotik plak oluşumunu arttırır (29). Yapılan bazı çalışmalarda temel psikolojik stresörlerin sıklıkla duygu durum bozukluğunun ilk epizodundan önce geliştiğini (30,31) ve bu stresin aynı zamanda nüks ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (32). HPA aksı stres yanıtında merkezi rodedir ve HPA aksının aşırı aktivitesi majör depresyonda görülen en belirgin nöroendokrin anormalliktir

(33). Bu patofizyolojik mekanizma panik bozukluğu olan hastalarda da MS sıklığının artmasındaki temel faktör olabilir zira HPA aks hiperaktivitesi obezite ve tokluk hormonu olan leptinin yükselmiş düzeyleri ile doğrudan ilişkilidir (34).

Panik bozukluğu olan hastalarda MS kriterleri ile ilişkili olan, ve çalışmamızda anlamlı olarak artmış olarak saptanan artmış bel çevresi, artmış TG düzeyleri ve artmış diyastolik kan basıncı dolayısıyla MS sıklığının artmasında disfonksiyonel HPA aksı ve kortizol disregülasyonu sorumlu olabilir.

Çalışma kısıtlılıkları olarak; hasta sayısının az olması ve hastaların MS kriterlerini ne kadar süredir taşıdığı, hastaların yeni tanı panik bozukluk hastaları olmasına rağmen ilk başlangıç zamanının bilinmemesi sayılabilir. Ancak bu kısıtlamalara rağmen yine de bizim çalışmamızla önemli bulgular tespit edilmiş olup, Panik bozukluk ve MS arasındaki ilişkinin doğasını inceleyerek gelecekteki çalışmalara yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; Panik bozukluğu olan hastalarda MS sıklığı artmıştır; panik bozukluğun da diğer psikiyatrik hastalıklar olan majör depresyon, şizofreni ve bipolar bozukluk gibi MS riskini artıran psikiyatrik hastalıklara eklenebilir.

REFERANSLAR

1. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care* 2003;26:1297-303.
2. Hori Y, Nakatani K, Morioka K, Katsuki A, Gabazza EC, Yano Y, Nobori T, Adachi Y, Sumida Y. Insulin enhanced thrombin-activable fibrinolysis inhibitor expression through PI3 kinase/Akt pathway. *Int J Mol Med* 2005;15:265-8.
3. Calles-Escandon J, Mirza SA, Sobel BE, Schneider DJ. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal human subjects. *Diabetes* 1998;47:290-3.
4. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288:2709-2716
5. Singh RB, Gupta S, Dherange P, De Meester F, Wilczynska A, Alam SE, Pella D, Wilson DW: Metabolic syndrome: a brain disease. *Can J Physiol Pharmacol* 2012, 90:1171-1183.
6. Chang HH, Chou CH, Chen PS, Gean PW, Huang HC, Lin CY, Yang YK, Lu RB:

High prevalence of metabolic disturbances in patients with bipolar disorder in Taiwan.

J Affect Disord 2009, 117:124–129

7. Kim B, Kim SJ, Son JI, Joo YH: Weight change in the acute treatment of bipolar I disorder: a naturalistic observational study of psychiatric inpatients. J Affect Disord 2008, 105:45–52.

8. McElroy SL, Keck PE: Metabolic syndrome in bipolar disorder: a review with a focus on bipolar depression. J Clin Psychiatry 2014, 75:46–61

9. Van Winkel R, van Os J, Celic I: Psychiatric diagnosis as an independent risk factor for metabolic disturbances: results from a comprehensive, naturalistic screening program. J Clin Psychiatry 2008, 69:1319–1327.

10. Taylor V, MacQueen G: Associations between bipolar disorder and metabolic syndrome: a review. J Clin Psychiatry 2006, 67:1034–1041

11. McIntyre RS, Rasgon NL, Kemp DE, Nguyen HT, Law CW, Taylor VH, Woldeyohannes HO, Alsuwaidan MT, Soczynska JK, Kim B, Lourenco MT, Kahn LS, Goldstein BI: Metabolic syndrome and major depressive disorder: co-occurrence and pathophysiologic overlap. Curr Diab Rep 2009, 9:51–59.

12. Goldbacher EM, Bromberger J, Matthews KA: Lifetime history of major depression predicts the development of the metabolic syndrome in middle-aged women. Psychosom Med 2009, 71:266–272.

13. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on the Detection, Diagnosis, and Treatment of High Cholesterol in Adults: (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97

14. Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. J Am Coll Cardiol 2004;44:2293-300.

15. Aytekin Oğuz, Mehmet Uzunlulu, Aysun Sevük, Yaşlıda Metabolik Sendrom ve Önemi, Akademik Geriatri, 2011; 3(2).

16. Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. Am Jour Med 2005; 118:15-22

17. Mehmet Ali Nahit Şendur, Gülay Sain Güven , Metabolik Sendroma Güncel Bakış, İç Hastalıkları Dergisi 2011; 18: 125-131.

18. Chengappa KN, Levine J, Gershon S. Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among

subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. *Bipolar Disord* 2000; 2(3):191-195

19. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Türkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disorder* 2005; 7:424-430

20. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen L. Metabolic Syndrome In Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:575-579

21. Landsberg L. Role of the sympathetic adrenal system in the pathogenesis of the insulin resistance syndrome. *Acad Scien* 1999; 892: 84-90

22. Traisi RJ, Weiss ST, Parker DR. Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *J. Hypertens* 1991; 17:669-677 125.

23. Rosmond R, Bjorntorp P. Blood pressure in relation to obesity, insulin and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in Swedish men. *J. Hypertens* 1998; 16:1721-1726 126.

24. Chrousos G, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992; 267:1244-1252

25. Cassidy F, Ritchie JC, Carroll BJ. Plasma dexamethasone concentration and

Cortisol response during manic episodes. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 747-754

26. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173-194

27. Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20:291-302

28. Yehuda R. Stress and glucocorticoid [letter]. *Science* 1997; 275:1662-1663

29. Bschor T, Adli M, Baethge C. Lithium augmentation increases the ACTH and Cortisol response in the combined DEX/CRH test in unipolar major depression. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27:470-478

30. Hammen CL. Stress and the course of unipolar and bipolar disorders. In Mazure CM, ed. *Progress in Psychiatry, Does Stress Cause Psychiatric Illness* Washington, DC Am Psych Press 1995; 46:87-110 129.

31. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149:999-1010 130.

32. McEwen BS. Protection and damage from acute and chronic stress:

allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Acad Scien* 2004; 1032:1-7 131.

33. Rubin RT. Pharmacoendocrinology of major depression. *Eur Arch Psych Neurol* 1989; 238:259-267

34. Rosmond R, Bjorntorp P. The interactions between hypothalamic-pituitaryadrenal axis activity, testosterone,

insulin-like growth factor I and abdominal obesity with metabolism and blood pressure in men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:1184-1196