

DISSERTATIONS IN
**HEALTH
SCIENCES**



TUULA HEISKANEN

*Metabolinen oireyhtymä
skitsofreniaa ja masennusta
sairastavilla*

PUBLICATIONS OF THE UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND
Dissertations in Health Sciences



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

TUULA HEISKANEN

*Metabolinen oireyhtymä skitsofreniaa ja
masennusta sairastavilla*

Esitetään Itä-Suomen yliopiston terveystieteiden tiedekunnan luvalla julkisesti tarkastettavaksi
Auditorio 1:ssä Kuopion yliopistollisessa sairaalassa perjantaina 14. elokuuta 2015 klo 12

Publications of the University of Eastern Finland
Dissertations in Health Sciences
Number 285

Lääketieteen laitos
Kliinisen lääketieteen yksikkö, psykiatria
Terveystieteiden tiedekunta
Itä-Suomen yliopisto
Kuopio
2015

Kopio Niini Oy
Helsinki, 2015

Sarjan toimittajat:
Professori Veli-Matti Kosma, LKT
Lääketieteen laitos
Kliinisen lääketieteen yksikkö, patologia
Terveystieteiden tiedekunta

Professori Hannele Turunen, TtT
Hoitotieteen laitos
Terveystieteiden tiedekunta

Professori Olli Gröhn, FT
A. I. Virtanen -instituutti
Terveystieteiden tiedekunta

Professori Kai Kaarniranta, LT
Lääketieteen laitos
Kliinisen lääketieteen yksikkö, silmätaudit
Terveystieteiden tiedekunta

Lehtori Veli-Pekka Ranta, FaT
Farmasian laitos
Terveystieteiden tiedekunta

Jakelu:
Itä-Suomen yliopisto
Kuopion kampuskirjasto
PL 1627, 70211 Kuopio
<http://www.uef.fi/kirjasto>

ISBN (print): 978-952-61-1794-2
ISBN (pdf): 978-952-61-1795-9
ISSN (print.): 1798-5706
ISSN (pdf): 1798-5714
ISSN-L: 1798-5706

- Tekijän osoite: Psykiatrian palveluyksikkö,
Kuopion yliopistollinen sairaala
KUOPIO
- Ohjaajat: Professori Heimo Viinamäki, LKT
Kliinisen lääketieteen yksikkö, Psykiatrian oppiaine
Terveystieteiden tiedekunta, Itä-Suomen yliopisto ja
Psykiatrian palveluyksikkö, Kuopion yliopistollinen sairaala
KUOPIO
- Dosentti, ylilääkäri Leo Niskanen, LKT
Endokrinologia,
Helsingin yliopistollinen sairaala
HELSINKI
- Esitarkastajat: Professori Juha Veijola, LT
Psykiatrian oppiaine, Kliinisen lääketieteen laitos
Oulun yliopisto
OULU
- Dosentti Jorma Lahtela, LKT
Lääketieteen yksikkö, Tampereen yliopisto ja
Sisätautien vastualue, Tampereen yliopistollinen sairaala
TAMPERE
- Vastaväittäjä: Professori, emeritus Matti Joukamaa, LKT
Sosiaalipsykiatrian oppiaine, Terveystieteiden yksikkö
Tampereen yliopisto
TAMPERE

Heiskanen, Tuula

Metabolic syndrome among patients with schizophrenia and depression

University of Eastern Finland, Faculty of Health Sciences

Publications of the University of Eastern Finland. Dissertations in Health Sciences 285. 2015. 101 s.

ISBN (print): 978-952-61-1794-2

ISBN (pdf): 978-952-61-1795-9

ISSN (print): 1798-5706

ISSN (pdf): 1798-5714

ISSN-L: 1798-5706

ABSTRACT:

The metabolic syndrome is a constellation of risk factors specific for cardiovascular diseases, including abdominal obesity, dyslipidaemia (hypertriglyceridemia, low HDL-cholesterol level), hypertension and hyperglycaemia. The pathogenesis of the syndrome is still unknown. Abdominal obesity (accumulation of visceral fat) and insulin resistance are suggested to be caused by both hereditary and environmental factors, which then result in the metabolic syndrome.

The present study investigated 1) the prevalence of the metabolic syndrome in outpatients with long-term schizophrenia, 2) the prevalence of the metabolic syndrome in outpatients referred to psychiatric treatment due to depression, 3) the relationship between the metabolic syndrome and symptoms of depression or a long-term high level of mental health symptoms in a sample of the general population and 4) the risk factors of at least a 10% weight gain (major weight gain) in a 6-year follow-up of outpatients referred to psychiatric treatment due to depression.

The data on patients with long-term schizophrenia ($n = 35$) were obtained from patients discharged from a psychiatric rehabilitation ward. The data on outpatients with depression ($n = 121$) consisted of patients who participated the 6-year follow-up of the Kuopio Depression Study. Symptoms of depression and a long-term high level of mental health symptoms were investigated in a sample of the general population from the central-eastern part of Finland ($n = 333$) who had participated in a survey during 1998, 1999 and 2001, and whose clinical data had been gathered in 2005. The metabolic syndrome was defined according to the criteria of the National Cholesterol Education Program (NCEP).

The prevalence of the metabolic syndrome among patients with schizophrenia was 37%. In outpatients treated for depression, the prevalence was 36%, while among those who were diagnosed as still suffering from major depression at the 6-year follow-up it was 58%. In the sample of the general population, among those with a long-term high level of mental health symptoms, the prevalence of the metabolic syndrome was 46%. Among men, major depression, current symptoms of depression (HAM-D, BDI), suicidal features, the previous depression burden and a long-term high level of mental health symptoms were correlates of the metabolic syndrome. Among men, higher HAM-D scores and belonging to the group with a long-term high level of mental health symptoms had an independent association with the metabolic syndrome. Altogether, 16% of the outpatients with depression had major weight gain in a 6-year follow-up. Severe current symptoms of depression and anxiety (HAM-D, SCL-90/anxiety subscale) at baseline as well as cluster C personality disorder diagnosed at the 6-month follow-up increased the risk of major weight gain. Adverse

experiences in childhood/-adolescence tripled the risk of major weight gain. The differences were independent of gender, age and body mass index.

The prevalence of the metabolic syndrome was high in patients with long-term schizophrenia and in persons who had been treated for depression, as well as in men with symptoms of depression or a long-term high level of mental health symptoms. Risk factors for cardiovascular diseases should be comprehensively taken into account in patients with schizophrenia and depression from the very beginning of the disease. The metabolic syndrome - and major weight gain - in patients with depression may associate with poor clinical recovery. Their weight gain should be prevented due to its adverse health effects.

National Library of Medicine Classification: WM 203, WM 207, WM 171.5, WK 820, WD 210

Medical Subject Headings: Schizophrenia; Depression; Depressive Disorder; Depressive Disorder, Major; Mental Health; Outpatients; Metabolic Syndrome X; Weight Gain; Prevalence; Risk Factors; Follow-Up Studies; Adult; Middle Aged, Finland

Heiskanen, Tuula

Metabolinen oireyhtymä skitsofreniaa ja masennusta sairastavilla

Itä-Suomen yliopisto, terveystieteiden tiedekunta

Publications of the University of Eastern Finland. Dissertations in Health Sciences 285. 2015. 101 s.

ISBN (print): 978-952-61-1794-2

ISBN (pdf): 978-952-61-1795-9

ISSN (print): 1798-5706

ISSN (pdf): 1798-5714

ISSN-L: 1798-5706

TIIVISTELMÄ:

Metabolinen oireyhtymä tarkoittaa sydän- ja verisuonisairauksien vaaratekijöiden kasaamaa, johon kuuluu vyötärölihavuus, dyslipidemia (hypertriglyseridemia, matala HDL-kolesteroli), koholla oleva verenpaine ja koholla oleva verensokeri. Metabolisen oireyhtymän patogeneesi on tuntematon. Perinnöllisten tekijöiden ja ympäristötekijöiden seurauksena arvioidaan ilmaantuvan vyötärölihavuutta (viskeraalisen rasvan kertymistä) ja insuliiniresistenssiä, mikä johtaa metaboliseen oireyhtymään.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää 1) metabolisen oireyhtymän esiintyvyyttä pitkäaikaista skitsofreniaa sairastavilla avohoitopotilailla, 2) metabolisen oireyhtymän esiintyvyyttä masennuksen vuoksi psykiatrisessa erikoissairaanhoidossa hoidetuilla avohoitopotilailla, 3) väestötöoksessa masennuksen ja pitkäaikaisten mielenterveysoireiden yhteyttä metaboliseen oireyhtymään ja 4) masennuksen vuoksi psykiatrisessa erikoissairaanhoidossa hoidetuilla avohoitopotilailla vähintään 10 %:n painon nousun riskitekijöitä kuuden vuoden seurannassa.

Skitsofreniaa sairastavien aineisto (n = 35) koostui psykiatriselta kuntoutusosastolta uloskirjoitetuista potilaista. Masennuspotilaiden aineisto (n = 121) muodostui Kuopion Depressioprojektiin kuuden vuoden ajan osallistuneista potilaista. Masennusta ja pitkäaikaaisia mielenterveysoireita selvitettiin pohjoissavolaisen väestötöksen osajoukosta (n = 333), jossa kolme kyselytutkimusta oli toteutettu vuosina 1998, 1999 ja 2001 ja kliiniset tutkimukset vuonna 2005. Metabolinen oireyhtymä määritettiin National Cholesterol Education Programin (NCEP) määritelmän mukaan.

Skitsofreniaa sairastavilla metabolisen oireyhtymän esiintyvyyttä oli 37 %. Masennuksen vuoksi polikliinisesti hoidetuilla potilailla metabolisen oireyhtymän esiintyvyyttä oli 36 %. Niillä, joilla oli seuranta-aikana diagnosoitu masennustila, metabolisen oireyhtymän esiintyvyyttä oli 58 %. Pohjoissavolaisesta väestötöksestä poimituilla henkilöillä, joilla oli ollut pitkäaikaaisia mielenterveysoireita, metabolisen oireyhtymän esiintyvyyttä oli 46 %. Miehillä masennustila, ajankohtaiset masennusoireet (HAM-D, BDI), itsetuhoiset piirteet sekä aiempi masennuskuorma ja pitkäaikaiset mielenterveysoireet olivat yhteydessä metaboliseen oireyhtymään. Lisäksi miehillä voimakkaammat ajankohtaiset masennusoireet (HAM-D) ja pitkäaikaiset mielenterveysoireet olivat itsenäisesti yhteydessä metaboliseen oireyhtymään. Masennuksen vuoksi hoidetuista poliklinikapotilaista 16 %:lla todettiin kuuden vuoden seurannassa merkittävä painon nousu. Vaikeammat masennus- ja ahdistuneisuusoireet (HAM-D, SCL-90-ahdistuneisuusskaala) seurannan alussa sekä kuuden kuukauden hoidon jälkeen diagnosoitu ryhmän C persoonallisuushäiriö lisäsivät merkittävän painon nousun riskiä. Masennuksen taustalla olevat lapsuuden tai nuoruuden ikävät kokemukset lisäsivät

myös merkittävän painon nousun riskiä yli kolminkertaiseksi. Erot olivat riippumattomia sukupuolesta, iästä ja painoindeksistä.

Pitkään skitsofreniaa sairastaneilla potilailla ja masennuksen vuoksi hoidossa olleilla potilailla sekä miehillä pitkäaikaisiin mielenterveysoireisiin liittyi koholla oleva metabolisen oireyhtymän esiintyvyys. Skitsofrenia- ja masennuspotilaiden sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijät on otettava huomioon kokonaisvaltaisesti sairastumisen alusta alkaen. Metabolinen oireyhtymä ja merkittävä painon nousu saattavat olla yhteydessä masennuspotilaiden huonompaan kliiniseen toipumiseen. Masennuspotilaiden painon nousua tulisi kyetä estämään sen terveyttä vaarantavien tekijöiden vuoksi.

Luokitus: WM 203, WM 207, WM 171.5, WK 820, WD 210

Yleinen Suomalainen asiasanasto: metabolinen oireyhtymä; skitsofrenia; masennus; mielenterveys; avohoito; esiintyvyys; painonnousu; riskitekijät; aikuiset; keski-ikäiset; suomalaiset

Esipuhe

Kiinnostukseni mielenterveyspotilaiden somaattisiin oireisiin ja sairauksiin herättivät ammattiurani alkutaipaleella psykiatristen osastojen potilaat sekä ylilääkärit, jotka huomioivat potilaiden somaattisen voinnin yhtä tärkeänä kuin psyykkisen hyvinvoinnin. Vuosikymmenien aikana mielenterveyspotilaiden somaattisen tilanteen huomioon ottaminen on parantunut, mutta edelleen on tehtävää. Toivon, että tämä väitöskirja kannustaa huomioimaan ja hoitamaan mielenterveyspotilaiden somaattista terveyttä ja muistuttaa terveellisten elämäntapojen merkityksestä sekä psyykkiselle että fyysiselle hyvinvoinnille. Nämä kaikki tekijät avaavat mahdollisuuden parempaan fyysiseen terveyteen.

Tähän väitöskirjatyöhön liittyvän tutkimustyöni aloitin vuonna 2000. Tutkimusrupeama on taukoineen ollut pitkä, sinä aikana myös muut tärkeät tavoitteeni ovat toteutuneet. Olen kiittollinen siitä, että tänä aikana olen voinut tehdä tutkimustyötä omalla tahdillani. Kiitän seuraavia ihmisiä, joiden apu ja tuki ovat mahdollistaneet tämän tutkimustyön valmistumisen.

Esitän parhaimmat kiitokseni asiantunteville ohjaajilleni professori Heimo Viinamäelle ja dosentti Leo Niskaselle. Te olette ohjanneet tutkimustyötäni pitkäjänteisesti, kärsivällisesti ja tarvittaessa suorasanaisesti ja kannustavasti. Ohjaajina te molemmat olette olleet johdonmukaisia ja luotettavia. Heimo olet luottanut työni valmistumiseen ja mahdollistanut tutkimustyön tekemisen osittain myös työaikana. Leo sinun asiantuntemuksesi metabolisesta oireyhtymästä ja siihen liittyvissä sisätautien erikoisalan kysymyksissä on ollut tutkimustyössäni korvaamatonta.

Kiitän väitöskirjani esitarkastajina toimineita professori Juha Veijolaa Oulun yliopistosta ja dosentti Jorma Lahtelaa Tampereen yliopistosta tärkeistä ja rakentavista arvioinneista ja havainnoista, jotka vahvistivat tämän työn kokonaisuutta. Kiitän myös professori emeritus Matti Joukamaata Tampereen yliopistosta lupauksesta olla vastaväittäjäni.

Kiitän professori Jukka Hintikkaa, ylilääkäri Pirjo Saarista, psykiatri Kaisa Mujusta ja osastonhoitaja Anna-Maija Antikaista ja sairaanhoitaja Riitta Lyytikäistä ensimmäisen tutkimuksen mahdollistamisesta. Tutkimustulosten jalostamiseen tieteellisiksi artikkeleiksi ohjaajieni lisäksi osallistuivat professori Heli Koivumaa-Honkanen, professori Jukka Hintikka, ylilääkäri Pirjo Saarinen, ylihoitaja Kaisa Haatainen, professori Kirsi Honkalampi ja dosentti Soili Lehto sekä dosentti Tommi Tolmunen ja osastonhoitaja Tarja Saharinen. Kiitän teitä tärkeästä yhteistyöstä ja asiantuntijuudesta. Lämpimät kiitokset Helille myös kannustuksesta ja avustasi englannin kielen tarkistamisessa.

Tilastotieteen kysymyksissä olen saanut tukea tilastotieteilijöiltä Vesa Kiviniemeltä ja Marja-Leena Hannilalta. Kiitän tietoasiantuntija Heikki Laitista Itä-Suomen yliopiston kirjaston ohjelmistojen etäkäyttöön liittyvistä ystävällisistä ja selkeistä vastauksista. Kiitokset Roy Siddallille alkuperäisjulkaisujen englanninkielisten tekstien huolellisesta tarkistamisesta ja ystävällisestä avusta. Kiitokseni kuuluvat myös FT Petri Jääskeläiselle tämän yhteenvedon suomen kielen tarkistamisesta.

Kiitokset kollegoilleni sekä työtovereilleni Iisalmen psykiatrian poliklinikalla, Julkulan ja Tarinan sairaaloissa sekä Siilinjärven psykiatrian poliklinikalla kiinnostuksestanne ja kannustuksestanne tutkimustyötäni kohtaan sekä kärsivällisyydestänne tutkimusvapaiden kanssa. Kiitokseni osastonylilääkäri Juha Haataiselle siitä, että olet ollut kannustamassa tutkimuksen eteenpäin viemistä ja suonut tarvittavat tutkimusvapaat. Kiitos kuuluu myös kaikille nimeltä mainitsemattomille, jotka olette kannustaneet minua näiden tutkimusvuosien aikana.

Kiitän lämpimästi kaikkia, jotka olette osallistuneet näihin tutkimuksiin ja antaneet siihen aikaanne.

Sydämelliset kiitokset ystäväilleni Riitalle ja Helille sekä teidän puolisoillenne ja Tiinalle, jotka olette tukeneet minua tämän työn kanssa. Te olette tuoneet paljon hyvää mieltä kukin omalla erityisellä tavallanne. Lämpimät kiitokset kannustamisesta myös ystäväilleni Kirsille, Teijalle ja Marjutille.

Nöyrimmät kiitokseni kuuluvat vanhemmilleni Tellervo ja Yrjö Eskeliselle, jotka annoitte minulle turvallisen lapsuuden ja mahdollisuuden toteuttaa haaveeni opiskelusta ja tästä ammatista. Kiitokset sisaruksilleni Sarille ja Jarille perheineen mukana kulkemisesta. Rakkaimmat kiitokseni puolisololleni Jounille sekä lapsillemme Kristiinalle ja Henrille. Te olette tuoneet minulle paljon onnea ja iloa sekä muistuttaneet minua elämän tärkeimmistä asioista.

Tähän väitöskirjatyöhön olen saanut KYS:n ja KYS:n psykiatrian klinikan EVO-rahoitusta sekä Itä-Suomen yliopiston terveystieteiden tiedekunnan apurahan väitöskirjan viimeistelytyötä varten.

Siilinjärvellä toukokuussa 2015

Tuula Heiskanen

Alkuperäisjulkaisut

Tämä väitöskirja perustuu tutkimustuloksiin, jotka on julkaistu seuraavissa alkuperäisjulkaisuissa:

- I Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64:575-579.
- II Heiskanen TH, Niskanen LK, Hintikka JJ, Koivumaa-Honkanen HT, Honkalampi KM, Haatainen KM, Viinamäki HT. Metabolic syndrome and depression: a cross-sectional analysis. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006;67:1422-1427.
- III Viinamäki H, Heiskanen T, Lehto SM, Niskanen L, Koivumaa-Honkanen H, Tolmunen T, Honkalampi K, Saharinen T, Haatainen K, Hintikka J. Association of depressive symptoms and metabolic syndrome in men. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2009;120:23-29.
- IV Heiskanen TH, Koivumaa-Honkanen HT, Niskanen LK, Lehto SM, Honkalampi KM, Hintikka JJ, Viinamäki HT. Depression and major weight gain: a 6-year prospective follow-up of outpatients. *Comprehensive Psychiatry* 2013;54:599-604.

Julkaisuja on käytetty tässä kirjassa tekijänoikeuden haltijan luvalla.

Sisältö

1 JOHDANTO	1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	3
2.1 Skitsofrenia	3
2.1.1 Skitsofrenian määritelmä ja yleisyys	3
2.1.2 Skitsofrenian diagnoosi	3
2.1.3 Psykoosi- ja masennusoireiden arviointi oireasteikkojen avulla.....	5
2.2 Masennus	6
2.2.1 Masennuksen määritelmä	6
2.2.2 Masennuksen yleisyys	6
2.2.3 Masennustilan diagnoosi.....	6
2.2.4 Masennuksen kulku	8
2.2.5 Masennuksen komorbiditeetti	8
2.2.6 Masennuksen etiologia	9
2.2.6.1 Hypotalamus–aivolisäke–lisämunaaiskuori-akseli eli HPA-akseli10	
2.2.6.2 Lievä tulehdus	11
2.2.7 Masennuksen arviointi oireasteikkojen avulla.....	11
2.3 Metabolinen oireyhtymä	12
2.3.1 Metabolisen oireyhtymän määritelmä.....	12
2.3.2 Metabolisen oireyhtymän epidemiologia	15
2.3.3 Metabolisen oireyhtymän patogeneesi ja komponentit	15
2.3.3.1 Elintavat.....	15
2.3.3.2 Perinnöllisyys	15
2.3.3.3 Vyötärölihavuus.....	16
2.3.3.4 Glukoosi-intoleranssi.....	17
2.3.3.5 Dyslipidemia.....	18
2.3.3.6 Kohonnut verenpaine.....	18
2.3.4 Metabolinen oireyhtymä ja tyypin 2 diabetes sekä sydän- ja verisuonisairaudet	19
2.3.5 Metabolisen oireyhtymän hoito.....	19
2.4 Skitsofrenia ja metabolinen oireyhtymä.....	20
2.4.1 Skitsofrenia, lihavuus, vyötärölihavuus ja psykoosilääkkeisiin liittyvä painon nousu	20
2.4.2 Skitsofrenia ja glukoosi-intoleranssi	21
2.4.3 Skitsofrenia ja dyslipidemia	21
2.4.4 Skitsofrenia ja hypertensio	22
2.4.5 Skitsofrenia ja metabolisen oireyhtymän esiintyvyys.....	22
2.4.6 Skitsofrenia ja tyypin 2 diabetes	25
2.4.7 Skitsofrenia ja sydän- ja verisuonisairaudet	25
2.5 Masennus ja metabolinen oireyhtymä.....	25
2.5.1 Masennus, lihavuus ja vyötärölihavuus	26

2.5.2 Masennus ja glukoosi-intoleranssi	26
2.5.3 Masennus ja dyslipidemia	27
2.5.4 Masennus ja hypertensio.....	27
2.5.5 Masennus ja metabolisen oireyhtymän esiintyvyys	27
2.5.6 Masennus ja tyypin 2 diabetes	29
2.5.7 Masennus ja sydän- ja verisuonisairaudet	29
2.6 Masennus ja painon muutos.....	30
2.6.1 Masennus, masennusoireet ja painon nousu	30
2.6.2 Masennus ja painon nousu psykiatrisen hoidon aikana	36
2.6.3 Painon nousun vaikutus kuolleisuuteen	36
3 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	37
4 TUTKIMUKSEN TOTEUTUS.....	39
4.1 Tutkimusjoukot ja aineiston keruu	39
4.1.1 Osatyö I.....	39
4.1.2 Kuopion Depressioprojekti, osatyöt II ja IV	39
4.1.3 Pohjois-Savon väestöotos, osatyö III	40
4.2 Menetelmät.....	42
4.2.1 Taustatiedot	42
4.2.2 Diagnostiset haastattelut.....	42
4.2.3 Haastattelututkimukset ja oirekyselyt	42
4.2.4 Psykiatrinen hoito ja lääkitys	43
4.2.5 Metabolinen oireyhtymä ja mittaukset	44
4.2.6 Tutkimusten eettiset luvat	44
4.3 Tilastoanalyysit.....	44
5 TULOKSET	45
5.1 Metabolinen oireyhtymä ja skitsofreniapotilaat (osatyö I)	45
5.2 Metabolinen oireyhtymä ja masennuspotilaat (osatyö II).....	46
5.3 Metabolinen oireyhtymä ja masennus sekä pitkäaikaiset mielenterveysoireet (osatyö III)	47
5.4 Masennuspotilaat ja merkittävä painon nousu (osatyö IV).....	50
6 POHDINTA	53
6.1 Metabolinen oireyhtymä ja skitsofreniapotilaat (osatyö I)	53
6.2 Metabolinen oireyhtymä ja masennuspotilaat (osatyö II).....	54
6.3 Metabolinen oireyhtymä ja masennus sekä pitkäaikaiset mielenterveysoireet (osatyö III)	56
6.4 Masennuspotilaat ja merkittävä painon nousu (osatyö IV).....	57
6.5 Metodologiset näkökohdat	59
6.5.1 Tutkimusasetelmien, aineistojen ja menetelmien tarkastelu	59
6.5.1.1 Osatyö I	59
6.5.1.2 Osatyöt II ja IV	59
6.5.1.3 Osatyö III.....	60
6.5.2 Metabolinen oireyhtymä.....	60
7 YHTEENVETO JA JOHTOPÄÄTÖKSET	61

8 KIRJALLISUUS	63
ALKUPERÄISJULKAISUT (I-IV)	

Lyhenteet

ATP	Adult Treatment Panel
BDI	Beck Depression Inventory (Beckin depressioasteikko)
BMI	Body Mass Index (painoindeksi)
CDS	Calgary depression scale (Calgaryn depressioasteikko)
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Ed 4
EGIR	European Group for Insulin Resistance
HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale (Hamiltonin depressioasteikko)
HDL	High-density lipoprotein
HPA	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (hypotalamus–aivolisäke–lisämunuainen)
ICD-10	The Tenth Revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IDF	International Diabetes Federation (kansainvälinen diabetesliitto)
IGT	Impaired glucose tolerance (heikentynyt glukoositoleranssi)
IL	Interleukin (interleukiini)
LDL	Low-density lipoprotein
LV	Luottamusväli
MAOI	Monoamine oxidase inhibitors (monoamiinioksidaasi-inhibiittori)
NaSSa	Noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (noradrenerginen ja spesifinen serotonerginen antidepressantti)
NCEP	National Cholesterol Education Program
OR	Odds ratio (vetosuhde)
SANS	Scale for Assessment of Negative Symptoms (negatiivisten oireiden arviointiasteikko)
SAPS	Scale for Assessment of Positive Symptoms (positiivisten oireiden arviointiasteikko)

SCID	Structured Clinical Interview for DSM (puolistrukturoitu diagnostinen haastattelu)
SCL-90	Symptom Check List -90
SD	standard deviation (standardideviaatio, keskihajonta)
SNRI	Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjä)
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitors (selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä)
TNF- α	Tumor Necrosis Factor- α (tuumorinekroositekijä- α)
VLDL	Very low-density lipoprotein
WHO	World Health Organization (Maailman terveysjärjestö)

1 Johdanto

Vakavaa mielenterveyshäiriötä sairastavilla somaattiset sairaudet ovat yleisempiä kuin yleisväestöllä (De Hert ym. 2011), ja heidän elinikänsä on lyhyempi, naisilla 15 ja miehillä 20 vuotta (Wahlbeck ym. 2011). Yleisväestöön verrattuna vakaviin mielenterveyshäiriöihin liittyvä lyhyempi elinajanodotteen ero on Pohjoismaissa (Suomi, Ruotsi ja Tanska) hieman kaventunut vuosien 1987 ja 2006 välillä, mutta muutos on ollut vaatimatonta (Wahlbeck ym. 2011).

Skitsofrenian ilmaantuvuus väestössä on 15,2 potilasta sataatuhatta henkilöä kohti ja elämänaikainen sairastumisriski 7,2 potilasta tuhatta henkilöä kohti (McGrath ym. 2008). Skitsofreniaa sairastavilla on 2–3 kertaa suurempi kuolleisuusriski kuin yleisväestöllä (Heilä ym. 2005, Joukamaa ym. 2006, Saha, Chant & McGrath 2007, McGrath ym. 2008, Brown ym. 2010, Suvisaari ym. 2013). Skitsofreniaa sairastavien ylikuolleisuus aiheutuu eniten luonnollisesta kuolleisuudesta eli somaattisista sairauksista johtuvasta kuolleisuudesta, jonka osuus on 60 % (Brown 1997). Kansainvälisissä tutkimuksissa skitsofreniaa sairastavien elinajanodotteen ero yleisväestöön verrattuna ei ole viime vuosikymmeninä kaventunut, vaan se on edelleen kasvanut (Saha, Chant & McGrath 2007, Laursen, Nordentoft & Mortensen 2014). Skitsofreniaa sairastavien aikuisten elinajanodotteen ero yleisväestöön verrattuna ei Suomessa enää vuosien 1996 ja 2006 välillä kasvanut (Tiihonen ym. 2009).

Skitsofreniaa sairastavilla on sydän- ja verisuonisairauksiin 53 %:n, aivotapahtumaan 71 %:n ja sydämen vajaatoimintaan 81 %:n lisääntynyt riski verrattuna kontrolliryhmiin (Fan ym. 2013b). Kuolleisuudessa sydän- ja verisuonisairauksiin eron on todettu viime vuosikymmeninä jopa kasvaneen skitsofreniaa sairastavien ja yleisväestön välillä (Brown ym. 2010, Laursen & Nordentoft 2011). Skitsofreniaa sairastavien suuremman sydän- ja verisuonitautikuolemien riskin arvioidaan johtuvan elintavoista, mahdollisesti joidenkin psykoosilääkkeiden haittavaikutuksista sekä somaattisen diagnoosin viivästymisestä, viiveestä hoidon aloittamisesta ja riittämättömästä hoidosta (Laursen, Munk-Olsen & Vestergaard 2012, Lahti ym. 2012, Laursen, Nordentoft & Mortensen 2014). Skitsofreniapotilailla tyypin 2 diabeteksen yleisyys on viisinkertainen yleisväestöön verrattuna (Mukherjee ym. 1996, Suvisaari ym. 2008, De Hert ym. 2011).

Masennustilan 12 kuukauden prevalenssi on noin 5 % (Pirkola ym. 2005, Bromet ym. 2011, Ferrari ym. 2013) ja vuosittainen ilmaantuvuus 3 % (Ferrari ym. 2013). Elämänsä aikana noin joka kuudes sairastuu masennustilaan (Bromet ym. 2011). Myös masennukseen liittyy lyhyempi elinajan odote, enemmän sydän- ja verisuonisairastavuutta sekä merkittävä psykososiaalisen toimintakyvyn alenema. Englantilaisessa kolmen vuoden rekisteritutkimuksessa todettiin masennustilan sairastaneilla miehillä 11 vuotta ja naisilla 7 vuotta lyhyempi elinikä verrattuna yleisväestöön (Chang ym. 2011). Myös lievemmän masennuksen on todettu lisäävän luonnollista kuolleisuutta verrattuna ei-masentuneisiin (Cuijpers & Smit 2002, Cuijpers ym. 2013). Masennustilan on todettu olevan yhteydessä myöskin monien pitkäaikaissairauksien ilmaantumiseen (Holahan ym. 2010). Masennuksen on arvioitu vaikuttavan itsenäisenä etiologisena ja prognostisena tekijänä sepelvaltimotaudin ilmaantumiseen ja siihen liittyvään kuolleisuuteen (Rugulies 2002, Wulsin & Singal 2003, Nicholson, Kuper & Hemingway 2006, Van der Kooy ym. 2007). Masennus lisää tyypin 2 diabeteksen riskiä 60 %:lla (Mezuk ym. 2008, Rotella & Mannucci 2013). Toisaalta tyypin 1 ja 2 diabetesta sairastavilla on masennusta lähes kaksi kertaa enemmän kuin terveillä (Anderson ym. 2001, Ali ym. 2006).

Skitsofreniaa ja masennusta sairastavien potilaiden sairauden kulkuun, oireisiin tai hoitoon voi liittyä monia tekijöitä, jotka lisäävät sydän- ja verisuonisairauksien ja tyyppin 2 diabeteksen riskiä. Metabolinen oireyhtymä on yksi tällainen tekijä. Tämän väitöskirjan tavoitteena on selvittää metabolisen oireyhtymän esiintyvyyttä skitsofreniaa ja masennusta sairastavilla aikuisilla sekä masennuksen ja pitkäaikaisen mielenterveysoireilun yhteyttä metaboliseen oireyhtymään. Lisäksi selvitetään masennuspotilaiden painon nousuun liittyviä tekijöitä.

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 SKITSOFRENIA

2.1.1 Skitsofrenian määritelmä ja yleisyys

Skitsofrenia on vakava ja pitkäaikainen psykiatrinen sairaus, joka alkaa yleensä nuorella iällä ja vaikuttaa siihen sairastuneen ihmisen elämään kokonaisvaltaisesti. Skitsofrenian oirekuva on hyvin vaihteleva eri ihmisten välillä ja voi vaihdella ihmisen elinkaaren aikana. Skitsofrenia ilmenee psyykkisten toimintojen hajoamisena, psykoottisina oireina, sosiaalisena eristäytymisenä, ajattelun ja tunne-elämän häiriöinä sekä toimintakyvyn heikkenemisenä. Skitsofrenian ilmaantuvuus on kansainvälisesti 15,2 potilasta sataatuhatta henkilöä kohti, pisteprevalenssi 4,6 potilasta tuhatta henkilöä kohti ja elämänaikainen sairastumisriski 7,2 potilasta tuhatta henkilöä kohti (McGrath ym. 2008). Suomalaisessa väestössä skitsofrenian elämänaikainen esiintyvyys on n. 1 % (Perälä ym. 2007, Suvisaari ym. 2012). Skitsofrenian sekä skitsoaffektiivisen ja skitsofreniformisen häiriön yhteenlaskettu elämänaikainen esiintyvyys on Suomessa 1,3 % (Perälä ym. 2007). Skitsofrenian etiologia on monitekijäinen ja suurelta osin edelleen tuntematon. Tällä hetkellä arvioidaan, että skitsofreniaan liittyy varhainen keskushermoston kehityksen häiriö, joka altistaa sairauden puhkeamiselle. Skitsofreniaa pidetään polygeenisenä sairautena, johon on liittynyt erilaisia ympäristötekijöitä (Suvisaari 2010, Harris ym. 2013).

2.1.2 Skitsofrenian diagnoosi

Skitsofrenian diagnoosi määritetään kansainvälisten tautiluokitusten ICD (International Classification of Diseases) ja DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) mukaan. DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ed 4) (American Psychiatric Association (APA) 1994) -järjestelmää käytetään laajasti psykiatristen tutkimusten diagnostiikan perustana. Maailman terveysjärjestön (World Health Organization, WHO) ICD-10 (the Tenth Revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) (WHO 2010) -diagnoosijärjestelmä on yleismaailmallinen ja käytössä myös Suomessa. Taulukossa 1 on esitetty skitsofrenian diagnostiset kriteerit DSM-IV:n mukaan. ICD-10 eroaa DSM-IV:stä siten, että oireistoon luetaan mukaan myös perustavanlaatuiset ajattelun vääristymät ja sosiaalisen tai ammatillisen toimintakyvyn laskua ei vaadita.

Taulukko 1. Skitsofrenian diagnoosi DSM-IV-kriteerien mukaan.

-
- A. Tyyppilliset oireet. Vähintään kaksi seuraavista löydöksistä esiintyy merkittävässä määrin yhden kuukauden jakson aikana (tai lyhyemmän, jos hoito onnistuu).
1. harhaluulot
 2. aistiharhat
 3. hajanainen puhe (esim. toistuva syrjähtely tai epäyhtenäisyys)
 4. pahasti hajanainen tai katatoninen käytös
 5. negatiiviset oireet (esim. affektien latistuminen, puheen köyhtyminen tai tahdottomuus)

Yksi kriteerien A oireista riittää, mikäli harhaluulot ovat hyvin eriskummallisia tai aistiharhat ovat henkilön käyttäytymistä tai ajatuksia jatkuvasti kommentoivia tai keskenään keskustelevia ääniä

B. Sosiaalinen/ammattillinen toimintahäiriö: Häiriön alkamisen jälkeen yhdellä tai useammalla elämän alueella, kuten työssä, ihmissuhteissa tai itsestä huolehtimisessa, ilmenee merkittävää huononemista sairastumista edeltävään tasoon nähden huomattavan pitkän ajan (tai jos häiriö on alkanut lapsuudessa ja nuoruudessa, jää odotettu taso näillä alueilla tai esim. opiskelussa saavuttamatta).

C. Kesto: Häiriön löydökset ovat todettavissa vähintään kuusi kuukautta. Tämän jaksona aikana tulee kriteerien A oireita (esim. aktiivivaiheen oireita) esiintyä vähintään yhden kuukauden ajan (tai vähemmän, mikäli hoito onnistuu), ja lisäksi voi esiintyä ennako- ja jäännösoireiden kausia. Näiden ennako- tai jälkitilavaiheiden aikana häiriön löydökset voivat ilmetä vain negatiivisina oireina tai kahden tai useamman kriteeriryhmän A oireen vaimentuneena muotona (esim. oudot kuvitelmat, epätavalliset havaitsemiskokemukset)

D. Skitsoaffektiivisen häiriön ja mielialahäiriön poissulkeminen: On voitu sulkea pois skitsoaffektiivinen häiriö ja psykoosipiirteinen mielialahäiriö, koska 1) vakavaa masennusjaksoa eikä maanista tai sekamuotoista jaksoa ole esiintynyt samanaikaisesti aktiivivaiheen oireiden kanssa, ja 2) jos mielialahäiriöjaksoja on ollut aktiivivaiheen oireiden aikana, niiden kokonaiskesto on ollut lyhyt suhteessa aktiivi- ja jäännöskausiin

E. Kemiallisista aineista ja ruumiillisista häiriöistä johtuvien tilojen poissulkeminen: Häiriö ei johdu minkään kemiallisen aineen (päihteen tai lääkkeen) suorasta fysiologisesta vaikutuksesta tai ruumiillisesta häiriöstä.

F. Suhde laaja-alaiseen kehityshäiriöön: Mikäli taustalla on autistinen häiriö tai muu laaja-alainen kehityshäiriö, tehdään lisäksi skitsofreniadiagnoosi vain, jos huomiota herättäviä harhaluuloja tai aistiharhoja esiintyy vähintään kuukauden ajan (tai vähemmän, jos hoito onnistuu)

DSM-IV:n mukaan skitsofrenian alatyypit ovat paranoidinen, hajanainen, katatoninen ja jäsentymätön tyyppi sekä jäännöstyyppi. DSM-V:n (APA 2013) kriteereissä skitsofrenian alatyypin määrittämisestä on luovuttu lukuun ottamatta katatonisten oireiden tarkentamista. Lisäksi kohdan A oireista yhden oireen täytyy olla oireista 1, 2 tai 3. Uutena määrittelyssä on otettu mukaan skitsofreniaan liittyvien psykoosioireiden vaikeusasteen arviointi. Siinä arvioidaan viiden psykoosioireen (Taulukko 1 kohdan A oireet) vaikeusastetta edeltävän seitsemän päivän ajalta. Luokat ovat 0:sta (oiretta ei esiinny) 4:ään (oire on olemassa, vaikea). Skitsofreniadiagnoosin määrittämiseen ei vaadita oireiden vaikeuden arvioimista. Skitsofreniasta toipumisen ja hoitotulosten arviointia varten on ehdotettu symptomattista remissiota (elpyminen vähäoireiseksi), joka tarkoittaa skitsofrenian keskeisten oireiden (psykoottisuus, hajanaisuus ja negatiiviset oireet) olleen vähintään lieviä yhtäaikaaisesti ja vähintään kuuden kuukauden yhtäjaksoisen ajan (Andreasen ym. 2005, Hintikka ym. 2007).

Skitsofreniaan kuuluvia oireita jaotellaan positiivisiin, negatiivisiin ja kognitiivisiin oireisiin. Positiivisiin psykoottisiin oireisiin kuuluvat aistiharhat, harhaluulot sekä puheen ja käyttäytymisen hajanaisuus. Negatiivisia oireita ovat tunteiden latistuminen, kyvyttömyys tuntea mielihyvää, vetäytyminen ihmissuhteista ja sosiaalisten kontaktien puute,

tahdottomuus sekä puheen köyhtyminen. Kognitiiviset oireet ovat ongelmia tarkkaavaisuudessa, toiminnanohjauksessa, havainnoinnissa, tiedon prosessoinnissa, muistissa ja yleisessä kognitiivisessa suorituskyvyssä.

Skitsofrenia on vakava sairaus myös siten, että vain pienellä osalla toimintakyky palautuu sairastumista edeltävälle tasolle. Skitsofreniaan liittyvä toimintakyvyn heikkeneminen koostuu useista osa-alueista. Terveys 2000 -tutkimuksessa todettiin skitsofreniaa sairastavilla huomattavasti huonompi liikkumiskyky, arkielämän toimintakyky ja kognitiivinen toimintakyky verrattuna samanikäiseen yleisväestöön. Heillä todettiin mm. kaksi kertaa enemmän vaikeuksia itsestään huolehtimisessa ja yli 12 kertaa enemmän vaikeuksia sosiaalisessa toimintakyvyssä verrattuna yleisväestöön (Viertio ym. 2012). Myös huono fyysinen terveydentila heikentää skitsofreniaa sairastavien toimintakykyä (Harvey & Strassnig 2012).

Skitsofreniaa sairastavat tarvitsevat usein laaja-alaista tukipalvelua ja hoitoa, josta huolehtivat erilaiset sosiaali- ja terveydenhuollon yksiköt. Sairauden hoito on pitkäjänteistä ja perustuu yhteistyösuhteelle. Hoidon toteutumisen tärkeimpiä edellytyksiä on potilaan ajankohtaisten voimavarojen ja elämäntilanteen huomiointi.

2.1.3 Psykoosi- ja masennusoireiden arviointi oireasteikkojen avulla

Psykoosioireiden vaikeutta voidaan arvioida PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) (Kay, Fiszbein & Opler 1987) -kyselylomakkeen avulla, jossa kartoitetaan positiivisia, negatiivisia ja yleisoireita. PANSS sisältää yhteensä 30 kysymystä. Jokainen kysymys pisteytetään 1 (ei oiretta) – 7 (vaikea oire), jotka haastattelija arvioi potilaan kertoman ja havaitun oireen vaikeuden perusteella. Kokonaispistemäärä positiivisilla ja negatiivisilla psykoottisilla oireilla on välillä 7–49 ja yleisen psykopatologian osalta 16–112 (Kay, Fiszbein & Opler 1987).

BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) (Overall & Gorham 1962) sisältää kysymyksiä positiivisista, negatiivisista ja mielialaoireista. BPRS:ssä on yhteensä 18 kysymystä, joita haastattelija arvioi oireiden vaikeuden mukaan pistevälillä 1–7. Oireita kartoitetaan edeltävän 2–3 päivän ajalta. BPRS:stä on olemassa useita eri versioita.

Positiivisten ja negatiivisten psykoosioireiden tarkempaa arviointia ja niiden vaikeusastetta varten on olemassa SAPS (Scale for Assessment of Positive Symptoms) ja SANS (Scale for Assessment of Negative Symptoms) -kyselylomakkeet (Andreasen 1982, Andreasen & Olsen 1982). SAPS sisältää 34 kysymystä ja SANS 24 kysymystä, jotka pisteytetään 0:sta (ei oiretta) 5:een (vaikea oire). Positiivisiin oireisiin kuuluvat hallusinaatiot ja deluusiot. Negatiivisiin oireisiin kuuluvat tunteiden latistuminen, puheen köyhtyminen, tahdottomuus-apatia, anhedonia-epäsosiaalisuus ja huomiokyvyn heikkeneminen. Sekavuusoireisiin, jotka ovat SAPSin osio, kuuluvat epätyypilliset tunnereaktiot, eriskummallinen käyttäytyminen ja positiivinen formaalinen ajatushäiriö. Sekä SANSissa ja SAPSissa lasketaan yhteispistemäärä. Oireita kartoitetaan edeltävän kuukauden ajalta ja haastattelija pisteyttää kysymykset potilaan vastausten ja omien havaintojensa perusteella (Andreasen 1982, Andreasen & Olsen 1982). SANS ja SAPS -mittarit soveltuvat hyvin myös kliiniseen työhön.

Skitsofreniaan kuuluu usein myös ahdistuneisuus- ja mielialaoireita. Calgary Depression Scale (CDS) (Addington, Addington & Maticka-Tyndale 1993) on kehitetty kartoittamaan yksinomaan skitsofreniapotilaiden masennusoireiden vaikeutta. CDS sisältää yhdeksän kysymystä, joiden avulla oireiden vaikeutta arvioidaan edeltävän kahden viikon ajalta pisteasteikolla 0 (ei oiretta) – 3 (vaikea oire). Oireiden vaikeus arvioidaan potilaan antamien vastausten ja haastattelijan havaintojen perusteella. Kokonaispistemäärä on 27, jossa kuusi pistettä on todettu kliinisen masennuksen raja-arvoksi. CDS:n on todettu olevan toimivampi skitsofreniapotilailla kuin Hamiltonin depressioasteikko (HAM-D) (Hamilton 1960), koska siinä on vähemmän päällekkäisyyttä skitsofrenian positiivisten ja negatiivisten oireiden kanssa (Addington, Addington & Atkinson 1996).

2.2 MASENNUS

2.2.1 Masennuksen määritelmä

Yleiskielessä masennus-sana tarkoittaa eriasteisesti alentunutta mielialaa. Tunnetilana masennus on normaali reaktio menetykseen ja pettymykseen. Jos masentunut mieliala on pysyvämpi tunnetila ja siihen liittyy samanaikaisesti muita masennukselle tyypillisiä oireita, on kyseessä masennustila, joka on oireyhtymä. Masennusoireet vaikuttavat tunnetilaan, käyttäytymiseen, sosiaalisiin suhteisiin, työkykyyn sekä kognitiivisiin ja fyysisiin oireisiin (Judd ym. 2000, Perlis ym. 2006, Naismith ym. 2012, Snyder 2013). Masennustila vaikuttaa myös keskushermoston (Licinio & Wong 1999) ja hormonaalisten järjestelmien (Schmidt, Shelton & Duman 2011) toimintaan. Masennustila voi kestää viikkoja, kuukausia ja jopa vuosia. Jäljempänä masennustila-sana tarkoittaa diagnosoitua masennustilaa ja masentunut sitä, että henkilön masennus on määritetty tietyn masennusasteikon katkaisurajalla.

2.2.2 Masennuksen yleisyys

Unipolaarinen masennustila on pitkäaikainen (Judd 1997), oiretasoltaan vaihteleva ja herkästi uusiutuva sairaus (Judd ym. 1998), johon liittyy merkittävä toimintakyvyn alenema (Wells ym. 1989). Global Burden of Disease -tutkimuksen mukaan unipolaarinen masennustila oli neljänneksi yleisin pysyvää työkyvyttömyyttä aiheuttava sairaus vuonna 1990 (Murray & Lopez 1997b). On arvioitu, että vuonna 2020 unipolaarinen masennustila olisi maailmanlaajuisesti jo toiseksi yleisin tautikuorma iskeemisten sydänsairauksien jälkeen (Murray & Lopez 1997a) ja vuonna 2030 yleisin (WHO 2008). Modernisoituvan yhteiskunnan mukanaan tuomat ilmiöt on arvioitu yhdeksi tekijäksi masennuksen lisääntymisen taustalla, kun elämäntavat ovat huonontuneet ja sosiaalinen yhteisöllisyys on vähentynyt (Hidaka 2012).

Maailmanlaajuisesti masennustilan pisteprevalenssi oli tuoreessa Global Burden of Disease 2010 -tutkimuksessa 4,7 %, 12 kuukauden esiintyvyys 3,7 % ja vuosittainen ilmaantuvuus 3,0 % (Ferrari ym. 2013). World Mental Health Survey Initiative -tutkimuksessa 18 eri maasta todettiin masennustilan 12 kuukauden esiintyvyydeksi 5,5 % (Bromet ym. 2011). Yhdysvalloissa aikuisväestön (18–64-vuotiaat) masennustilan 12 kuukauden esiintyvyys oli 6,6 %:n ja elämänaikainen esiintyvyys 16,2 %:n suuruinen (Kessler ym. 2003). Kun mukaan otettiin myös yli 13-vuotiaat, masennustilan 12 kuukauden esiintyvyys arvioitiin 8,6 %:n, elämänaikainen esiintyvyys 16,6 %:n ja arvioitu elämänaikainen sairastavuusriski 29,9 %:n suuruiseksi (Kessler ym. 2012).

Suomessa masennustilan esiintyvyys vuonna 1996 oli 9,3 %, ikävakiointu esiintyvyys oli naisilla 10,3 % ja miehillä 7,2 %. Otoksessa tutkittiin 15–75-vuotiaita henkilöitä (Lindeman ym. 2000). Masennustilan 12 kuukauden esiintyvyys Terveys 2000 -tutkimuksessa oli 4,9 % (Pirkola ym. 2005). Tuoreessa seurantatutkimuksessa masennustilan esiintyvyys oli Suomessa lisääntynyt: Terveys 2000 -tutkimuksessa masennustilan 12 kuukauden esiintyvyys oli 5,9 % ja vastaava osuus vuonna 2011 oli 7,4 % (Markkula ym. 2015). Terveys 2000 ja 2011 -tutkimuksiin kuuluivat yli 30-vuotiaat henkilöt.

Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa, jossa tutkittiin masennustilaa sairastavia, todettiin pitkäaikaisen masennuksen 12 kuukauden esiintyvyydeksi 26,5 % (Rubio ym. 2011).

2.2.3 Masennustilan diagnoosi

DSM-IV-luokituksen mukaan masennustila voidaan luokitella pääasiassa masennustilaan, toistuvaan masennustilaan ja pitkäaikaiseen masennukseen. Masennustilan diagnoosiin vaaditaan vähintään viisi Taulukon 2 yhdeksästä oireista, joita on esiintynyt kahden viikon jakson aikana ja jotka edustavat muutosta aikaisempaan nähden. Vähintään yksi oire on joko 1) masentunut mieliala tai 2) mielenkiinnon tai mielihyvän menettäminen. Tässä ei

huomioida oireita, jotka ovat selvästi ruumiillisen häiriön aiheuttamia tai mielialaan sopimattomia harhaluuloja ja aistiharhoja. Masennustila (yksittäinen jakso tai uusiutuva) voidaan vaikeusasteen mukaan luokitella neljään eri luokkaan. Näitä ovat lieväasteinen, keskivaikea, vaikea-asteinen ja vaikea-asteinen, jossa psykoottisia piirteitä.

Taulukko 2. Masennustilan diagnoosi DSM-IV-tautiluokituksen mukaan.

-
1. Masentunut mieliala, joka vallitsee suurimman osan päivästä ja lähes joka päivä, ja jota osoittaa joko oma ilmoitus (surullinen tai tyhjä olo), tai muiden huomiot (esim. näyttää itkuiselta).
Huomautus: lapsilla ja nuorilla voi ilmetä ärtyisyytenä
 2. Merkittävästi vähentynyt mielenkiinto tai mielihyvä kaikissa tai lähes kaikissa päivittäisissä toiminnoissa; ilmenee miltei päivittäin (tulee esiin joko itse todettuna tai muiden huomioina)
 3. Merkittävä tahaton painon lasku tai nousu (esim. 5 % muutos kuukaudessa), tai lisääntynyt tai vähentynyt ruokahalu, joka ilmenee lähes joka päivä. Huomautus: lapsilla huomattavat vaikeudet saavuttaa odotettu paino.
 4. Unettomuutta tai liiallista nukkumista lähes päivittäin
 5. Psykomotorista kiihtyneisyyttä tai hitautta melkein päivittäin (muiden huomattavissa, ei pelkästään subjektiivinen kokemus rauhattomuudesta tai hidastuneisuudesta)
 6. Väsymystä tai voimattomuutta lähes joka päivä
 7. Arvottomuuden tunteita tai kohtuuttomia tai aiheettomia syyllisyyden tunteita (voi olla harhaluuloisuuden asteista) lähes joka päivä (ei pelkästään itsesyytöksiä tai syyllisyyttä sairaudesta)
 8. Ajattelukyvyn heikkoutta, keskittymiskyvyttömyyttä tai päättämättömyyttä lähes joka päivä (itse todettu tai muiden huomio)
 9. Toistuva kuoleman ajattelu (ei pelkästään kuolemanpelko), toistuvat itsemurha-ajatukset ilman suunnitelmaa tai itsemurhayrityksiä tai -suunnitelmaa
-

Oireet eivät täyty sekamuotoisen jakson kriteerejä. Oireet aiheuttavat kliinisesti merkittävää kärsimystä tai haittaa sosiaalisilla, ammatillisilla tai muilla tärkeillä toiminnan alueilla. Oireet eivät johdu minkään kemiallisen aineen (esim. huumeen tai lääkkeen) suorasta fysiologisesta vaikutuksesta tai ruumiillisesta häiriöstä (esim. kilpirauhasen vajaatoiminta). Oireet eivät selity esim. läheisen ja rakastetun ihmisen menetyksen aiheuttamalla surureaktiolla, oireet jatkuvat kauemmin kuin kaksi kuukautta menetyksen jälkeen tai niitä luonnehtii toiminnan merkittävä huononeminen, sairaaloinen tarpeettomuuden tunne, itsemurha-ajatukset, psykoottiset oireet tai psykomotorinen hidastuneisuus.

Vakava masennusjakso ei ole paremmin selitettävissä skitsoaffektiivisellä häiriöllä eikä liity skitsofreniaan, skitsofreenistyyppiseen häiriöön, harhaluuloisuushäiriöön tai tarkemmin määrittämättömään psykoottiseen häiriöön.

Ei ole koskaan esiintynyt maanista jaksoa, sekamuotoista jaksoa tai hypomaanista jaksoa. Huomautus: tätä poissulkemista ei tehdä, mikäli kyseiset jaksot ovat jonkin kemiallisen aineen tai hoidon aiheuttamia tai ruumiillisen häiriön suoraa fysiologista seurausta.

Masennustilan kriteerit ovat ICD-10:n ja DSM-IV:n mukaan hyvin samanlaisia. ICD-10 eroaa DSM-IV:stä siten, että masennustilan diagnoosiin vaaditaan kaksi seuraavista masennuksen kolmesta pääoireesta: masentunut mieliala, kiinnostuksen/mielihyvän menettäminen tai vähentyneet voimavarat/poikkeuksellinen väsymys. Lisäksi ICD-10:n masennusoireistossa ovat mukana myös huono itsetunto ja itseluottamus, synkät ja pessimistiset ajatukset tulevaisuuden suhteen ja pelkästään ruokahalun heikkeneminen.

Painon lasku luokitellaan DSM-IV-kriteerien mukaan masennustilan melankolisiin piirteisiin ja ICD-10-kriteerien mukaan (lievässä ja keskivaikea-asteisessa masennuksessa) somaattiseen oireyhtymään. Painon nousu luokitellaan DSM-IV-kriteerien mukaan

masennustilan epätyypillisiin piirteisiin ja ICD-10-kriteerien mukaan epätyypilliseen masennukseen.

Pitkäaikaisen masennuksen diagnoosiin DSM-IV-kriteerien mukaan kuuluu masentuneen mielialan olemassaolo suurimman osan päivää useimpina päivinä kahden vuoden ajan ja vähintään kahden masennukselle tyypillisen oireen (huono ruokahalu tai ylensyönti, unettomuus tai liikaunuus, voimattomuus tai väsymys, huono itsetunto, heikentynyt keskittymiskyky tai vaikeus tehdä päätöksiä tai toivottomuuden tunteet) esiintyminen masennuksen aikana. DSM-V-kriteerien (APA 2013) mukaan pitkäaikaisen masennuksen aikana myös masennustila voi esiintyä samanaikaisesti.

2.2.4 Masennuksen kulku

Masennustilan esioireiden kesto voi olla viikkoja tai kuukausia (Fava & Kellner 1991). Noin puolet masennuspotilaista ei hakeudu tai tule hoidon piiriin (Blumenthal & Endicott 1996, Burnett-Zeigler ym. 2012). Suomessa masennustilan vuoksi vain noin 31 % aikuisista yleisväestön masennustilaa sairastavista oli vuoden aikana hakenut hoitoa terveydenhuollon palveluista (Hämäläinen ym. 2009). Syiksi hoitoon hakeutumattomuuteen masennustilan vuoksi on todettu mm., ettei koeta hoidon tarvetta, hoidon kustannukset, ajan puute, toive selviytyä omin avuin, ettei tiedetä mistä apua voi saada tai oireiden ajatellaan johtuvan elämäntilanteesta (Blumenthal & Endicott 1996, Prins ym. 2008). Masennuksen vuoksi hoitoon hakeutuvat kokevat masennuksen kohdeoireet vaikeina (Blumenthal & Endicott 1996, Aromaa ym. 2011), ne aiheuttavat merkittävää kärsimystä, ovat pitkittyneet ja haittaavat toimintakykyä (Blumenthal & Endicott 1996, Angst ym. 2010).

Masennustilan aikana työkyky ja psykososiaalinen toimintakyky heikkenevät, mutta ne yleensä palautuvat toipumisen jälkeen (Judd ym. 2000). Masennustilan toipumisvaiheessa oireet lievittyvät ja osa masennuksen kohdeoireista häviää. Toipuminen voidaan todeta silloin, kun vähintään kahden kuukauden ajan masennustilan ydinoireita ei ole esiintynyt ja muista oireista enintään kolme oiretta on ollut lieviä (APA 1994). Tavanomaisempaa kuitenkin on, että masennustilan jälkioireita (residuaalioireita) esiintyy pitkäkestoisesti, jolloin toipuminen on osittaista (Riihimäki ym. 2014). Masennustilasta toipumista voivat hidastaa useat eri tekijät ja niiden yhteisvaikutukset. Näitä ovat masennustilan oirekuvan vaikea-asteisuus, sen edeltävä kesto, aikaisempien masennusjaksojen lukumäärä, muut samanaikaiset mielenterveydenhäiriöt, muut kielteiset elämäntapahtumat hoidon aikana, sosiaalisen tuen puute, hoidon puuttuminen ja hoidon sisällön puutteet (Isometsä 1994). Masennustilan kulussa lievemmät oireet ovat kolme kertaa yleisempiä kuin täydet masennustilan kriteerit (Judd 2012). Kun masennustila oli ollut remissiossa 2–3 vuotta, todettiin eräissä tutkimuksissa työllistymisen olevan samantasoista kuin ei-masentuneella vertailuväestöllä (Luo ym. 2010).

Masennustila uusiutuu herkästi. Sen uusiutumisriskiä lisäävät aikaisemmat masennusjaksot, masennusjaksojen vaikea-asteisuus ja muu psykiatrinen yhteissairastavuus. Suurin riski sairastua uudelleen masennustilaan on osittaisen toipumisen aikana, jos potilailla on ollut aikaisempia masennustilan jaksoja (Hardeveld ym. 2010) ja jos vielä toipumisvaiheessa on jäljellä masennustilan keskeisiä oireita (mielialan mataluus ja vähentynyt mielenkiinto) (Conradi, Ormel & de Jonge 2012) tai jäännösoireita (Hardeveld ym. 2010).

2.2.5 Masennuksen komorbiditeetti

Enemmistöllä masennuksen vuoksi hoidossa olevista potilaista on jokin toinen psykiatrinen oireyhtymä, joista tavallisimpia ovat ahdistuneisuus-, persoonallisuus- tai päihdehäiriöt (Depressio Käypä hoito 2014). Masentuneista noin puolella on hoidon alussa todettavissa ahdistuneisuushäiriö (Melartin ym. 2002) ja jokin persoonallisuushäiriö (Sanderson ym. 1992, Melartin ym. 2002). Masennustilan hoidon aikana on todettu, että

persoonallisuushäiriödiagnoosit vähenevät (Viinamäki ym. 2006, Melartin ym. 2010, Mulder, Joyce & Frampton 2010). Masennustilaa sairastavilla lähtötilanteen tai jatkuva alkoholin käyttö, pysyvä ahdistuneisuushäiriödiagnoosi, toistuva ja vaikeampi masennustila, toinen I akselin diagnoosi sekä ahdistuneisuus ja neuroottisuus olivat yhteydessä persoonallisuushäiriön pysyvyyteen kahden vuoden seurannassa (Melartin ym. 2010).

Yli 20 vuoden ajalta kootuista tutkimuksista todettiin, että unipolaarisessa masennustilassa ja pitkäaikaisessa masennuksessa esiintyy ryhmän A persoonallisuushäiriötä (epäluuloinen, eristäytyvä ja psykoosiin taipuva persoonallisuus) 18–35 %:lla, ryhmän B persoonallisuushäiriötä (tunne-elämältään epävakaa, huomionhakuinen ja narsistinen persoonallisuushäiriö) 49–65 %:lla ja 68–78 % eli eniten ryhmän C persoonallisuushäiriötä (estynyt, riippuvainen ja vaativa persoonallisuushäiriö) (Friborg ym. 2014). Ryhmän C persoonallisuushäiriöön saattaa liittyä masennuksen kroonistumisen riski (Iacoviello ym. 2007). Laajassa kolmen vuoden prospektiivisessä seurantatutkimuksessa todettiin, että masennustilan kanssa esiintyvä ryhmän C persoonallisuushäiriön ja akseli I ahdistuneisuushäiriödiagnoosin ilmaantuminen ennusti masennustilan pysyvyyttä verrattuna niihin, joilla oli pelkästään masennustila (Oleski ym. 2012). Toisessa kolmen vuoden seurantatutkimuksessa todettiin epävakaa persoonallisuushäiriön liittyvän edelleen voimakkaasti masennustilan pysyvyyteen useiden sekoittavien tekijöiden vakioinnista huolimatta (Skodol ym. 2011). Kuuden vuoden seurantatutkimuksessa havaittiin, että masennustilan kanssa esiintyvä persoonallisuushäiriö oli yhteydessä hitaampaan remission saavuttamiseen ja masennustilan nopeampaan uusiutumiseen (Grilo ym. 2010). Viiden vuoden seurantatutkimuksessa perusterveydenhuollon masennuspotilailla epävakaa persoonallisuushäiriö-diagnoosi väheni 26 %:sta 19 %:iin. Masennustilan kanssa esiintyvä epävakaa persoonallisuushäiriö lisäsi masennuksen kestoa ja hidasti remission saavuttamista (Riihimäki, Vuorilehto & Isometsä 2014). Laajassa väestötutkimuksessa todettiin masennustilaa sairastavilla, joilla oli myös pitkäaikainen masennus, olevan enemmän estynyttä ja riippuvaista persoonallisuushäiriötä verrattuna niihin, joilla oli pelkästään masennustila (Rubio ym. 2011). Samanaikaisella persoonallisuushäiriöllä on siis vaikutusta masennustilan pitkittymiseen ja uusiutumiseen.

2.2.6 Masennuksen etiologia

Masennustilojen etiologia on monitekijäinen. Masennustilaan sairastumisen geneettinen riski on kaksos- ja perhetutkimusten perusteella 31–42 % (Sullivan, Neale & Kendler 2000). Periytyvyys on suurempi naisilla (42 %) kuin miehillä (29 %) (Kendler ym. 2006). Lähes kaikissa tapauksissa ensimmäinen masennustila puhkeaa stressin yhteydessä (Paykel 2003). Geneettinen tausta yhdessä ympäristötekijöiden kanssa vaikuttanee masennuksen syntyyn (Bosker ym. 2011, Nyman ym. 2011), mutta tutkimusnäyttö ehdokasgeenien ja ympäristön yhteisvaikutuksesta ei ole vielä vahvaa (Duncan & Keller 2011). Itse masennustilan oireissa on havaittu vain vähän geneettistä taustaa. Sen sijaan masennustilan uusiutumiseen ja varhaiseen sairastumiseen liittyy eniten geneettistä alttiutta (Levinson 2006, Flint & Kendler 2014). Varhaiset traumat (Widom, DuMont & Czaja 2007, Heim & Binder 2012), kielteiset elämäntapahtumat (Kendler ym. 2003, Kendler, Gardner & Prescott 2006), tietyt persoonallisuuden piirteet (Klein, Kotov & Bufferd 2011) ja aikaisempi sairastettu masennus (Borcusa & Iacono 2007) ovat masennukselle altistavia tekijöitä.

Masennustilan syntymiseen vaikuttavat psykologiset, sosiaaliset ja biologiset tekijät (Kendler, Gardner & Prescott 2002, Kendler, Gardner & Prescott 2006, Belmaker & Agam 2008). Masennuksen yhteyden fyysisiin sairauksiin arvioidaan välittyvän stressivasteen (HPA-akselin) ja immuunijärjestelmän säätelyhäiriön (tulehduksellisten tekijöiden) kautta (Renoir, Hasebe & Gray 2013).

2.2.6.1 Hypotalamus–aivolisäke–lisämunuaiskuori-akseli eli HPA-akseli

Etuaivokuori, hippokampus ja mantelitulake säätelevät psykososiaalisen stressin muutoksia elimistölle. Stressin havainnointi tapahtuu aivojen kuorikerroksessa, mistä se välittyy hypotalamus–aivolisäke–lisämunuaiskuori-akselin eli HPA-akselin säätelemän glukokortikoiditason kautta fyysisiksi stressin vasteiksi (de Kloet, Joels & Holsboer 2005). Tämä tapahtuu monitahoisesti ja tarkasti säädeltyjen kiertävien hormonien kautta. Stressin seurauksena hypotalamuksen erittämä kortikotropiinin vapauttajahormoni eli kortikoliberiini (CRH) stimuloi kortikotropiinin (ACTH:n) eritystä aivolisäkkeestä, jolloin lisämunuaisen kuorikerroksessa glukokortikoidien ja mineralokortikoidien tuotanto lisääntyy (Pariante & Lightman 2008). Glukokortikoideista tärkein on kortisoli. Kortisolia nimitetään myös stressihormoniksi.

Normaalitilassa suurentunut kortisolin määrä ryhtyisi jarruttamaan CRH:n ja ACTH:n eritystä negatiivisen palautejärjestelmän kautta ja siten HPA-akselin toimintaa, mutta pitkään jatkuneen stressin seurauksena tämä toiminta on heikentynyt ja HPA-akselin toiminta on yliaktiivista. Lukuisissa tutkimuksissa on todettu, että masennustilassa kortisolin negatiivinen palautejärjestelmä ei toimi (Pariante & Lightman 2008). HPA-akselin yliaktiivisuus liittyy masennukseen (Swaab, Bao & Lucassen 2005, Pariante & Lightman 2008, Roy & Campbell 2013), mutta sen mekanismi on epäselvä (Pariante & Lightman 2008) ja sen etiologisesta osuudesta masennuksen patofysiologiaan on olemassa eriäviä arvioita (Renoir, Hasebe & Gray 2013).

Kortisoli vaikuttaa elimistön tulehdusreaktioihin (immuunitoimintoihin) sekä hiilihyaatti-, valkuais- ja rasva-aineenvaihduntaan, ja sen tarkoituksena on joko vapauttaa tai varastoida energiaa (de Kloet, Joels & Holsboer 2005). Kortisolin liikaeritys lisää mm. viskeraalisen rasvan määrää (Kargi & Iacobellis 2014). Masennuksessa kortisolin erityks on usein lisääntynyt verrattuna ei-masentuneisiin (Viinamäki ym. 2009, Stetler & Miller 2011). Laajassa kohorttitutkimuksessa havaittiin masennustilaa sairastavilla ja siitä toipuneilla suurentuneita kortisolipitoisuuksia ja suurempi kortisolin herätevaste masennustilan kanssa esiintyvässä ahdistuneisuushäiriössä ei-masentuneisiin verrattuna (Vreeburg ym. 2009). Masennukseen on todettu liittyvän huonontunutta glukokortikoidireseptorien toimintaa eli glukokortikoidiresistenssiä sekä glukokortikoidien aineenvaihduntaan ja signaalinvälitykseen liittyviä häiriöitä (Viinamäki ym. 2012). Glukokortikoidiresistenssi estää kortisolin liikaeritykseen liittyvää negatiivista palautejärjestelmää.

HPA-akselin toimintaan osallistuvissa säätelyjärjestelmissä on geneettistä variaatiota, joka aiheuttaa vaihtelua ihmisten stressiherkkyyteen (Pariante & Lightman 2008). HPA-akselin toiminta voi häiriintyä geneettisten tekijöiden tai vaikeiden kokemusten vuoksi sekä lapsen varhaisvaiheissa että aikuisuudessa (Swaab, Bao & Lucassen 2005). Varhaisten ympäristöön liittyvien tekijöiden on havaittu aiheuttavan muutoksia HPA-akselin toimintaan. Esimerkiksi lapsuudenaikaisen kaltoinkohtelun on esitetty vaikuttavan HPA-akselin ohjelmoitumiseen (Frodl & O'Keane 2013). Monien masennuksen kohdeoireista, kuten emotionaaliset, kognitiiviset sekä fyysiset oireet, on päätelty johtuvan HPA-akselin säätelyhäiriöstä (Swaab, Bao & Lucassen 2005). Stressiin liittyvä HPA-akselin toiminta- tai säätelyhäiriö voi aiheuttaa epätasapainoa kiertävissä hormoneissa sekä keskushermostossa että sen ulkopuolella, minkä on arvioitu olevan yhdistävä tekijä psyykkisten ja fyysisten oireiden välillä (Renoir, Hasebe & Gray 2013).

CRH, jota syntetisoi myös hypotalamuksen ulkopuolelta, välittää koetun stressin vaikutuksia käyttäytymiseen ja autonomiseen hermostoon (Deussing & Wurst 2005, Swaab, Bao & Lucassen 2005, Binder & Nemeroff 2010). CRH:lla on vaikutusta myös vireyteen, mielialaan, ahdistuneisuuteen ja ruokahaluun (Swaab, Bao & Lucassen 2005). Masennuksessa on todettu likvorissa suurentuneita CRH:n pitoisuuksia, jotka hoidon myötä pienenevät. Myös varhaisilla traumailla on havaittu yhteys likvorin suurentuneeseen CRH:n pitoisuuteen (Binder & Nemeroff 2010).

2.2.6.2 Lievä tulehdus

Sekä stressillä että masennuksella on todettu yhteyttä elimistön tulehdusmekanismeihin. Masennuksen aikana tavataan suurentuneita perifeerisiä sytokiinipitoisuuksia, mikä tarkoittaa lievää tulehdusta (Felger & Lotrich 2013). Sytokiinit ovat solujen välittäjäaineita, joiden ensisijaisena tehtävänä on tulehdusreaktioiden ja immuunivasteen säätely. Tulehdussytokiinit ovat solujen (mm. lymfosyyttien ja makrofaagien) erittämiä proteiineja, joita on immuunijärjestelmässä kahdenlaisia: tulehdusreaktiota voimistavat eli proinflammatoriset ja sitä estävät anti-inflammatoriset sytokiinit. Tulehdustila saattaa olla yksi keskeinen tekijä masennuksen patofysiologiassa sekä somaattisesti terveillä että sairailta (Miller, Maletic & Raison 2009, Felger & Lotrich 2013).

Tulehdusta voimistavien sytokiinien CRP, IL-1, IL-6 ja TNF- α määrä on lisääntynyt masentuneilla verrattuna ei-masentuneisiin (Howren, Lamkin & Suls 2009, Miller, Maletic & Raison 2009, Dowlati ym. 2010, Liu, Ho & Mak 2012). Herkän C-reaktiivisen proteiinin (hs-CRP) osuus masennuksen välittäjänä on todettu, mutta sen merkitys on vielä epäselvä (Schmidt, Shelton & Duman 2011). Matala-asteisen tulehduksen ja masennuksen yhteys on mahdollisesti kaksisuuntainen (Howren, Lamkin & Suls 2009).

Proinflammatoristen sytokiinien keskushermostovaikutus aiheuttaa ns. sairauskäyttäytymisen, joka on masennusoireiden kaltainen ja voi pitkään kestäessään johtaa masennusoireiden syntyyn (Dantzer ym. 2008). Nopean proinflammatoristen sytokiinien määrän lisääntymisen seurauksena on todettu mielialan laskua, ahdistuneisuuden ilmaantumista, kognitiivisten toimintojen heikentymistä, ruokahalun vähenemistä, anhedoniaa, väsymystä, aktiivisuuden vähenemistä ja unen häiriintymistä (Reichenberg ym. 2001, Miller, Maletic & Raison 2009, Felger & Lotrich 2013). Proinflammatoristen sytokiinien pitkäaikainen aktivaatio heikentää kasvutekijöiden vaikutuksia ja keskushermoston välittäjäaineiden toimintaa (Miller, Maletic & Raison 2009, Schmidt, Shelton & Duman 2011, Felger & Lotrich 2013). Proinflammatorisilla sytokiineilla on vaikutusta myös insuliiniresistenssiin (Wieser, Moschen & Tilg 2013). Toisaalta lihavuus lisää proinflammatoristen sytokiinien määrää (Bastard ym. 2006). Lievän tulehduksen on todettu myös edistävän metabolisen oireyhtymän etenemistä (Ahonen 2012).

Myös varhaisemmat psykososiaaliset stressitekijät voivat aktivoida sytokiinijärjestelmän. Lapsuudenaikaisen kaltoinkohtelun on todettu olevan yhteydessä aikuisiän lievään tulehdukseen (Danese ym. 2007, Slavich & Irwin 2014), joka voi ilmaantua myös aikuisiän kuormittavan psykososiaalisen stressin seurauksena (Slavich & Irwin 2014).

Serotoniinin takaisinoton estäjien käyttö saattaa vähentää proinflammatoristen sytokiinien (IL-6 ja TNF- α) määrää (Hannestad, DellaGioia & Bloch 2011). Meta-analyysin mukaan IL-6 ja ja CRP -pitoisuudet laskivat masennuslääkityksen aikana, mutta tulokset olivat vaihtelevia johtuen erilaisista tutkimusjoukoista, kliinisistä piirteistä ja muista yksilöllisistä tekijöistä (Hiles ym. 2012). Reuman hoidossa käytetyt ns. sytokiinilääkkeet (mm. TNF- α :n estäjät ja IL-6-antagonisti) estävät uusien nivelvaurioiden syntyä (Rantalaiho & Sihvonen 2013). Tuoreen meta-analyysin mukaan tulehduskipulääkkeistä selekoksibit tehostavat masennuslääkkeiden vaikutusta ja lisäävät remission saavuttaneiden määrää (Köhler ym. 2014).

Lievän tulehduksen lisäksi masennukseen liittyy kompensatorinen anti-inflammatorinen refleksisysteemi sekä koholla oleva oksidatiivinen ja nitrosatiivinen stressisysteemi (Berk ym. 2013).

2.2.7 Masennuksen arviointi oireasteikkojen avulla

Masennuksen oireita ja niissä tapahtuvia muutoksia voidaan kartoittaa itsearviointiin perustuvilla oireasteikoilla. Beckin depressioasteikko (Beck Depression Inventory, BDI) on yksi laajimmin käytetyistä masennusoireita kartoittavista asteikoista. BDI:n perusteella voidaan arvioida masennuksen vaikeusastetta ja seurata toipumista. Beckin ensimmäinen alkuperäinen kysely oli Depression Inventory, joka kartoitti sen hetkistä masennuksen

vaikeusastetta 21 kysymyksen perusteella. Kysymykset sisältävät neljästä viiteen väittämää lievästä vaikeampaan, ja vastaajaa pyydetään valitsemaan jokaisesta kysymyksestä se vaikeusaste, joka parhaiten kuvaa henkilön tuntemuksia tutkimushetkellä. Arviot kysymyksittäin on pisteytetty 0:sta (ei lainkaan kyseistä oiretta, lievä oire) 3:een (vaikea oire). Kysymysten pisteet lasketaan yhteen (vaihteluväli on 0–63) (Beck ym. 1961), ja vastausten yhteispistemäärän avulla voidaan arvioida masennuksen vaikeusastetta mm. seuraavasti: 1–9 tarkoittaa ei masennusta, 10–18 lievää masennusta, 19–29 keskivaikeaa masennusta ja 30–63 vaikeaa masennusta. BDI:stä on tehty lukuisia versioita, joista Suomessakin on käytössä useita (Roivainen 2008). Beckin kehittämä BDI-21:n uusien versio vuodelta 1996 (BDI II) on rakennettu DSM-IV:n masennustilan kriteerien mukaisesti (Beck ym. 1996). BDI:n katkaisuraja 14/15 on tarkin diagnosoimaan masennustilaa riippumatta masennuksen vaiheesta (Viinamäki ym. 2004). Saman katkaisurajan on myös väestötutkimuksissa todettu parhaiten seulovan masennustilaa (Seppälä ym. 2010).

Hamiltonin depressioasteikko (Hamilton Depression Rating Scale HDRS/HAM-D) (Hamilton 1960) ja Montgomery-Åsbergin depressioasteikko (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS) (Montgomery & Åsberg 1979) vaativat asiantuntijan tekemän haastattelun. HAM-D ja MADRS ovat tarkoitettuja masennusoireiden vaikeuden arviointiin hoidon aikana. Niitä voidaan käyttää myös masennuksen tunnistamiseen ja hoitovasteen seurantaan. HAM-D:n 17-kohtaisessa kyselylomakkeessa jokainen kysymys pisteytetään oireiden vaikeuden mukaan väliltä 0–4. Yhteenlaskettujen pisteiden perusteella masennus voidaan luokitella mm. seuraavasti: 0–7 ei masennusta, 8–16 lievä masennus, 17–23 kohtalainen, 17–23 vakava, yli 23 hyvin vakava masennus (Zimmerman ym. 2013). MADRS depressioasteikolla arvioidaan 10 oiretta asteikolla 0 (ei oiretta) – 6 (vaikea oire), kokonaispistemäärä on 0–60. Masennuksen vaikeusaste voidaan luokitella yhteenlaskettujen pisteiden mukaan seuraavasti: 0–7 ei masennusta, 8–14 masennusoireita, 15–24 lievä masennus, 25–30 keskivaikea masennus, 31–43 vaikea masennus, yli 43 erittäin vaikea masennus (Kaksisuuntainen mielialahäiriö Käypä hoito 2013).

Psykkisten ongelmien ja oireiden määrää voidaan arvioida Symptom Checklist (SCL-90) -oirekyselylomakkeen avulla (Derogatis, Lipman & Covi 1973, Holi, Marttunen & Aalberg 2003). Se on laaja itsearviointilomake, jossa vastaaja arvioi 90 erilaisen oireen esiintymistä 0:sta (ei yhtään) 4:ään (erittäin paljon). SCL-90 on alun perin tehty arvioimaan psyykkisten oireiden muutoksia psykenlääkehoidon aikana. SCL-90-kyselyn oireiden arvioimisen aikajaksoa ei ole määritetty vakioksi, mutta alkuperäinen suositus on arvioida oireita edeltävän viikon ajalta. Asteikon kysymykset potilaan elämästä ja psyykkisistä tuntemuksista muodostavat yhdeksän eri alaskaalaa: epäluuloisuus, interpersoonallinen herkkyys (= ihmissuhdeherkkyys), vihamielisyys, psykoottisuus, pelokkuus, ahdistuneisuus, somatisaatio, pakko-oireisuus ja yleiset oireet. SCL-90:een sisältyy edellä mainittujen yhdeksän alaskaalan lisäksi seitsemän yksittäistä oirekysymystä, jotka liittyvät mm. unen ja ruokahalun häiriöihin. Kokonaispistemäärä on keskiarvo yhdeksän alaskaalan pisteistä. SCL-90-kyselyä käytetään psykiatrisen hoidon seurannassa sekä tutkimustyössä (Derogatis, Lipman & Covi 1973). SCL-90 on toimiva arvioitaessa myös oireiden muutoksia ajan kuluessa (Holi, Sammallahti & Aalberg 1998).

2.3 METABOLINEN OIREYHTYMÄ

2.3.1 Metabolisen oireyhtymän määritelmä

Sydän- ja verisuonisairauksiin johtavia yhteisiä riskitekijöitä oli tutkittu jo yli 60 vuoden ajan (Sarafidis & Nilsson 2006), ennen kuin Gerald Reaven vuonna 1988 määritteli luennossaan ensimmäisen kerran metabolisen oireyhtymän nimellä syndrooma X (Reaven 1988). Muita nimityksiä metaboliselle oireyhtymälle ovat olleet myös insuliiniresistenssisyndrooma (Balkau & Charles 1999) ja dysmetabolinen syndrooma. Reaven esitti hypoteesin, jonka

mukaan insuliiniresistenssi ja hyperinsulinemia saattaisivat olla tyypin 2 diabeteksen, kohonneen verenpaineen ja sepelvaltimotaudin etiologisia tekijöitä (Reaven 1988). Syndrooma X:ään kuuluivat insuliiniresistenssi, hyperinsulinemia, glukoosi-intoleranssi, koholla oleva (VLDL) triglyseridi, matala HDL-kolesteroli ja koholla oleva verenpaine.

Metabolinen oireyhtymä tarkoittaa yksittäisten, lievien vaaratekijöiden kasaamaa, joka lisää sydän- ja verisuonisairauksien sekä tyypin 2 diabeteksen riskiä. Keskeisiä komponentteja ovat ylipaino, erityisesti vyötärölihavuus, glukoosi- ja lipidiaineenvaihdunnan häiriöt sekä kohonnut verenpaine. Metabolisista riskitekijöistä laajimmin tunnustettuja ovat aterogeeninen dyslipidemia, verenpaineen nousu ja koholla oleva verensokeri (Alberti ym. 2009). Näiden komponenttien lisäksi metaboliseen oireyhtymään liittyy usein protromboottinen ja proinflammatorinen tila sekä insuliiniresistenssi, joita ei rutiinisti mitata. Insuliiniresistenssi ja vyötärölihavuus johtavat metaboliseen oireyhtymään, mutta taustalla oleva mekanismi on vielä osittain tuntematon (Alberti ym. 2009).

Metabolisen oireyhtymän määritelmiä on sittemmin muokattu erilaisin painotuksin, joissa sen osakomponenteilla on tietyt raja-arvot (Taulukko 3). Metabolisen oireyhtymän ensimmäinen kansainvälinen määritelmä oli WHO:n laatima. WHO:n määritelmässä vuonna 1998 insuliiniresistenssin, huonontuneen glukoosi-intoleranssin tai diabeteksen lisäksi on täytyttävä kaksi kriteeriä (Alberti & Zimmet 1998). WHO:n määritelmän käyttäminen on käytännössä hankalaa monimutkaisen insuliiniresistenssin mittaamisen vuoksi. European Group for the Study of Insulin Resistancen (EGIR) määritelmän mukaan pääkriteerien, insuliiniresistenssin tai paastohyperinsulinemian, lisäksi on täytyttävä kaksi muuta kriteeriä (Balkau & Charles 1999). Vuonna 2001 laaditun yhdysvaltalaisen NCEP:n asiantuntijapaneelin määritelmän mukaan on täytyttävä kolme kriteeriä viidestä, mutta insuliiniresistenssi tai glukoosi-intoleranssi eivät olleet enää pakollisia kriteerejä (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 2001). Vuonna 2004 NCEP:n määritelmässä plasman glukoosin raja-arvo pienennettiin vähintään 6,1 mmol/l:sta arvoon vähintään 5,6 mmol/l (Grundy ym. 2004). Kansainvälinen diabetesliitto (IDF) esitti vuonna 2005 uuden määritelmän, jossa vyötärölihavuuden lisäksi on täytyttävä kaksi muuta kriteeriä neljästä (Alberti, Zimmet & Shaw 2006). Viimeisin määritelmä yhdistää IDF:n määritelmän ja yhdysvaltalaisen sydänyhdistyksen (American Heart Association, AHA) suosituksen, jossa metabolisen oireyhtymän määrittämiseksi tarvitaan kolme kriteeriä viidestä eikä vyötärön ympäryskriteeri ole pakollinen (Alberti ym. 2009). IDF-määritelmä otti ensimmäisenä huomioon myös etniset ryhmät määrittelemällä tarkemmat vyötärön ympäryskriteerit eri etnisille ryhmille (Alberti ym. 2009). Metabolisen oireyhtymän määrittäminen WHO:n kriteereillä sopii tutkimustyöhön ja NCEP:n, IDF:n ja ADF/AHA:n määritelmät myös kliiniseen työhön. Taulukossa 3 on esitetty WHO:n, EGIR:n, NCEP:n, IDF:n ja IDP/AHA:n määritelmät metaboliselle oireyhtymälle.

Taulukko 3. Metabolisen oireyhtymän keskeisimmät määritelmät WHO:n, EGIR:n, NCEP:n, IDF:n ja IDF/AHA:n mukaan.

WHO 1998	EGIR 1999	NCEP 2001	IDF 2005	IDF/AHA 2009
Insuliiniresistenssi tai heikentynyt glukoosinsieto tai diabetes	Insuliiniresistenssi tai paastohyperinsulinemia, ei-diabetesta		Vyötärölihavuus ¹⁾ vyötärön ympärys miehillä ≥ 94 cm, naisilla ≥ 80 cm	
ja vähintään kaksi seuraavista:	ja vähintään kaksi seuraavista:	Vähintään kolme seuraavista:	ja vähintään kaksi seuraavista:	Vähintään kolme seuraavista:
	Paastoplasman glukoosi $\geq 6,1$ mmol/l	Paastoplasman glukoosi $\geq 6,1$ mmol/l (v.2004 alkaen $\geq 5,6$ mmol/l)	Paastoplasman glukoosi $\geq 5,6$ mmol/l tai tyypin 2 diabetes	Paastoplasman glukoosi $\geq 5,6$ mmol/l tai tyypin 2 diabetes
Vyötärölihavuus: WHR $> 0,90$ miehillä, $> 0,85$ naisilla; tai BMI > 30 kg/m ²	Vyötärölihavuus: vyötärön ympärys ≥ 94 cm miehillä, ≥ 80 cm naisilla	Vyötärölihavuus: vyötärön ympärys > 102 cm miehillä, > 88 cm naisilla		Vyötärölihavuus ¹⁾ : vyötärön ympärys ≥ 94 cm miehillä, ≥ 80 cm naisilla
Paastoplasman triglyceridit $\geq 1,7$ mmol/l tai HDL-kolesteroli $< 0,9$ mmol/l miehillä, $< 1,0$ mmol/l naisilla	Paastoplasman triglyceridit $> 2,0$ mmol/l tai HDL-kolesteroli $< 1,0$ mmol/l tai lipidilääkitys	Paastoplasman triglyceridit $\geq 1,7$ mmol/l	Paastoplasman triglyceridit $\geq 1,7$ mmol/l tai lipidilääkitys	Paastoplasman triglyceridit $\geq 1,7$ mmol/l tai lipidilääkitys
		Paastoplasman HDL-kolesteroli miehillä $< 1,03$ mmol/l, naisilla $< 1,29$ mmol/l	Paastoplasman HDL-kolesteroli miehillä $< 1,03$ mmol/l, naisilla $< 1,29$ mmol/l tai lipidilääkitys	Paastoplasman HDL-kolesteroli miehillä $< 1,03$ mmol/l, naisilla $< 1,29$ mmol/l tai lipidilääkitys
Verenpaine $\geq 140/90$ mmHg	Verenpaine $\geq 140/90$ mmHg tai verenpainelääkitys	Verenpaine $\geq 130/85$ mmHg tai verenpainelääkitys	Verenpaine syst ≥ 130 tai diast ≥ 85 mmHg tai verenpainelääkitys	Verenpaine syst ≥ 130 tai diast ≥ 85 mmHg tai verenpainelääkitys
Virtsan albumiinin erityys ≥ 20 μ g/min tai albumiini/kreatiniini-suhde ≥ 20 mg/g				

1) eurooppalaiset raja-arvot

2.3.2 Metabolisen oireyhtymän epidemiologia

Metabolisen oireyhtymän esiintyvyys aikuisväestössä on maailmanlaajuisesti noin 20–30 %. Esiintyvyys vaihtelee rodun, iän ja hieman käytetyn määritelmän mukaan. Aikuisikäisistä eurooppalaisista n. 25 %:lla on metabolinen oireyhtymä (Grundy 2008). Metabolisen oireyhtymän esiintyvyys eurooppalaisilla 30–89-vuotiailla miehillä oli 16 % ja naisilla 14 % (Hu ym. 2004) sekä ruotsalaisilla 58-vuotiailla miehillä 16 % (Hulthe ym. 2000), kun käytettiin WHO:n määritelmää. Kymmenen vuoden aikana (1992–2002) suomalaisilla 45–65-vuotiailla metabolisen oireyhtymän esiintyvyys lisääntyi 48,8 %:sta 52,6 %:iin NCEP:n määritelmän mukaan ja 51,4 %:sta 55,6 %:iin IDF:n määritelmän mukaan. Aineisto koostui kansallisen sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden selvitystutkimuksen osaineistosta, jossa tutkittavia oli molemmissa otoksissa yhteensä 4395. Miehillä oli enemmän metabolista oireyhtymää ja esiintyvyys lisääntyi hieman 48,8–52,6 % NCEP:n määritelmän mukaan ja 51,4–55,6 % IDF:n määritelmän mukaan. Naisilla metabolisen oireyhtymän esiintyvyys lisääntyi merkitsevästi 32,2–39,1 % NCEP:n määritelmän ja 38,0–45,3 % IDF:n määritelmän mukaan. Seurannan aikana esiintyvyydet glukoosiarvojen poikkeavuuksissa (paastoarvo $\geq 5,6$ mmol/l ja tyypin 2 diabetes) lisääntyivät molemmilla sukupuolilla ja vyötärölihavuuden esiintyvyys naisilla (Hu ym. 2008).

Yhdysvalloissa NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) -tutkimuksessa vuosina 1999–2000 ja 2009–2010 ikävakioitu metabolinen oireyhtymä IDF/AHA:n määritelmän mukaan väheni 25,5–22,9 %, joista vähennys tapahtui naisilla 27,5–21,8 % mutta miehillä pysyi muuttumattomana 23,4–23,7 %. Metabolisen oireyhtymän kriteereistä verensokeri (12,9–19,9 %) ja erityisesti vyötärönympäryys lisääntyivät (45,4–56,1 %) (Beltran-Sanchez ym. 2013). Edeltävässä NHANES-seurantatutkimuksessa ikävakioitu metabolinen oireyhtymä NCEP:n määritelmän mukaan lisääntyi 24,1 %:sta (vuosina 1988–1994) 27,0 %:iin (vuosina 1999–2000) (Ford, Giles & Mokdad 2004).

Euroopan seitsemästä maasta kootussa tutkimuksessa todettiin 18–80-vuotiailla lihavilla (BMI ≥ 30 kg/m²) (n = 28 077) metabolisen oireyhtymän ikävakioitu esiintyvyys naisilla 24–65 % ja miehillä 43–78 %, joista suurimmat esiintyvyyksiluvut olivat suomalaisilla. Suomalaisten aineistoista lihavista naisista 7,3–12,3 % ja miehistä 2,3–3,6 % oli metabolisesti terveitä. Metabolinen terveys oli tässä tutkimuksessa määritelty siten, ettei mikään metabolisen oireyhtymän kriteereistä täyttynyt eikä sydän- ja verisuonisairauksia ollut todettavissa. Maiden välillä havaittiin merkittäviä vaihteluja metabolisen oireyhtymän eri kriteerien vallitsevuudessa (van Vliet-Ostaptchouk ym. 2014).

2.3.3 Metabolisen oireyhtymän patogeneesi ja komponentit

2.3.3.1 Elintavat

Elintavoista vähäinen liikunta ja tyydyttyneiden rasvojen runsas saanti sekä vähäinen kuitujen saanti myötävaikuttavat ylipainon syntyyn ja edelleen insuliiniresistenssiin, ektooppisen rasvan kertymiseen ja metabolisen oireyhtymän syntymiseen (Laaksonen ym. 2004). Vähäisemmän vapaa-ajan liikunnan lisäksi myös kardiorespiratorinen kunto on huonompi henkilöillä, joilla on metabolinen oireyhtymä (Lakka ym. 2003). Poikkileikkaus- ja prospektiivisistä tutkimuksista kootun meta-analyysin mukaan liiallinen istumiseen käytetty aika lisää metabolisen oireyhtymän riskiä 73 %:lla (Edwardson ym. 2012).

2.3.3.2 Perinnöllisyys

Metabolisen oireyhtymän patogeneesi on heterogeeninen ja osittain tuntematon. Ruokailutottumusten, vähäisen liikunnan ja liikapainon lisäksi perimä vaikuttaa metabolisen oireyhtymän kehittymiseen (Laaksonen ym. 2004). Myös pieni syntymäpaino altistaa metaboliselle oireyhtymälle (Fagerberg, Bondjers & Nilsson 2004, Eriksson 2011, Harville ym.

2012). Metabolisen oireyhtymän perinnöllisyyttä selvittäneessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 89 perhettä, havaittiin perinnöllisyyden osuudeksi 24 %. Metabolisen oireyhtymän eri osakomponenttien perinnöllisyys vaihteli 16 ja 60 %:n välillä; pienin osuus oli systolisella verenpaineella ja suurin HDL-kolesterolilla (Lin ym. 2005). Kaksostutkimuksessa metabolisen oireyhtymän komponenttien perinnöllisyys havaittiin vielä suuremmaksi lipidien osalta (56–77 %) ja kohtalaiseksi (43–57 %) vyötärönrympäryks-, verenpaine- ja glukoosikomponentin osalta (Elder ym. 2009).

2.3.3.3 Vyötärölihavuus

Lihavuus tarkoittaa rasvakudoksen ylimäärää, joka aiheutuu pitkäaikaisesta energian saannin ja kulutuksen epätasapainosta. Ylimääräinen energia varastoituu triglyserideinä rasvasoluihin, joiden määrä ja koko kasvavat (Item & Konrad 2012). Lihavuutta voidaan arvioida painoindeksillä (BMI, Body Mass Index). BMI määritetään jakamalla paino pituuden neliöllä (kg/m^2). BMI:n mukaan henkilöt voidaan luokitella eri painoluokkiin: alipainoon $< 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$, normaalipainoon $18,5\text{--}24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$, ylipainoon $25\text{--}29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$, lihavuuteen $30\text{--}39,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ ja sairaalloseen lihavuuteen $\geq 40 \text{ kg}/\text{m}^2$ (WHO 2000). Kaikissa tilanteissa BMI ei ole hyvä mittari mittaamaan kehon liiallista rasvamäärää, minkä vuoksi mukaan on otettu vyötärönrympäryks-. Vyötärönrympäryksen mittaaminen tarkoittaa liiallisen rasvamäärän arviointia erityisesti silloin, kun BMI on alle $30 \text{ kg}/\text{m}^2$. Vyötärönrympäryksen mittaaminen mittaa sekä ihonalaisen että vatsaontelon sisäisen (viskeraalisen) rasvan määrää. Mittaus tehdään henkilön seisoessa ja mittauskohta on suoliluuharjanteen ylimmän kohdan ja alimman kylkiluun puolivälissä. IDF:n määritelmän mukaan eri etnisille ryhmille on määritetty omat vyötärölihavuuden raja-arvot (Alberti ym. 2009).

Vyötärölihavuutta voidaan mitata myös vyötärö-lantio-suhteella (waist-to-hip-ratio, WHR), jossa vyötärölihavuuden raja-arvo WHO:n mukaan on miehillä yli 0,95 ja naisilla yli 0,85. Vyötärö-pituus-suhdetta (waist-to-height-ratio, WHtR) käytetään myös lihavuuden mittana, ja sitä on ehdotettu käytettäväksi parempana mittarina verrattuna BMI:hin tai vyötärönrympäryksmittaan erottelemaan kardiometaboliset (verenpaine-, diabetes-, dyslipidemia- ja sydän- ja verisuonisairauksien) riskipotilaat (Ashwell, Gunn & Gibson 2012) ja ennustamaan sydän- ja verisuonitapahtumia sekä kuolleisuutta (Schneider ym. 2010). Raja-arvoiksi nuorilla aikuisilla 40 ikävuoteen saakka on todettu 0,5 (Schneider ym. 2010, Ashwell, Gunn & Gibson 2012), 40–50-vuotiailla 0,5–0,6 ja yli 50-vuotiailla 0,6 (Schneider ym. 2010).

Vyötärölihavuuden etiologia on heterogeeninen. Viskeraalinen rasva korreloi voimakkaammin metabolisen oireyhtymän komponentteihin kuin subkutaaninen rasva (Fox ym. 2007). Yli tuhannen liHAVAN henkilön tutkimusaineistossa todettiin, etteivät vatsan alueen viskeraalinen ja subkutaaninen rasva korreloineet toisiinsa metabolisen ja ateroskleroosin riskiprofiiliin osalta. Viskeraalisen rasvan määrän todettiin liittyvän mm. insuliiniresistenssiin, dyslipidemiaan ja metaboliseen oireyhtymään, joihin subkutaaninen rasva ei ollut yhteydessä (Neeland ym. 2013).

Viskeraalinen rasva ei ole pelkästään varastoitunutta energiaa, vaan se toimii endokrinologisenä elimenä, joka erittää mm. adipokiineja (rasvasolun erittämiä tulehdusvälittäjäaineita) (Galic, Oakhill & Steinberg 2010). Liiallinen rasvasolujen määrä saa aikaan proinflammatoristen sytokiinien (TNF- α :n) ja vapaiden rasvahappojen lisääntymisen. Toisaalta adiponektiinin, anti-inflammatorisen adipokiinin, määrä vähenee, jolloin adipokiinien toiminta on epätasapainossa. Tämä vaikuttaa suoraan verisuonten endoteeliin ja aiheuttaa sen toiminnan huonontumista ja ateroskleroosia. Tämän mekanismin arvioidaan olevan insuliiniresistenssin kehittymisen taustalla (Wassink, Olijhoek & Visseren 2007). Rasvasoluihin kohdistuva oksidatiivinen stressi (epätasapaino proinflammatoristen ja anti-inflammatoristen sytokiinien välillä) johtaa lihavuuteen liittyvään insuliiniresistenssiin, tyyppin 2 diabetekseen ja ateroskleroosiin (Otani 2011). Maksan insuliiniresistenssin katsotaan syntyvän maksaan kertyvistä vapaista rasvahapoista ja viskeraalisen rasvan erittämistä tulehdusellisista tekijöistä, jotka kulkeutuvat maksaan laskimoverenkierron kautta.

Maksaan ja lihaksiin kertyvä rasva aiheuttaa insuliiniresistenssiä ja tyypin 2 diabetesta (Item & Konrad 2012).

Normaalipainoisiin verrattuna lihavuuden on todettu kaksinkertaistavan tyypin 2 diabeteksen kehittymisen riskiä myös silloin, kun metabolisen oireyhtymän kriteerit lisääntyvät mutta eivät täytä metabolisen oireyhtymän määritelmää (Appleton ym. 2013). Lisäksi lihavuuden on yli seitsemän vuoden seurannassa todettu lisäävän kuolleisuuden riskiä verrattuna normaalipainoisiin. Löydös oli riippumaton metabolisen oireyhtymän kriteerien määrästä (Hinnouho ym. 2013). Toisaalta metabolinen oireyhtymä normaalipainoisilla lisää sydän- ja verisuonisairauksien riskiä 81 % (Fan ym. 2013a).

Lihavuustutkimuksissa on havaittu, etteivät kaikki altistu lihavuuden metabolisille haitoille. Tähän liittyy käsite metabolisesti terveellinen lihavuus (metabolically healthy obesity, MHO), jonka määritelmästä ei ole vielä konsensusta. MHO voidaan todeta, jos henkilöllä ei ole lihavuuden lisäksi verenpainetautia, dyslipidemiaa eikä diabetesta tai jos henkilöllä on säilynyt insuliiniherkkyys. Metabolisesti terveellisen lihavuuden esiintyvyyden on erilaisista määritelmistä johtuen hyvin laaja (6–75 %), ja systemaattisen katsauksen mukaan sitä oli eniten naisilla, nuorilla ja aasialaisilla. MHO:lle on ehdotettu kriteereiksi, ettei lihavalla henkilöllä (BMI ≥ 30 kg/m²) täyty yksikään seuraavista metabolisen oireyhtymän kriteereistä: verenpaine $\geq 130/85$, paastoverensokeri $\geq 6,1$ mmol/l, paastotriglyseridi miehillä > 2 mmol/l ja naisilla $> 1,5$ mmol/l, HDL-kolesteroli $< 1,03$ mmol/l, vyötärönympäryys miehillä ≥ 90 cm ja naisilla ≥ 85 cm (Rey-Lopez ym. 2014). Esimerkiksi runsaasti harjoittelevilla sumopainijoilla plasman sokeri- ja lipidiarvot olivat normaalit huolimatta siitä, että he olivat lihavia. Ylimääräinen energiansaanti muodosti pääasiassa subkutaanista rasvaa (Matsuzawa ym. 1992). Jos sumopainijat lopettivat aktiivisen harjoittelun, mutta jatkoivat entisenlaista ruokailua, diabeteksen esiintyminen lisääntyi merkittävästi (Matsuzawa 1997). Runsaas liikunta vaikuttaa suotuisasti sokeri- ja lipidiaineenvaihduntatasoihin lihavuudesta huolimatta.

2.3.3.4. Glukoosi-intoleranssi

Sokeriaineenvaihdunnan häiriöt luokitellaan veren sokeripitoisuuden perusteella. Normaali plasman paastoarvo on 4–6 mmol/l ja kohonnut paastoglukoosi (impaired fasting glucose, IFG) on 6,1–7,0 mmol/l. Heikentynyt glukoositoleranssi (eli IGT, impaired glucose tolerance) todetaan, jos kahden tunnin sokerirasituskokeen arvo on 7,8–11,1 mmol/l. Glukoosi-intoleranssi, eli glukoosiaineenvaihdunnan häiriö, on seurausta insuliiniresistenssin vaikeutumisesta tai insuliinierityksen vähenemisestä. Diabetes voidaan diagnosoida, kun plasman paastoglukoosi on $\geq 7,0$ mmol/l ja/tai kahden tunnin arvo sokerirasituskokeessa on toistotusti $> 11,0$ mmol/l (Alberti & Zimmet 1998).

Insuliiniresistenssi on metabolisen oireyhtymän keskeisin tekijä, ja sen taustalla on kiertävien rasvahappojen ylitarjonta (Eckel, Grundy & Zimmet 2005). Insuliiniresistenssi, eli huono insuliiniherkkyys, edeltää tyypin 2 diabetekseen sairastumista ja tarkoittaa insuliinin heikentynyttä toimintaa lihaksissa, maksassa ja rasvakudoksessa (Reaven 2005). Reaven (1998) käytti myös nimitystä insuliiniresistenssioireyhtymä kuvaamaan syndroomaa X:n keskeistä patofysiologista perustaa. Insuliiniresistenssiin liittyy kompensatorinen hyperinsulinemia, dyslipidemia ja verenpaineen nousu (Reaven 1988, Reaven 2005).

Insuliiniresistenssiin liittyy vyötärölihavuutta sekä ylimääräisen rasvan kertymistä mm. maksaan ja lihaksiin. Maksan rasvoittuminen ja sen myötä heikentynyt insuliiniherkkyys ei pysty jarruttamaan sokerituotantoa. Luurankolihasseen kertyvät rasvahapot estävät myös insuliinin normaalia toimintaa, minkä seurauksena lihasten kyky käyttää glukoosia heikkenee (Faerch ym. 2009). Huonontuneesta insuliinin toiminnasta seuraa lisääntynyt insuliinin erityis, joka pyrkii pitämään verensokeritasapainon normaalina (Reaven 2005). Tässä vaiheessa paaston ja aterian jälkeinen verensokeritaso pysyy vielä normaalina, ja vaihe voi kestää vuosia. Aterian jälkeinen verensokeritaso alkaa nousta (heikentynyt sokerinsieto), kun insuliinierityksen ensivaihe häiriintyy (Välimäki, Sane & Dunkel 2009c). Tyypin 2

diabetes ilmaantuu, kun haiman β -solut eivät enää pysty säilyttämään kompensatorista hyperinsulinemiaa, joka estäisi verensokeritason nousemisen (Reaven 2011b).

Insuliiniresistenssi on keskeinen tyyppin 2 diabeteksen riskitekijä, ja sen aterogeenisen vaikutuksen kautta välittyy sydän- ja verisuonisairauksien riski riippumatta tyyppin 2 diabeteksen olemassaolosta (DeFronzo 2010, Gast ym. 2012). Hyperglykemia itsessään on heikompi sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä verrattuna esimerkiksi dyslipidemiaan ja koholla olevaan verenpaineeseen (DeFronzo 2010). Kahdella kolmasosalla sydän- ja verisuonisairauksiin sairastuneista on sokeriaineenvaihdunnan häiriö tai diabetes (Mellbin, Anselmino & Ryden 2010).

2.3.3.5 Dyslipidemia

Dyslipidemia metabolisessa oireyhtymässä tarkoittaa lisääntyneitä vapaiden rasvahappojen määrää, suurentunutta plasman triglyseridin määrää ja vähentyneitä HDL-kolesterolin määrää, lisääntyneitä pienien ja tiheiden LDL-hiukkasten määrää ja lisääntyneitä apolipoproteiini B:n määrää (Eckel, Grundy & Zimmet 2005, Kolovou, Anagnostopoulou & Cokkinos 2005). Tämän taustalla on mm. rasvakudoksen insuliiniresistenssi, jolloin vapaiden rasvahappojen lisääntynyt määrä kulkeutuu maksaan ja lisää maksan triglyseridiä kuljettavien VLDL-hiukkasten eritystä. Triglyseridien kertyminen maksaan heikentää insuliinin toimintaa ja siten maksan glukoosimetaboliaa. VLDL:n ylituotanto lisääntyy maksassa samalla, kun insuliinin kyky vaimentaa sitä huononee. (Kolovou, Anagnostopoulou & Cokkinos 2005).

Maksan osuus on keskeinen triglyseridien, lipoproteiinien ja kolesterolin aineenvaihdunnassa. Maksaperäiset lipoproteinihiukkasten nimet on johdettu niiden koosta seuraavasti: VLDL (very low-density lipoprotein), LDL (low-density lipoprotein) ja HDL (high-density lipoprotein) (Välimäki, Sane & Dunkel 2009a). HDL-hiukkasten tehtävänä on kuljettaa kolesterolia maksaan. Jos valtimon seinämän kolesterolipitoisuus ohittaa HDL-hiukkasten poistokyvyn, alkaa makrofaageihin kertyä ylimääräistä kolesterolia. Tämä aiheuttaa solukuolemia, joista muodostuu aterooma. Ateroskleroosin syynä on valtimon sisäkerroksen häiriintynyt lipidiaineenvaihdunta (Välimäki, Sane & Dunkel 2009b). Dyslipidemia (aterogeeninen lipidiprofiili) ateroskleroosin aiheuttajana on yhdistävä tekijä insuliiniresistenssin ja sydän- ja verisuonisairauksien välillä (Reaven 2005).

2.3.3.6 Kohonnut verenpaine

Diabetesta sairastavista yli 50 %:lla on verenpainetauti (Colosia, Palencia & Khan 2013), verenpainetautia sairastavista 20 %:lla on tyyppin 2 diabetes ja noin 30 %:lla metabolinen oireyhtymä (Schillaci ym. 2004). Metabolisen oireyhtymän ja koholla olevan verenpaineen yhteys selittyy insuliiniresistenssillä, mutta tarkemmasta mekanismista ei ole tietoa. Insuliiniresistenssissä liiallinen insuliini vähentää sen tavallista verisuonten vasodilatoivaa vaikutusta ja lisää sympaattisen hermoston aktiivisuutta, mutta ei muuta natriumin takaisinimeytymistä munuaisissa (Eckel, Grundy & Zimmet 2005, Reaven 2011b). Lisäksi rasvahapot aiheuttavat verisuonten supistumisalttiutta (Eckel, Grundy & Zimmet 2005). Kohonneen verenpaineen muita mahdollisia etiologisia tekijöitä metabolisessa oireyhtymässä saattavat olla vatsalihavuus, oksidatiivinen stressi, verisuonten endoteelin toimintahäiriö, aktivoitunut reniini-angiotensiinisysteemi, tulehdusvälittäjäaineiden lisääntyminen ja uniapnea (Yanai ym. 2008). Metabolinen oireyhtymä lisäsi 10 vuoden seurannassa sydän- ja verisuonisairauksien ilmaantumisen riskiä 45 % keski-ikäisillä henkilöillä, joilla oli lähtötilanteessa hoitamaton essentiaalinen verenpainetauti (Schillaci ym. 2004).

2.3.4 Metabolinen oireyhtymä ja tyyppin 2 diabetes sekä sydän- ja verisuonisairaudet

Metabolisen oireyhtymän tärkeimmät riskitekijät ovat ylipaino, vyötärölihavuus, epäterveelliset ruokailutottumukset ja vähäinen liikunta. Metabolisen oireyhtymän kriteereihin kuuluu 1) vyötärölihavuus, 2) hypertriglyseridemia, 3) matala HDL-kolesteroli, 4) koholla oleva verenpaine ja 5) koholla oleva verensokeri (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 2001). Metabolinen oireyhtymä lisää sydän- ja verisuonisairauksien vaaraa kolminkertaiseksi (Isomaa ym. 2001, Gami ym. 2007, Mottillo ym. 2010) ja tyyppin 2 diabeteksen vaaraa viisinkertaiseksi (Laaksonen ym. 2002, Ford, Li & Sattar 2008).

Metabolinen oireyhtymä lisäsi prospektiivisissa tutkimuksissa tyyppin 2 diabetekseen sairastumista eri väestöissä 3,5–5-kertaiseksi riippumatta metabolisen oireyhtymän määritelmästä (Ford, Li & Sattar 2008). Kun metabolinen oireyhtymä pisteytettiin kriteeriensä mukaan (vyötärön ympärys, glukoosi, triglyseridit, HDL-kolesteroli, insuliini ja verenpaine), todettiin keski-ikäisillä miehillä 11 vuoden seurannassa sairastumisriskin lisääntyvän tyyppin 2 diabetekseen, sydäninfarktiin, sydän- ja verisuonitautikuolleisuuteen sekä kokonaiskuolleisuuteen jokaisella pisteytyksen keskipoikkeamalla. Eniten kasvoi tyyppin 2 diabetesriski (3,67-kertaiseksi / 1 SD) (Viitasalo ym. 2014). Muita tyyppin 2 diabeteksen riskitekijöitä ovat perinnöllisyys ja vähäinen liikunta.

Metabolisen oireyhtymän havaittiin muiden sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden vakioinnista huolimatta kaksinkertaistavan riskin sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin 11 vuoden kuluessa verrattuna henkilöihin, joilla ei ollut metabolista oireyhtymää. Tutkittavilla ei ollut lähtötilanteessa sydän- ja verisuonisairauksia eikä diabetesta. Metabolisen oireyhtymän komponenteista verenpaineen nousu ja matala HDL-kolesteroli lisäsivät eniten sydän- ja verisuonisairauksien ilmaantumisen riskiä (McNeill ym. 2005). Metabolisen oireyhtymän on todettu lisäävän myös perifeerisen valtimotaudin ilmaantumiseen riskiä 26–47 % yli 65-vuotiailla kuuden vuoden seurannassa (Garg ym. 2014).

Metabolinen oireyhtymä lisäsi miehillä kuolleisuutta sydän- ja verisuonisairauksiin ja kokonaiskuolleisuutta (Lakka ym. 2002, Sundström ym. 2006), jopa silloin, kun lähtötilanteessa ei todettu sydän- ja verisuonisairauksia eikä tyyppin 2 diabetesta (Lakka ym. 2002). Pitkittäistutkimuksista kootun katsauksen ja meta-analyysin mukaan metabolinen oireyhtymä lisää sydän- ja verisuonisairauksien riskin lähes kaksinkertaiseksi. Kuolleisuuden lisääntynyt riski on samaa luokkaa (Gami ym. 2007). Prospektiivisistä tutkimuksista kootun meta-analyysin mukaan (joissa keskimääräinen seuranta-aika oli 11,5 vuotta) metabolinen oireyhtymä lisäsi 46 % kokonaiskuolleisuutta verrattuna henkilöihin, joilla ei ollut metabolista oireyhtymää (Wu, Liu & Ho 2010).

2.3.5 Metabolisen oireyhtymän hoito

Metabolisen oireyhtymän ennaltaehkäisyssä keskeisintä on normaalipainon säilyttäminen. Ylipainoisilla ja lihavilla tavoitteena on 5–10 %:n painon lasku ensimmäisen vuoden aikana. Metabolisen oireyhtymän hoito on elämäntapojen muuttamista terveellisempään suuntaan, minkä on todettu vaikuttavan metabolisen oireyhtymän väistymiseen (Dunkley ym. 2012). Painon laskulla on myönteinen vaikutus metabolisen oireyhtymän komponentteihin ja liitännäissairauksiin. Satunnaistetuista ja kliinisesti kontrolloiduista tutkimuksista kootun meta-analyysin mukaan kestävyyttä lisäävä liikunta korjaa monia metabolisia komponentteja henkilöillä, joilla on metabolinen oireyhtymä. Metabolisen oireyhtymän komponenteista vyötärön ympärys pieneni, HDL-kolesteroli- ja verenpaineaset korjaantuivat sekä muista sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöistä BMI, LDL-kolesteroli ja kokonaiskolesteroli pienenivät ja hapenottookyky parani (Pattyn ym. 2013). Kohtalaisella tai reippaalla liikunnalla on korjaava vaikutus metaboliseen oireyhtymään sekä siihen liittyviin metabolisiin ja sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöihin. Säännöllinen liikunta vaikuttaa suotuisasti

insuliiniherkkyyteen ja glukoosiaineenvaihduntaan sekä tukee painonhallintaa (Lakka & Laaksonen 2007).

Suomalaisessa diabeteksen ennaltaehkäisy tutkimuksessa (DPS, Diabetes Prevention Study) todettiin keskimäärin kolmen vuoden seurannassa vähäistenkin myönteisten muutosten (painon lasku vähintään 5 %, liikuntaa 3,5 t/viikko, kuidun saanti 15 g/ 1000 kcal, rasvan määrä < 30 % energian saannista ja tyydyttyneiden rasvojen määrä < 10 % kokonaisenergiasta) estävän tyypin 2 diabeteksen puhkeamista 58 %:lla henkilöistä, joilla lähtötilanteessa oli heikentynyt glukoosinsieto (Tuomilehto ym. 2001). Samanlaisessa yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa todettiin vastaava tyypin 2 diabetesriskin vähenemä (Knowler ym. 2002).

Metabolinen oireyhtymä on laaja-alainen yhdistelmä monista terveyteen vaikuttavista riskitekijöistä. Erilaiset metabolisen oireyhtymän määritelmät erilaisine painotuksineen ja raja-arvoineen ovat aiheuttaneet epäselvyyttä ja ristiriitaa sekä kysymyksiä siitä, miten merkittävä metabolisen oireyhtymän diagnoosi on kliinisenä työvälineenä. Konsensus on siitä, että metabolisen oireyhtymän osatekijät lisäävät riskiä sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin sekä tyypin 2 diabetekseen (Alberti ym. 2009). Metabolisen oireyhtymän ei ole kuitenkaan osoitettu lisäävän enemmän riskiä sairastua näihin sairauksiin verrattuna sen yksittäisiin osatekijöihin (Kahn 2007, Reaven 2011a). Metabolisen oireyhtymän patofysiologia on edelleen tuntematon eikä sitä suositella käytettävän diagnoosin tavoin (Kahn 2007, Simmons ym. 2010, Reaven 2011a). Metaboliseen oireyhtymään ei sisälly kaikkia tyypin 2 diabeteksen ja sydän- ja verisuonisairauksien todettuja riskitekijöitä, kuten tupakointia, koholla olevaa LDL-kolesterolia ja vähäistä liikuntaa (Kahn 2007, Simmons ym. 2010). Metabolisen oireyhtymän käyttöä voidaan kuitenkin perustella osana kardiometabolista riskikartoitusta (Simmons ym. 2010).

2.4 SKITSOFRENIA JA METABOLINEN OIREYHTYMÄ

Ryan ja Thakore (2002) kirjoittivat minikatsauksessaan ensimmäisenä skitsofreniasta ja metabolisesta oireyhtymästä. Katsaus käsittelee skitsofreniaan liittyvän ylikuolleisuuden taustalla olevia somaattisia sairauksia ja tekijöitä. He totesivat, että skitsofreniaan liittyy tyypillisesti somaattinen sairaus ja että metabolinen oireyhtymä liittyy usein skitsofreniaan.

2.4.1 Skitsofrenia, lihavuus, vyötärölihavuus ja psykoosilääkkeisiin liittyvä painon nousu

Skitsofreniaa sairastavilla on lihavuutta (BMI \geq 30 kg/m²) 2,8–4,0 kertaa enemmän verrattuna yleisväestöön (Coodin 2001, Limosin ym. 2008, Gurpegi ym. 2012). Terveys 2000 -tutkimuksessa skitsofreniaa sairastavilla todettiin kaksinkertainen lihavuuden riski verrattuna ei-psykoosia sairastaviin, kun otettiin huomioon myös ikä, sukupuoli, tupakointi, koulutus, psykoosilääkitys ja dieetti (Saarni ym. 2009). Skitsofreniaa sairastavilla on todettu eri tutkimuksissa lihavuutta 16–74 %:lla (Limosin ym. 2008, De Hert ym. 2011, Subramaniam ym. 2014). Lihavuuden on todettu liittyvän skitsofreniaa sairastavilla myös merkittäviin unio Ongelmiin. Eräässä tutkimuksessa skitsofreniaa sairastavista avohoitopotilaista 44 %:lla todettiin merkittäviä unio Ongelmia, ja lähes kolmasosalla unio Ongelmat olivat vakavia. Lisäksi vakaviin unio Ongelmiin todettiin liittyvän 41,4 kg/m² keskimääräinen BMI, joka oli lähes 10 BMI-yksikköä suurempi muuhun ryhmään verrattuna (Palmese ym. 2011).

Skitsofreniaan sairastuneilla ensipsykoosipotilailla on todettu ennen psykoosilääkehoitoa enemmän viskeraalista rasvaa verrattuna saman BMI:n kontroleihin (Ryan ym. 2004). Myös normaalipainoisilla pitkään skitsofreniaa sairastaneilla havaittiin viskeraalisen rasvan määrän olevan suurempi vastaavaan BMI:hin ja terveisiin henkilöihin verrattuna. Miehillä viskeraalista rasvaa oli viisi kertaa ja naisilla kaksi kertaa enemmän kuin saman BMI:n kontroleilla (Konarzewska ym. 2014). Skitsofreniaa sairastavilla on todettu keskimäärin yli neljä kertaa suurempi vyötärölihavuuden riski verrattuna ikä- ja sukupuolivakioituun

kontrolliväestöön (Vancampfort ym. 2013c). FTO-geenin (fat mass and obesity associated gene), joka yleisväestössä liittyy lihavuuteen, on todettu pitkään skitsofreniaa sairastaneilla liittyvän heikosti BMI:hin mutta vahvemmin vyötärölihavuuteen. Näitä yhteyksiä ei todettu lääkitsemättömillä ensipsykoosipotilailla (Reynolds ym. 2013).

Eri psykoosilääkkeiden käyttöä ja painon nousua käsittelevässä systemaattisessa arvioinnissa todettiin, että painon nousu oli 3–4 kertaa suurempi nuorilla ensipsykoosipotilailla sekä lyhyissä (< 9 kk) että pitkissä (> 9 kk) psykoosilääkehoidoissa verrattuna pitkäaikaista psykoosia sairastaviin (Alvarez-Jimenez ym. 2008). Erityisesti psykoosilääkkeen aloittamisvaiheessa ensimmäistä kertaa painon nousu ilmenee jo ensimmäisten viikkojen aikana ja jatkuu seuraavien kuukausien aikana (Tarricone ym. 2010). Systemaattisen katsauksen perusteella todettiin, että ennen lääkehoidon alkamista ei havaittu merkitseviä eroja sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöissä psykoosipotilaiden ja kontrollien välillä. Sen sijaan muutokset painossa, BMI:ssä ja vyötärön ympäryksessä ovat havaittavissa psykoosipotilailla psykoosilääkkeen aloittamisen jälkeen jo ensimmäisen käyttökuukauden aikana. Psykoosilääkkeiden ja painon nousun välisistä tarkemmista yhteyksistä ei kuitenkaan voida ensipsykoosipotilailla tehdä täsmällisempiä päätelmiä menetelmällisten puutteiden vuoksi (Foley & Morley 2011). Psykoosilääkkeen käyttöön ja painon nousuun liittyvässä meta-analyysissä todettiin, että kaikki psykoosilääkkeet aiheuttavat keskimäärin painon ja BMI:n nousua. Painon nousu vaihteli sekä psykoosilääkkeen että lääkkeen käyttöajan mukaan, ja se oli suurinta ensimmäistä kertaa psykoosilääkettä käyttävillä. Meta-analyysissä ei keskitytty mihinkään yksittäiseen diagnoosiin (Bak ym. 2014).

2.4.2 Skitsofrenia ja glukoosi-intoleranssi

Jo ennen psykoosilääkkeiden käyttöä havaittiin skitsofreniaa sairastavilla poikkeava glukoosimetabolia (Kohen 2004). Skitsofreniaan sairastuneilla ensipsykoosipotilailla on todettu enemmän hyperinsulinemiaa (Guest ym. 2011), kohonnutta paastoglukoosia, heikentynyttä glukoosinsietoa ja insuliiniresistenssiä kontroleihin verrattuna jo ennen psykoosilääkityksen alkamista (Ryan, Collins & Thakore 2003, Spelman ym. 2007, Dasgupta ym. 2010). Spelmanin ja kumppaneiden (2007) tutkimuksessa skitsofreniaa sairastavat, heidän lähisukulaisensa ja kontrollit olivat normaali- tai ylipainoisia. Dasguptan ja kumppaneiden (2010) tutkimuksessa insuliiniresistenssi ei liittynyt BMI:hin eikä dyslipidemiaan verrattuna kontroleihin. Ensipsykoosipotilailla todettiin psykoosilääkkeiden käytön alkamisesta kuuden viikon kohdalla merkitsevät erot kahden tunnin sokerirasituskokeessa verrattuna kontroleihin (Saddichha ym. 2008). Heikentynyttä glukoosinsietoa (IGT) on havaittu enemmän myös skitsofreniaa sairastavien ensimmäisen asteen sukulaisilla verrattuna kontroleihin (Spelman ym. 2007). Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortissa skitsofreniaa sairastavilla todettiin insuliiniresistenssiä 45 %:lla, ja sitä ilmeni enemmän ennen 20. ikävuotta sairastuneilla (Timonen ym. 2009). Lääkitsemättömillä skitsofreniaan sairastuneilla keskenään ja myös kontroleihin verrattuna on todettu eroja sokerirasituskokeessa, minkä tutkijat arvioivat johtuvan skitsofreniapotilaiden välillä olevasta erilaisesta patofysiologiasta (Kirkpatrick ym. 2009).

2.4.3 Skitsofrenia ja dyslipidemia

Skitsofreniaa sairastavilla on todettu alttiutta lipiditasapainon häiriöille. Nuorella iällä alkavassa skitsofreniassa on todettu enemmän triglyseridipitoisuuksien suurenemista kuin myöhemmin sairastuneilla tai vertailuryhmällä (Saari ym. 2004b). Tässä Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortissa todettiin myös psykoosilääkkeen käyttöön liittyvän yli kaksinkertainen hypertriglyseridemian riski verrattuna niihin, joilla ei ollut käytössä psykoosilääkitystä (Saari ym. 2004a). Pitkään skitsofreniaa sairastaneilla on todettu kaksi kertaa enemmän matalaa HDL-kolesterolia ja hypertriglyseridemiaa verrattuna ikä- ja

sukupuolivakioituun kontrolliväestöön (Vancampfort ym. 2013c). Eri psykoosilääkkeiden käyttöön on todettu liittyvän erilainen (Meyer & Koro 2004, Olfson ym. 2006), enimmillään jopa viisinkertainen dyslipidemian riski (Koro ym. 2002, Olfson ym. 2006). Skitsofreniaa sairastavien psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvän dyslipidemian mahdollisena syynä saattavat olla geneettiset tekijät (Smith ym. 2008b). Atyyppisten psykoosilääkkeiden aiheuttaman hypertriglyseridemian taustalla lienevät lääkkeen aiheuttama suora vaikutus triglyseridien metaboliaan ja epäsuora vaikutus lihavuuden ja insuliiniresistenssin kautta (Yan, Chen & Zheng 2013). Skitsofrenian sairastumisvaiheeseen liittyvästä dyslipidemiasta on edelleen vähän tutkimustietoa. Toisaalta on lisääntyvää näyttöä siitä, että insuliiniresistessi ja koholla oleva triglyseriditaso ovat skitsofreniaan liittyviä patofysiologisia tekijöitä (Oresic ym. 2012).

2.4.4 Skitsofrenia ja hypertensio

Skitsofreniaa sairastavilla on hiukan enemmän koholla olevaa verenpainetta verrattuna yleisväestöön, mutta eroja ei ole havaittu pitkään sairastaneilla, lääkeshoidon aikana tai ilman lääkitystä olleilla ensipsykoosipotilailla. Meta-analyysissä ei voitu selvittää verenpainelääkkeiden käyttöä, mikä voi selittää erojen puuttumista (Vancampfort ym. 2013c). Toisessa meta-analyysissä todettiin skitsofreniaa sairastavilla ja psykoosilääkitystä käyttävillä olevan enemmän koholla olevaa verenpainetta verrattuna lääkitsemättömiin ja ensipsykoosipotilaisiin. Lisäksi lääkitsemättömillä oli vähemmän koholla olevaa verenpainetta verrattuna ensipsykoosipotilaisiin (Mitchell ym. 2013).

2.4.5 Skitsofrenia ja metabolisen oireyhtymän esiintyvyys

Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortissa skitsofreniaa sairastavilla metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli 19 %, joka oli neljä kertaa suurempi kuin vertailuryhmässä (6 %) (Saari ym. 2005). Vertailuryhmänä olivat saman syntymäkohortin henkilöt, joilla ei ollut aiempia psykiatrisia osastohoitoja. Suomalaisessa Terveys 2000 -tutkimuksessa ei-affektiivista psykoosisairautta sairastavilla metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli suurempi kuin yleisväestöllä (41,4 % vs. 30,1 %), mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Skitsofreniaa sairastavilla metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli 36,2 % (Suvisaari ym. 2007). CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention) -tutkimuksessa, joka oli monikansallinen psykoosilääkkeiden tehoa ja vaikuttavuutta koskeva tutkimus, todettiin 1231 skitsofreniapotilaan aineistossa metabolisen oireyhtymän esiintyvyydeksi 35,8 %. Metabolista oireyhtymää oli merkitsevästi enemmän iäkkäillä, naisilla ja valkoihoisilla. Iän, sukupuolen ja rodun vakioinnin jälkeen metabolinen oireyhtymä oli yhteydessä huonommaksi koettuun fyysiseen terveyteen, mutta ei psyykkisten oireiden vaikeuteen, masennukseen, psykoosilääkkeen käyttövuosiin eikä alkoholin käyttöön (Meyer ym. 2005). CATIE oli ensimmäinen tutkimus, jossa skitsofreniaa sairastavien metabolisen oireyhtymän esiintyvyydetutkimuksessa oli mukana myös vertailuväestö (kaltaistettu NHANES III). Skitsofreniaa sairastavilla (n = 1460) metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli käytetystä metabolisen oireyhtymän kriteeristä riippuen 40,9–42,7 %, mikä oli iän ja rodun vakioinnin jälkeen miehillä 2,3 ja naisilla 3,2 kertaa suurempi kuin vertailuväestössä. BMI:n vakioinnista huolimatta metabolista oireyhtymää oli edelleen miehillä 1,9 ja naisilla 2,4 kertaa enemmän kuin vastaavassa (miesten ja naisten) yleisväestössä (McEvoy ym. 2005).

Esiintyvyydetutkimuksissa on skitsofreniaa sairastavilla todettu metabolisen oireyhtymän olevan 2–4 kertaa yleisempää verrattuna yleisväestöihin (Cohn ym. 2004, Kato ym. 2004, Hagg ym. 2006, De Hert ym. 2006b, Tirupati & Chua 2007, Rezaei ym. 2009, Sugawara ym. 2010) ja samaan ikäkohorttiin (Saari ym. 2005, Sugawara ym. 2010). Thaimaalaisessa skitsofreniaa sairastavien aineistossa (n = 650) todettiin metabolisen oireyhtymän esiintyvyyden olevan 34,9 %. Ero yleisväestöön oli kaikissa kymmen-ikäryhmissä alle 50-vuotiailla miehillä 2–9-kertainen ja naisilla 6–8-kertainen (Huang ym. 2009). Poikkeuksena on

Turkki, jossa eron todettiin olevan skitsofreniaa sairastavilla suurempi vain 20–29-vuotiaiden ikäryhmässä yleisväestöön verrattuna. Tutkijoiden mukaan eron vähyden selittää se, että Turkissa metabolisen oireyhtymän esiintyvyys on maailmanlaajuisesti suurinta (Yazici ym. 2011).

Ensimmäinen meta-analyysi skitsofreniaa sairastavien metabolisen oireyhtymän esiintyvyydestä julkaistiin vuonna 2011. Skitsofreniaa tai muuta skitsofreniaryhmän sairautta sairastavilla metabolisen oireyhtymän esiintyvyyden todettiin olevan keskimäärin 32,5 % (95 % lv = 30,1–35,0 %). Metabolisen oireyhtymän esiintyvyydessä ei ole todettu olevan eroa sukupuolten välillä, ja erot olivat vähäisiä myös eri metabolisen oireyhtymän määritelmillä sekä avo- ja osastopotilaiden välillä. Suomalaisten tutkimuksia osa-analyysissä oli mukana yhdeksän (n = 702 potilasta), joista metabolisen oireyhtymän esiintyvyydeksi tuli 30,1 % (95 % lv 24,7–35,8 %). Sairauden kestolla havaittiin voimakas (korjattu $[R^2] = 0,35$, $t = 4,9$, $p < 0,0001$) ja iällä heikompi (korjattu $[R^2] = 0,20$, $t = 5,5$, $p < 0,0001$) yhteys skitsofreniaa sairastavien metabolisen oireyhtymän esiintyvyyteen. Meta-analyysin mukaan korkein metabolisen oireyhtymän esiintyvyys (51,9 %) oli klotsapiinin käyttäjillä ja pienin niillä, jotka eivät käyttäneet psykoosilääkitystä (20,2 %). Tarkasteltavat lääkeryhmät rajoittuivat kuitenkin tässä vain kolmeen atyyppiseen psykoosilääkkeeseen ja ilman lääkitystä oleviin. Lisäksi lääkityksen, iän ja sairastamisajan välistä yhteyttä ei ollut mahdollista selvittää (Mitchell ym. 2011).

Terveys 2000 -tutkimuksessa todettiin pienannosneuroleptien käyttöön liittyvän merkittävästi enemmän metabolista oireyhtymää kuin suurannosneurolepteihin tai atyyppisiin psykoosilääkkeisiin (52,1 %, 39,0 % ja 23,4 %). Useiden taustamuuttujien vakioinnin jälkeen pienannosneuroleptit lisäsivät metabolisen oireyhtymän riskiä nelikertaiseksi (OR 3,91 (95 % lv 1,68–9,11) (Suvisaari ym. 2007).

Metabolisia poikkeavuuksia on todettu jo ensipsykoosipotilailla (De Hert ym. 2006a) ja metabolisen oireyhtymän esiintyvyyden on todettu lisääntyvän sairastamisajan kasvaessa ja olevan sen jälkeen suurempi kuin väestöllä yleensä (De Hert ym. 2006a, Mitchell ym. 2013). Kun verrattiin ensipsykoosipotilaita, psykoosilääkitystä käyttäviä ja ilman lääkitystä olevia skitsofreniapotilaita, todettiin useiden sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden olevan merkittävästi vähäisempiä psykoosilääkitystä käyttämättömillä ja ensipsykoosipotilailla verrattuna lääkitystä käyttäviin. Metabolisen oireyhtymän esiintyvyydet olivat vastaavasti 9,8 %, 9,9 % ja 35,3 % (Mitchell ym. 2013).

Skitsofreniaa ja skitsoaffektiivista häiriötä sairastavilla (n = 93), joilla kaikilla oli ollut käytössä klotsapiinilääkitys keskimäärin 5,9 vuotta keskimääräisenä vuorokausiannoksena 432,5 mg, todettiin metabolisen oireyhtymän esiintyvyyden olevan merkittävästi suurempi kuin iän, rodun ja BMI:n mukaan vakiodulla vertailuväestöllä (53,8 % vs. 20,7 %). He olivat käyttäneet psykoosilääkkeitä keskimäärin 15,7 vuotta (Lamberti ym. 2006). Terveys 2000 -tutkimuksessa ei tutkittu yksittäisten psykoosilääkkeiden yhteyttä metaboliseen oireyhtymään (Suvisaari ym. 2007).

Osastohoitoon tulleilla skitsofreniapotilailla (n = 364), joilla oli käytössä kaksi psykoosilääkettä, oli enemmän metabolista oireyhtymää verrattuna potilaisiin, joilla oli vain yksi psykoosilääke (50,0 % vs. 34,3 %) (Correll ym. 2007). Psykoosilääkityksen polyfarmasian (kaksi tai useampi psykoosilääke käytössä) ei ole todettu olevan itsenäinen metabolisen oireyhtymän riskitekijä monoterapiaan verrattuna (Correll ym. 2007, Misawa ym. 2011). Toisessa tutkimuksessa eri psykoosilääkeryhmistä todettiin, että kahden atyyppisen psykoosilääkkeen käyttöön liittyy suuri metabolisen oireyhtymän esiintyvyys (78,8 %), mutta erot eivät olleet tilastollisesti merkittäviä eri psykoosilääke- ja monoterapiaryhmien välillä. Metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli tässä pääasiassa skitsofreniaa sairastavien kuntoutujien aineistossa (n = 221) 67,9 % (Tirupati & Chua 2007). Taulukossa 4 on esitetty eri psykoosilääkkeiden riskejä painon nousuun ja glukoosiaineenvaihdunnan häiriöihin.

Metabolisen oireyhtymän esiintyvyyden muutoksista skitsofreniaa sairastavilla on julkaistu vain muutamia seurantatutkimuksia. Thaimaalaisista skitsofreniaa sairastavista 20 %:lle ilmaantui vuoden aikana metabolinen oireyhtymä, niille joilla lähtötilanteessa täyttyi

kaksi metabolisen oireyhtymän kriteeriä. He olivat käyttäneet psykoosilääkitystä keskimäärin yli kahdeksan vuotta (Srisurapanont ym. 2007). Toisessa yhden vuoden seuranta tutkimuksessa todettiin pääasiassa skitsofreniaa sairastavilla metabolisen oireyhtymän ilmaantuvan 13 %:lle ja häviävän 33 %:lta. Metabolisen oireyhtymän ilmaantuminen oli yhteydessä tupakointiin, vyötärölihavuuteen, dyslipidemiaan, suvussa esiintyviin sydän- ja verisuonisairauksiin sekä sairauden kestoon yli kuuden vuoden ajan. Toisaalta metabolisen oireyhtymän pysyvyys oli yhteydessä vyötärölihavuuteen (Schorr ym. 2009).

Skitsofreniasairauteen sinänsä ei saata liittyä metabolista oireyhtymää lisäävää riskiä. Skitsofreniaa sairastavilla, jotka eivät koskaan olleet käyttäneet psykoosilääkitystä, todettiin BMI:n olevan pienempi kuin yleisväestöllä (19,4–22,7 kg/m²) ja metabolista oireyhtymää vähemmän tai saman verran kuin yleisväestöllä (3,9 % vs. 7,8 %) (Padmavati, McCreadie & Tirupati 2010). Tutkijat totesivat, että skitsofrenia itsessään ei lisännyt ylipainoa tai metabolista oireyhtymää, koska elinolosuhteet olivat kaikille samanlaiset. Pikaruokaa ei ollut tarjolla ja luontaista liikuntaa oli paljon arkeen sisältyvän liikunnan ja fyysisen rasituksen vuoksi.

Taulukko 4. Psykoosilääkkeiden painon nousun ja glukoosiaineenvaihdunnan häiriöiden riskit.

	Painon nousun todennäköisyys	Glukoosiaineenvaihdunnan häiriön todennäköisyys verrattuna muihin psykoosilääkkeisiin
Perinteiset psykoosilääkkeet		
Flufenatsiini	vähäinen	pienempi*
Haloperidoli	keskitasoinen	pienempi
Klorpromatsiini	suuri	suurempi*
Perfenatsiini	vähäinen	pienempi
Pimotsidi	vähäinen	pienempi*
Tioridatsiini	keskitasoinen	suurempi*
Atyyppiset psykoosilääkkeet		
Amisulpridi	vähäinen	pienempi
Aripripratsoli	vähäinen	pienempi
Asenapiini	vähäinen	pienempi*
Ketiapiini	keskitasoinen	keskitasoinen
Klotsapiini	suuri	suurempi
Lurasidoni	vähäinen	vähäinen*
Olantsapiini	suuri	suurempi
Paliperidoni	vähäinen	keskitasoinen
Risperidoni	keskitasoinen	keskitasoinen
Serdindoli	keskitasoinen	pienempi
Ziprasidoni	vähäinen	pienempi

*tiedot näistä yhteyksistä ovat vielä rajallisia

Mukaeltu Holt RI ja Mitchell AJ katsauksen perusteella (Holt & Mitchell 2015).

2.4.6 Skitsofrenia ja tyypin 2 diabetes

Skitsofreniaa sairastavilla on 4–5 kertaa enemmän tyypin 2 diabetesta kuin yleisväestöllä (Mukherjee ym. 1996, De Hert ym. 2006a, Suvisaari ym. 2008, De Hert ym. 2011). Myös skitsofreniaa ja ei-affektiivista psykoosia sairastavien lähisukulaisilla on todettu enemmän tyypin 2 diabetesta (Mukherjee, Schnur & Reddy 1989, Fernandez-Egea ym. 2008). Skitsofreniaan sairastuneilla on todettu diabetekselle altistavia metabolisia muutoksia jo ennen psykoosilääkehoidon aloittamista (Smith ym. 2008a, van Nimwegen ym. 2008). Yleissairaalan potilaista skitsofreniaa sairastavilla tyypin 2 diabeteksen esiintyvyys oli suurempi, ja siihen todettiin seitsemän vuoden seurannassa liittyvän myös enemmän somaattista oheissairastavuutta ja lisääntyntä kuolleisuutta verrattuna muihin ikä- ja sukupuolivakioituihin potilaisiin (Schoepf ym. 2012).

2.4.7 Skitsofrenia ja sydän- ja verisuonisairaudet

Sydän- ja verisuonisairauksien modifioitavia riskitekijöitä ovat lihavuus, dyslipidemia, diabetes, sokeriaineenvaihdunnan häiriöt, rasva-aineenvaihdunnan häiriöt, kohonnut verenpaine, vähäinen liikunta ja tupakointi. Skitsofreniaa sairastavista 65 % on tupakoijia ja terveistä verrokeista 25 % (Vancampfort ym. 2013b). 12 vuotta kestävässä tutkimuksessa todettiin skitsofreniaa sairastavista tupakoivan 64 % ja henkilöistä, joilla ei ollut psyykkisiä sairauksia, 19 %; suhteet eivät juuri muuttuneet seurannan aikana (Dickerson ym. 2013b). Jo ensipsykoosipotilaat tupakoivat kuusi kertaa enemmän verrattuna ikä- ja sukupuolivakioituihin kontrolleihin (Myles ym. 2012).

Sydän- ja verisuonisairaudet ovat yleisiä väestössä, mutta skitsofreniaa sairastavilla sydän- ja verisuonisairauksien riski on lisääntynyt 2–3-kertaiseksi verrattuna yleisväestöön (Hennekens ym. 2005, De Hert ym. 2011). Skitsofreniaa sairastavilla on enemmän sydän- ja verisuonisairauksia kuin yleisväestöllä (Hennekens 2007), ja niiden ilmaantuvuus on nopeampi (Fan ym. 2013b). Sydän- ja verisuonisairauksien suurentuneeseen riskiin ovat mahdollisesti syynä epäterveelliset elintavat, kuten tupakointi ja vähäinen liikunta (Brown ym. 1999, von Hausswolff-Juhlin ym. 2009). Suuresta somaattisesta sairastavuudesta huolimatta skitsofreniapotilaiden somaattisten sairauksien hoito on usein puutteellisempaa kuin muilla (Leucht ym. 2007, Saha, Chant & McGrath 2007, De Hert ym. 2011, Smith ym. 2013). Äskettäin päivitetystä National Institute for Health and Care Excellence -suosituksesta (NICE) on mielenterveysyksiköitä psykoosien ja skitsofrenian hoidossa ohjeistettu tarjoamaan potilaille ohjelmia liikunnasta ja terveellisestä ruokavaliosta, huomioimaan nopea tai jatkuva painon nousu, dyslipidemia ja verensokerin poikkeavuudet kunkin hoitosuosituksen mukaan sekä auttamaan tupakoinnin vähentämisessä ja lopettamisessa. Lisäksi hoidon laatuvaatimukseen ehdotetaan lisättäväksi säännöllisenä toteutuvat painon seuranta sekä metabolisten ja sydän- ja verisuonisairauksien riskien arvioiminen (NICE 2014).

2.5 MASENNUS JA METABOLINEN OIREYHTYMÄ

Ensimmäinen maininta metabolisen oireyhtymän yhteydestä psyykkisiin stressitekijöihin on vuodelta 1991, jolloin katsausartikkelissa selvitettiin psyykkisten stressitekijöiden yhteyttä metabolisiin muutoksiin ja viskeraalisen rasvan kertymiseen (Björntorp 1991). Räikkönen kumppaneineen (2002) totesi ensimmäisenä masennusoireiden yhteyden metaboliseen oireyhtymään ja sen ilmaantumiseen terveillä, keski-ikäisillä naisilla yli seitsemän vuoden seurannassa (Räikkönen, Matthews & Kuller 2002).

2.5.1 Masennus, lihavuus ja vyötärölihavuus

Sekä masennus että masennustila liittyvät lihavuuteen (Simon ym. 2006, de Wit ym. 2010, Luppino ym. 2010, Berkowitz & Fabricatore 2011, Ul-Haq ym. 2014). Mahdollisesti vaikeampioireiseen masennukseen liittyy enemmän lihavuutta (Luppino ym. 2010) ja yhteys saattaa olla naisilla vahvempi kuin miehillä (McElroy ym. 2004, McIntyre ym. 2006, Ul-Haq ym. 2014). Masennustilaan on todettu liittyvän enemmän vyötärölihavuutta ei-masentuneisiin verrattuna (Thakore ym. 1997). Laajan väestötutkimuksen perusteella, jossa mukana oli 20–89-vuotiaita, todettiin vyötärölihavuuden liittyvän itsenäisesti masennukseen (Rivenes, Harvey & Mykletun 2009). Vaikeimpien masennusoireiden havaittiin iästä ja BMI:stä riippumatta lisäävän viskeraalisen rasvan suuremman määrän riskiä naisilla, mutta ei miehillä (Murabito ym. 2013). Eräässä tutkimuksessa todettiin masennuksen somaattisten oireiden liittyvän molemmilla sukupuolilla vahvimmin lihavuuteen ja vyötärölihavuuteen verrattuna masennuksen kognitiivisiin oireisiin (Wiltink ym. 2013). Naisilla, joista suurin osa oli ylipainoisia tai lihavia, masennusoireiden vaikeutumisen todettiin olevan yhteydessä suurempaan viskeraalisen rasvan määrään huolimatta iän, rodun, kokonaisrasvamäärän ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin vakioinnista. Eroja ei todettu suhteessa ihonalaisen rasvan määrään tai vyötärön ympäryksen suuruuteen (Everson-Rose ym. 2009). Menopausin ohittaneilla, 50–79-vuotiailla naisilla vaikeammat masennusoireet ja masennuslääkkeen käyttö liittyivät kolmen vuoden seurannassa suurempaan BMI:hin ja vyötärön ympärykseen (Ma ym. 2013). Yli kahden vuoden seurantatutkimuksessa, jossa mukana oli myös yli 65-vuotiaita, todettiin masennustilan lisäävän viskeraalisen rasvan määrää enemmän verrattuna kontroleihin (Weber-Hamann ym. 2006).

Aiemmin sairastettuun tai ajankohtaiseen epätyypilliseen masennustilaan on havaittu liittyvän enemmän lihavuutta kuin terveillä verrokeilla ja melankolista tai tarkemmin määrittelemätöntä masennusta sairastavilla. Atyyppistä masennusta sairastavien lihavuuden riski (BMI \geq 30 kg/m²) oli yli kaksinkertainen iän, sukupuolen, siviilisäädyn, koulutuksen ja työllisyyden vakioinnista huolimatta (Levitan ym. 2012). Positiivinen yhteys atyyppisen masennustilan ja lihavuuden välillä todettiin myös yli 60-vuotiailla verrattuna melankoliseen tai tarkemmin määrittelemättömään masennukseen ja ei-masentuneisiin (Chou & Yu 2013). Masennustilaa sairastavilla, joilla oli esiintynyt maanisia tai hypomaanisia oireita, todettiin olevan enemmän lihavuutta verrattuna masennustilaa sairastaviin, joilla niitä ei ollut esiintynyt (Vannucchi ym. 2014).

2.5.2 Masennus ja glukoosi-intoleranssi

Masennuksen ja insuliiniresistenssin välillä on todettu poikkileikkaustutkimuksissa heikko, mutta merkitsevä yhteys (Kan ym. 2013). Glukoosi-intoleranssin ja masennustilan välillä on todettu yhteys jo ensimmäistä kertaa masennuksen vuoksi hoitoon hakeutuneilla, joilla ei ollut käytössä masennuslääkitystä tai aiemmin muutakaan psykenlääkitystä kontroleihin verrattuna. Tässä poikkileikkaustutkimuksessa tutkittavien potilaiden määrä oli kuitenkin pieni (Garcia-Rizo ym. 2013). Masennusoireiden ja glukoosi-intoleranssin välillä ei todettu yhteyttä toisessa laajemmassa poikkileikkaustutkimuksessa, jossa oli vakioitu useita sekoittavia tekijöitä (Rhee ym. 2008). Laajassa poikkileikkaustutkimuksessa todettiin masennuksen esiintyvyyden suurenevan yhdessä glukoosiaineenvaihduntahäiriön vaikeutumisen kanssa; koholla olevasta paastoverensokerista heikentyneeseen paastoverensokeriin ja aiemmin diagnosoimattomaan tyyppin 2 diabetekseen (Poongothai ym. 2010). Menopausin ohittaneilla 50–79-vuotiailla naisilla todettiin kolmen vuoden seurantatutkimuksessa masennusoireiden vaikeutumisen liittyvän suurentuneeseen insuliinitasoon ja insuliiniresistenssiin (Ma ym. 2013).

2.5.3 Masennus ja dyslipidemia

Dyslipidemiaa on havaittu enemmän masennustilaa sairastavilla kuin siitä toipuneilla ja verrokeilla, mutta eroa ei voitu enää todeta elämäntapojen ja BMI:n vakioinnin jälkeen. Sen sijaan masennustilan melankolisten piirteiden todettiin liittyvän matalaan HDL-kolesterolitasoon ja atyyppisen masennustilan suurempaan kokonais- ja LDL-kolesterolitasoon samojen taustamuuttujien vakioinnin jälkeen (van Reedt Dortland ym. 2010a). Miehillä vaikeampiin masennusoireisiin on havaittu liittyvän matalaa triglyseridi- ja LDL-kolesterolitasoa useiden taustamuuttujien ja elämäntapojen vakioinnista sekä lipidi-, antidepressantti- ja psykoosilääkkeiden käytöstä huolimatta (Lehto ym. 2010b). Nuorilla naisilla masennusoireisiin on todettu liittyvän matalaa kokonais- ja LDL-kolesterolitasoa, mitkä yhteydet olivat riippumattomia elämäntavoista ja BMI:stä (Fang ym. 2013). Meta-analyysin mukaan masennuksella ja lipideistä ainoastaan triglyseriditasolla oli todettavissa käänteinen yhteys (Shin, Suls & Martin 2008). Matalamman HDL-kolesterolitasoon on havaittu liittyvän myös pitkäaikaiseen masennusoireiluun verrattuna kontrolleihin. Yhteys oli riippumaton siviilisäädystä, koulutuksesta, elämäntavoista ja ylipainosta (Lehto ym. 2008). Masennustilaa sairastavilla, joilla masennusoireita oli ollut yli kolme vuotta, todettiin matalaa HDL-kolesterolitasoa enemmän verrattuna terveisiin kontrolleihin ja sellaisiin masennustilaa sairastaviin, joilla oli ollut masennusoireita alle kolme vuotta. Yhteys oli riippumaton tavanomaisten taustamuuttujien lisäksi mm. masennusoireiden vaikeudesta (Lehto ym. 2010a). Kahden vuoden seurantatutkimuksessa todettiin vaikeampien masennus- ja ahdistuneisuusoireiden liittyvän HDL-kolesterolitasoon laskuun ja vyötärölihavuuden suurenemiseen. Taustamuuttujista oli vakioitu ikä, sukupuoli, koulutus ja tupakointi (van Reedt Dortland ym. 2013).

2.5.4 Masennus ja hypertensio

Masennuksen yhteydestä hypertension ilmaantumiseen on saatu erilaisia tuloksia. Yli 24 vuoden seurantatutkimuksessa todettiin toistuvia masennusjaksoja sairastaneiden ryhmässä ikään liittyvää normaalia nopeampaa verenpaineen nousua yli 140/90 mmHg:n tai verenpainetaudin ilmaantumista. Vertailuryhmään kuuluivat henkilöt, joilla masennusoireita ei esiintynyt tai masennusjaksoja oli ollut vähän. Tutkimusaineisto koostui lähtötilanteessa 35–55-vuotiaista. Erot ilmenivät 55 ikävuoden jälkeen, vaikka 35–39. ikävuosissa yhteys oli käänteinen (Nabi ym. 2011). Toisessa 22 vuoden seurantatutkimuksessa, jossa henkilöt olivat 20–76-vuotiaita, vaikeimpien ja jatkuvien masennus- ja ahdistuneisuusoireiden todettiin laskevan verenpainetta (Hildrum, Romild & Holmen 2011). Hypertension riski väheni 20 % niillä, joilla kaikissa kolmessa seurantakohtadassa oli vaikeammat masennus- ja ahdistuneisuusoireet. Erot tuloksissa voivat johtua erilaisista tutkimusjoukoista. Kummassakaan tutkimuksessa ei tutkittu psyykenlääkkeiden mahdollista osuutta verenpaineen muutoksiin. Ensimmäisen prospektiivisistä tutkimuksista kootun meta-analyysin mukaan masennus lisää verenpaineen nousun (hypertension) ilmaantumisen riskiä 42 %, ja siinä todettiin, että masennus saattaa olla itsenäinen kohonneen verenpaineen riskitekijä (Meng ym. 2012).

2.5.5 Masennus ja metabolisen oireyhtymän esiintyvyys

Väestötutkimuksissa, joissa mukana on myös yli 65-vuotiaat, masennuksen ja metabolisen oireyhtymän välillä on todettu positiivinen yhteys molemmilla sukupuolilla (East ym. 2010, Pyykkönen ym. 2012, Butnorieni ym. 2014), ainoastaan naisilla (Toker, Shirom & Melamed 2008, Rhee ym. 2014) tai yhteyttä ei ole todettu ei-masentuneisiin verrattuna (Hildrum ym. 2009, Kobrosly & van Wijngaarden 2010). Masennuksen on myös todettu lisäävän metabolisen oireyhtymän riskiä molemmilla sukupuolilla (East ym. 2010, Pyykkönen ym. 2012) tai ainoastaan naisilla (Toker, Shirom & Melamed 2008, Rhee ym. 2014). Masennuksen

ja metabolisen oireyhtymän välisen yhteyden ei ole todettu välittyvän masennuslääkityksen, diabeteksen tai sydän- ja verisuonisairauksien kautta. (Pyykkönen ym. 2012). 50–60-vuotiaiden väestötutkimuksessa masennuksen ja metabolisen oireyhtymän yhteys todettiin vain naisilla verrattuna ei-masentuneisiin (Gil ym. 2006). Aiemmin sairastetun masennustilan on todettu lisäävän metabolisen oireyhtymän riskiä lähes nelinkertaiseksi yli 40-vuotiailla miehillä ja naisilla (Butnoriene ym. 2014), mutta nuorilla aikuisilla kaksinkertaiseksi vain naisilla (Kinder ym. 2004). Vuodenaikaan liittyvän suuremman mielialavaihtelun on havaittu liittyvän metaboliseen oireyhtymään, mihin liittyi myös suurempi painon vaihtelu (Rintamäki ym. 2008).

Pohjoissuomalaisessa 31-vuotiaiden ikäkohortissa metabolisen oireyhtymän ja masennuksen välillä ei todettu yhteyttä (Herva ym. 2006). Metabolisella oireyhtymällä todettiin yhteys vaikeampiin masennusoireisiin BDI:llä arvioituna pohjoissavolaisen kunnan asukkailla. Tutkimusjoukon keski-ikä oli 50 vuotta (Miettola ym. 2008). Yli 30-vuotiaiden (30–80-vuotiaat) väestötöksessä, jossa tutkittavilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä, metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli 61,5 %. Metabolisella oireyhtymällä todettiin yhteys masennukseen, mikä oli riippumaton mm. elämäntavoista, ylipainosta tai lihavuudesta (Skilton ym. 2007). Ensimmäisessä laajassa satunnaisotoksena toteutetussa väestötutkimuksessa 25–84-vuotiailla henkilöillä, joilla oli metabolinen oireyhtymä, oli 50 % enemmän masennusta verrattuna ei-metabolista oireyhtymää -ryhmään (Dunbar ym. 2008).

Prospektiivisissa seurantatutkimuksissa masennuksen on todettu lisäävän metabolisen oireyhtymän riskiä naisilla (Räikkönen, Matthews & Kuller 2007, Goldbacher, Bromberger & Matthews 2009, Vanhala ym. 2009). Metabolisen oireyhtymän on puolestaan todettu lisäävän masennuksen riskiä sekä miehillä että naisilla (Koponen ym. 2008, Akbaraly ym. 2009, Takeuchi ym. 2009). Näiden tutkimusjoukkojen keski-ikä vaihteli 41:n ja 53:n vuoden välillä.

Epidemiologisista 29 prospektiivisistä ja poikkileikkaustutkimuksista kootun systemaattisen katsauksen ja meta-analyysin mukaan masennuksen on yli 18 vuotiailla todettu lisäävän metabolisen oireyhtymän riskiä ja päinvastoin. Masennuksen ja metabolisen oireyhtymän yhteys oli kohtalainen (vakioimaton riski OR 1,42; 95 % lv 1,28–1,57, $I^2 = 55$ %). Masennus oli luokiteltu masennusasteikkojen tietyillä pisterajoilla tai diagnoosina, ei masennusasteikkojen jatkuvien muuttujien mukaan. Masentuneilla metabolisen oireyhtymän esiintyvyyshluvut vaihtelivat merkitsevästi sukupuolen, tutkimusasetelman, tutkimusjoukon sekä masennuksen ja metabolisen oireyhtymän arviointimenetelmien mukaan. Masennuksen ja metabolisen oireyhtymän yhteys todettiin heikoimmaksi NCEP-ATP-III:n määritelmän mukaan ja vahvimaksi IDF:n määritelmän mukaan. Lisäksi omaan arvioon perustuva masennuksen arviointi oli vahvimmin yhteydessä metaboliseen oireyhtymään verrattuna masennustilan diagnoosiin (Pan ym. 2012a).

Yli 1200 psykiatrisen avohoitopotilaan aineistossa metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli masennustilaa sairastavilla 21 %; eroa ei ollut ahdistuneisuushäiriötä, samanaikaista masennustilaa ja ahdistuneisuushäiriötä sairastaviin tai kontrolliryhmään. IDS-SR (Inventory of Depressive Symptoms self report) -asteikon mukainen vaikeampi masennusoireisto sen sijaan lisäsi metabolisen oireyhtymän riskin yli kaksinkertaiseksi (OR 2,21; 95 % lv 1,06–4,64, $p = 0,04$) (van Reedt Dortland ym. 2010b).

Masennustilan vuoksi osastohoidossa olevilla potilailla metabolisen oireyhtymän esiintyvyys on ollut 25–41 % (Richter, Juckel & Assion 2010, Kahl ym. 2012, Luppino ym. 2014). Metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli yli kaksinkertainen (41 % vs. 17 %) vastaavaan alueen kontrolliväestöön verrattuna (Kahl ym. 2012). Potilaiden aiemman ja ajankohtaisen psykiatrisen hoidon suhteen ei ollut yhteyttä metabolisen oireyhtymään tai sen puuttumiseen (Richter, Juckel & Assion 2010).

Avohoitopotilailla todettiin trisyklisten antidepressanttien käytön lisäävän masennuksen vaikeudesta riippumatta metabolisen oireyhtymän riskin yli kaksinkertaiseksi (OR 2,30; 95 % lv 1,21–4,36, $p = 0,01$) verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut käytössä masennuslääkitystä. Aineiston koko oli pieni, mikä vaikeuttaa tuloksen yleistettävyyttä (van Reedt Dortland ym.

2010b). Toisaalta intialaisilla masennustilaa sairastavilla, joilla ei ollut käytössä vielä mitään lääkitystä, oli metabolisen oireyhtymän esiintyvyys merkitsevästi suurempi ei-masentuneisiin kontroleihin verrattuna (37,2 % vs. 16,3 %) (Grover ym. 2013). Mielialan tasaajien ja psykoosilääkkeiden käytön on todettu lisäävän metabolisen oireyhtymän riskiä myös ahdistuneisuus- ja mielialahäiriöpotilailla (Hung ym. 2014).

Ensimmäisessä meta-analyysissä todettiin metabolisen oireyhtymän esiintyvyydeksi 30,5 % (95 % lv 26,3–35,1) masennustilaa sairastavilla. Esiintyvyydset eivät eronneet käytettyjen metabolisen oireyhtymän määritelmien välillä (Vancampfort ym. 2013a). Meta-analyysin tulokset perustuivat 18 tutkimukseen, joissa jokaisessa tutkimuksessa oli yli 50 potilasta. Masennustilan toteaminen perustui diagnostiseen tutkimukseen. Metabolisen oireyhtymän esiintyvyys masennustilaa sairastavilla oli 1,5 kertaa suurempi kuin yleisväestöllä (23,8 % vs. 16,7 %) (OR 1,54; 95 % lv 1,21–1,97, $p = 0,001$). Metabolisen oireyhtymän esiintyvyys ei eronnut sukupuolten välillä eikä se liittynyt myöskään potilaiden ikään, tupakointiin, antidepressanttilääkityksen käyttöön tai muihin komorbideihin psyykkisiin sairauksiin (Vancampfort ym. 2013a).

Masennuksen ja metabolisen oireyhtymän eri kriteerien välisessä tarkastelussa yhteyden on todettu välittyvän vahvimmin lihavuuteen liittyvien kriteerien eli vyötärölihavuuden, matalan HDL-kolesterolin ja koholla olevan triglyseriditason kautta (Penninx ym. 2013).

2.5.6 Masennus ja tyypin 2 diabetes

Meta-analyysien mukaan masennus lisää tyypin 2 diabeteksen kehittymisen riskiä 60 % (Mezuk ym. 2008, Rotella & Mannucci 2013) ja masennustila vastaavasti 37–44 % (Knol ym. 2006, Rotella & Mannucci 2013). Laajassa viiden vuoden seurantatutkimuksessa yli 55-vuotiailla ($n = 4\,803$) masennustila lisäsi diabeteksen kehittymisen riskiä 65 % verrattuna henkilöihin, joilla ei ollut masennustilaa (Campayo ym. 2010). Kymmenen vuoden seurantatutkimuksessa 50–75-vuotiailla naisilla masennustila liittyi kohtalaisesti (RR 1,25; 95 % lv 1,10–1,41) tyypin 2 diabeteksen ilmaantumiseen useiden elämäntapoihin liittyvien tekijöiden vakioinnista huolimatta (Pan ym. 2010). Masennuksen ja tyypin 2 diabeteksen yhteys on kaksisuuntainen, ja yhteisenä avaintekijänä näyttäytyy lievä tulehdus (Rustad, Musselman & Nemeroff 2011, Stuart & Baune 2012). Meta-analyysin mukaan poikkileikkaustutkimuksissa masennuksen riskin ei todettu eroavan sellaisten henkilöiden välillä, joilla oli normaali tai huonontunut glukoosimetabolia tai aiemmin diagnosoimaton tyypin 2 diabetes (Nouwen ym. 2011). Tyypin 2 diabetekseen on todettu liittyvän masennuksen riskin lisääntyminen 15 %:lla (Mezuk ym. 2008). Masennusta ei kuitenkaan ole toistaiseksi todettu tyypin 2 diabeteksen itsenäiseksi syytekijäksi (Icks ym. 2012) eikä yhteyttä välittäviä tekijöitä ole vielä tarkemmin pystytty toteamaan (Stuart & Baune 2012, Rotella & Mannucci 2013).

2.5.7 Masennus ja sydän- ja verisuonisairaudet

Masennus on riskitekijä sydän- ja verisuonisairauksien etenemiselle (Musselman, Evans & Nemeroff 1998). Eurooppalaisilla keski-ikäisillä fyysisesti terveillä miehillä lähtötilanteen masennus liittyi kohonneeseen sepelvaltimotaudin riskiin 5 vuoden seurannassa ja kohonneeseen aivohalvausriskiin 10 vuoden seurannassa (Majed ym. 2012). Masennuksen on todettu lisäävän sepelvaltimotaudin ilmaantumisen riskiä (Rugulies 2002, Wulsin & Singal 2003, Nicholson, Kuper & Hemingway 2006, Van der Kooy ym. 2007).

Suomalaisessa yli 13 000 henkilön tutkimusjoukossa (20–54-vuotiaat) todettiin vähintään lieväoireisen masennuksen (BDI ≥ 10) lisäävän seitsemän vuoden seurannassa sepelvaltimotaudin riskiä, mutta ei aivoverisuonisairauksien riskiä. Seurannan alussa henkilöillä ei ollut sepelvaltimo- tai aivoverisuonitautia (Nabi ym. 2010a). Masennuksen ja sepelvaltimotaudin on yhdessä todettu lisäävän enemmän sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden riskiä kuin molemmat erikseen (Nabi ym. 2010b), mikä viittaa

masennuksen ja sepelvaltimotaudin toisiaan voimistavaan vaikutukseen. Masennus lisää myös aivohalvauksen riskiä ja aivohalvauskuolleisuutta (Pan ym. 2011). Aivohalvausta edeltävä masennus yhtenä riskitekijänä saattaa olla riippumaton muista aivohalvauksen riskitekijöistä (Dong ym. 2012).

Masennuksen ja metabolisen oireyhtymän sekä sen komponenttien yhteyksiä on tutkittu hyvin heterogeenisissä aineistoissa ja erilaisilla masennuksen määritelmillä. Päinvastoin kuin skitsofreniassa, masennukseen ei saata liittyä jo valmiiksi metabolisia poikkeavuuksia. Toisaalta tältä osin tutkimusten keskiössä on ollut jo pitkään HPA-akselin ja lievän tulehduksen etiologiset osuudet masennuksen taustalla, jotka masennuksen puhkeamisen yhteydessä voimistuvat. Atyyppinen masennus, joka jo oireistossaan sisältää liiallisen energian saannin ja vähentyneen kulutuksen, näyttäytyy muita masennuksen alatyyppejä voimakkaampana lihavuuden ja metabolisen oireyhtymän riskitekijänä.

2.6 MASENNUS JA PAINON MUUTOS

Painon muutos on jo sadan vuoden ajan liitetty yhtenä oireena mielialahäiriöihin. Kraepelin (1913) kuvasi maanis-depressiivisen sairauden masennusvaiheeseen liittyvän ensin painon laskua, jota seuraa painon nousu joko ennen toipumista tai sen aikana (Kraepelin 1913). Esimerkiksi vuoden kestäväan masennusjaksoon hän kuvasi ensin liittyvän painon laskua, jota seuraa merkittävä painon nousu ilman masennuksesta toipumista ja joskus jopa masennuksen uudelleen vaikeutuminen. Painon muutoksen havaittiin liittyvän masennuksen kulkuun myös muissa varhaisissa tutkimuksissa (Kalinowsky 1948, Kraines 1972). Masennukseen liittyvä painon lasku on aiemmin yhdistetty vaikeampaan ja endogeeniseen masennukseen, painon nousu puolestaan lievempään, ei-endogeeniseen, neuroottiseen ja atyyppiseen (epätyypilliseen) masennukseen (Weissenburger ym. 1986).

Masennuksen aikaisen painon muutoksen suunnalla ja laajuudella on havaittu voimakas yhteys kahden peräkkäisen masennusjakson välillä (Stunkard ym. 1990). Sen sijaan masennustilan eri alaryhmien (psykoottinen, epätyypillinen tai melankolinen masennus) ei ole havaittu pysyneen samana seuraavan uusiutuvan masennusjakson kohdalla, mikä on tärkeää huomioida. Samassa tutkimuksessa ei esimerkiksi ollut havaittavissa HAM-D-kysymyksen painon laskusta pysyvän samanlaisena toisen masennusjakson kohdalla (Oquendo ym. 2004). Masennuksen aikaista painon nousua on havaittu 38–54 %:lla, painon laskua 30–51 %:lla tai muuttumatonta painoa 9–30 %:lla (Harris, Young & Hughes 1984, Weissenburger ym. 1986, Stunkard ym. 1990). Masennustilan aikana tapahtuneen painon nousun on todettu liittyvän aikaisempaan painonvaihteluhistoriaan ja painon laskun puolestaan aiemmin vakiona pysyneeseen painoon (Harris, Young & Hughes 1984). Painon nousun on todettu liittyvän masennuspotilailla suurempaan BMI:hin ja painon laskun pienempään BMI:hin, joskin yhteys on ollut heikko (Stunkard ym. 1990).

2.6.1 Masennus, masennusoireet ja painon nousu

Ensimmäisessä painon muutokseen liittyvässä yleisväestön pitkittäistutkimuksessa alle 50-vuotiailla masennus liittyi miehillä suurempaan painon nousuun ja naisilla pienempään painon nousuun verrattuna niihin, joilla ei ollut masennusta. Tutkimuksen seuranta-aika oli keskimäärin kahdeksan vuotta. Miesten ryhmässä vähäinen koulutus ja masennus yhdessä lisäsivät painon nousua verrattuna enemmän koulutettuihin masentuneisiin. Naisilla vastaavasti pidempi koulutus ja masennus lisäsivät enemmän painon nousua vähemmän koulutettuihin masentuneisiin verrattuna. 55-vuotiailla ja sitä vanhemmilla masennus liittyi suurempaan painon laskuun verrattuna henkilöihin, joilla ei ollut masennusta (DiPietro ym. 1992).

Myöhemmissä pitkittäistutkimuksissa painon muutosta on arvioitu erilaisilla katkaisurajoilla. Tutkimuksessa, jossa oli mukana naisia viidestä eri ikäluokasta,

masennusoireiden vaikeuden havaittiin liittyvän vähintään viiden kg:n painon nousuun kuuden vuoden seurannassa (Noppa & Hällström 1981). Masennuksen on myös havaittu ennustavan keski-ikäisillä sekä painon nousua että laskua kolmen vuoden seurannassa. Tässä tutkimuksessa painon muutokset arvioitiin BMI:n kahden yksikön nousulla ja yhden yksikön laskulla (Haukkala, Uutela & Salomaa 2001). Suomalaisessa kaksoskohorttitutkimuksessa korkeampi stressitaso miehillä ja korkeammat neuroosipisteet sekä huonompi elämäntyytyväisyys vanhemmilla naisilla ennustivat yli 10 kg:n painon nousua kuuden vuoden seurannassa. Tutkimuksessa ei mitattu masennusoireita (Korkeila ym. 1998).

Eräässä neljän vuoden seurantatutkimuksessa, jossa aineisto käsitti rautateillä työskenteleviä keski-ikäisiä japanilaisia miehiä, erityisesti vaikeammat masennusoireet lisäsivät neljän vuoden kuluttua vähintään neljän kg:n painon nousun riskin nelinkertaiseksi. Yhteys havaittiin riippumatta iästä, alkoholin käytöstä, tupakoinnista ja liikunnasta. Tutkimuksesta oli poissuljettu henkilöt, joilla oli aiemmin diagnosoitu masennustila (Kawada ym. 2011).

Laajemmassa tutkimuksessa alun vaikeampien masennusoireiden havaittiin ennustavan miehillä BMI:n nousua seurantatutkimuksessa, jossa alkujaan 22-vuotiaiden ikäkohorttia seurattiin 10 vuoden välein 20 vuoden ajan. Naisilla todettiin masennusoireiden muutoksen olevan yhteydessä samanaikaiseen painon muutokseen (Konttinen ym. 2013). Toisessa pitkäkestoisessa seurantatutkimuksessa nuorilla aikuisilla lähtötilanteen vaikeamman masennusoireilun havaittiin liittyvän nopeampaan BMI:n nousuun viiden vuoden kohdalla valkoihoisilla, mutta ei mustaihoisilla (Needham ym. 2010). Masennus- ja ahdistuneisuusoireet liittyivät suurempaan painon muutokseen laajassa norjalaisessa väestötutkimuksessa, jossa seuranta-aika oli keskimäärin 11 vuotta. Myös lihavuuden riski lisääntyi niillä, joilla oli masennus- tai ahdistuneisuusoireita riippumatta siitä, oliko lähtötilanteessa normaalipaino tai ylipaino (Brumpton ym. 2013). Yli 12 vuoden seurantatutkimuksessa, jossa oli mukana yli 8000 keski-ikäistä naista, tutkittiin masennuksen ja painon muutoksen yhteyttä kolmen vuoden seurantajaksoissa. Jatkuvan tai uuden masennuksen havaittiin lisäävän seuraavan kolmen vuoden aikana painon nousun riskiä, mutta ei painon laskun riskiä (Singh ym. 2013).

Yleisten mielenterveysoireiden (pääasiassa masennus- ja ahdistuneisuusoireiden) todettiin yli 19 vuoden seurantatutkimuksessa liittyvän lihavuuden ilmaantumiseen, ja seurannan aikana näiden yleisten mielenterveysoireiden kumuloituminen tai uusiutuminen kaksinkertaisti lihavuuden riskin (Kivimäki ym. 2009). Kaksisuuntainen yhteys todettiin yli 65 000 keski-ikäisen ja sitä vanhempien naissairaanhoitajien aineistossa, jossa masentuneilla oli 38 %:n suurentunut riski lihoa lihaviksi (BMI \geq 30 kg/m²), ei-lihavilla masentuneilla oli 51 %:n suurentunut riski tulla lihaviksi ja lihavilla 11 %:n lisääntynyt riski verrattuna normaalipainoisiin sairastua masennukseen 10 vuoden seurannassa (Pan ym. 2012b).

Yhdysvaltalaisessa yleisväestössä masennustila, yleistynyt ahdistuneisuushäiriö ja psykososiaalinen stressi (työhön, talouteen ja ihmissuhteisiin liittyvä) liittyivät yhdeksän vuoden seurannassa suurempaan painon nousuun niillä, joilla lähtötilanteen BMI oli korkeampi (Block ym. 2009). Toisessa yhdysvaltalaisen 50-vuotiaiden ja sitä vanhemman väestön pitkittäistutkimuksessa masennustilalla ei todettu yhteyttä lihavuuden (BMI \geq 30 kg/m²) ilmaantumiseen viiden vuoden kuluessa, kun lähtötilanteesta poissuljettiin lihavat (Roberts ym. 2003). Kymmenen vuoden seurantatutkimuksessa (n = 11 502), jossa lähtötilanteessa oli poissuljettu lihavat, masennustilan ei todettu olevan riski lihavuuden ilmaantumiseen (Patten ym. 2009). Dave kumppaneineen (2011) selvitti masennustilan ja lihavuuden syy-yhteyttä kolmen kansallisen seurantatutkimuksen avulla. Pitkäaikaisen tai aiemmin sairastetun masennustilan ja ylipainon/lihavuuden välillä oli todettavissa heikko positiivinen yhteys ainoastaan naisilla, kun tarkastelussa vakioitiin useita taustamuuttujia (Dave, Tennant & Colman 2011).

Prospektiivisista väestötutkimuksista kootussa katsauksessa, johon oli koostettu yli vuoden kestäneet tutkimukset masennuksen vaikutuksesta lihavuuden ilmaantumiseen ja lihavuuden vaikutuksesta masennuksen ilmaantumiseen, todettiin tutkimusjoukkojen ja

menetelmien ja seuranta-aikojen olevan kaiken kaikkiaan hyvin heterogeenisiä. Kahdeksassa tutkimuksessa 15:stä todettiin masennuksen ennakoivan lihavuutta, painon tai BMI:n nousua (Faith ym. 2011). Meta-analyysin mukaan masentuneilla on todettu olevan 58 %:n suurentunut riski lihoa lihaviksi (BMI \geq 30 kg/m²) ja lihavilla (BMI \geq 30 kg/m²) on 55 %:n suurentunut riski sairastua masennukseen (Luppino ym. 2010). Meta-analyysin johtopäätöstä arvioitaessa on kuitenkin huomioitava, että yhteenvedo perustui vakioimattomiin tutkimuksiin ja tutkimuksia oli määrällisesti melko vähän.

Masennukseen on todettu liittyvän vähentynyt vihannesten ja hedelmien syöminen ja runsas tunnesyöminen (Konttinen ym. 2010a), joka tarkoittaa taipumusta syödä reaktiona negatiivisiin tunteisiin. Lisäksi samasta aineistosta tehdyssä tutkimuksessa, jossa mukana olivat myös 65–74-vuotiaat, masennusoireilla ja tunnesyömisellä oli positiivinen korrelaatio vyötärön ympärykseen ja BMI:hin. Lisäksi masentuneisuuden todettiin olevan yhteydessä heikentyneeseen kykyyn ylläpitää säännöllistä liikuntaa (Konttinen ym. 2010b). Nukahtamisvaikeuksien, unessa pysymisen vaikeuden, katkonaisten yöunien ja liian lyhyiden unien todettiin yli 5–7 vuoden seuranssa liittyvän 5 kg:n painonousuun ainoastaan naisilla. Kun useiden sekoittavien tekijöiden lisäksi vakioitiin myös yleiset mielenterveysoireet, yhteys oli heikompi mutta edelleen merkitsevä (Lyytikäinen ym. 2011a, Lyytikäinen ym. 2011b).

Vaikeammat masennusoireet aikuisilla ovat seurantatutkimuksissa liittyneet painon nousuun. Sen sijaan tutkimustulokset masennustilan ja painon nousun yhteydestä ovat olleet toisistaan eriäviä. Masennuksen aikaista painon nousua aikuisilla on tutkittu erilaisilla masennuksen määritelmillä ja painon nousun katkaisurajoilla. (Taulukko 5)

Taulukko 5. Aikuisilla tehdyt prospektiiviset seurantatutkimukset masennuksen vaikutuksesta painon nousuun.

Tutkimus	Painon muutos	Aineisto	Masennuksen arviointi (Muun psyykkisen voimien arviointi)	Vakioidut muuttujat	Seuranta-aika	Tulokset
Noppa & Hällström 1981	yli 5 kg:n painonusu	naiset, ikäluokat 38, 46, 50, 54 ja 60 v Ruotsi n=712	Hamiltonin depressioasteikko	ikä, sosiaaliluokka, BMI (body weight index; Broca)	6 v	Masennusoireiden vaikeus liittyi painon nousuun.
DiPietro ym. 1992	muutos kg:na	m+n, vertailu < 55v ja ≥ 55v (27-74v) USA, NHANES I N=1794	CED-D > 16	ikä, sukupuoli, BMI, koulutus, tupakointi, alkoholin käyttö, liikunta, synnytysten lkm.	keskimäärin 8,3 v	Masennus liittyi painon nousuun nuoremmilla (< 55 v), miehillä ja vanhemmilla (≥ 55 v) miehillä ja naisilla painon laskuun.
Haukkala, Uutela & Salomaa 2001	BMI:n nousu yli 2 yksikköä ja painon lasku yli 1 yksikköä	m+n, 45-64 v Suomi, FINRISK N=285	BDI (Vihamielisyys (Cynical distrust Scale))	ikä, sukupuoli, BMI	3 v	Vaikkeimmat masennusoireet ennustivat painon nousua ja -laskua. Vihamielisyydellä ei yhteyttä painon muutokseen. Masennuspisteiden nousu ennusti painon laskua. Suurempi BMI lisäsi riskiä sekä painon nousuun että laskuun.
Roberts ym. 2003	BMI ≥ 30 kg/m ²	m+n ≥ 50 v USA, Alameda County Study N=2123	DSM-12D (≥5 oiretta =masennustila)	ikä, sukupuoli, koulutus, siviilisääty, sosiaalinen eristäytyminen ja sosiaalinen tuki, ongelmat päivittäisissä toiminnoissa, pitkäaikaisraudat, elämäntapahtumat, taloudellinen tilanne	5 v	Masennustila ei lisännyt lihavuuden riskiä, kun lähtötilanteen BMI oli vakioitu tai lihavat poissuljettiin analyysistä.

(jatkuu)

Taulukko 5
(jatkuu)

Tutkimus	Painon muutos	Aineisto	Masennuksen arviointi (Muun psyykkisen voimien arviointi)	Vakioidut muuttajat	Seuranta-aika	Tulokset
Block ym. 2009	BMI:n muutos	m+n, < 65 v USA, MIDUS N=1355	DSM-III (Psykososiaalinen stressi, DSM-III (Yleistynyt ahdistuneisuus, paniikkihäiriö))	ikä, sukupuoli, rotu, koulutus, BMI, tulot, tupakointi, somaattinen terveys, työssä olo, parisuhteessa asuminen, psykiatrinen diagnoosi (masennus, yleistynyt ahdistuneisuushäiriö, paniikkihäiriö)	9,2 v	Masennuksella, yleistyneellä ahdistuneisuushäiriöllä ja psykososiaalisella stressillä oli voimakas yhteys BMI:n nousuun niillä, joilla lähtötilanteen BMI oli suurempi.
Patten ym. 2009	BMI > 30 kg/m ²	m+n, 18–65 ja yli 65 v Kanada, NPHS N=11502	CIDI-SF	ikä, sukupuoli, ylipaino (BMI 25–29,9 kg/m ²), tulotaso, psyykenlääkkeet	yli 10 v, seurannat 2 v välein	Masennustila ei lisännyt lihavuuden riskiä
Needham ym. 2010	BMI:n muutos	m+n, 18–30 v, USA, CARDIA Study N=4643	Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)	ikä, sukupuoli, rotu, koulutus, tupakointi, alkoholin käyttö	20 v, seurannat 5 v välein	Lähtötilanteen korkeammat masennuspisteet olivat yhteydessä nopeampaan BMI:n nousuun valkoisilla ja vyötärönympäryksen kasvuun sekä musta- että valkoisilla.
Kawada ym. 2011	muutos ≥ 4 kg	m, 30–52 v Japani N=1730	Zung Self Rating Depression Scale (SDS)	ikä, tupakointi, alkoholin käyttö, liikunta	4 v	SDS ≥ 70 lisäsi painon nousun riskin nelinkertaiseksi (OR 4,0; 95 % lv 1,2–13,6)
Brumpton ym. 2012	muutos kg:na ja BMI:n nousu ≥ 30 kg/m ²	m+n, 19–55 v, Norja, HUNT N=25180	Masennus ja ahdistuneisuus Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	ikäryhmä, tupakointi, unettomuus, alkoholin käyttö, liikunta, koulutus, taloudellinen tilanne, sosiaaliset etuudet	keskimäärin 11 v	Ahdistuneisuus- ja masennusoireet liittyivät suurempaan painon muutokseen ja seurannan aikana lisäsivät lihavuuden ilmaantumista.

(jatkuu)

Taulukko 5
(jatkuu)

Tutkimus	Painon muutos	Aineisto	Masennuksen arviointi (Muu psyykkisen voimnin arviointi)	Vakioidut muuttujat	Seuranta-aika	Tulokset
Pan ym. 2012	Muutos BMI:nä: nouseu ≥ 30 kg/m ²	n, 30–55 v, USA, NHS N=65955	Masennus itseraportoitu tai masennuslääkkeen käyttö	ikä, siviilisääty, rotu, asuminen, fyysinen aktiivisuus, menopaussi, hormonihoitojen käyttö, BMI, tupakointi, alkoholin käyttö, ruokavalio, pitkäaikaisraudat	10 v (seurannat 2 v välein) Ensimmäiset 3 seurantaa valittu lähtötilanteeksi ja jälkimmäiset 3 seurannaksi.	Lähtötilanteen masennus lisäsi lihavuuden riskiä 38 %:lla (OR 1,38; 95 % IV 1,24–1,53), ei-ihavilla 51 %:lla OR 1,51; 95 % IV 1,36–1,67) ja normaali-painoisilla 20 %:lla OR 1,20; 95 % IV 1,15–1,26)
Singh ym. 2013	Keskimmääräinen vuosittainen painon muutos (%) (kohtalainen painon nousu 1,5 % – 2,5 %/v, suuri painon nousu > 2,5 %/v)	n, 45–50 v, Australia, ALSWH N=8246	CES-D ≥ 10 tai masennus-lääkkeen käyttö	koulutus, ikä, alkoholin käyttö, BMI, tupakointi, liikunta, menopaussivaihe, asuinalue, siviilisääty, taloudellinen tilanne	yli 12 v (seurannat 3 v välein)	Pysyvä masennus lisäsi kohtalaista painon nousua 12 %:lla ja suurta painon nousua 29 %:lla seuraavan 3 vuoden kuluessa. Ilmaantuva masennus lisäsi suurta painon nousua 20 %:lla.
Konttinen ym. 2013	BMI muutos	m+n, Ikäkohortit 22 v Suomi N=1656	BDI 13-osainen, lyhennetty versio	koulutus, tupakointi, alkoholin käyttö	20 v (seurannat 10 v välein)	Miehillä alun korkeammat masennuspisteet ennustivat nopeampaa BMI:n nousua, naisilla masennusoireiden vaihtelu oli samanaikaista painon vaihtelun kanssa.

m = miehiä, n = naisia, N = lukumäärä

ALSWH = Australian Longitudinal Study on Women's Health

CARDIA = Coronary Artery Risk Development in Young Adults

CES-D = Center for Epidemiological Studies Depression Scale

CIDI-SF = Composite International Diagnostic Interview Short Form

HUNT = Norwegian Nord-Trøndelag Health Study

MIDUS = The Midlife in United States Study

NHS = Nurses' Health Study, NPHS = National Population Health Survey

2.6.2 Masennus ja painon nousu psykiatrisen hoidon aikana

Poikkileikkaustutkimuksissa masentuneilla avohoitopotilailla painon nousun on todettu liittyvän lievempään masennukseen verrattaessa niihin, joilla paino laski (Weissenburger ym. 1986). Tästä on myös päinvastaisia (Harris, Young & Hughes 1984) ja nollatuloksia (Carter, Bulik & Joyce 1994). Eräässä pienessä tutkimuksessa todettiin masennustilaa sairastavilla 36 %:lla yli 2,3 kg:n painon nousu ja 12 %:lla yli 2,3 kg:n painon lasku neljän kuukauden imipramiinihoidon ja psykoterapian aikana. Hoitovaste tai lihavuus ei ennustanut painon muutoksen suuntaa (Fernstrom, McConaha & Kupfer 1989). Vajaan vuoden kestäneessä imipramiinitutkimuksessa oli seurattu painon muutosta 128:lla toistuvaa masennustilaa sairastavalla. Tutkimuksessa 42 %:lla havaittiin yli 5 %:n painon muutos ja 13 %:lla yli 10 %:n painon nousu. Ryhmässä, jossa tapahtui vähintään 10 %:n painon nousua, lähes puolella oli ollut painon laskua kyseisen masennusjakson aikana (Frank ym. 1990).

Antidepressanttilääkkeen vaikutus painon nousuun on ensimmäisessä meta-analyysissä arvioitu lieväksi, lukuun ottamatta amitriptyliiniä, mirtatsapiinia ja paroksetiinia. Antidepressanttilääkkeiden vaikutus painon muutokseen on vielä epäselvä, koska sekoittavien tekijöiden (sukupuoli, sairastumista edeltävä paino, ruokahaluttomuus, atyyppiset masennuksen oireet ja masennuksen vaikeusaste) vaikutuksia ei ole huomioitu seurantatutkimuksissa (Serretti & Mandelli 2010).

Edelleenkin ei tiedetä kovin hyvin, mitkä tekijät vaikuttavat siihen, että toisilla masentuneilla tapahtuu painon laskua ja toisilla painon nousua. Masennustilaan liittyvää painon nousua on todettu enemmän alle 65-vuotiailla, johon ryhmään kuuluvilla myös masennuslääkkeet aiheuttavat vähäistä painon nousua (Patten ym. 2011). Masennuksen vuoksi psykiatrisessa avohoidossa olleiden potilaiden painon muutoksiin liittyviä tekijöitä on selvitetty seuranta-asetelmassa melko vähän.

2.6.3 Painon nousun vaikutus kuolleisuuteen

Epidemiologisessa 12,5 vuoden pitkittäistutkimuksessa (n = 109 947) havaittiin painon nousun olevan enemmän yhteydessä kohonneeseen kuolleisuuteen sukupuolesta riippumatta nuorilla aikuisilla (ikäjaksolla 18–35 v) ja keski-ikäisillä (ikäjaksolla 35–50 v) kuin vanhemmilla (50–69 v), kun vertailujoukkona olivat henkilöt, jotka olivat säilyttäneet normaalipainon. Suurin kuolleisuusriski oli henkilöillä, joilla BMI oli 18-vuotiaana 25 kg/m² tai enemmän ja joiden paino nousi 35 ikävuoteen mennessä enemmän kuin 1 kg/vuosi (Adams ym. 2014). Toisessa keskimäärin 12 vuoden prospektiivisessä väestön kohorttitutkimuksessa (n = 42 099) painon muutosta mitattiin BMI-muutoksella ja vertailujoukkona olivat normaalipainon säilyttäneet. BMI:n nousu vuodessa vähintään 0,10 kg/m² ensimmäisen viiden vuoden seurantajakson aikana lisäsi kokonaiskuolleisuutta ylipainoisten ja lihavien keskuudessa. Jos painon nousu jatkui myös toisen viiden vuoden seurannan aikana, kuolleisuusriski lisääntyi ylipainoisilla ja lihavilla naisilla. Kuolleisuusriski ei kohonnut seurannassa niillä, jotka pysyivät molemmissa seurantajaksoissa normaali- tai ylipainoisina (Klenk ym. 2014).

3 Tutkimuksen tavoitteet

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia metabolisen oireyhtymän esiintyvyyttä skitsofreniaa ja masennusta sairastavilla avohoitopotilailla, niiden välisiä yhteyksiä ja masennuspotilaiden merkittävää painon nousua selittäviä tekijöitä.

Tämän väitöskirjan tarkemmat tavoitteet (numerot I–IV viittaavat alkuperäisjulkaisuihin):

Tavoitteena oli selvittää

1. mikä on metabolisen oireyhtymän esiintyvyys pitkään skitsofreniaa sairastaneilla potilailla (I)
2. mikä on metabolisen oireyhtymän esiintyvyys masennuksen vuoksi avohoidossa olleilla potilailla (II)
3. masennuksen ja pitkäaikaisten mielenterveysoireiden yhteyttä metaboliseen oireyhtymään (III)
4. masennuspotilaiden merkittävään (vähintään 10 %) painon nousuun liittyviä tekijöitä kuuden vuoden seurannassa (IV).

4 Tutkimuksen toteutus

4.1 TUTKIMUSJOUKOT JA AINEISTON KERUU

4.1.1 Osatyö I

Kuopiossa aloitettiin vuonna 1999 Kuopion kaupungin sosiaali- ja terveystieteiden keskuksen ja Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) psykiatrian tulosalueen yhteistyöprojekti ”Laatua ja vaikuttavuutta mielenterveyspalveluihin Kuopiossa”, jonka tarkoituksena oli kehittää aikuisväestön mielenterveysongelmien tutkimusta, hoitoa ja kuntoutusta. Projekti perustui sosiaali- ja terveysministeriön vuonna 1998 käynnistämään valtakunnalliseen Terveystieteidenhuolto 2000-luvulle -hankkeen paikalliseen kehittämis- ja tutkimusprojektiin. Tämä tutkimus kuului projektin toiseen osaan (osaprojekti 2): Kuntoutuspalvelut Kuopiossa.

KYS:sta lakkautettiin 31.12.1998 valtaosin kuopiolaisia pitkäaikaipotilaita hoitanut 14 sairaansijan osasto. Tähän tutkimukseen valittiin tältä psykiatrian klinikan osastolta 1.4.1997 ja 21.12.1998 välisenä aikana uloskirjoitetut skitsofreniaa tai skitsoaffektivista häiriötä sairastavat potilaat. Jäljempänä tästä potilasryhmästä mainitessa käytetään nimitystä skitsofreniaa sairastavat potilaat.

Tutkimusjoukkoon kuului 60 potilasta, joista kolme oli kuollut osastohoidon jälkeen ja 36 suostui mukaan tutkimukseen. Myöhemmin yksi potilas jäi tutkimuksesta pois, jolloin tutkimusjoukon koko oli 35 potilasta (19 miestä ja 16 naista). Potilaat, jotka kieltäytyivät tutkimuksesta (n = 22), olivat nuorempia (37,4 v vs. 45,0 v, p = 0,01) verrattuna tutkimukseen osallistujiin. Tutkimukseen ei-osallistuneiden ja osallistuneiden välillä ei ollut eroa sukupuolen suhteen. Tutkimustiedot kerättiin 1.1.2001–30.8.2001. (Taulukko 6)

4.1.2 Kuopion Depressioprojekti, osatyöt II ja IV

Kuopion Depressioprojekti alkoi tammikuussa 1996. Potilaat valittiin KYS:n psykiatrian klinikan avohoitoon lähetettyjen potilaiden joukosta. Potilas antoi kirjallisen suostumuksen hoitavalle lääkärille tutkimukseen osallistumisesta, minkä jälkeen hoitava lääkäri lähetti potilaan tutkimuspoliklinikalle. Tutkimuksen sisäänottokriteerinä oli ICD-10 (WHO 2010) -tautiluokituksen mukaan diagnosoitu masennus, jonka lähettävä lääkäri oli diagnosoinut. Potilaiden hoidon toteutumista seurattiin tutkimuspoliklinikalla. Depressioprojektiin osallistuminen ei rajannut potilaiden psykiatrisen hoidon toteutumista.

Tähän tutkimukseen lupautui 175 potilasta. Näistä 149:llä (85 %) todettiin alussa SCID-I -haastattelulla (Spitzer ym. 1992) masennustila ja lopuilla oli jokin muu masennusdiagnoosi. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli diagnosoitu keskushermoston sairaus, vakava fyysinen sairaus (kuten äskettäin sairastettu sydäninfarkti, halvauksen jälkitila), alkoholi- tai huumeriippuvuus, vaikea kognitiivisen kapasiteetin vaje tai jokin muu vakava mielenterveydenhäiriö, kuten skitsofrenia tai muu psykoosisairaus (n = 4).

Osatöiden II ja IV aineistot muodostuivat potilaista, jotka olivat Kuopion Depressioprojektissa mukana koko kuuden vuoden ajan (Taulukko 6). Seuranta-aikana 43 potilasta jäi pois tutkimuksesta tai heidän tietonsa olivat puutteellisia ja 7 potilasta kuoli, jolloin 6 vuoden seuranta-tutkimusjoukoksi jäi 121 potilasta. Tästä joukosta miehiä oli 46 (38 %) ja naisia 75 (62 %) keski-ikänsä ollessa 51,4 vuotta. Tutkimuksen alussa tämän tutkimusjoukon diagnoosit olivat SCID-I-haastattelun (Spitzer ym. 1992) mukaan seuraavat: 87:llä (72 %) masennustila, yhdellä (1 %) kaksisuuntaisen mielialahäiriön vakava masennusjakso ja 33:lla (27 %) pitkäaikainen masennus tai muu masennusdiagnoosi. Tutkimusjoukosta 54:llä (44,6 %) oli unipolaarinen masennustila, 33:lla (27,3 %) uusiutuva

masennustila ja muilla pitkäaikainen masennus tai jokin muu masennusdiagnoosi. Potilaiden kliininen tilanne arvioitiin uudelleen 6 vuoden seurantakäynnillä, jolloin SCID-I-haastattelun perusteella 19:llä (15,7 %) todettiin masennustila ja 102:lla (84,3 %) ei ollut masennustilaa tai se oli remissiassa.

4.1.3 Pohjois-Savon väestöotos, osatyö III

Kuopion yliopistollisen sairaalan psykiatrian klinikassa toteutettiin tutkimus, jonka tavoitteena oli kartoittaa yleisväestön mielenterveyttä. Vuonna 1998 väestöotokseen kutsuttiin 3004 Kuopion-läänin alueella asuvaa 25–64-vuotiasta aikuista, jotka oli valittu satunnaisotantana väestörekisteristä. Tutkimuksen alussa kaikille lähetettiin ensimmäinen tutkimuskysely, jonka mukana oli tarkempi seloste tutkimuksesta. Palauttamalla kyselyn henkilö antoi samalla suostumuksensa tutkimukseen. Lähtötilanteen tiedot kerättiin toukokuusta kesäkuuhun vuonna 1998 (n = 2050, 68,2 %). Näistä 49 henkilön tiedot olivat puutteellisia, joten lähtötilanteen tutkimusjoukon muodostivat 2001 henkilöä.

Tämän osatyön tutkimusjoukko muodostettiin väestöotoksen henkilöistä, joita seurattiin postikyselyin vuosina 1999 ja 2001. Ensimmäiseen tutkimuskyselyyn (vuonna 1999) osallistui 1722 ja toiseen (vuonna 2001) 1593 henkilöä. Yhteensä 1347 henkilöä vastasi kaikkiin kolmeen kyselyyn. Vuonna 2001 seurantakysely lähetettiin vain niille, jotka olivat vastanneet joko lähtötilanteessa tai vuonna 1999. Kliiniseen tutkimukseen vuonna 2005 valittiin ne henkilöt, joilla oli ja joilla ei ollut kyselyvastausten perusteella mielenterveysoireita sekä lähtötilanteessa (vuonna 1998) että kahdessa seurantatutkimuksessa (vuosina 1999 ja 2001). Näistä oirekyselytutkimuksista pitkäaikaiset mielenterveysoireet -ryhmään vaadittiin seuraavat kriteerit: masennusoireet BDI:ssä > 9 pistettä (Beck ym. 1961), aleksityymiset piirteet TAS-20 (Toronto Alexitymia Scalessa) > 58 pistettä (Bagby, Parker & Taylor 1994, Joukamaa ym. 2001) tai elämäntyytyväisyyden osalta LS (Life Satisfaction Scalessa) > 11 pistettä (Koivumaa-Honkanen ym. 2001) jossakin tutkimuskyselyssä (n = 209). Vertailuryhmäksi valittiin iän ja sukupuolen mukaan kaltaistaen ne, joilla ei täytynyt missään kohtaa mikään näistä edellä mainituista kriteereistä (vähän mielenterveysoireita -ryhmä; n = 218). Lopullinen tutkimusjoukon osallistumisprosentti oli 78 % (kokonaismäärä 333). Ennen tilastollisia analyysejä tutkimuksesta suljettiin pois ne henkilöt, joilla lähtötilanteessa vuonna 1998 oli lääkärin toteama verenvainetauti, diabetes tai sydän- ja verisuonisairaus (n = 110). Lopulliseen tutkimusryhmään jäi 223 henkilöä, joista 106:lla oli pitkäaikaisia mielenterveysoireita ja 117:llä ei näitä ollut ollut. (Taulukko 6)

Taulukko 6. Osajulkaisujen aineistot ja tutkimusmenetelmät.

	Skitsofrenia- potilaat	Masennusta sairastaneet avohoitopotilaat	Masennus ja pitkäaikaisia mielenterveys- oireita sairastaneet (väestöotoksen osajoukko)	Masennusta sairastaneet avohoitopotilaat
Tutkimusvuosi	2001	2002–2004	2005	1996–2004
Osajulkaisu	I	II	III	IV
Aineisto	KYS:n psykiatrian klinikan pitkäaikaispotilaiden kuntoutusosastolta 1.4.1997 – 21.12.1998 uloskirjoitetut skitsofreniaa tai skitsoaffektiiivista häiriötä sairastavat potilaat. N=35	Kuopion Depressioprojekti 1/1996–1/2004. KYS:n psykiatrian klinikan avohoitoon tulleet masennuspotilaat. N=121	Osatutkimus Kuopion läänin väestön depressio- tutkimuksesta. Seurantatutkimukset v. 1999, 2001 ja 2005, joissa kaikissa kyselytutkimuksissa todettavissa joko paljon tai vähän mielenterveyden oireita. N= 223	Kuopion Depressioprojekti 1/1996–1/2004. KYS:n psykiatrian klinikan avohoitoon tulleet masennuspotilaat. N=121
Diagnoosit	Potilaiden diagnoosit varmistettu sairauskertomus- tiedoista DSM-IV -tautiluokituksen mukaan	SCID I (DSM-III-R)	SCID I, SCID II (DSM-IV) Ryhmäjako BDI, TAS ja LS - kyselylomakkeen mukaan.	SCID I, SCID II (DSM-III-R)
Tutkimus- asetelma	Poikkileikkaus- tutkimus	Poikkileikkaus- tutkimus	Poikkileikkaus- tutkimus	6 vuoden seurantatutkimus
Tiedonkeruu- menetelmät	Haastattelut	Haastattelut	Haastattelut	Haastattelut
Kyselylomakkeet	-Positiiviset (SAPS) ja negatiiviset (SANS) psykoosioireet -Calgaryn depressioasteikko (GDS)	-BDI -HAM-D -SCL90	-BDI -HAM-D	-HAM-D -SCL90
Mittaukset		Pituus, paino, verenpaine, vyötärönympäryys, verikokeet		
Metabolinen oireyhtymä		NCEP:n määritelmän mukaan		

4.2 MENETELMÄT

Osatöiden I–IV menetelmät on koottu Taulukoon 6. Tarkemmat menetelmät on kuvattu yksityiskohtaisemmin alkuperäisjulkaisuissa (I–IV) ja oirekyselyjen taustat ja luonne pääosin kirjallisuuskatsauksessa (luku 2).

4.2.1 Taustatiedot

Skitsofreniaa sairastavilta kysyttiin ikä ja sukupuoli. Kyselylomakkeella selvitettiin masennuspotilaiden ja väestötutkimuksen henkilöiden sosiodemografisia taustamuuttujia, ikä, sukupuoli, siviilisäätö, koulutuksen pituus, tupakointi ja alkoholin käyttö (II–IV). Masennuspotilaiden somaattiset sairaudet selvitettiin sairauskertomuksista kuuden kuukauden kohdalla ja tarkistettiin kuuden vuoden seurannassa (II). Sosiodemografisten taustamuuttujien lisäksi masennuspotilailta kysyttiin hoidon alussa, mitä tekijöitä he arvioivat seuraavista vaihtoehdoista ajankohtaisen masennuksen syyksi (kyllä/ei): a) lapsuuden tai nuoruuden ikävät kokemukset, b) lähiomaisen menetykset ja kuolemantapaukset, c) muut traumat ja onnettomuudet, d) ihmissuhteiden katkeamiset tai parisuhteen purkautumiset, e) kolahdukset omanarvontunnolle, f) työpaikan menettäminen tai oman yrityksen konkurssi, g) vakavan, fyysisen (kehollisen) sairauden ilmaantuminen, h) stressi, vaikeat elinolosuhteet, raskas työ, i) virheelliset elintavat (alkoholi, tupakka, liikunnan puute) tai j) perintökijät eli geenit (IV).

4.2.2 Diagnostiset haastattelut

Skitsofreniaa sairastavien diagnoosit varmennettiin kahden tutkijan (T.H ja P.S) toimesta sairauskertomustietojen perusteella. Skitsofrenian diagnoosin määrittelyssä käytettiin DSM-IV (APA 1994) -luokitusta. (Taulukko 1)

Masennuspotilaiden diagnostiset haastattelut teki koulutettu haastattelija SCID-I:n (Structured Clinical Interview for DSM-III-R) (Spitzer ym. 1992) avulla seurannan alussa sekä kahden ja kuuden vuoden kohdalla. Persoonallisuushäiriön esiintymistä kartoitettiin SCID-II-P-kyselylomakkeen avulla kuuden kuukauden kohdalla (IV). SCID-II-P on kyselylomake, jonka kysymyksissä on kahden vaihtoehdon välillä arvioitava käyttäytymistään ja tuntemuksiaan edeltävien vuosien aikana. Niille, joilla SCID-II-P viittasi mahdolliseen persoonallisuushäiriöön (kolme tai useampi kyllä-vastaus jossakin persoonallisuushäiriö-osiossa), tehtiin SCID-II-haastattelu (Spitzer ym. 1990) persoonallisuushäiriön diagnosoimista varten yhden tutkijan toimesta. Tämän jälkeen määritettiin ryhmän C persoonallisuushäiriön esiintyvyys (kyllä/ei), johon kuuluvat estynyt, riippuvainen ja vaativa persoonallisuushäiriö. Väestötutkimuksen kliinisessä tutkimusvaiheessa koulutettu haastattelija selvitti masennustilan ja persoonallisuushäiriön diagnoosit SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV) (First ym. 2002) ja SCID-II (DSM-IV) (First ym. 1997) -haastattelun avulla.

4.2.3 Haastattelututkimukset ja oirekyselyt

Psykoottiset oireet arvioitiin sekä positiivisten oireiden (SAPS) (Andreasen & Olsen 1982) että negatiivisten oireiden arviointilomakkeella (SANS) (Andreasen 1982) potilaita haastatteleamalla. Masennusoireita arvioitiin Calgaryn depressioasteikolla (Addington, Addington & Maticka-Tyndale 1993). Psykoottisten oireiden ja masennusoireiden arviointihaastattelut teki sama tutkija (T.H). SAPS- ja SANS-arviointiasteikon eri osioiden pisteistä laskettiin keskiarvot, joita käytettiin jatkuvina muuttujina. Calgaryn depressioasteikosta käytettiin yhteispistemäärää jatkuvana muuttujana (I).

Koulutettu haastattelija arvioi masennuksen vaikeutta Hamiltonin 17-kohtaisella depressioasteikolla (HAM-D, pisteasteikko 0–52) (Hamilton 1960). Hamiltonin

depressioasteikon yhteispistemäärää käytettiin jatkuvana muuttujana kuvaamaan masennuksen vaikeutta (II–IV).

Potilaat arvioivat masennusoireita itsearviointiin perustuvalla Beckin 21-kohtaisella depressioasteikolla (BDI; pisteasteikko 0–63) (Beck ym. 1961). BDI:n yhteispistemäärää käytettiin jatkuvana muuttujana (II–III). BDI:n yhteispistemäärästä käytettiin myös katkaisurajaa 12/13 mittaamaan kliinisesti merkitsevän masennuksen oireita (II) (Lasa ym. 2000). Lisäksi kartoitettiin BDI:n yhden kysymyksen perusteella itsetuhoisia ajatuksia, jotka olivat ”haluaisin tappaa itseni” ja ”tappaisin itseni, jos siihen olisi tilaisuus” (III). Masennuskuorma määritettiin väestötöksessä laskemalla henkilön BDI-pisteet yhteen aikaisemmilta tutkimusajankohdilta eli vuosilta 1998, 1999 ja 2001 (III). Masennuskuormalla arvioitiin henkilön masennusoireiden vaikeutta seurannan ajalta. Lisäksi tutkimusryhmä jaettiin kahteen ryhmään BDI-pisteiden mediaanin (16 pistettä, vaihteluväli 0–128) mukaan (III). BDI:n katkaisurajaa > 9 käytettiin raja-arvona mielenterveysoireisten ryhmän muodostamisessa (III).

Yleisiä psyykkisiä oireita arvioitiin potilaiden itsearviointiin perustuvan Symptom Checklistin avulla (SCL-90) (Derogatis, Lipman & Covi 1973, Holi, Marttunen & Aalberg 2003). SCL-90:stä määritettiin kokonaispistemäärä (Global Severity Index (GSI), pisteasteikko 1–5, mikä on keskiarvo yhdeksän alaskaalan pisteistä) ja yhdeksän alaskaalaa sekä yksittäiset oirekysymykset (II ja IV).

Aleksitymiaa kartoitettiin 20-osioisella Toronton aleksitymiakyselyllä (Toronto Alexitymia Scalen, TAS-20) (Bagby, Parker & Taylor 1994, Joukamaa ym. 2001). TAS-20 on itsearviointikysely ja kysymykset ovat Likert-asteikollisia. Jokaisesta kohdasta voi saada 1–5 pistettä. Vastausvalinta ”täysin eri mieltä” on yksi piste ja ”täysin samaa mieltä” on viisi pistettä. Ennen pisteiden yhteenlaskua viisi kysymyskohtaa lasketaan käänteisinä. TAS-20:n kokonaispistemäärästä katkaisuraja ≥ 61 tarkoittaa aleksityymisyyttä (Taylor, Bagby & Parker 1997). Aleksityymiset piirteet määritettiin TAS-20:n raja-arvolla > 58 kuuluvaksi mielenterveysoireisten ryhmään (III).

Elämäntyytyväisyyttä kartoitettiin Life Satisfaction Scale (LS) -elämäntyytyväisyysasteikolla (Koivumaa-Honkanen ym. 2001). Neljästä kysymyksestä koostuva kyselyn pisteasteikko on 4–20, jossa suuremmat pistemäärät tarkoittavat suurempaa tyytymättömyyttä elämään (III). LS:n keskiarvo suomalaisella yleisväestöllä on 8,8 (Allardt 1972, Koivumaa-Honkanen ym. 2001). LS:n pisteiden raja-arvoa > 11 käytettiin mielenterveysoireisten ryhmän muodostamisessa (III).

4.2.4 Psykiatrinen hoito ja lääkitys

Skitsofreniaa sairastavien seuraavat tiedot selvitettiin sairauskertomustietojen perusteella: Skitsofreniaan sairastumisikä määritettiin kohdasta, jolloin potilaalla oli diagnosoitu skitsofrenia tai skitsoaffektiivinen häiriö. Sairauden kesto määritettiin samoin skitsofrenia-diagnoosin määrittämisestä lähtien. Psykiatristen osastohoitojaksojen ja -päivien lukumäärä selvitettiin sairauskertomustietojen perusteella. Käytössä oleva lääkitys selvitettiin sairauskertomustietojen perusteella ja samoin atyyppisten psykoosilääkkeiden aloittamisajankohta (I).

Masennuspotilailta selvitettiin ikä ensimmäiseen masennusjaksoon sairastuessa, masennusjaksojen lukumäärä, masennusoireiden kesto, masennuslääkkeen käyttöaika seurannan alkamisesta lähtien sekä avohoitokäyntien kestoa 2 vuoden kohdalla ja erikoissairaanhoidon käyntien lukumäärä 2–6 vuoden välillä (IV).

Masennus- ja psykoosilääkkeiden sekä mielialantasaajien käyttö selvitettiin tutkimuksen alussa ja lopussa (IV). Masennuslääkkeet luokiteltiin trisyklisiin antidepressantteihin (TCA), monoamiinioksidaasin estäjiin (MAO), selektiivisiin serotoniinin takaisin oton estäjiin (SSRI), selektiivisiin serotoniinin ja noradrenaliinin takaisintoton estäjiin (SNRI), spesifisiin serotonergisiin antidepressantteihin (NaSSA) ja muihin (mianseriini ja kahden yhtäaikaisen masennuslääkkeen käyttö).

4.2.5 Metabolinen oireyhtymä ja mittaukset

Metabolinen oireyhtymä määritettiin NCEP:n määritelmän (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 2001) mukaan.

Paino ja pituus mitattiin, painon mittauksessa henkilöillä oli kevyt vaatetus yllään. Verenpaine mitattiin terveystieteidenkeskukseen (I) ja koulutettujen sairaanhoitajien toimesta (II ja III) kalibroidulla elohopea- tai oskillometrisellä mittareilla 1–2 kertaa istuma-asennossa 10–15 minuutin levon jälkeen. Vyötärön ympärysmitta mitattiin terveystieteidenkeskukseen (I) ja koulutettujen sairaanhoitajien toimesta (II ja III) alimman kylkiluun ja suoliluuharjanteen ylimmän kohdan puolivälissä.

Potilailta määritettiin laboratoriossa verikokeista verensokeri, HDL-kolesteroli ja triglyderidit (I–III). Verikokeet otettiin 12 tunnin paaston jälkeen. Verikokeet analysoitiin laboratoriossa standardimenetelmillä. Skitsofreniapotilailta otettiin toinen paastoverensokeri eri päivänä, jos ensimmäisen arvo oli yli 5,6 mmol/l. Paastoverensokerin arvona näissä tapauksissa käytettiin keskiarvoa.

Prosentuaaliset painon muutosluokat muodostettiin ensin seuraavasti: painon lasku tai ei painon muutosta = 0 %, painon nousu 0,1–4,9 %, painon nousu 5–9,9 % ja painon nousu > 10 %. Koska vähintään 10 %:n painon nousu on erittäin merkittävä painon nousu, valittiin tämä tutkittavaksi ryhmäksi, jota verrattiin tutkimusjoukon loppuryhmään (IV).

4.2.6 Tutkimusten eettiset luvat

Kaikki tutkimussuunnitelmat on hyväksytty Kuopion yliopiston (nykyään Itä-Suomen yliopisto) ja KYS:n tutkimuseettisessä toimikunnassa.

4.3 TILASTOANALYYSIT

Metabolisen oireyhtymän ryhmää verrattiin ei-metabolisen oireyhtymän ryhmään luokkamuuttujien osalta χ^2 -testillä (I–III) ja Fisherin tarkalla testillä (III). Normaalisti jakautuneiden jatkuvien muuttujien testauksessa käytettiin riippumattomien otosten Studentin t-testiä (I ja III) ja vinosti jakautuneiden jatkuvien muuttujien testauksessa Mann-Whitneyn U-testiä (I–IV). Niitä, joilla paino nousi 10 % tai enemmän, verrattiin muihin luokkamuuttujien osalta χ^2 -testillä ja jatkuvien muuttujien kohdalla Mann-Whitneyn U-testillä (IV).

Metaboliseen oireyhtymään itsenäisesti yhteydessä olevia tekijöitä tutkittiin logistisella regressioanalyysillä (enter-metodilla), jossa alkutilanteessa vakioitiin ikä, sukupuoli, siviilisääty (avoliitossa/naimisissa vs. naimaton), taloudellinen tilanne (hyvä/huono), ajankohtainen tupakointi (kyllä/ei), alkoholin käyttö (useammin kuin kerran viikossa vs. vähemmän), liikuntakyky (normaali/huonontunut) ja BMI. Tämän jälkeen lopulliseen malliin lisättiin yksittäin HAM-D (malli 1), kuuluminen paljon mielenterveysoireita -ryhmään (malli 2), esiintyy itsetuhoisia ajatuksia (malli 3) ja masennustilan diagnoosi (malli 4) (III). Logistisen regressioanalyysin (enter-metodilla) avulla tutkittiin yksittäisiä tekijöitä, jotka olivat itsenäisesti yhteydessä vähintään 10 %:n painon nousuun. Analyysissä vakioitiin sukupuoli, lähtötilanteen ikä ja BMI (IV). Tilastoanalyysit tehtiin SPSS-ohjelmalla.

5 Tulokset

5.1 METABOLINEN OIREYHTYMÄ JA SKITSOFRENIAPOTILAAT (OSATYÖ I)

Avohoidossa olevilla skitsofreniaa sairastavilla potilailla metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli NCEP:n määritelmän mukaan 37 %. Metabolisen oireyhtymän esiintyvyyden ja sukupuolen välillä ei ollut todettavissa tilastollista eroa (miehet 47 %, naiset 25 %; $p = 0,17$). Metabolisen oireyhtymän kriteerien osuus oli pienin HDL-kolesterolin (25 %) ja suurin vyötärönympäryksen (75 %) osalta, molemmat naisilla. Metabolisen oireyhtymän eri osatekijöiden osuudet (%) tutkimusjoukossa olivat seuraavat: seerumin paastoverensokeri $\geq 5,6$ mmol/l 46 %, seerumin triglyseridi $\geq 1,7$ mmol/l 31 %, seerumin HDL-kolesteroli $< 1,0$ mmol/l (miehillä) 58 %, $< 1,2$ mmol/l (naisilla) 25 %, verenpaine $> 135/85$ mmHg tai verenpainelääkitys 26 %, ja vyötärönympäryys > 100 cm (miehillä) 68 % ja > 88 cm (naisilla) 75 %.

Skitsofreniapotilaiden metabolisella oireyhtymällä ei ollut yhteyttä sosiodemografisiin taustatekijöihin eikä tutkittuihin kliinisiin muuttujiin. (Taulukko 7)

Taulukko 7. Skitsofreniapotilaiden ($n = 35$) taustatekijöiden ja kliinisten muuttujien yhteydet metaboliseen oireyhtymään. Arvot on annettu keskiarvona (keskihajontana) ja vaihteluvälinä.

Muuttuja	Metabolinen oireyhtymä		p-arvo
	Ei ($n=22$)	Kyllä ($n=13$)	
Ikä, v	42,0 (11,2)	44,8 (7,6)	0,10
	24,9–59,0	37,4–60,8	
Ikä skitsofreniaan sairastuessa, v	26,5 (5,5)	28,3 (8,1)	0,68
	19,3–36,8	17,9–40,4	
Skitsofrenian kesto, v	15,5 (11,8)	20,5 (14,3)	0,37
	3,4–39,6	3,3–39,4	
Psykiatristen osastohoitojaksojen lukumäärä	16 (12,4)	28 (26,8)	0,38
	3–54	8–99	
SAPS-pisteet	1,2 (0,9)	1,3 (1,1)	0,99
	0–2,8	0–4,0	
SANS-pisteet	2,5 (0,8)	2,3 (0,9)	0,44
	1,2–3,8	1–4,2	
GDS-pisteet	3,9 (3,8)	3,5 (4,0)	0,78
	0–13	0–12	

Tutkimusjoukon potilaista 21:llä (60 %) oli käytössä klotsapiinilääkitys. Metabolisella oireyhtymällä ei ollut merkitsevää yhteyttä keskimääräiseen klotsapiinilääkityksen päiväännokseen (annoksen keskiarvo [keskihajonta] = 483 ± 157 mg vs. 503 ± 164 mg, $p = 0,80$). Sen sijaan 50 %:lla klotsapiinin käyttäjistä todettiin metabolinen oireyhtymä.

Tilastollista eroa ei todettu atyyppisten psykoosilääkkeiden käyttöajan eikä käytössä olevien psykoosilääkkeiden lukumäärän välillä suhteessa metabolisen oireyhtymän esiintymiseen. (Taulukko 8)

Taulukko 8. Skitsofreniapotilaiden psykoosilääkehoidon piirteet ja niiden yhteydet metaboliseen oireyhtymään. Arvot on annettu keskiarvona (keskihajontana) ja vaihteluvälinä ellei toisin ole mainittu.

Muuttuja	Metabolinen oireyhtymä		p-arvo
	Ei (n=22)	Kyllä (n=13)	
Psykoosilääkkeiden lukumäärä	1,7 (0,6) 1-3	1,3 (0,5) 1-2	0,08
Atyyppisten psykoosilääkkeiden käyttö, v	5,0 (4,1) 1,5-16,6	7,0 (4,1) 2,7 (12,8)	0,16
Lääkkeiden kokonaislukumäärä	4,0 (2,5) 1-10	5,5 (2,5) 1-11	0,10
Psykoosilääkkeet (n)			0,72
-klotsapiini	14	7	
-olantsapiini	4	3	
-perinteiset psykoosilääkkeet	4	3	

5.2 METABOLINEN OIREYHTYMÄ JA MASENNUSPOTILAAT (OSATYÖ II)

Masennuksen vuoksi psykiatrisen erikoissairaanhoidon avohoidossa hoidetuilla potilailla metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli kuuden vuoden seurannassa 36 %. Metabolisen oireyhtymän esiintyvyys ei ollut yhteydessä sosiodemografisiin taustamuuttujiin. (Taulukko 9)

Taulukko 9. Metabolisen oireyhtymän yhteydet tausta- ja elintapamuuttujiin potilailla (n = 121), joilla masennus oli todettu kuusi vuotta aiemmin. Arvot on annettu keskiarvona (keskihajontana) ellei toisin ole mainittu.

Muuttuja	Metabolinen oireyhtymä		p-arvo
	Ei (n=77)	Kyllä (n=44)	
Ikä, v	50,4 (10,0)	53,0 (8,2)	0,163
Sukupuoli, % (n/n)			0,376
- mies	59 (27/46)	41 (19/46)	
- nainen	67 (50/75)	33 (25/75)	
Siviilisääty, % (n/n)			0,279
- naimaton, eronnut, leski	58 (29/50)	42 (21/50)	
- naimisissa, avoliitossa	68 (48/71)	32 (23/71)	
Koulutus, v	12,2 (3,5)	11,4 (3,7)	0,205
Ei somaattista sairautta, %	60	40	0,355
Tupakoi, %	18	16	0,751
Alkoholin käyttö \geq x1/vk, %	21	18	0,730
Liikuntaa \geq x1/vk, %	56	55	0,951

Metabolisen oireyhtymän esiintyvyydellä ja sukupuolella ei ollut yhteyttä (miehet 41 % vs. naiset 33 %, p = 0,376). Sen sijaan naisilla täyttyi enemmän metabolisen oireyhtymän

kriteerejä kuin miehillä (64 % vs. 42 %, $p = 0,027$). Ajankohtainen masennustilan diagnoosi oli yhteydessä metaboliseen oireyhtymään. Sen sijaan masennuksella ei ollut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä metaboliseen oireyhtymään, kun masennusoireiden vaikeutta arvioitiin BDI:n ja HAM-D:n kokonaispistemäärällä tai BDI:n katkaisurajalla 12/13. Metabolinen oireyhtymä oli yhteydessä SCL:n ylensyömiseen liittyvään kysymykseen, mutta ei SCL-90:n kokonaispistemäärään eikä mihinkään SCL-90:n alaskaalaan. Masennusoireiden kestolla ei ollut yhteyttä metabolisen oireyhtymän esiintyvyyteen. (Taulukko 10) Metabolisen oireyhtymän komponenteista ilmeni eniten koholla olevaa verenpainetta, systolinen 76 %:lla ja diastolinen 57 %:lla.

Taulukko 10. Metabolinen oireyhtymä ja siihen liittyvät tekijät potilailla, joilla masennus oli todettu 6 vuotta aiemmin. Arvot on annettu keskiarvona ja keskihajontana ellei toisin ole mainittu.

Muuttuja	Metabolinen oireyhtymä		p-arvo
	Ei (n=77)	Kyllä (n=44)	
Masennusoireiden kesto lähtötilanteessa, v	11,2 (10,8)	9,8 (11,0)	0,426
Ajankohtainen masennustila, %	10,4	25,0	0,034
BDI-21-pisteet	9,1 (9,2)	10,9 (8,1)	0,100
BDI-21-pisteet > 13, %	24,7	40,9	0,062
HAM-D-pisteet	6,0 (5,8)	6,7 (5,1)	0,224
SCL-90-pisteet	1,7 (0,6)	1,8 (0,5)	0,320
SCL huono ruokahalu	1,2 (0,6)	1,3 (0,5)	0,227
SCL ylensyöminen	1,6 (0,9)	2,3 (1,1)	< 0,001

5.3 METABOLINEN OIREYHTYMÄ JA MASENNUS SEKÄ PITKÄAIKAISET MIELENTERVEYSOIREET (OSATYÖ III)

Metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli 32 % pohjoissavolaisesta väestöstä poimitussa otoksessa. Metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli miehillä merkitsevästi suurempi kuin naisilla (miehet 49 % vs. naiset 21 %; $p < 0,001$). Metabolista oireyhtymää esiintyi merkitsevästi enemmän ryhmässä, jossa oli pitkäaikaisia mielenterveysoireita, verrattuna ryhmään, jossa oli ollut vähän mielenterveysoireita. (Taulukko 11)

Taulukko 11. Pitkäaikaisten mielenterveysoireiden yhteydet tausta- ja elämäntapamuuttujiin pohjoissavolaisesta väestöstä poimitussa otoksessa (n = 223).

Muuttuja	Vähän mielenterveysoireita n=117	Paljon mielenterveysoireita n=106	p-arvo
Ikä, v (ka (SD))	54,3 (10,2)	54,0 (9,4)	0,84 ¹
Sukupuoli, naiset (%)	72 (61,5)	57 (53,8)	0,24 ²
Siviilisääty, naimaton (%)	12 (10,3)	18 (17,0)	0,14 ²
Koulutus, > 9 v (%)	101 (86,3)	91 (85,8)	0,92 ²
Tupakoi (%)	16 (13,7)	32 (30,2)	0,003 ²
Alkoholin käyttö > x1/vko (%)	21 (17,9)	22 (20,8)	0,60 ²
Metabolinen oireyhtymä (%)	27 (23,1)	46 (43,4)	0,001 ²

¹⁾ Studentin t-testi, ²⁾ χ^2 testi, ka = keskiarvo, SD = keskihajonta

Analysoitaessa koko tutkimusjoukkoa todettiin, että metabolisella oireyhtymällä oli merkitsevä yhteys pitkäaikaiseen mielenterveysoireiluun ja masennusoireisiin arvioituna Hamiltonin (HAM-D) ja Beckin depressioasteikolla (BDI). Lisäksi masennusoireiden kuorma ja itsetuhoiset ajatukset liittyivät metaboliseen oireyhtymään. (Taulukko 12) Kun näitä muuttujia analysoitiin miesten ja naisten välillä, todettiin, että masennustila, masennusoireet, itsetuhoiset ajatukset, masennusoireiden kuorma ja pitkäaikaiset mielenterveysoireet olivat yhteydessä metaboliseen oireyhtymään ainoastaan miehillä. (Taulukko 12)

Taulukko 12. Tutkimusjoukon piirteet ja metabolinen oireyhtymä. Arvot on annettu alaryhmissä keskiarvona ja keskihajontana tai numeroina (prosentit) ellei toisin ole mainittu.

	Metabolinen oireyhtymä										p-arvo					
	Kaikki, n = 223					Naiset, n = 129						Miehet, n = 94				
	Ei, n=150	Kyllä, n=73	p-arvo	Ei, n=102	Kyllä, n=27	p-arvo	Ei, n=48	Kyllä, n=46	Ei, n=48	Kyllä, n=46		p-arvo				
Ikä, v	53,8 (9,7)	55,0 (10,1)	0,39 ^a	53,1 (9,5)	54,7 (9,0)	0,43 ^a	55,2 (10,2)	55,1(10,8)	55,2 (10,2)	55,1(10,8)	0,97 ^a					
Siviilisäät, naimaton (%)	17 (11,3)	13 (17,8)	0,18 ^b	12 (11,8)	5 (18,5)	0,35 ^c	5 (10,4)	8 (17,4)	5 (10,4)	8 (17,4)	0,33 ^b					
Tupakointi (%)	29 (19,3)	19 (26,0)	0,25 ^b	16 (15,7)	6 (22,2)	0,40 ^c	13 (27,2)	13 (28,3)	13 (27,2)	13 (28,3)	0,90 ^b					
Alkoholin käyttö > kerran viikossa (%)	29 (19,3)	14 (19,2)	0,98 ^b	11 (10,8)	7 (25,9)	0,06 ^c	18 (37,5)	7 (15,2)	18 (37,5)	7 (15,2)	0,02 ^b					
Pajon mielenterveysoireita (%)	60 (40,0)	46 (63,0)	0,001 ^b	43 (42,4)	14 (51,9)	0,37 ^b	17 (35,4)	32 (69,6)	17 (35,4)	32 (69,6)	0,001 ^b					
Masennustila (%)	35 (23,3)	22 (30,1)	0,27 ^b	30 (29,4)	8 (29,6)	0,98 ^b	5 (10,4)	14 (30,4)	5 (10,4)	14 (30,4)	0,02 ^b					
Masennuskuorma [†]	23,4 (24,3)	31,3 (26,0)	0,01 ^d	24,4 (24,2)	31,1 (27,1)	0,09 ^d	21,1 (24,6)	31,4 (25,7)	21,1 (24,6)	31,4 (25,7)	0,03 ^d					
BDI-pisteet	5,9 (6,2)	9,3 (6,2)	0,02 ^d	6,6 (6,5)	8,6 (8,3)	0,29 ^d	4,5 (5,3)	9,7 (9,7)	4,5 (5,3)	9,7 (9,7)	0,01 ^d					
HAM-D-pisteet	4,5 (4,4)	5,7 (5,1)	0,04 ^d	5,1 (4,7)	5,2 (4,6)	0,70 ^d	3,2 (2,7)	6,0 (5,4)	3,2 (2,7)	6,0 (5,4)	0,004 ^d					
Itsetuhoisia ajatuksia (%)	8 (5,3)	11 (15,9)	0,02 ^b	5 (4,9)	1 (3,7)	1,00 ^c	3 (6,3)	10 (21,7)	3 (6,3)	10 (21,7)	0,03 ^b					
Masennuslääke käytössä (%)	16 (10,7)	13 (17,8)	0,14 ^b	10 (9,8)	7 (25,9)	0,05 ^c	6 (12,5)	6 (13,0)	6 (12,5)	6 (13,0)	0,94 ^b					

a Studentin T-testi; b χ^2 -testi; c Fisherin tarkka testi; d Mann-Whitneyn U-testi,

[†] BDI-pisteiden summa 1998, 1999 ja 2001

Lyhenteet: HAM-D, Hamiltonin depressioasteikko; BDI, Beckin depressioasteikko

Miehillä, joilla täyttyi metabolisen oireyhtymän glukoosikriteeri, oli masennustilaa useammin (16 [26,2 %] vs. 3 [9,1 %], $p < 0,05$) ja vaikeampia masennusoireita (BDI-pisteiden keskiarvo (ka.) [keskihajonta (SD)] = 8,4 [8,8] vs. 4,6 [6,0], $p < 0,05$) merkitsevästi enemmän verrattuna miehiin, joilla tämä kriteeri ei täyttnyt.

Metabolista oireyhtymää oli merkitsevästi enemmän ryhmässä, jossa masennuskuorma oli yli mediaanin, verrattuna mediaanin alla olevaan ryhmään (41 % vs. 24 %, $p = 0,01$). Kun tämä analysoitiin vielä sukupuolen mukaan, todettiin eron olevan merkitsevä vain miehillä (61 % vs. 36 %, $p = 0,01$), mutta ei naisilla (25 % vs. 17 %, $p = 0,22$).

Taustamuuttujilla vakioidussa logistisessa regressioanalyysissä sekä HAM-D-pisteet (OR 1,31; 95 % lv 1,04–1,64) että kuuluminen pitkäaikaisia mielenterveysoireita -ryhmään (OR 10,1; 95 % lv, 1,99–51,3) olivat ainoastaan miehillä itsenäisesti yhteydessä metaboliseen oireyhtymään.

5.4 MASENNUSPOTILAAT JA MERKITTÄVÄ PAINON NOUSU (OSATYÖ IV)

Masennuksen vuoksi psykiatrisessa avohoidossa olleista potilaista 16 %:lla paino nousi vähintään 10 % kuuden vuoden aikana. Seurannan alussa he asuivat useammin ilman parisuhdetta (53 % vs. 25 % $p = 0,018$) ja ajankohtaisen masennuksen taustalla heillä oli useammin ikäviä lapsuuden tai nuoruuden kokemuksia (79 % vs. 47 %, $p = 0,012$) sekä läheisen ihmissuhteen katkeamisia (74 % vs. 43 %, $p = 0,016$). Sen sijaan iällä (ka. [SD] = 41,2 v [11,3] vs. 45,6 v [8,6], $p = 0,152$), sukupuolella (naisia 74 % vs. 60 %, $p = 0,252$), koulutuksen pituudella (ka. [SD] = 13,0 v [3,7] vs. 11,7 v [3,5], $p = 0,165$) tai BMI:llä (ka. [SD] = 26,3 kg/m² [5,4] vs. 28,1 kg/m² [6,1], $p = 0,377$) ei ollut yhteyttä merkittävään painon nousuun.

Merkittävä painon nousu oli yhteydessä alun korkeampiin HAM-D-pisteisiin (ka. [SD] = 20,1 [SD 6,3] vs. 16,1 [SD 5,8], $p = 0,009$) sekä SCL-90-osioissa korkeampiin keskimääräisiin pisteisiin epäluuloisuuden (2,4 [SD 0,7] vs. 2,0 [SD 0,8], $p = 0,029$), vihamielisyyden (2,3 [SD 0,5] vs. 2,0 [SD 0,7], $p = 0,009$), ahdistuneisuuden (2,8 [SD 0,8] vs. 2,3 [SD 0,7], $p = 0,022$) ja pelokkuuden (2,0 [SD 0,8] vs. 1,7 [SD 0,8], $p = 0,046$) osalta. SCL-90:n yksittäisistä kysymyksistä merkittävä painon nousu oli yhteydessä alun huonoon ruokahuonoon (ka. [SD] = 2,1 [SD 1,2] vs. 1,6 [SD 0,9] $p = 0,035$).

Kuuden vuoden seurannassa HAM-D:n keskimääräiset pisteet (7,2 [SD 7,0] vs. 6,0 [SD 5,3], $p = 0,642$) eivät eronneet merkittävän painon nousun ja vähäisemmän painon muutos-ryhmän välillä. Kuuden vuoden seurannassa SCL-90:n eri alaskaaloissa ei ollut eroa ryhmien välillä. Merkittävä painon nousu oli lähes merkitsevästi yhteydessä ylensyöntiin (ka. [SD] = 2,4 [SD 1,4] vs. 1,7 [SD 0,9], $p = 0,053$).

Alkutilanteen yksittäisen tai uusiutuvan masennustilan diagnoosin saaneiden välillä ei ollut eroa merkittävän painon nousun suhteen (15 % vs. 24 %, $p = 0,271$). Yksittäistä vakavaa masennusta sairastavilla keskimääräinen painon muutos kuuden vuoden seurannassa oli +1,5 kg (SD 7,7) ja uusiutuvaa masennustilaa sairastavilla +4,2 kg (SD 9,6), $p = 0,187$. Masennuslääkeryhmät eivät olleet yhteydessä merkittävään painon nousuun seurannan alkaessa eivätkä päättyessä. (Taulukko 12) Kuuden kuukauden kohdalla ryhmän C persoonallisuushäiriödiagnoosin saaneilla oli yhteys merkittävään painon nousuun. (Taulukko 12) Avohoidon kesto oli pidempi merkittävän painon nousun ryhmässä, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Sen sijaan välillä kahdesta vuodesta kuuteen vuoteen merkittävän painon nousun ryhmässä erikoissairaanhoidon avohoitokäyntien määrä oli suurempi. (Taulukko 13)

Taulukko 13. Masennuksen vuoksi avohoidossa olleiden potilaiden (n = 121) lähtötilanteen^{a)}, 2 v^{b)} ja 6 v^{c)} kohdalla mielenterveyden piirteet ja masennuksen hoito sekä merkittävä painon nousu 6 vuoden seurannassa ($\geq 10\%$).

	< 10 % (n = 102)	$\geq 10\%$ (n = 19)	p-arvo
Masennusjaksojen lukumäärä ^{a)} , ka (SD)	1,8 (2,3)	2,4 (2,8)	0,106
Ryhmän C persoonallisuushäiriö, 6 kk:n kohdalla, %	34	63	0,018
Masennustilan diagnoosi, %			
- 2 v	25	26	0,867
- 6 v	13	32	0,038
Masennuslääke ^{a)} (%)			0,492
- ei lääkitystä	54	42	
- Trisyklinen AD	5	0	
- MAOI	6	11	
- SSRI	19	26	
- SNRI	3	0	
- NaSSa	4	0	
- Muut	10	21	
Yhtäjaksoisen masennuslääkkeen käyttöaika ^{b)} , ka (SD)	9,8 (9,7)	12,8 (8,4)	0,196
Avohoitokäyntien kesto ^{b)} (kk), ka (SD)	12,7 (9,9)	17,0 (9,5)	0,049
Avohoitokäyntien lukumäärä seurantavuosien 2–6 aikana, ka (SD)	24,1 (53,5)	79,2 (80,8)	0,002
Masennuslääke (%) ^{c)}			0,202
- ei lääkitystä	75	53	
- Trisyklinen AD	2	0	
- MAO-inhibiittori	2	0	
- SSRI	13	37	
- SNRI	3	5	
- NaSSa	3	0	
- Muut ^{d)}	3	5	

^{d)}mianseriini tai käytössä kaksi antidepressanttia

Logistisissa regressioanalyysissä merkittävän painon nousun yksittäisinä selittävinä tekijöinä olivat lapsuuden tai nuoruuden ikävät kokemukset, alun korkeammat HAM-D-pisteet ja SCL-90-asteikon ahdistuneisuus-osion korkeammat pisteet sekä ryhmän C persoonallisuushäiriö, kun malleissa vakioitiin ikä, sukupuoli ja lähtötilanteen BMI. Samoin logistisissa regressiomalleissa runsaammat avohoitokäyntimäärät 2–6 vuoden aikana ja masennustilan diagnoosi kuuden vuoden seurannassa olivat erillisesti ja itsenäisesti yhteydessä merkittävään painon nousuun. (Taulukko 14)

Taulukko 14. Ikä-, sukupuoli- ja BMI-vakioidut OR:t ja 95 %:n luottamusvälit merkittävän painon nousun ($\geq 10\%$ vs. $< 10\%$) riskitekijöiden suhteen.

	Vakioitu OR	95% Iv	p-arvo
<u>Lähtötilanne*</u>			
Siviilisäätty: ei-parisuhdetta (naimaton, eronnut, leski)	2,68	0,94–7,69	0,067
Ikävät lapsuuden tai nuoruuden kokemukset	3,72	1,06–13,1	0,040
Läheisen ihmissuhteen katkeaminen	2,96	0,93–9,45	0,068
HAM-D-pisteet ^{a)}	1,11	1,02–1,22	0,019
SCL paranoidisuus ^{a)}	1,81	0,96–3,40	0,067
SCL vihamielisyys ^{a)}	1,67	0,88–3,17	0,115
SCL ahdistuneisuus ^{a)}	2,22	1,11–4,42	0,023
SCL pelokkuus ^{a)}	1,56	0,88–2,75	0,127
SCL huono ruokahalu ^{a)}	1,58	0,99–2,54	0,056
<u>Seuranta*</u>			
Ryhmän C persoonallisuushäiriö	3,16	1,11–8,97	0,031
Avohoitokäyntien kesto ^{a)} , (kk) ka (SD), 2 v kohdalla	1,04	0,99–1,10	0,150
Avohoitokäyntien lukumäärä seurantavuosien 2–6 aikana ^{a)}	1,01	1,00–1,02	0,007
Masennustilan diagnoosi 6 v kohdalla	3,90	1,17–13,1	0,027

* Vakioidut muuttujat on laskettu erikseen jokaisen tekijän kohdalla

^{a)}Jatkuva muuttuja

6 Pohdinta

6.1 METABOLINEN OIREYHTYMÄ JA SKITSOFRENIAPOTILAAT (OSATYÖ I)

Tämä oli ensimmäinen tutkimus, jossa skitsofreniaa sairastavilla arvioitiin metabolisen oireyhtymän esiintyvyyttä kansainvälisesti hyväksytyllä määritelmällä. Avohoidossa olevilla skitsofreniaa sairastavilla metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli 37 %, mikä oli 2–4 kertaa suurempi verrattuna lähialueen yleisväestön metabolisen oireyhtymän esiintyvyyteen sekä miehillä (47 % vs. 11–17 %) että naisilla (25 % vs. 6–20 %) (Vanhala ym. 1997, Korhonen ym. 2001, Laaksonen ym. 2002). Edellä mainituissa tutkimuksissa metabolisen oireyhtymän määritelmät poikkesivat omasta tutkimuksestamme, paitsi Laaksonen ja kumppaneiden (2002) tutkimuksessa. Tutkimusjoukossamme miehillä metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli suurempi kuin Laaksonen ja kumppaneiden (2002) tutkimuksessa (47 % vs. 11 %). Muissa suomalaisissa väestötöksissä metabolisen oireyhtymän esiintyvyys on ollut miehillä 26,6–52,6 % ja naisilla 13,6–39,1 % (Hu ym. 2004, Ilanne-Parikka ym. 2004, Hu ym. 2008), joista pienimmät esiintyvyyshluvut olivat 50–59-vuotiailla, ilman todettua diabetesta (Hu ym. 2004).

Metabolisen oireyhtymän esiintyvyys tässä tutkimusjoukossa oli lähes sama kuin Terveys 2000 -tutkimuksessa skitsofreniaa sairastavien metabolisen oireyhtymän esiintyvyys 37 % vs. 36,2 %. Terveys 2000 -tutkimukseen kuuluivat yli 30-vuotiaat henkilöt (Suvisaari ym. 2007). Tämän tutkimuksen skitsofreniaa sairastavilla potilailla metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli hieman suurempi kuin meta-analyysin suomalaisessa osa-aineistossa (30,1 %) sekä koko meta-analyysin tuloksessa (32,5 %), mutta lähes samanlainen, kun meta-analyysistä oli poissuljettu ensipsykoosi ja lääkkeitä käyttämättömät potilaat (35,3 %) (Mitchell ym. 2011).

Tutkimuksen tavoitteena oli tarkastella myös metaboliseen oireyhtymään yhteydessä olevia tekijöitä, jotka liittyisivät skitsofreniapotilaiden saamaan hoitoon tai sairaudenkuvaan. Potilaat, joilla todettiin metabolinen oireyhtymä, olivat muihin skitsofreniapotilaisiin verrattuna keskimäärin vanhempia. He olivat sairastaneet skitsofreniaa pidempään ja olivat olleet enemmän psykiatrisessa osastohoidossa. Nämä erot eivät kuitenkaan olleet tässä aineistossa tilastollisesti merkitseviä. Meta-analyysin mukaan sairauden kestolla havaittiin voimakas (korjattu $[R^2] = 0,35$, $t = 4,9$, $p < 0,0001$) ja iällä heikompi (korjattu $[R^2] = 0,20$, $t = 4,9$, $p < 0,0001$) yhteys skitsofreniapotilaiden metabolisen oireyhtymän esiintyvyyteen (Mitchell ym. 2011).

Tässä tutkimuksessa ei todettu yhteyttä metabolisen oireyhtymän esiintyvyyden ja tietyn psykoosilääkkeen käytön välillä. Tulokseen saattoi vaikuttaa tutkimusjoukon pieni koko ja se, että klotsapiinilääkitys oli käytössä 2/3:lla potilaista. Klotsapiinin keskimääräisillä päiväannoksilla ei ollut yhteyttä metabolisen oireyhtymän esiintyvyyteen, mutta puolella klotsapiinin käyttäjistä oli metabolinen oireyhtymä. Myöhemmissä tutkimuksissa puolella klotsapiinin käyttäjistä on todettu metabolinen oireyhtymä (Lamberti ym. 2006, Mitchell ym. 2011). Toisaalta Terveys 2000 -tutkimuksessa metabolista oireyhtymää oli eniten pienannosneuroleptejä käyttävillä, yksittäisten psykoosilääkkeiden yhteyttä metaboliseen oireyhtymään ei tutkittu (Suvisaari ym. 2007). Tutkimusten vähäisyyden vuoksi ei vielä ole voitu erotella eri psykoosilääkkeiden itsenäistä yhteyttä metabolisen oireyhtymän esiintyvyyteen.

Tässä tutkimuksessa ei löytynyt yhteyttä metabolisen oireyhtymän ja psykoosi- tai masennusoireiden vaikeuden välillä. Laajassa espanjalaisessa tutkimuksessa todettiin skitsofreniaa, skitsoaffektiviasta häiriötä ja skitsofreniformista psykoosia sairastavilla ($n = 1452$) yhteys metabolisen oireyhtymän ja keskimääräisten PANSS-pisteiden välillä. PANSSin kokonaispistemäärän sekä negatiivisten oireiden ja metabolisen oireyhtymän välillä oli merkitsevä yhteys vain 35–44-vuotiaiden ikäryhmässä (Arango ym. 2008). Tätä yhteyttä ei

todettu CATIE-tutkimuksessa, jossa oli mukana ainoastaan skitsofreniapotilaita (Meyer ym. 2005).

Tässä tutkimuksessa ei todettu tekijöitä, jotka liittyisivät erityisesti skitsofreniapotilaiden suurempaan metabolisen oireyhtymän esiintyvyyteen. Psykoosioireiden voimakkuus tai masentuneisuus ei näyttäisi liittyvän skitsofreniapotilaiden suurempaan metabolisen oireyhtymän esiintyvyyteen, mutta tutkimuksia tästä aiheesta on vähän. Myöhemmin on tullut lisääntyvää näyttöä siitä, että skitsofreniaa sairastavilla sairauden kesto liittyy voimakkaasti metabolisen oireyhtymän suurempaan esiintyvyyteen. Tämän taustalla voi olla skitsofrenian hoitoon kuuluva pitkäaikainen psykoosilääkitys, mikä voi olla yhtenä syynä metabolisen oireyhtymän ja sen komponenttien suurempaan esiintyvyyteen (Koro ym. 2002, Saari ym. 2004a, Foley & Morley 2011, Mitchell ym. 2011, Mitchell ym. 2013).

Poikkileikkaustutkimuksissa on todettu skitsofreniaa sairastavien vähäisen liikunnan taustalla olevan negatiiviset oireet, kardiometabolinen komorbiditeetti, psykoosilääkityksen sivuvaikutukset, tiedon puute sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöistä, luottamuksen puute liikunnan hyödyllisiin vaikutuksiin, huono itseluottamus, muut haitalliset elintavat ja eristäytyminen (Vancampfort ym. 2012). Terveellisten elämäntapojen ohjaus on edistänyt painonpudotusta ja parantanut terveysparametreja myös skitsofreniapotilailla (Hjorth ym. 2014).

Skitsofreniaan liittyvät myös koholla olevat sytokliinitasot. Meta-analyysin mukaan IL-1 β :n, IL-6:n ja transformoiva kasvutekijä β :n (transforming growth factor- β , TGF- β) pitoisuudet nousevat skitsofreniaryhmän psykoosia sairastavilla akuutissa vaiheessa ja ensipsykoosin aikana ja normalisoituvat psykoosilääkehoidon aikana. Sen sijaan IL-12:n, interferoni- γ :n, TNF- α :n ja IL-2R:n arvot pysyvät muuttumattomina psyykkisen voiminnan vaihtelun ja lääkehoidon aikana (Miller ym. 2011). On kuitenkin vielä epäselvää, liittyvätkö tulehdusvälittäjäaineet skitsofrenian patofysiologiaan vai ovatko ne seurausta sairauden aikana ilmaantuvista muutoksista (Keller ym. 2013).

Skitsofreniaan liittyy myös koholla oleva CRP verrattuna kontrolleihin (Suvisaari ym. 2011), mikä yhteys todettiin toisessa tutkimuksessa olevan riippumaton mm. BMI:stä ja tupakoinnista (Dickerson ym. 2013a). Koholla olevan CRP:n on todettu liittyvän skitsofreniaa sairastavilla sydän- ja verisuonitauteihin (Sicras-Mainar ym. 2013).

6.2 METABOLINEN OIREYHTYMÄ JA MASENNUSPOTILAAT (OSATYÖ II)

Masennuksen vuoksi avohoidossa hoidetuilla potilailla metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli 36 % NCEP:n määritelmän mukaan. Niillä, joilla todettiin masennustila, metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli 58 %. Tutkimuksessamme metabolinen oireyhtymä ei eronnut merkitsevästi miesten ja naisten välillä (41 % vs. 33 %), mutta naisilla täyttyi merkitsevästi enemmän metabolisen oireyhtymän kriteerejä. Metabolisen oireyhtymän esiintyvyys masennuksen vuoksi avohoidossa hoidetuilla potilailla oli 2–4 kertaa suurempi kuin pohjoissavolaisissa väestötöksissä sekä miehillä (41 % vs. 11–17 %) että naisilla (25 % vs. 6–20 %) (Vanhala ym. 1997, Korhonen ym. 2001, Laaksonen ym. 2002). Lisäksi miehillä metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli suurempi kuin Laaksosen ja kumppaneiden (2002) tutkimuksessa (41 % vs. 11 %). Metabolinen oireyhtymä ei tässä tutkimusjoukossa liittynyt ikään, sukupuoleen, siviilisäätyn, tupakointiin, alkoholin käyttöön, koulutukseen eikä liikunnan määrään.

Metabolisen oireyhtymän esiintyvyys masennustilaa sairastavilla oli 58 %, mikä oli suurempi kuin muissa masennustilaa sairastavien avohoitopotilaiden (22–26 %) (van Reedt Dortland ym. 2010b, Hung ym. 2014, Luppino ym. 2014) ja osastopotilaiden aineistoissa (25–41 %) (Blank, Szarek & Goethe 2010, Richter, Juckel & Assion 2010, Kahl ym. 2012, Luppino ym. 2014).

Metabolisen oireyhtymän esiintyvyys koko tutkimusjoukon aineistossa oli samansuuntainen verrattuna meta-analyysin tulokseen 36 % vs. 30,5 %. Tulokset ovat

samansuuntaisia myös siinä, että masennuspotilaiden metabolinen oireyhtymä ei liittynyt ikään, sukupuoleen eikä tupakointiin. Metabolisen oireyhtymän esiintyvyys meta-analyysin viidestä tutkimuksesta (n = 3297) oli masennustilaa sairastavilla 1,5 kertaa suurempi kuin verrokeilla (23,8 % vs. 16,7 %) (OR 1,54; 95 % lv 1,21–1,97, p < 0,001). Meta-analyysin aineistoissa puuttui tietoja mahdollisista muista sekoittavista tekijöistä ja tutkimukset olivat pääasiassa osastopotilailla tehtyjä tutkimuksia (Vancampfort ym. 2013a).

Metabolinen oireyhtymä ei liittynyt tässä tutkimuksessa masennusoireiden vaikeusasteeseen arvioituna Hamiltonin (HAM-D) ja Beckin depressioasteikolla. Vastaavia tuloksia on saatu psykiatrisessa hoidossa olevilla masennuspotilailla (Richter, Juckel & Assion 2010, Hung ym. 2014), mutta myös päinvastaisia (Kahl ym. 2012, van Reedt Dortland ym. 2010b) tuloksia on esitetty. Van Reedtin ja kumppaneiden tutkimuksessa vain vaikeimmat masennusoireet lisäsivät merkitsevästi metabolisen oireyhtymän riskiä kontrolliryhmään verrattuna (van Reedt Dortland ym. 2010b).

Masennusoireiden kestolla ei todettu yhteyttä metaboliseen oireyhtymään. Aiemmin masennuspotilaiden saama aiempaa ja ajankohtaista psykiatrista hoitoa on tutkittu 60 osastopotilaan aineistossa eikä hoitomuuttujilla todettu yhteyttä metabolisen oireyhtymän esiintyvyyteen (Richter, Juckel & Assion 2010). Meta-analyysissä tätä yhteyttä ei voitu tutkia riittämättömien tietojen vuoksi (Vancampfort ym. 2013a). Masennuslääkkeiden yhteyttä metaboliseen oireyhtymään ei tässä tutkimuksessa selvitetty.

Metabolinen oireyhtymä liittyi tässä tutkimusaineistossa ylensyömiseen. Japanilaisilla 20–59-vuotiailla miehillä epätyypillinen masennustila ja sen oireista ainoastaan ylensyöminen (määritelty lisääntyneenä ruokahaluna tai painon nousuna) lisäsi metabolisen oireyhtymän riskiä verrattuna ei-masentuneisiin (Takeuchi ym. 2013). Masennustilan alatyypin (melankolinen, epätyypillinen ja keskivaikea) yhteyttä metaboliseen oireyhtymään tutkittiin myös 818 18–65-vuotiaan hollantilaisessa väestötöksessä (NESDA, Netherlands Study of Depression and Anxiety). Metabolista oireyhtymää esiintyi epätyypillisessä masennustilassa kaksi kertaa enemmän kuin melankolisessa masennuksessa (25,5 % vs. 15,5 %) (OR 2,17 95 % lv 1,38–3,42) (Lamers ym. 2010). Suomalaisessa väestötutkimuksessa (n = 4500), jossa mukana oli 45–75-vuotiaita henkilöitä, metabolista oireyhtymää oli yli kaksi kertaa enemmän ei-melankolisessa masennuksessa verrattuna melankoliseen masennukseen arvioituna BDI:n perusteella (OR 2,10; 95 % lv 1,62–2,73) (Seppälä ym. 2012). Yhdysvaltalaisessa 35–66-vuotiaiden aineistossa (n = 3716) havaittiin, että atyyppiseen masennustilaan liittyy suurentunut ylipainon (OR 1,5; 95 % lv 1,1–2,0), diabeteksen (OR 2,0; 95 % lv 1,1–3,5) ja metabolisen oireyhtymän (OR 1,6; 95 % lv 1,0–2,4) riski (Glaus ym. 2013). Atyyppiseen masennukseen kuuluvat oireet, kuten ruokahalun lisääntyminen, painon nousu ja liikaunisuus, ovat liiallisen energiansaannin riskitekijöitä ja siten voivat lisätä metabolisen oireyhtymän riskiä. Tässä tutkimuksessa ei selvitetty masennuksen eri alatyyppejä.

Masennukseen liittyy proinflammatoristen TNF- α :n ja IL-6:n veripitoisuuksien nousu (Dowlati ym. 2010, Liu, Ho & Mak 2012). Avo- ja osastopotilaiden aineistoissa melankolisen ja atyyppisen masennustilan välillä ei ole ollut samansuuntaisia eroja proinflammatorisiin sytokiineihin nähden (Karlovic ym. 2012, Maes ym. 2012, Dunjic-Kostic ym. 2013, Rudolf ym. 2014). NESDA-tutkimuksessa todettiin atyyppistä masennustilaa sairastavilla korkeammat inflammaatiotasot (CRP, TNF- α ja IL-6) ja suurempi BMI, vyötärönympäryys ja triglyseriditaso sekä matalampi HDL-kolesterolitaso verrattuna melankolista masennustilaa sairastaviin sekä kontroleihin (Lamers ym. 2013). Melankolista masennustilaa sairastavilla kortisolitasot olivat korkeampia verrattuna atyyppistä masennustilaa sairastaviin ja kontroleihin. Kirjoittajien arvion mukaan atyyppisessä masennustilassa on erilainen biologinen tausta verrattuna melankoliseen masennustilaan (Lamers ym. 2013).

Tämä tutkimus oli poikkileikkaustutkimus, joten masennuksen ja metabolisen oireyhtymän syy-seuraussuhteesta ei voida tehdä päätelmiä. Masennuksesta toipumisen ja metabolisen oireyhtymän välisestä yhteydestä on käytettävissä vähän tutkimuksia. Masennustilaa sairastavilla osastopotilailla ei ole todettu metabolisen oireyhtymän

esiintyvyyden suhteen eroa masennuksesta toipumattomien ja paremmin toipuvien välillä (39,6 % vs. 31,3 %) (Sagud ym. 2013).

Masennuksen ja metabolisen oireyhtymän yhteyttä voivat selittää esimerkiksi tupakointi, alkoholin käyttö, vähentynyt liikunta ja epäterveellinen ruokailu. Meta-analyysin tulosten mukaan masennukseen liittyvä metabolisen oireyhtymän riski todettiin edelleen merkitseväksi sosiodemografisten tekijöiden ja elämäntapojen vakioinnin jälkeen (Pan ym. 2012a).

Tämä tutkimus oli naturalistinen ja sisälsi avohoidon erikoissairaanhoidon lähetettyjä masennuspotilaita. Tulokset kuvaavat hyvin tämän ryhmän masennuksesta toipumista ja kuuden vuoden kohdalla metabolisen oireyhtymän esiintyvyyttä. Niistä tutkittavista, joilla todettiin masennustila kuuden vuoden seurannassa, yli puolella todettiin metabolinen oireyhtymä. Tulos on huolestuttava. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että masennustilaan liittyy metabolisen oireyhtymän suurentunut esiintyminen.

6.3 METABOLINEN OIREYHTYMÄ JA MASENNUS SEKÄ PITKÄAIKAISET MIELENTERVEYSOIREET (OSATYÖ III)

Pohjoissavolaisesta väestöstä poimitussa otoksessa miehillä masennustila, ajankohtaiset masennusoireet (HAM-D, BDI), itsetuhoiset ajatukset ja masennuskuorma sekä pitkäaikaiset mielensterveysoireet olivat yhteydessä metaboliseen oireyhtymään. Edellä mainittua yhteyttä ei todettu naisilla. Lisäksi ainoastaan miehillä masennusoireet (HAM-D) ja kuuluminen pitkäaikaisten mielensterveysoireiden ryhmään olivat itsenäisesti yhteydessä metaboliseen oireyhtymään. Tämä tutkimus oli ensimmäinen, jossa masennusta arvioitiin useilla määritelmillä ja samalla tutkittiin niiden yhteyttä metaboliseen oireyhtymään. Myöskään masennuskuorman ja metabolisen oireyhtymän yhteyttä ei ole arvioitu aiemmin.

Tässä väestötutkimuksesta poimitusta keski-ikäisten otoksessa metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli 32 %, miehillä suurempi kuin naisilla (49 % vs. 21 %, $p < 0,001$). Metabolisen oireyhtymän esiintyvyyttä ei voitu arvioida seurannan alussa, mutta tutkimuksesta suljettiin pois henkilöt, joilla oli metaboliseen oireyhtymään viittaavia sairauksia.

Yli tuhannen 50–70-vuotiaan henkilön poikkileikkaustutkimuksessa masennus oli yhteydessä metaboliseen oireyhtymään ja vielä voimakkaammin sen kriteerien lukumäärään. Lisäksi miehillä metabolisen oireyhtymän kriteereistä HDL, triglyseridi ja vyötärönympäryys olivat yhteydessä masennukseen ja naisilla ainoastaan vyötärönympäryyskriteeri. (Marijnissen ym. 2013). Pitkäaikaisen masennuksen ja metabolisen oireyhtymän eri osatekijöiden välistä yhteyttä on tutkittu vähän. Masennustilaa sairastavilla, joilla oli pitkäaikaista masennusta (≥ 3 vuotta), todettiin alhaisempi HDL-kolesterolitaso verrattuna masennustilaa sairastaviin, joilla oli ollut masennusta lyhyemmän aikaa (< 3 vuotta), ja ei-masentuneisiin henkilöihin (Lehto ym. 2010a). Keski-ikäisillä miehillä, joilla oli alussa sekä matala-asteinen tulehdustila että samanaikaisesti masennusoireita, todettiin 11 vuoden seurannassa yli nelinkertainen vyötärölihavuuden riski (Valtonen ym. 2012).

Eräässä väestötutkimuksessa seurattiin 35–80-vuotiailla miehillä masennuksen ilmaantumista viiden vuoden ajan. Lähtötilanteen ja seurannan aikana kohoava herkkä CRP oli yhteydessä masennuksen ilmaantumiseen. Löydös oli riippumaton iästä, tupakoinnista, liikunnasta, reumasta, vyötärölihavuudesta ja metabolisen oireyhtymän komponenteista. Sen sijaan tarkemmassa analyysissä seurannan aikana kohoava herkkä CRP ennusti masennusoireiden lisääntymistä miehillä, joilla lähtötilanteessa ei ollut vyötärölihavuutta tai metabolisen oireyhtymän kriteerejä oli enintään yksi. IL-6:n tai TNF- α :n tasot eivät olleet yhteydessä masennuksen ilmaantumiseen (Tully ym. 2015).

Pitkäkestoinen masennusoireilu saattaa johtaa metaboliseen oireyhtymään, mutta prospektiivisissä seurantatutkimuksissa, joissa sosiodemografiset taustamuuttajat on vakioitu, on masennuksen todettu lisäävän metabolisen oireyhtymän riskiä vain naisilla

(Vanhala ym. 1997, Räikkönen, Matthews & Kuller 2007, Goldbacher, Bromberger & Matthews 2009, Pan ym. 2012a). Aiempien tutkimusten mukaan masennustilan ja -oireilun tyyppillä on eroja suhteessa metabolisen oireyhtymän osatekijöihin (Lamers ym. 2013, Liu, Carvalho & McIntyre 2014).

Tässä tutkimuksessa metabolista oireyhtymää sairastavilla miehillä oli enemmän itsetuhoisia ajatuksia kuin muilla masentuneilla miehillä. Taiwanilaisessa yli 76 000 henkilön yli 30-vuotiaiden väestötöksessä seurattiin 10 vuoden ajan mm. tyyppin 2 diabeteksen, hyperlipidemian ja verenpaineen ilmaantumista. Metabolista oireyhtymää esiintyi enemmän miehillä, vähemmän koulutetuilla ja naimattomilla. Metabolista oireyhtymää sairastavilla oli 88 % suurempi itsemurhariski kuin ei-metabolisen oireyhtymän ryhmässä (95 %; $lv = 28-175$ %), mutta ero ei ollut merkitsevä muiden itsemurhariskiä lisäävien tekijöiden vakioinnin jälkeen. Tutkimuksessa todettiin itsemurhariskin lisääntyvän 16 %:lla jokaista metabolisen oireyhtymän kriteeriä kohden. Metabolisen oireyhtymän kriteereistä kohonnut verenpaine liittyi itsenäisesti itsemurhaan liittyvään kuolleisuuteen (Chang ym. 2013). Tulosten patofysiologista selitysmallia ei ole toistaiseksi julkaistu.

6.4 MASENNUSPOTILAAT JA MERKITTÄVÄ PAINON NOUSU (OSATYÖ IV)

Masennuksen vuoksi psykiatrisessa avohoidossa hoidetuilla potilailla vähintään 10 %:n painon nousua todettiin 16 %:lla kuuden vuoden seurannassa. Seurannan alun masennus- ja ahdistuneisuusoireiden vaikeus ennusti myöhempää merkittävää painon nousua. Lapsuuden tai nuoruudenaikaisien ikävien kokemusten olemassaolo lisäsi merkittävän painon nousun riskin lähes nelinkertaiseksi. Ryhmän C persoonallisuushäiriön olemassaolo lisäsi merkittävän painon nousun riskin kolminkertaiseksi. Niillä, joilla paino nousi merkittävästi, oli psykiatrian avohoitokäyntejä kahden vuoden seurannan jälkeen enemmän ja seurannan päättyessä lähes kolmikertainen riski saada vakavan masennustilan diagnoosi. Nämä yhteydet, joita tarkasteltiin yksittäin, olivat riippumattomia iästä, sukupuolesta ja BMI:stä. Vastaaventyypisiä potilastutkimuksia ei ole aiemmin julkaistu.

Tulokset vaikeampien masennus- ja ahdistuneisuusoireiden yhteydestä merkittävään painon nousuun eivät ole verrattavissa suoraan väestön seurantatutkimuksiin. Samansuuntaisuutta on kuitenkin todettavissa väestötöksissä todettujen vaikeampien masennus- ja ahdistuneisuusoireiden yhteydestä painon nousuun yli neljän vuoden seurannoissa sekä miehillä että naisilla. (Taulukko 5) Tutkimusessamme vaikeammat masennus- ja ahdistuneisuusoireet lisäsivät merkittävän painon nousun riskiä iän, sukupuolen ja BMI:n vakioinnista huolimatta.

Vähintään neljän vuoden seurantatutkimuksissa vaikeammat masennusoireet ovat liittyneet painon nousuun miehillä (DiPietro ym. 1992, Kawada ym. 2011) ja naisilla (Noppa & Hällström 1981). Vastaavasti nuoremmilla miehillä ja naisilla (Needham ym. 2010, Konttinen ym. 2013) ja toisessa tutkimuksessa ainoastaan miehillä (Konttinen ym. 2013) korkeammat masennuspisteet ovat olleet yhteydessä nopeampaan BMI:n nousuun.

Kahden vuoden seurannan kohdalla painon muutos -ryhmien välillä ei ollut eroa ajankohtaisen diagnosoidun masennustilan esiintyvyyden suhteen. SCID-I-tutkimuksen mukaan kuuden vuoden seurannan kohdalla merkittävän painon nousun ryhmässä oli enemmän diagnosoitua masennustilaa, mutta eroa ei ollut HAM-D-pisteiden keskiarvoissa. Merkittävän painon nousun ryhmällä oli kahden vuoden jälkeen myös selvästi enemmän avohoitokäyntejä. Nämä seikat voivat viitata hitaampaan psyykkiseen toipumiseen ja mahdollisesti alkavaan masennustilan uusiutumiseen.

Huonoa ruokahalua ja liiallista syömistä arvioitiin SCL-90-kyselylomakkeen yhdellä kysymyksellä, jossa korkeampi pistemäärä tarkoittaa suurempaa oireen voimakkuutta. Lähtötilanteessa oli enemmän huonoa ruokahalua niillä, joilla kuuden vuoden seurannassa oli todettavissa merkittävä painon nousu verrattuna niihin, joilla ei tapahtunut niin suurta

painon nousua. Kuuden vuoden seurannassa merkittävän painon nousun -ryhmässä oli enemmän ylensyöntiä kuin toisella ryhmällä, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

Masennuksen vuoksi avohoidossa hoidettujen potilaiden lapsuuden- tai nuoruudenaikaiset ikävät kokemukset lisäsivät myös merkittävän painon nousun riskiä. Ennen 15 vuoden ikää tapahtuneiden varhaisten traumojen on todettu lisäävän molemmilla sukupuolilla poikkileikkaustutkimusastelemassa aikuisiän lihavuuden riskiä (D'Argenio ym. 2009). 32 vuoden prospektiivisessä seurantatutkimuksessa todettiin lapsuusaikana haitallisille psykososiaalisille kokemuksille altistumisen lisäävän aikuisiällä riskiä masennukselle, lievälle tulehdukselle sekä metaboliselle riskikertymälle. Yhteyksien todettiin olevan riippumattomia kunkin tunnetuista, kehityksellisistä ja ajankohtaisista riskitekijöistä (Danese ym. 2009). Lapsuusaikana tapahtuvien eriasteisten haitallisten kokemusten on todettu häiritsevän stressin säätelyn tavanomaista fysiologista vastetta (Heim ym. 2000, Gunnar & Quevedo 2007). Henkilöillä, joilla oli pitkäaikaista mielenterveysoireilua, todettiin alentuneeseen adiponektiinitason (joka toimii anti-inflammatorisena tekijänä) liittyvän lapsuudenaikaisiin haitallisiin kokemuksiin verrattuna henkilöihin, joilla ei ollut ollut haitallisia lapsuudenaikaisia kokemuksia. Yhteys oli riippumaton iästä, sukupuolesta, BMI:stä, siiviliisäädystä ja masennustilasta (Lehto ym. 2012). Lievä tulehdus on arvioitu yhteiseksi välittäjäksi masennuksen ja lihavuuden välille (Shelton & Miller 2010).

Painon nousun ja persoonallisuushäiriön välistä yhteyttä ei ole juurikaan tutkittu. Tässä tutkimusaineistossa ryhmän C persoonallisuushäiriön esiintyminen kuuden kuukauden kohdalla oli yhteydessä merkittävään painon nousuun. Masennustiloissa esiintyy eniten ryhmän C persoonallisuushäiriöitä (Farabaugh ym. 2005, Friberg ym. 2014), joihin on todettu liittyvän masennuksen jälkeinen hitaampi toimintakyvyn palautuminen (Farabaugh ym. 2007, Iacoviello ym. 2007, Oleski ym. 2012). Tästä potilasaineistosta tehty kahden vuoden seurantatutkimus osoitti, että ryhmän C persoonallisuushäiriöön liittyi myös hitaampi toipuminen masennustilasta (Viinamäki ym. 2003).

Eri masennuslääkeryhmät eivät seurannan alussa eivätkä lopussa olleet yhteydessä huomattavaan painon nousuun kuuden vuoden seurannassa. Kahden vuoden kohdalla masennuslääkkeen yhtäjaksoinen käyttöaika ei ollut yhteydessä huomattavaan painon nousuun kuuden vuoden seurannassa. Masennuslääkitys oli harvemmin käytössä merkittävän painon nousun ryhmässä seurannan alkaessa ja päättyessä, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Yli 12 vuoden yleisväestön seurantatutkimuksessa masennuslääkityksen tai masennustilan vaikutus painon nousuun havaittiin vähäiseksi alle 65-vuotilailta (Patten ym. 2011). Lääketutkimuksista kootun meta-analyysin mukaan amitriptyliini ja mirtatsapiini vaikuttavat eniten painon nousuun yli neljä kuukautta, paroksetiini yli kahdeksan kuukautta, kestävän lääkehoidon aikana (Serretti & Mandelli 2010).

Sekä masennus että masennuslääkkeen käyttö voivat yhdessä vaikuttaa painon nousuun (Patten ym. 2011). On todettu, että tietyt masennuslääkkeet saattavat olla välittävinä tekijöinä painon nousuun (Zimmermann ym. 2003, Serretti & Mandelli 2010). Tämä yhteys ei kuitenkaan ole yksiselitteinen (Zimmermann ym. 2003), ja siihen ovat vaikuttamassa myös yksilölliset erot (Serretti & Mandelli 2010, Hasnain, Vieweg & Hollett 2012). Lisäksi masennuslääkityksen ja painon nousun vaikutuksia selvittäneissä tutkimuksissa on laajaa vaihtelua samankin lääkkeen kohdalla eri tutkimuksissa ja masennukseen liittyvät oireet voivat aiheuttaa painon vaihtelua (Serretti & Mandelli 2010). Lisäksi lääkkeiden tarkempaa käyttöä ei juurikaan arvioida pitoisuusmäärityksin (Dent ym. 2012).

Painon nousu, ylipaino ja lihavuus lisäävät riskiä sairastua tyyppin 2 diabetekseen (Guh ym. 2009, Kodama ym. 2014), verenpainetautiin (Francischetti & Genelhu 2007, Guh ym. 2009) ja sydän- ja verisuonisairauksiin (Lavie, Milani & Ventura 2009, Strazzullo ym. 2010, Fan ym. 2013a). Vähintään 10 %:n painon nousun on havaittu lisäävän merkitsevästi diabeteksen ja sydän- ja verisuonisairauksien riskiä 20 vuoden seurannassa keski-ikäisillä miehillä, riippumatta siitä, oliko lähtötilanteessa normaalipaino tai ylipaino (Wannamethee, Shaper & Walker 2005). Yli 18 ikävuoden jälkeen vähäisenkin, yli 5 kg:n, painon nousun on

havaittu naisilla lisäävän keski-ikässä sydän- ja verisuonisairauksien riskiä (Willett ym. 1995). Masentuneen potilaan painoon on siksi kiinnitettävä huomiota.

Vaikeammat masennus- ja ahdistuneisuusoireet saattavat ennustaa hoitoon tulevien masennuspotilaiden merkittävää painon nousua seuraavien vuosien aikana. Aiheesta tarvitaan lisää pitkäaikaisseurantoja, joissa tutkitaan tarkemmin sekä masennus- että ahdistuneisuusoireiston diagnoosit sekä muiden painon nousuun liittyvien tekijöiden osuutta.

6.5 METODOLOGISET NÄKÖKOHDAT

6.5.1 Tutkimusasetelmien, aineistojen ja menetelmien tarkastelu

6.5.1.1 Osatyö I

Tutkimusjoukkoon kuuluivat yhdellä psykiatriselta kuntoutusosastolla hoidossa olleet potilaat, jotka kaikki olivat tutkimusajankohtana avohoidossa. Tutkimusjoukkoon kuului 60 potilasta, joista tutkimukseen lupautui 36 ja yksi jäi myöhemmin pois. Pieni otos ja suuri kato heikentävät tulosten yleistettävyyttä. Tutkimusjoukon koko on pieni, mutta se edusti pitkäaikaisesti skitsofreniaa sairastavia potilaita. Tutkimusasetelmana oli poikkileikkaustutkimus, minkä vuoksi tuloksien syy-seuraussuhteista ei voi tehdä päätelmiä. Asetelman vahvuutena voidaan pitää sitä, että psyykkisen voinnin ja psykiatrisen hoidon yhteyttä metaboliseen oireyhtymään arvioitiin laajasti käyttäen positiivisten ja negatiivisten psykoosioireiden arviointihaastattelua sekä masennuksen arvioimisessa Calgaryn depressioasteikkoa. Tämän osatyön päävahvuus oli se, että metabolisen oireyhtymän esiintyvyyttä tutkittiin kansainvälisesti hyväksytyyn määritelmän (NCEP:n) mukaan ensimmäistä kertaa skitsofreniaa sairastavilla potilailla. Skitsofrenian ja skitsoaaffektiivisen häiriön diagnoosit tarkistettiin sairauskertomustiedoista DSM-IV-tautiluokituksen mukaan kahden psykiatrian erikoislääkärin toimesta.

6.5.1.2 Osatyöt II ja IV

Aineisto muodostui psykiatrisen erikoissairaanhoidon lähetetyistä masennuspotilaista. Tutkimukseen osallistumisaikana ei vaikutettu heidän saamaansa psykiatriseen hoitoon, joten näkökulma on havainnoiva. Alkuperäisestä potilasaineistosta (n = 175) kuuden vuoden seurannassa oli mukana 121 potilasta, jolloin osallistumista voidaan pitää kohtuullisena (69 %). Tutkimusjoukon koko oli moniin tilastollisiin analyyseihin pieni eikä vertailuaineistoa ollut käytettävissä. Nämä ovat osatöiden rajoitteita.

Masennuksen vuoksi psykiatriseen polikliiniseen hoitoon lähetettyjen potilaiden metabolista oireyhtymää arvioitiin kuuden vuoden seurannan jälkeen (II osatyö). Tutkimus toteutettiin poikkileikkaustutkimuksena, jolloin saadaan tietoa tutkimushetkellä vallinneesta tilanteesta. Asetelma ei kuitenkaan anna mahdollisuutta tehdä päätelmiä masennuksen ja metabolisen oireyhtymän syy-seuraussuhteista. Käytettävissä ei ollut metabolisen oireyhtymän esiintyvyyttä esimerkiksi hoidon alussa, mikä on puute. Tutkimuksessamme ei ollut terveiden vertailujoukkoa, joten metabolisen oireyhtymän esiintyvyyden suoraa vertailua ei ollut mahdollista tehdä.

Potilaiden paino, pituus ja verenpaine sekä vyötärönympäryys mitattiin samoilla mittareilla, mikä vähentää mahdollista vaihtelua mittausten välillä. Lisäksi sama henkilö mittasi vyötärönympäryksen, joten myös mittaustekniikka säilyi samanlaisena.

Kuopion Depressioprojektin tutkimusote on naturalistinen, joten aineisto pystyy osaltaan vastaamaan tavanomaista hoitoa saaneiden masennuspotilaiden hoitoon liittyviin kysymyksiin. Tutkimusprojektin alkaessa kaikilla potilailla oli masennusdiagnoosi ICD-10-tautiluokituksen mukaan.

IV osatyö oli prospektiivinen seurantatutkimus tästä samasta aineistosta, jossa potilaiden painon muutos määritettiin hoitontulovaiheesta. Tutkimuksen vahvuutena on se, että kuuden vuoden aikana painon muutoksen yhteyttä voitiin tutkia useisiin psyykkisiin muuttujiin nähden. Lisäksi oli mahdollista tutkia painon nousun yhteyksiä hoidon toteutumiseen. Vähintään 10 %:n painon nousu on aikuisiällä varmuudella metabolisesti merkittävä painon nousu, mistä syystä tämä raja valittiin.

6.5.1.3 Osatyö III

Tutkimus on osa väestön seurantatutkimusta. Tästä kolmen vuoden seurantatutkimuksesta muodostettiin psyykkisten oireiden perusteella kaksi ryhmää, joihin lupautui kaikkiaan 223 eli 78 % otantaan kuuluneista henkilöistä. Tutkimusjoukko on pieni osa alkuperäisestä väestötutkimuksesta, mutta siinä on edustettuna mielenterveysoireiden suhteen oireettomat ja oireiset.

Tutkimuksesta suljettiin pois henkilöt, jotka tutkimuksen alkaessa kertoivat sairastavansa verenpainetautia, diabetesta tai sepelvaltimotautia. Väestötutkimuksen alussa ei voitu tutkia metabolista oireyhtymää yksityiskohtaisesti, mikä on puute. Masennus- ja mielenterveysoireiden kestosta oli tiedot kolmesta eri seuranta-ajankohdasta, mikä on tutkimuksen vahvuus. Kliiniset tutkimukset tehtiin tarkemmin seitsemän vuoden kuluttua väestötutkimuksen alkamisesta. Tulosten yleistettävyyteen voi kuitenkin liittyä ongelmia aineiston muodostumisen vuoksi.

6.5.2 Metabolinen oireyhtymä

Metabolinen oireyhtymä määritettiin NCEP:n määritelmän mukaan. Se on yksi eniten käytetyistä metabolisen oireyhtymän määritelmistä, ja sen mukaisesti metabolisen oireyhtymän olemassaolo on helppo tutkia. WHO:n määritelmä on monimutkaisempi, koska siinä vaaditaan insuliiniresistenssin osoittaminen, heikentynyt glukoosinsieto tai diabetes ja näiden lisäksi vähintään kaksi neljästä komponentista, joista yksi on mikroalbuminuria. IDF:n määritelmän mukaiseen metabolisen oireyhtymän toteamiseen vaaditaan vyötärölihavuuden olemassaolo ja lisäksi vähintään kaksi muuta kriteeriä. Vyötärön ympärysmittan raja-arvot IDF:n määritelmässä ovat pienemmät NCEP:n määritelmään verrattuna.

Skitsofreniapotilaiden aineistossa modifioidulla NCEP-ATPIII:n ja IDF:n määritelmien välillä (Koponen ym. 2010) eikä NCEP-ATPIII:n ja modifioidun NCEP-ATPIII:n määritelmien välillä (Rejas ym. 2008) ole todettu olevan eroja metabolisen oireyhtymän sensitiivisyydessä ja spesifisyydessä. Metabolisen oireyhtymän esiintyvyyteen liittyvissä meta-analyysissä käytetyllä metabolisen oireyhtymän määritelmällä ei todettu olevan merkittäviä eroja skitsofreniaa (Mitchell ym. 2011) ja masennustilaa sairastavilla (Vancampfort ym. 2013a).

Masentuneilla metabolisen oireyhtymän esiintyvyyksien on todettu vaihtelevan merkittävästi sukupuolen, tutkimusasetelman, tutkimusjoukon sekä sen mukaan, miten masennus ja metabolinen oireyhtymä on määritetty (Pan ym. 2012a). Masennuksen ja metabolisen oireyhtymän yhteys on todettu heikoimmaksi NCEP-ATP-III:n määritelmän mukaan ja vahvimmaksi IDF:n määritelmän mukaan (Pan ym. 2012a). Erilaisista kriteerien raja-arvoista ja yhdistelmistä huolimatta WHO:n, NCEP:n ja IDF:n määritelmillä on todettu olevan samanlainen kyky ennustaa sydän- ja verisuonisairauksien ja tyypin 2 diabeteksen ilmaantumista (Lorenzo ym. 2007). Metabolisen oireyhtymän määritelmien moninaisuus sekä niiden kriteerien erilaiset raja-arvot vaikeuttavat jonkin verran tutkimusten keskinäistä vertailua.

7 Yhteenveto ja johtopäätökset

Aikaisemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että skitsofreniaa sairastavilla on yleisväestöön verrattuna enemmän lihavuutta, viskeraalista rasvaa, vyötärölihavuutta, insuliiniresistenssiä, metabolista oireyhtymää ja dyslipidemiaa. Lisäksi yleisväestöön verrattuna he tupakoivat enemmän ja heidän lähisukulaisillaan esiintyy enemmän tyyppin 2 diabetesta. Ensimmäistä kertaa psykoosilääkehoitoa aloitettaessa skitsofreniaa sairastavilla voi tapahtua huomattavaa painon nousua. Psykoosilääkkeen käyttöön liittyy myös dyslipidemian lisääntyminen ja häiriöt insuliiniherkkyydessä ja insuliinin erityksessä. Metabolisen oireyhtymän esiintyvyys on suurempi pitkään psykoosilääkehoitoa käyttävillä verrattuna lääkitsemättömiin tai ensipsykoosipotilaisiin. Skitsofrenian kestolla on positiivinen yhteys metaboliseen oireyhtymään ja dyslipidemiaan. Skitsofreniaa sairastavilla on 4–5 kertaa enemmän tyyppin 2 diabetesta ja 2–3 kertaa enemmän sydän- ja verisuonisairauksia yleisväestöön verrattuna. Skitsofrenian liittyy 2–3 kertaa suurempi kuolleisuus yleisväestöön verrattuna eikä elinajanodotteen ero yleisväestöön verrattuna ole merkittävästi kaventunut. Skitsofreniaa sairastavien somaattisten sairauksien hoidossa on suuria puutteita.

Masennukseen ja masennustilaan liittyy myös vyötärölihavuutta, viskeraalista rasvaa ja matalaa HDL-kolesterolitasa. Masennus ja masennustila lisäävät tyyppin 2 diabeteksen ilmaantumisen riskiä ei-masentuneisiin verrattuna. Masennuksen on todettu olevan sydän- ja verisuonisairauksien etenemisen itsenäinen riskitekijä ja lisäävän sepelvaltimotaudin ilmaantumisen riskiä. Masennustilaan liittyy 1,5-kertainen metabolisen oireyhtymän esiintyvyys yleisväestöön verrattuna. Masennuksen ja lihavuuden on myös todettu liittyvän toisiinsa ja päinvastoin. Samoin masennuksen ja metabolisen oireyhtymän on todettu liittyvän toisiinsa ja päinvastoin. Metabolisen oireyhtymän riski masennuksessa välittyy lihavuuteen liittyvien kriteerien eli vyötärölihavuuden, matalan HDL-kolesterolin ja koholla olevan triglyseriditason kautta.

Skitsofreniaa ja masennusta sairastavien tyyppin 2 diabetes ja sydän- ja verisuonisairaudet ovat tavallisia yleisväestön sairauksia, joiden hoitoon pätevät periaatteessa samat hoitosuosituksiset kuin muillakin. Erityistä on se, että näiden somaattisten sairauksien ilmaantumiseen liittyy myös muita lisätekiäjä erityisesti psyykkiseen sairauteen sairastumisvaiheessa ja sen hoidon alkaessa tai aikana.

Pitkään skitsofreniaa sairastaneilla avohoitopotilailla metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli 37 %. Miehillä esiintyvyys oli 47 % ja naisilla 25 %, ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli 2–4 kertaa suurempi kuin lähialueen väestötöksissä todettu esiintyvyys. Skitsofreniasairauden kestolla, potilaiden iällä tai potilaiden psykoosi- tai masennusoireilla ei todettu yhteyttä metaboliseen oireyhtymään. Klotsapiinilääkitys oli käytössä 60 %:lla potilaista ja heistä 50 %:lla oli metabolinen oireyhtymä.

Masennuksen vuoksi kuusi vuotta aiemmin avohoitoon tulleiden masennuspotilaiden metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli 36 %. Miehillä metabolista oireyhtymää oli 41 %:lla ja naisilla 33 %:lla. Ylensyömisen ja metabolisen oireyhtymän välillä todettiin merkitsevä yhteys. Masennuksen kestolla tai masennusjaksojen lukumäärällä ei todettu yhteyttä metaboliseen oireyhtymään. Sen sijaan potilailla, joilla todettiin diagnosoitu masennustila kuuden vuoden seurannassa, metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli 58 %.

Väestötöksessä metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli miehillä 49 % ja naisilla 21 %. Ainoastaan miehillä diagnosoitu masennustila, masennusoireet, itsetuhoiset piirteet, aiempi masennuskuorma sekä pitkäaikaiset mielenterveysoireet olivat yhteydessä metaboliseen oireyhtymään. Korkeammat masennuspisteet ja pitkäaikaiset mielenterveysoireet olivat heillä metabolisen oireyhtymän itsenäisiä riskitekijöitä.

Masennuksen vuoksi hoitoon tulleista potilaista 16 %:lla todettiin kuuden vuoden seurannassa vähintään 10 %:n painon nousu. Alun vaikeampien masennus- ja ahdistuneisuusoireiden todettiin olevan yhteydessä merkittävään painon nousuun. Lapsuuden tai nuoruudenaikaisten ikävien kokemusten todettiin lisäävän merkittävän painon nousun riskiä yli kolmikertaiseksi. Erot olivat riippumattomia sukupuolesta, iästä, ja BMI:stä.

Skitsofreniaa ja masennusta sairastavilla metabolisen oireyhtymän esiintyvyys on suurentunut. Lisäksi pitkäaikaiset mielenterveysoireet saattavat miehillä lisätä metabolisen oireyhtymän kehittymisen riskiä.

Skitsofreniapotilaan lääkehoidossa on mahdollisuuksien mukaan pyrittävä välttämään metabolisten ongelmien lisäämistä ja tuettava elämäntapamuutoksia. Skitsofreniapotilaan somaattista terveydentilaa tulee arvioida säännöllisesti ja somaattisten sairauksien ilmaantuessa somaattisen hoidon asianmukaista toteutumista tulee tukea. Myös masennuspotilaiden somaattista terveydentilaa tulee arvioida säännöllisesti. Terveellisiin elämäntapoihin kannustaminen ja tukeminen on tärkeää kaikissa hoidon vaiheissa. Masennuspotilaiden painoon tulee kiinnittää huomiota hoidon aikana.

Jatkotutkimuksina tarvitaan laajoja potilasseurantoja, joissa metabolinen profiili pitäisi määrittää mahdollisimman varhain eli oireilun alkuvaiheessa. Metabolinen profiili tulisi uusien sairauksien kestänyt jonkin aikaa. Tutkimuksissa tulisi tehdä kansainvälisesti hyväksytyllä tavalla tarkat diagnoosit skitsofrenian ja masennuksen sekä niiden toipumisen asteen osalta. Erilaiset metaboliseen oireyhtymään ja psyykkiseen hyvinvointiin liittyvät interventiotutkimukset olisivat tärkeitä.

8 Kirjallisuus

Adams, K. F., Leitzmann, M. F., Ballard-Barbash, R., Albanes, D., Harris, T. B., Hollenbeck, A. & Kipnis, V. 2014. Body mass and weight change in adults in relation to mortality risk. *American Journal of Epidemiology* 179, 135-144.

Addington, D., Addington, J. & Atkinson, M. 1996. A psychometric comparison of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale. *Schizophrenia Research* 19, 205-212.

Addington, D., Addington, J. & Maticka-Tyndale, E. 1993. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *The British Journal of Psychiatry Supplement* 22, 39-44.

Ahonen TM. 2012. Adiponectin and low-grade inflammation in relation to preceding factors and the course of metabolic syndrome – a gender specific view. Publications of the University of Eastern Finland.

Akbaraly, T. N., Kivimaki, M., Brunner, E. J., Chandola, T., Marmot, M. G., Singh-Manoux, A. & Ferrie, J. E. 2009. Association between metabolic syndrome and depressive symptoms in middle-aged adults: results from the Whitehall II study. *Diabetes Care* 32, 499-504.

Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J. C., James, W. P., Loria, C. M., Smith, S. C., Jr, International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society & International Association for the Study of Obesity. 2009. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120, 1640-1645.

Alberti, K. G., Zimmet, P. & Shaw, J. 2006. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine* 23, 469-480.

Alberti, K. G. & Zimmet, P. Z. 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine* 15, 539-553.

Ali, S., Stone, M. A., Peters, J. L., Davies, M. J. & Khunti, K. 2006. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine* 23, 1165-1173.

Allardt E. 1972. Dimensions of welfare in a comparative study of the Scandinavian societies. Helsingin Yliopiston Sosiologian Laitoksen Tutkimuksia. University of Helsinki.

Alvarez-Jimenez, M., Gonzalez-Blanch, C., Crespo-Facorro, B., Hetrick, S., Rodriguez-Sanchez, J. M., Perez-Iglesias, R. & Vazquez-Barquero, J. L. 2008. Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: a systematic critical reappraisal. *CNS Drugs* 22, 547-562.

Anderson, R. J., Freedland, K. E., Clouse, R. E. & Lustman, P. J. 2001. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 24, 1069-1078.

Andreasen, N. C. 1982. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Archives of General Psychiatry* 39, 784-788.

Andreasen, N. C., Carpenter, W. T., Jr, Kane, J. M., Lasser, R. A., Marder, S. R. & Weinberger, D. R. 2005. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *The American Journal of Psychiatry* 162, 441-449.

Andreasen, N. C. & Olsen, S. 1982. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Archives of General Psychiatry* 39, 789-794.

Angst, J., Gamma, A., Clarke, D., Ajdacic-Gross, V., Rössler, W. & Regier, D. 2010. Subjective distress predicts treatment seeking for depression, bipolar, anxiety, panic, neurasthenia and insomnia severity spectra. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 122, 488-498.

APA (1994) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edn) (DSM-IV). Washington, DC, 1994.

APA (2013) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edn) (DSM-V). Washington, DC, 2013.

Appleton, S. L., Seaborn, C. J., Visvanathan, R., Hill, C. L., Gill, T. K., Taylor, A. W., Adams, R. J. & North West Adelaide Health Study Team. 2013. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care* 36, 2388-2394.

Arango, C., Bobes, J., Aranda, P., Carmena, R., Garcia-Garcia, M., Rejas, J. & CLAMORS Study Collaborative Group. 2008. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: findings from the CLAMORS study. *Schizophrenia Research* 104, 1-12.

Aromaa, E., Tolvanen, A., Tuulari, J. & Wahlbeck, K. 2011. Personal stigma and use of mental health services among people with depression in a general population in Finland. *BMC Psychiatry* 11, 52.

Ashwell, M., Gunn, P. & Gibson, S. 2012. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews* 13, 275-286.

- Bagby, R. M., Parker, J. D. & Taylor, G. J. 1994. The twenty-item Toronto Alexithymia Scale-I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *Journal of Psychosomatic Research* 38, 23-32.
- Bak, M., Fransen, A., Janssen, J., van Os, J. & Drukker, M. 2014. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One* 9, e94112.
- Balkau, B. & Charles, M. A. 1999. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetic Medicine*: 16, 442-443.
- Bastard, J. P., Maachi, M., Lagathu, C., Kim, M. J., Caron, M., Vidal, H., Capeau, J. & Feve, B. 2006. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *European Cytokine Network* 17, 4-12.
- Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R. & Ranieri, W. 1996. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *Journal of Personality Assessment* 67, 588-597.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J. & Erbaugh, J. 1961. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 4, 561-571.
- Belmaker, R. H. & Agam, G. 2008. Major depressive disorder. *The New England Journal of Medicine* 358, 55-68.
- Beltran-Sanchez, H., Harhay, M. O., Harhay, M. M. & McElligott, S. 2013. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010. *Journal of the American College of Cardiology* 62, 697-703.
- Berk, M., Williams, L. J., Jacka, F. N., O'Neil, A., Pasco, J. A., Moylan, S., Allen, N. B., Stuart, A. L., Hayley, A. C., Byrne, M. L. & Maes, M. 2013. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine* 11, 200.
- Berkowitz, R. I. & Fabricatore, A. N. 2011. Obesity, psychiatric status, and psychiatric medications. *The Psychiatric Clinics of North America* 34, 747-764.
- Binder, E. B. & Nemeroff, C. B. 2010. The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies. *Molecular Psychiatry* 15, 574-588.
- Björntorp, P. 1991. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 14, 1132-1143.
- Blank, K., Szarek, B. L. & Goethe, J. W. 2010. Metabolic abnormalities in adult and geriatric major depression with and without comorbid dementia. *Journal of Clinical Hypertension* 12, 456-461.
- Block, J. P., He, Y., Zaslavsky, A. M., Ding, L. & Ayanian, J. Z. 2009. Psychosocial stress and change in weight among US adults. *American Journal of Epidemiology* 170, 181-192.

Blumenthal, R. & Endicott, J. 1996. Barriers to seeking treatment for major depression. *Depression and Anxiety* 4, 273-278.

Bosker, F. J., Hartman, C. A., Nolte, I. M., Prins, B. P., Terpstra, P., Posthuma, D., van Veen, T., Willemsen, G., DeRijk, R. H., de Geus, E. J., Hoogendijk, W. J., Sullivan, P. F., Penninx, B. W., Boomsma, D. I., Snieder, H. & Nolen, W. A. 2011. Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data. *Molecular Psychiatry* 16, 516-532.

Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., Iwata, N., Karam, A. N., Kaur, J., Kostyuchenko, S., Lepine, J. P., Levinson, D., Matschinger, H., Mora, M. E., Browne, M. O., Posada-Villa, J., Viana, M. C., Williams, D. R. & Kessler, R. C. 2011. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine* 9, 90.

Brown, S. 1997. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 171, 502-508.

Brown, S., Birtwistle, J., Roe, L. & Thompson, C. 1999. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychological Medicine* 29, 697-701.

Brown, S., Kim, M., Mitchell, C. & Inskip, H. 2010. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry* 196, 116-121.

Brumpton, B., Langhammer, A., Romundstad, P., Chen, Y. & Mai, X. M. 2013. The associations of anxiety and depression symptoms with weight change and incident obesity: The HUNT Study. *International Journal of Obesity* 37, 1268-1274.

Burcusa, S. L. & Iacono, W. G. 2007. Risk for recurrence in depression. *Clinical Psychology Review* 27, 959-985.

Burnett-Zeigler, I., Zivin, K., Islam, K. & Ilgen, M. A. 2012. Longitudinal predictors of first time depression treatment utilization among adults with depressive disorders. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 47, 1617-1625.

Butnorieni, J., Bunevicius, A., Norkus, A. & Bunevicius, R. 2014. Depression but not anxiety is associated with metabolic syndrome in primary care based community sample. *Psychoneuroendocrinology* 40, 269-276.

Campayo, A., de Jonge, P., Roy, J. F., Saz, P., de la Camara, C., Quintanilla, M. A., Marcos, G., Santabarbara, J., Lobo, A. & ZARADEMP Project. 2010. Depressive disorder and incident diabetes mellitus: the effect of characteristics of depression. *The American Journal of Psychiatry* 167, 580-588.

Carter, F. A., Bulik, C. M. & Joyce, P. R. 1994. Direction of weight change in depression. *Journal of Affective Disorders* 30, 57-60.

- Chang, C. K., Hayes, R. D., Perera, G., Broadbent, M. T., Fernandes, A. C., Lee, W. E., Hotopf, M. & Stewart, R. 2011. 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* 6, e19590.
- Chang, J. C., Yen, A. M., Lee, C. S., Chen, S. L., Chiu, S. Y., Fann, J. C. & Chen, H. H. 2013. Metabolic syndrome and the risk of suicide: a community-based integrated screening samples cohort study. *Psychosomatic Medicine* 75, 807-814.
- Chou, K. L. & Yu, K. M. 2013. Atypical depressive symptoms and obesity in a national sample of older adults with major depressive disorder. *Depression and Anxiety* 30, 574-579.
- Cohn, T., Prud'homme, D., Streiner, D., Kameh, H. & Remington, G. 2004. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Canadian Journal of Psychiatry* 49, 753-760.
- Colosia, A. D., Palencia, R. & Khan, S. 2013. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* 6, 327-338.
- Conradi, H. J., Ormel, J. & de Jonge, P. 2012. Symptom profiles of DSM-IV-defined remission, recovery, relapse, and recurrence of depression: the role of the core symptoms. *Depression and Anxiety* 29, 638-645.
- Coodin, S. 2001. Body mass index in persons with schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry* 46, 549-555.
- Correll, C. U., Frederickson, A. M., Kane, J. M. & Manu, P. 2007. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophrenia Research* 89, 91-100.
- Cuijpers, P. & Smit, F. 2002. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *Journal of Affective Disorders* 72, 227-236.
- Cuijpers, P., Vogelzangs, N., Twisk, J., Kleiboer, A., Li, J. & Penninx, B. W. 2013. Differential mortality rates in major and subthreshold depression: meta-analysis of studies that measured both. *The British Journal of Psychiatry* 202, 22-27.
- Danese, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Milne, B. J., Polanczyk, G., Pariante, C. M., Poulton, R. & Caspi, A. 2009. Adverse childhood experiences and adult risk factors for age-related disease: depression, inflammation, and clustering of metabolic risk markers. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 163, 1135-1143.
- Danese, A., Pariante, C. M., Caspi, A., Taylor, A. & Poulton, R. 2007. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104, 1319-1324.

- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W. & Kelley, K. W. 2008. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience* 9, 46-56.
- D'Argenio, A., Mazzi, C., Pecchioli, L., Di Lorenzo, G., Siracusano, A. & Troisi, A. 2009. Early trauma and adult obesity: is psychological dysfunction the mediating mechanism? *Physiology & Behavior* 98, 543-546.
- Dasgupta, A., Singh, O. P., Rout, J. K., Saha, T. & Mandal, S. 2010. Insulin resistance and metabolic profile in antipsychotic naive schizophrenia patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 34, 1202-1207.
- Dave, D. M., Tennant, J. & Colman, G. 2011. Isolating the effect of major depression on obesity: role of selection bias. *The Journal of Mental Health Policy and Economics* 14, 165-186.
- De Hert, M., Correll, C. U., Bobes, J., Cetkovich-Bakmas, M., Cohen, D., Asai, I., Detraux, J., Gautam, S., Moller, H. J., Ndeti, D. M., Newcomer, J. W., Uwakwe, R. & Leucht, S. 2011. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 10, 52-77.
- De Hert, M., van Winkel, R., Van Eyck, D., Hanssens, L., Wampers, M., Scheen, A. & Peuskens, J. 2006a. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2, 14.
- De Hert, M. A., van Winkel, R., Van Eyck, D., Hanssens, L., Wampers, M., Scheen, A. & Peuskens, J. 2006b. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophrenia Research* 83, 87-93.
- de Kloet, E. R., Joels, M. & Holsboer, F. 2005. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience* 6, 463-475.
- de Wit, L., Luppino, F., van Straten, A., Penninx, B., Zitman, F. & Cuijpers, P. 2010. Depression and obesity: A meta-analysis of community-based studies. *Psychiatry Research* 178, 230-235.
- DeFronzo, R. A. 2010. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. *The Claude Bernard Lecture 2009. Diabetologia* 53, 1270-1287.
- Dent, R., Blackmore, A., Peterson, J., Habib, R., Kay, G. P., Gervais, A., Taylor, V. & Wells, G. 2012. Changes in body weight and psychotropic drugs: a systematic synthesis of the literature. *PloS One* 7, e36889.
- Depressio Käypä hoito. 2014. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä.
- Derogatis, L. R., Lipman, R. S. & Covi, L. 1973. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale-preliminary report. *Psychopharmacology Bulletin* 9, 13-28.

- Deussing, J. M. & Wurst, W. 2005. Dissecting the genetic effect of the CRH system on anxiety and stress-related behaviour. *Comptes Rendus Biologies* 328, 199-212.
- Dickerson, F., Stallings, C., Origoni, A., Vaughan, C., Khushalani, S., Yang, S. & Yolken, R. 2013a. C-reactive protein is elevated in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 143, 198-202.
- Dickerson, F., Stallings, C. R., Origoni, A. E., Vaughan, C., Khushalani, S., Schroeder, J. & Yolken, R. H. 2013b. Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999-2011. *Psychiatric Services* 64, 44-50.
- DiPietro, L., Anda, R. F., Williamson, D. F. & Stunkard, A. J. 1992. Depressive symptoms and weight change in a national cohort of adults. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 16, 745-753.
- Dong, J. Y., Zhang, Y. H., Tong, J. & Qin, L. Q. 2012. Depression and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Stroke* 43, 32-37.
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K. & Lanctot, K. L. 2010. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry* 67, 446-457.
- Dunbar, J. A., Reddy, P., Davis-Lameloise, N., Philpot, B., Laatikainen, T., Kilkkinen, A., Bunker, S. J., Best, J. D., Vartiainen, E., Kai Lo, S. & Janus, E. D. 2008. Depression: an important comorbidity with metabolic syndrome in a general population. *Diabetes Care* 31, 2368-2373.
- Duncan, L. E. & Keller, M. C. 2011. A critical review of the first 10 years of candidate gene-by-environment interaction research in psychiatry. *The American Journal of Psychiatry* 168, 1041-1049.
- Dunjic-Kostic, B., Ivkovic, M., Radonjic, N. V., Petronijevic, N. D., Pantovic, M., Damjanovic, A., Poznanovic, S. T., Jovanovic, A., Nikolic, T. & Jasovic-Gasic, M. 2013. Melancholic and atypical major depression – connection between cytokines, psychopathology and treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 43, 1-6.
- Dunkley, A. J., Charles, K., Gray, L. J., Camosso-Stefinovic, J., Davies, M. J. & Khunti, K. 2012. Effectiveness of interventions for reducing diabetes and cardiovascular disease risk in people with metabolic syndrome: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 14, 616-625.
- East, C., Willis, B. L., Barlow, C. E., Grannemann, B. D., FitzGerald, S. J., DeFina, L. F. & Trivedi, M. H. 2010. Depressive symptoms and metabolic syndrome in preventive healthcare: the Cooper Center longitudinal study. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 8, 451-457.
- Eckel, R. H., Grundy, S. M. & Zimmet, P. Z. 2005. The metabolic syndrome. *Lancet* 365, 1415-1428.

- Edwardson, C. L., Gorely, T., Davies, M. J., Gray, L. J., Khunti, K., Wilmot, E. G., Yates, T. & Biddle, S. J. 2012. Association of sedentary behaviour with metabolic syndrome: a meta-analysis. *PloS One* 7, e34916.
- Elder, S. J., Lichtenstein, A. H., Pittas, A. G., Roberts, S. B., Fuss, P. J., Greenberg, A. S., McCrory, M. A., Bouchard, T. J., Jr, Saltzman, E. & Neale, M. C. 2009. Genetic and environmental influences on factors associated with cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Journal of Lipid Research* 50, 1917-1926.
- Eriksson, J. G. 2011. Early growth and coronary heart disease and type 2 diabetes: findings from the Helsinki Birth Cohort Study (HBCS). *The American Journal of Clinical Nutrition* 94, Supplement 1799S-1802S.
- Everson-Rose, S. A., Lewis, T. T., Karavolos, K., Dugan, S. A., Wesley, D. & Powell, L. H. 2009. Depressive symptoms and increased visceral fat in middle-aged women. *Psychosomatic Medicine* 71, 410-416.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 2001. 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* 285, 2486-2497.
- Faerch, K., Borch-Johnsen, K., Holst, J. J. & Vaag, A. 2009. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia* 52, 1714-1723.
- Fagerberg, B., Bondjers, L. & Nilsson, P. 2004. Low birth weight in combination with catch-up growth predicts the occurrence of the metabolic syndrome in men at late middle age: the Atherosclerosis and Insulin Resistance study. *Journal of Internal Medicine* 256, 254-259.
- Faith, M. S., Butryn, M., Wadden, T. A., Fabricatore, A., Nguyen, A. M. & Heymsfield, S. B. 2011. Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies. *Obesity Reviews* 12, e438-453.
- Fan, J., Song, Y., Chen, Y., Hui, R. & Zhang, W. 2013a. Combined effect of obesity and cardio-metabolic abnormality on the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *International Journal of Cardiology* 168, 4761-4768.
- Fan, Z., Wu, Y., Shen, J., Ji, T. & Zhan, R. 2013b. Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. *Journal of Psychiatric Research* 47, 1549-1556.
- Fang, C. Y., Egleston, B. L., Gabriel, K. P., Stevens, V. J., Kwiterovich, P. O., Jr, Snetselaar, L. G., Longacre, M. L. & Dorgan, J. F. 2013. Depressive symptoms and serum lipid levels in young adult women. *Journal of Behavioral Medicine* 36, 143-152.

- Farabaugh, A., Mischoulon, D., Schwartz, F., Pender, M., Fava, M. & Alpert, J. 2007. Dysfunctional attitudes and personality disorder comorbidity during long-term treatment of MDD. *Depression and Anxiety* 24, 433-439.
- Farabaugh, A., Ongur, D., Fava, M., Hamill, S. K., Burns, A. M. & Alpert, J. 2005. Personality disorders and the trimensonal personality questionnaire factors in major depressive disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 193, 747-750.
- Fava, G. A. & Kellner, R. 1991. Prodromal symptoms in affective disorders. *The American Journal of Psychiatry* 148, 823-830.
- Felger, J. C. & Lotrich, F. E. 2013. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience* 246, 199-229.
- Fernandez-Egea, E., Miller, B., Bernardo, M., Donner, T. & Kirkpatrick, B. 2008. Parental history of type 2 diabetes in patients with nonaffective psychosis. *Schizophrenia Research* 98, 302-306.
- Fernstrom, M. H., McConaha, C. & Kupfer, D. J. 1989. Perception of appetite and weight change during treatment for depression. *Appetite* 13, 71-77.
- Ferrari, A. J., Somerville, A. J., Baxter, A. J., Norman, R., Patten, S. B., Vos, T. & Whiteford, H. A. 2013. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychological Medicine* 43, 471-481.
- First, M. B., Gibbon, M., Spitzer, R. L., Williams, J. W. B. & Benjamin, L. S. 1997. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders, (SCID-II)*. American Psychiatric Press Inc. Washington D.C.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M. & Williams, J. W. B. 2002. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders, Research vesion, Non-patient edition (SCID-I/NP)*. Biometrics research Edition. New York State Psychiatric Institue. New York.
- Flint, J. & Kendler, K. S. 2014. The genetics of major depression. *Neuron* 81, 484-503.
- Foley, D. L. & Morley, K. I. 2011. Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis. *Archives of General Psychiatry* 68, 609-616.
- Ford, E. S., Giles, W. H. & Mokdad, A. H. 2004. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. Adults. *Diabetes Care* 27, 2444-2449.
- Ford, E. S., Li, C. & Sattar, N. 2008. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care* 31, 1898-1904.
- Fox, C. S., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Pou, K. M., Maurovich-Horvat, P., Liu, C. Y., Vasan, R. S., Murabito, J. M., Meigs, J. B., Cupples, L. A., D'Agostino RB, S. & O'Donnell, C. J. 2007. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 116, 39-48.

- Francischetti, E. A. & Genelhu, V. A. 2007. Obesity-hypertension: an ongoing pandemic. *International Journal of Clinical Practice* 61, 269-280.
- Frank, E., Kupfer, D. J., Bulik, C. M. & Levenson, J. A. 1990. Imipramine and weight gain during the treatment of recurrent depression. *Journal of Affective Disorders* 20, 165-172.
- Friborg, O., Martinsen, E. W., Martinussen, M., Kaiser, S., Overgard, K. T. & Rosenvinge, J. H. 2014. Comorbidity of personality disorders in mood disorders: a meta-analytic review of 122 studies from 1988 to 2010. *Journal of Affective Disorders* 152-154, 1-11.
- Frodl, T. & O'Keane, V. 2013. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiology of Disease* 52, 24-37.
- Galic, S., Oakhill, J. S. & Steinberg, G. R. 2010. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and Cellular Endocrinology* 316, 129-139.
- Gami, A. S., Witt, B. J., Howard, D. E., Erwin, P. J., Gami, L. A., Somers, V. K. & Montori, V. M. 2007. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of the American College of Cardiology* 49, 403-414.
- Garcia-Rizo, C., Fernandez-Egea, E., Miller, B. J., Oliveira, C., Justicia, A., Griffith, J. K., Heaphy, C. M., Bernardo, M. & Kirkpatrick, B. 2013. Abnormal glucose tolerance, white blood cell count, and telomere length in newly diagnosed, antidepressant-naive patients with depression. *Brain, Behavior, and Immunity* 28, 49-53.
- Garg, P. K., Biggs, M. L., Carnethon, M., Ix, J. H., Criqui, M. H., Britton, K. A., Djousse, L., Sutton-Tyrrell, K., Newman, A. B., Cushman, M. & Mukamal, K. J. 2014. Metabolic syndrome and risk of incident peripheral artery disease: the cardiovascular health study. *Hypertension* 63, 413-419.
- Gast, K. B., Tjeerdema, N., Stijnen, T., Smit, J. W. & Dekkers, O. M. 2012. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PloS One* 7, e52036.
- Gil, K., Radzillowicz, P., Zdrojewski, T., Pakalska-Korcala, A., Chwojnicky, K., Piwonski, J., Ignaszewska-Wyrzykowska, A., Zaluga, L., Mielczarek, M., Landowski, J. & Wyrzykowski, B. 2006. Relationship between the prevalence of depressive symptoms and metabolic syndrome. Results of the SOPKARD Project. *Kardiologia Polska* 64, 464-469.
- Glaus, J., Vandeleur, C., Gholam-Rezaee, M., Castelao, E., Perrin, M., Rothen, S., Bovet, P., Marques-Vidal, P., von Känel, R., Merikangas, K., Mooser, V., Waterworth, D. M., Waeber, G., Vollenweider, P. & Preisig, M. 2013. Atypical depression and alcohol misuse are related to the cardiovascular risk in the general population. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 128, 282-293.

- Goldbacher, E. M., Bromberger, J. & Matthews, K. A. 2009. Lifetime history of major depression predicts the development of the metabolic syndrome in middle-aged women. *Psychosomatic Medicine* 71, 266-272.
- Grilo, C. M., Stout, R. L., Markowitz, J. C., Sanislow, C. A., Ansell, E. B., Skodol, A. E., Bender, D. S., Pinto, A., Shea, M. T., Yen, S., Gunderson, J. G., Morey, L. C., Hopwood, C. J. & McGlashan, T. H. 2010. Personality disorders predict relapse after remission from an episode of major depressive disorder: a 6-year prospective study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 71, 1629-1635.
- Grover, S., Nebhinani, N., Chakrabarti, S., Avasthi, A. & Kulhara, P. 2013. Metabolic Syndrome in Drug-naive Patients with Depressive Disorders. *Indian Journal of Psychological Medicine* 35, 167-173.
- Grundy, S. M. 2008. Metabolic syndrome pandemic. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 28, 629-636.
- Grundy, S. M., Hansen, B., Smith, S. C., Jr, Cleeman, J. I., Kahn, R. A., American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute & American Diabetes Association. 2004. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 109, 551-556.
- Guest, P. C., Schwarz, E., Krishnamurthy, D., Harris, L. W., Leweke, F. M., Rothermundt, M., van Beveren, N. J., Spain, M., Barnes, A., Steiner, J., Rahmoune, H. & Bahn, S. 2011. Altered levels of circulating insulin and other neuroendocrine hormones associated with the onset of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 36, 1092-1096.
- Guh, D. P., Zhang, W., Bansback, N., Amarsi, Z., Birmingham, C. L. & Anis, A. H. 2009. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 9, 88.
- Gunnar, M. & Quevedo, K. 2007. The neurobiology of stress and development. *Annual Review of Psychology* 58, 145-173.
- Gurpegui, M., Martinez-Ortega, J. M., Gutierrez-Rojas, L., Rivero, J., Rojas, C. & Jurado, D. 2012. Overweight and obesity in patients with bipolar disorder or schizophrenia compared with a non-psychiatric sample. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 37, 169-175.
- Hamilton, M. 1960. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 23, 56-62.
- Hannestad, J., DellaGioia, N. & Bloch, M. 2011. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 36, 2452-2459.

- Hardeveld, F., Spijker, J., De Graaf, R., Nolen, W. A. & Beekman, A. T. 2010. Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 122, 184-191.
- Harris, B., Young, J. & Hughes, B. 1984. Appetite and weight change in patients presenting with depressive illness. *Journal of Affective Disorders* 6, 331-339.
- Harris, L. W., Guest, P. C., Wayland, M. T., Umrانيا, Y., Krishnamurthy, D., Rahmoune, H. & Bahn, S. 2013. Schizophrenia: metabolic aspects of aetiology, diagnosis and future treatment strategies. *Psychoneuroendocrinology* 38, 752-766.
- Harvey, P. D. & Strassnig, M. 2012. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status. *World Psychiatry* 11, 73-79.
- Harville, E. W., Srinivasan, S., Chen, W. & Berenson, G. S. 2012. Is the metabolic syndrome a "small baby" syndrome?: the bogalusa heart study. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 10, 413-421.
- Hasnain, M., Vieweg, W. V. & Hollett, B. 2012. Weight gain and glucose dysregulation with second-generation antipsychotics and antidepressants: a review for primary care physicians. *Postgraduate Medicine* 124, 154-167.
- Haukkala, A., Uutela, A. & Salomaa, V. 2001. Depressive symptoms, cynical hostility, and weight change: A 3-year follow-up among middle-aged men and women. *International Journal of Behavioral Medicine* 8, 116-133.
- Heilä, H., Haukka, J., Suvisaari, J. & Lönnqvist, J. 2005. Mortality among patients with schizophrenia and reduced psychiatric hospital care. *Psychological Medicine* 35, 725-732.
- Heim, C. & Binder, E. B. 2012. Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Experimental Neurology* 233, 102-111.
- Heim, C., Newport, D. J., Heit, S., Graham, Y. P., Wilcox, M., Bonsall, R., Miller, A. H. & Nemeroff, C. B. 2000. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA* 284, 592-597.
- Hennekens, C. H. 2007. Increasing global burden of cardiovascular disease in general populations and patients with schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry* 68 Supplement 4, 4-7.
- Hennekens, C. H., Hennekens, A. R., Hollar, D. & Casey, D. E. 2005. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *American Heart Journal* 150, 1115-1121.

- Herva, A., Räsänen, P., Miettunen, J., Timonen, M., Läksy, K., Veijola, J., Laitinen, J., Ruokonen, A. & Joukamaa, M. 2006. Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: The Northern Finland 1966 birth cohort study. *Psychosomatic Medicine* 68, 213-216.
- Hidaka, B. H. 2012. Depression as a disease of modernity: explanations for increasing prevalence. *Journal of Affective Disorders* 140, 205-214.
- Hildrum, B., Mykletun, A., Midthjell, K., Ismail, K. & Dahl, A. A. 2009. No association of depression and anxiety with the metabolic syndrome: the Norwegian HUNT study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 120, 14-22.
- Hildrum, B., Romild, U. & Holmen, J. 2011. Anxiety and depression lowers blood pressure: 22-year follow-up of the population based HUNT study, Norway. *BMC Public Health* 11, 601.
- Hiles, S. A., Baker, A. L., de Malmanche, T. & Attia, J. 2012. Interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-10 after antidepressant treatment in people with depression: a meta-analysis. *Psychological Medicine* 42, 2015-2026.
- Hinnouho, G. M., Czernichow, S., Dugravot, A., Batty, G. D., Kivimäki, M. & Singh-Manoux, A. 2013. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? *Diabetes Care* 36, 2294-2300.
- Hintikka, J., Seppälä, J., Mehtonen, O., Koponen, H., Joffe, G. & Isohanni, M. 2007. Remission of schizophrenia: a goal for treatment. *Suomen Lääkärilehti* 14-15, 1507-1512.
- Hjorth, P., Davidsen, A. S., Kilian, R. & Skrubbeltrang, C. 2014. A systematic review of controlled interventions to reduce overweight and obesity in people with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 130, 279-289.
- Holahan, C. J., Pahl, S. A., Cronkite, R. C., Holahan, C. K., North, R. J. & Moos, R. H. 2010. Depression and vulnerability to incident physical illness across 10 years. *Journal of Affective Disorders* 123, 222-229.
- Holi, M. M., Marttunen, M. & Aalberg, V. 2003. Comparison of the GHQ-36, the GHQ-12 and the SCL-90 as psychiatric screening instruments in the Finnish population. *Nordic Journal of Psychiatry* 57, 233-238.
- Holi, M. M., Sammallahti, P. R. & Aalberg, V. A. 1998. A Finnish validation study of the SCL-90. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 97, 42-46.
- Holt, R. I. & Mitchell, A. J. 2015. Diabetes mellitus and severe mental illness: mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology* 11, 79-89.
- Howren, M. B., Lamkin, D. M. & Suls, J. 2009. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine* 71, 171-186.

- Hu, G., Lindström, J., Jousilahti, P., Peltonen, M., Sjöberg, L., Kaaja, R., Sundvall, J. & Tuomilehto, J. 2008. The increasing prevalence of metabolic syndrome among Finnish men and women over a decade. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93, 832-836.
- Hu, G., Qiao, Q., Tuomilehto, J., Balkau, B., Borch-Johnsen, K., Pyörälä, K. & DECODE Study Group. 2004. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Archives of Internal Medicine* 164, 1066-1076.
- Huang, M. C., Lu, M. L., Tsai, C. J., Chen, P. Y., Chiu, C. C., Jian, D. L., Lin, K. M. & Chen, C. H. 2009. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in Taiwan. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 120, 274-280.
- Hulthe, J., Bokemark, L., Wikstrand, J. & Fagerberg, B. 2000. The metabolic syndrome, LDL particle size, and atherosclerosis: the Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 20, 2140-2147.
- Hung, C. I., Liu, C. Y., Hsiao, M. C., Yu, N. W. & Chu, C. L. 2014. Metabolic syndrome among psychiatric outpatients with mood and anxiety disorders. *BMC Psychiatry* 14, 185.
- Hägg, S., Lindblom, Y., Mjörndal, T. & Adolfsson, R. 2006. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology* 21, 93-98.
- Hämäläinen, J., Isometsä, E., Sihvo, S., Kiviruusu, O., Pirkola, S. & Lönnqvist, J. 2009. Treatment of major depressive disorder in the Finnish general population. *Depression and Anxiety* 26, 1049-1059.
- Iacoviello, B. M., Alloy, L. B., Abramson, L. Y., Whitehouse, W. G. & Hogan, M. E. 2007. The role of cluster B and C personality disturbance in the course of depression: a prospective study. *Journal of Personality Disorders* 21, 371-383.
- Icks, A., Albers, B., Haastert, B., Pechlivanis, S., Bokhof, B., Slomiany, U., Erbel, R., Jockel, K. H., Kruse, J., Nowotny, B., Herder, C., Giani, G., Moebus, S. & for the Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group and the German BMBF Competence Network for Diabetes Mellitus. 2012. Diabetes incidence does not differ between subjects with and without high depressive symptoms-5-year follow-up results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Diabetic Medicine* 30, 65-69.
- Ilanne-Parikka, P., Eriksson, J. G., Lindström, J., Hämäläinen, H., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Laakso, M., Louheranta, A., Mannelin, M., Rastas, M., Salminen, V., Aunola, S., Sundvall, J., Valle, T., Lahtela, J., Uusitupa, M., Tuomilehto, J. & Finnish Diabetes Prevention Study Group. 2004. Prevalence of the metabolic syndrome and its components: findings from a Finnish general population sample and the Diabetes Prevention Study cohort. *Diabetes Care* 27, 2135-2140.

Isomaa, B., Almgren, P., Tuomi, T., Forsen, B., Lahti, K., Nissen, M., Taskinen, M. R. & Groop, L. 2001. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24, 683-689.

Isometsä, E. 1994. Vakavien masennustilojen kulku ja ennuste. *Duodecim* 110, 287-292.

Item, F. & Konrad, D. 2012. Visceral fat and metabolic inflammation: the portal theory revisited. *Obesity Reviews* 13 Supplement 2, 30-39.

Joukamaa, M., Heliövaara, M., Knekt, P., Aromaa, A., Raitasalo, R. & Lehtinen, V. 2006. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *The British Journal of Psychiatry* 188, 122-127.

Joukamaa, M., Miettunen, J., Kokkonen, P., Koskinen, M., Julkunen, J., Kauhanen, J., Jokelainen, J., Veijola, J., Läksy, K. & Järvelin, M. R. 2001. Psychometric properties of the Finnish 20-item Toronto Alexithymia Scale. *Nordic Journal of Psychiatry* 55, 123-127.

Judd, L. L. 1997. The clinical course of unipolar major depressive disorders. *Archives of General Psychiatry* 54, 989-991.

Judd, L. L. 2012. Dimensional paradigm of the long-term course of unipolar major depressive disorder. *Depression and Anxiety* 29, 167-171.

Judd, L. L., Akiskal, H. S., Maser, J. D., Zeller, P. J., Endicott, J., Coryell, W., Paulus, M. P., Kunovac, J. L., Leon, A. C., Mueller, T. I., Rice, J. A. & Keller, M. B. 1998. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Archives of General Psychiatry* 55, 694-700.

Judd, L. L., Akiskal, H. S., Zeller, P. J., Paulus, M., Leon, A. C., Maser, J. D., Endicott, J., Coryell, W., Kunovac, J. L., Mueller, T. I., Rice, J. P. & Keller, M. B. 2000. Psychosocial disability during the long-term course of unipolar major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry* 57, 375-380.

Kahl, K. G., Greggersen, W., Schweiger, U., Cordes, J., Balijepalli, C., Losch, C. & Moebus, S. 2012. Prevalence of the metabolic syndrome in unipolar major depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 262, 313-320.

Kahn, R. 2007. Metabolic syndrome: is it a syndrome? Does it matter? *Circulation* 115, 1806-1811.

Kaksisuuntainen mielialahäiriö Käypä hoito. 2013. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Psykiatriyhdistys ry:n ja Suomen Nuorisopsykiatrisen yhdistyksen asettama työryhmä. Sähköinen tausta-aineisto.

Kalinowsky, L. B. 1948. Variations of body weight and menstruation in mental illness and their relation to shock treatments. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 108, 423-430.

- Kan, C., Silva, N., Golden, S. H., Rajala, U., Timonen, M., Stahl, D. & Ismail, K. 2013. A systematic review and meta-analysis of the association between depression and insulin resistance. *Diabetes Care* 36, 480-489.
- Kargi, A. Y. & Iacobellis, G. 2014. Adipose tissue and adrenal glands: novel pathophysiological mechanisms and clinical applications. *International Journal of Endocrinology*, 614074.
- Karlovic, D., Serretti, A., Vrkic, N., Martinac, M. & Marcinko, D. 2012. Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF-alpha and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features. *Psychiatry Research* 198, 74-80.
- Kato, M. M., Currier, M. B., Gomez, C. M., Hall, L. & Gonzalez-Blanco, M. 2004. Prevalence of metabolic syndrome in hispanic and non-hispanic patients with schizophrenia. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry* 6, 74-77.
- Kawada, T., Inagaki, H., Wakayama, Y., Katsumata, M., Li, Q., Li, Y. J. & Otsuka, T. 2011. Depressive state and subsequent weight gain in workers: A 4-year follow-up study. *Work* 38, 123-127.
- Kay, S. R., Fiszbein, A. & Opler, L. A. 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 13, 261-276.
- Keller, W. R., Kum, L. M., Wehring, H. J., Koola, M. M., Buchanan, R. W. & Kelly, D. L. 2013. A review of anti-inflammatory agents for symptoms of schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* 27, 337-342.
- Kendler, K. S., Gardner, C. O. & Prescott, C. A. 2002. Toward a comprehensive developmental model for major depression in women. *The American Journal of Psychiatry* 159, 1133-1145.
- Kendler, K. S., Gardner, C. O. & Prescott, C. A. 2006. Toward a comprehensive developmental model for major depression in men. *The American Journal of Psychiatry* 163, 115-124.
- Kendler, K. S., Gatz, M., Gardner, C. O. & Pedersen, N. L. 2006. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *The American Journal of Psychiatry* 163, 109-114.
- Kendler, K. S., Hettema, J. M., Butera, F., Gardner, C. O. & Prescott, C. A. 2003. Life event dimensions of loss, humiliation, entrapment, and danger in the prediction of onsets of major depression and generalized anxiety. *Archives of General Psychiatry* 60, 789-796.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A. J., Walters, E. E., Wang, P. S. & National Comorbidity Survey Replication. 2003. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289, 3095-3105.

- Kessler, R. C., Petukhova, M., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M. & Wittchen, H. U. 2012. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 21, 169-184.
- Kinder, L. S., Carnethon, M. R., Palaniappan, L. P., King, A. C. & Fortmann, S. P. 2004. Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosomatic Medicine* 66, 316-322.
- Kirkpatrick, B., Fernandez-Egea, E., Garcia-Rizo, C. & Bernardo, M. 2009. Differences in glucose tolerance between deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophrenia Research* 107, 122-127.
- Kivimäki, M., Lawlor, D. A., Singh-Manoux, A., Batty, G. D., Ferrie, J. E., Shipley, M. J., Nabi, H., Sabia, S., Marmot, M. G. & Jokela, M. 2009. Common mental disorder and obesity: insight from four repeat measures over 19 years: prospective Whitehall II cohort study. *BMJ* 339, b3765.
- Klein, D. N., Kotov, R. & Bufferd, S. J. 2011. Personality and depression: explanatory models and review of the evidence. *Annual Review of Clinical Psychology* 7, 269-295.
- Klenk, J., Rapp, K., Ulmer, H., Concin, H. & Nagel, G. 2014. Changes of body mass index in relation to mortality: results of a cohort of 42,099 adults. *PloS One* 9, e84817.
- Knol, M. J., Twisk, J. W., Beekman, A. T., Heine, R. J., Snoek, F. J. & Pouwer, F. 2006. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 49, 837-845.
- Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., Nathan, D. M. & Diabetes Prevention Program Research Group. 2002. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England Journal of Medicine* 346, 393-403.
- Kobrosly, R. W. & van Wijngaarden, E. 2010. Revisiting the association between metabolic syndrome and depressive symptoms. *Annals of Epidemiology* 20, 852-855.
- Kodama, S., Horikawa, C., Fujihara, K., Yoshizawa, S., Yachi, Y., Tanaka, S., Ohara, N., Matsunaga, S., Yamada, T., Hanyu, O. & Sone, H. 2014. Quantitative relationship between body weight gain in adulthood and incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Obesity Reviews* 15, 202-214.
- Kohen, D. 2004. Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective. *The British Journal of Psychiatry Supplement* 47, S64-66.
- Koivumaa-Honkanen, H., Honkanen, R., Viinamäki, H., Heikkilä, K., Kaprio, J. & Koskenvuo, M. 2001. Life satisfaction and suicide: a 20-year follow-up study. *The American Journal of Psychiatry* 158, 433-439.

Kolovou, G. D., Anagnostopoulou, K. K. & Cokkinos, D. V. 2005. Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgraduate Medical Journal* 81, 358-366.

Konarzewska, B., Stefanska, E., Wendolowicz, A., Cwalina, U., Golonko, A., Malus, A., Kowzan, U., Szulc, A., Rudzki, L. & Ostrowska, L. 2014. Visceral obesity in normal-weight patients suffering from chronic schizophrenia. *BMC Psychiatry* 14, 35.

Konttinen, H., Kiviruusu, O., Huurre, T., Haukkala, A., Aro, H. & Marttunen, M. 2013. Longitudinal associations between depressive symptoms and body mass index in a 20-year follow-up. *International Journal of Obesity* 38, 668-674 .

Konttinen, H., Männistö, S., Sarlio-Lähteenkorva, S., Silventoinen, K. & Haukkala, A. 2010a. Emotional eating, depressive symptoms and self-reported food consumption. A population-based study. *Appetite* 54, 473-479.

Konttinen, H., Silventoinen, K., Sarlio-Lähteenkorva, S., Männistö, S. & Haukkala, A. 2010b. Emotional eating and physical activity self-efficacy as pathways in the association between depressive symptoms and adiposity indicators. *The American Journal of Clinical Nutrition* 92, 1031-1039.

Koponen, H., Jokelainen, J., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Kumpusalo, E. & Vanhala, M. 2008. Metabolic syndrome predisposes to depressive symptoms: a population-based 7-year follow-up study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 69, 178-182.

Koponen, H. J., Hakko, H. H., Saari, K. M., Lindeman, S. M., Karvonen, K. M., Isohanni, M. K., Lauren, L. H., Savolainen, M. J. & Järvelin, M. R. 2010. The prevalence and predictive value of individual criteria for metabolic syndrome in schizophrenia: a Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *The World Journal of Biological Psychiatry* 11, 262-267.

Korhonen, S., Hippeläinen, M., Niskanen, L., Vanhala, M. & Saarikoski, S. 2001. Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 184, 289-296.

Korkeila, M., Kaprio, J., Rissanen, A., Koshenvuo, M. & Sorensen, T. I. 1998. Predictors of major weight gain in adult Finns: stress, life satisfaction and personality traits. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 22, 949-957.

Koro, C. E., Fedder, D. O., L'Italien, G. J., Weiss, S., Magder, L. S., Kreyenbuhl, J., Revicki, D. & Buchanan, R. W. 2002. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry* 59, 1021-1026.

Kraepelin, E. 1913. *Klinische psychiatrie II teil. Manisch-depressive irresein, allgemeine Krankheitszeichen* (ss. 1230-1231). Teoksessa: *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. III band Edition*. Verlag von Johann Ambrosius Barth. Leipzig.

Kraines, S. H. 1972. Weight gain and other symptoms of the ascending depressive curve. *Psychosomatics* 13, 23-33.

Köhler, O., Benros, M. E., Nordentoft, M., Farkouh, M. E., Iyengar, R. L., Mors, O. & Krogh, J. 2014. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 71, 1381-1391.

Laaksonen, D. E., Lakka, H. M., Niskanen, L. K., Kaplan, G. A., Salonen, J. T. & Lakka, T. A. 2002. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *American Journal of Epidemiology* 156, 1070-1077.

Laaksonen, D. E., Niskanen, L., Lakka, H. M., Lakka, T. A. & Uusitupa, M. 2004. Epidemiology and treatment of the metabolic syndrome. *Annals of Medicine* 36, 332-346.

Lahti, M., Tiihonen, J., Wildgust, H., Beary, M., Hodgson, R., Kajantie, E., Osmond, C., Rääkkönen, K. & Eriksson, J. 2012. Cardiovascular morbidity, mortality and pharmacotherapy in patients with schizophrenia. *Psychological Medicine* 42, 2275-2285.

Lakka, H. M., Laaksonen, D. E., Lakka, T. A., Niskanen, L. K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J. & Salonen, J. T. 2002. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 288, 2709-2716.

Lakka, T. A. & Laaksonen, D. E. 2007. Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 32, 76-88.

Lakka, T. A., Laaksonen, D. E., Lakka, H. M., Männikkö, N., Niskanen, L. K., Rauramaa, R. & Salonen, J. T. 2003. Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 35, 1279-1286.

Lamberti, J. S., Olson, D., Crilly, J. F., Olivares, T., Williams, G. C., Tu, X., Tang, W., Wiener, K., Dvorin, S. & Dietz, M. B. 2006. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *The American Journal of Psychiatry* 163, 1273-1276.

Lamers, F., de Jonge, P., Nolen, W. A., Smit, J. H., Zitman, F. G., Beekman, A. T. & Penninx, B. W. 2010. Identifying depressive subtypes in a large cohort study: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *The Journal of Clinical Psychiatry* 71, 1582-1589.

Lamers, F., Vogelzangs, N., Merikangas, K. R., de Jonge, P., Beekman, A. T. & Penninx, B. W. 2013. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Molecular Psychiatry* 18, 692-699.

Lasa, L., Ayuso-Mateos, J. L., Vazquez-Barquero, J. L., Diez-Manrique, F. J. & Dowrick, C. F. 2000. The use of the Beck Depression Inventory to screen for depression in the general population: a preliminary analysis. *Journal of Affective Disorders* 57, 261-265.

Laursen, T. M., Munk-Olsen, T. & Vestergaard, M. 2012. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 25, 83-88.

- Laursen, T. M. & Nordentoft, M. 2011. Heart disease treatment and mortality in schizophrenia and bipolar disorder - changes in the Danish population between 1994 and 2006. *Journal of Psychiatric Research* 45, 29-35.
- Laursen, T. M., Nordentoft, M. & Mortensen, P. B. 2014. Excess early mortality in schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology* 10, 425-448.
- Lavie, C. J., Milani, R. V. & Ventura, H. O. 2009. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *Journal of the American College of Cardiology* 53, 1925-1932.
- Lehto, S. M., Elomaa, A. P., Niskanen, L., Herzig, K. H., Tolmunen, T., Viinamäki, H., Koivumaa-Honkanen, H., Huotari, A., Honkalampi, K., Valkonen-Korhonen, M., Sinikallio, S., Ruotsalainen, H. & Hintikka, J. 2012. Serum adipokine levels in adults with a history of childhood maltreatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 37, 217-221.
- Lehto, S. M., Hintikka, J., Niskanen, L., Tolmunen, T., Koivumaa-Honkanen, H., Honkalampi, K. & Viinamäki, H. 2008. Low HDL cholesterol associates with major depression in a sample with a 7-year history of depressive symptoms. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32, 1557-1561.
- Lehto, S. M., Niskanen, L., Tolmunen, T., Hintikka, J., Viinamäki, H., Heiskanen, T., Honkalampi, K., Kokkonen, M. & Koivumaa-Honkanen, H. 2010a. Low serum HDL-cholesterol levels are associated with long symptom duration in patients with major depressive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 64, 279-283.
- Lehto, S. M., Ruusunen, A., Niskanen, L., Tolmunen, T., Voutilainen, S., Viinamäki, H., Kaplan, G. A. & Kauhanen, J. 2010b. Elevated depressive symptoms and compositional changes in LDL particles in middle-aged men. *European Journal of Epidemiology* 25, 403-409.
- Leucht, S., Burkard, T., Henderson, J., Maj, M. & Sartorius, N. 2007. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 116, 317-333.
- Levinson, D. F. 2006. The genetics of depression: a review. *Biological Psychiatry* 60, 84-92.
- Levitan, R. D., Davis, C., Kaplan, A. S., Arenovich, T., Phillips, D. I. & Ravindran, A. V. 2012. Obesity comorbidity in unipolar major depressive disorder: refining the core phenotype. *The Journal of Clinical Psychiatry* 73, 1119-1124.
- Licinio, J. & Wong, M. L. 1999. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Molecular Psychiatry* 4, 317-327.
- Limosin, F., Gasquet, I., Leguay, D., Azorin, J. M. & Rouillon, F. 2008. Body mass index and prevalence of obesity in a French cohort of patients with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 118, 19-25.

- Lin, H. F., Boden-Albala, B., Juo, S. H., Park, N., Rundek, T. & Sacco, R. L. 2005. Heritabilities of the metabolic syndrome and its components in the Northern Manhattan Family Study. *Diabetologia* 48, 2006-2012.
- Lindeman, S., Hämäläinen, J., Isometsä, E., Kaprio, J., Poikolainen, K., Heikkinen, M. & Aro, H. 2000. The 12-month prevalence and risk factors for major depressive episode in Finland: representative sample of 5993 adults. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 102, 178-184.
- Liu, C. S., Carvalho, A. F. & McIntyre, R. S. 2014. Towards a "metabolic" subtype of major depressive disorder: shared pathophysiological mechanisms may contribute to cognitive dysfunction. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets* 13, 1693-1707.
- Liu, Y., Ho, R. C. & Mak, A. 2012. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *Journal of Affective Disorders* 139, 230-239.
- Lorenzo, C., Williams, K., Hunt, K. J. & Haffner, S. M. 2007. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 30, 8-13.
- Luo, Z., Cowell, A. J., Musuda, Y. J., Novak, S. P. & Johnson, E. O. 2010. Course of major depressive disorder and labor market outcome disruption. *The Journal of Mental Health Policy and Economics* 13, 135-149.
- Luppino, F. S., Bouvy, P. F., Giltay, E. J., Penninx, B. W. & Zitman, F. G. 2014. The metabolic syndrome and related characteristics in major depression: inpatients and outpatients compared: Metabolic differences across treatment settings. *General Hospital Psychiatry* 36, 509-515.
- Luppino, F. S., de Wit, L. M., Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B. W. & Zitman, F. G. 2010. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of General Psychiatry* 67, 220-229.
- Lyytikäinen, P., Lallukka, T., Lahelma, E. & Rahkonen, O. 2011a. Sleep problems and major weight gain: a follow-up study. *International Journal of Obesity* 35, 109-114.
- Lyytikäinen, P., Rahkonen, O., Lahelma, E. & Lallukka, T. 2011b. Association of sleep duration with weight and weight gain: a prospective follow-up study. *Journal of Sleep Research* 20, 298-302.
- Ma, Y., Balasubramanian, R., Pagoto, S. L., Schneider, K. L., Hebert, J. R., Phillips, L. S., Goveas, J. S., Culver, A. L., Olendzki, B. C., Beck, J., Smoller, J. W., Sepavich, D. M., Ockene, J. K., Uebelacker, L., Zorn, M. & Liu, S. 2013. Relations of depressive symptoms and antidepressant use to body mass index and selected biomarkers for diabetes and cardiovascular disease. *American Journal of Public Health* 103, e34-43.

- Maes, M., Mihaylova, I., Kubera, M. & Ringel, K. 2012. Activation of cell-mediated immunity in depression: association with inflammation, melancholia, clinical staging and the fatigue and somatic symptom cluster of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 36, 169-175.
- Majed, B., Arveiler, D., Bingham, A., Ferrieres, J., Ruidavets, J. B., Montaye, M., Appleton, K., Haas, B., Kee, F., Amouyel, P., Ducimetiere, P., Empana, J. P. & PRIME Study Group. 2012. Depressive symptoms, a time-dependent risk factor for coronary heart disease and stroke in middle-aged men: the PRIME Study. *Stroke* 43, 1761-1767.
- Marijnissen, R. M., Smits, J. E., Schoevers, R. A., van den Brink, R. H., Holewijn, S., Franke, B., de Graaf, J. & Oude Voshaar, R. C. 2013. Association between metabolic syndrome and depressive symptom profiles – sex-specific? *Journal of Affective Disorders* 151, 1138-1142.
- Markkula, N., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Pirkola, S., Pena, S., Saarni, S., Ahola, K., Mattila, A. K., Viertiö, S., Strehle, J., Koskinen, S. & Härkänen, T. 2015. Prevalence and correlates of major depressive disorder and dysthymia in an eleven-year follow-up – results from the Finnish Health 2011 Survey. *Journal of Affective Disorders* 173, 73-80.
- Matsuzawa, Y. 1997. Pathophysiology and molecular mechanisms of visceral fat syndrome: the Japanese experience. *Diabetes/Metabolism Reviews* 13, 3-13.
- Matsuzawa, Y., Fujioka, S., Tokunaga, K. & Tarui, S. 1992. Classification of obesity with respect to morbidity. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine* 200, 197-201.
- McElroy, S. L., Kotwal, R., Malhotra, S., Nelson, E. B., Keck, P. E. & Nemeroff, C. B. 2004. Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional. *The Journal of Clinical Psychiatry* 65, 634-51.
- McEvoy, J. P., Meyer, J. M., Goff, D. C., Nasrallah, H. A., Davis, S. M., Sullivan, L., Meltzer, H. Y., Hsiao, J., Scott Stroup, T. & Lieberman, J. A. 2005. 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. *Schizophrenia Research* 80, 19-32.
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D. & Welham, J. 2008. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic Reviews* 30, 67-76.
- McIntyre, R. S., Konarski, J. Z., Wilkins, K., Soczynska, J. K. & Kennedy, S. H. 2006. Obesity in bipolar disorder and major depressive disorder: results from a national community health survey on mental health and well-being. *Canadian Journal of Psychiatry* 51, 274-280.
- McNeill, A. M., Rosamond, W. D., Girman, C. J., Golden, S. H., Schmidt, M. I., East, H. E., Ballantyne, C. M. & Heiss, G. 2005. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 28, 385-390.

- Melartin, T. K., Haukka, J., Rytsälä, H. J., Jylhä, P. J. & Isometsä, E. T. 2010. Categorical and dimensional stability of comorbid personality disorder symptoms in DSM-IV major depressive disorder: a prospective study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 71, 287-295.
- Melartin, T. K., Rytsälä, H. J., Leskelä, U. S., Lestelä-Mielonen, P. S., Sokero, T. P. & Isometsä, E. T. 2002. Current comorbidity of psychiatric disorders among DSM-IV major depressive disorder patients in psychiatric care in the Vantaa Depression Study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 63, 126-134.
- Mellbin, L. G., Anselmino, M. & Ryden, L. 2010. Diabetes, prediabetes and cardiovascular risk. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 17 Supplement, S9-14.
- Meng, L., Chen, D., Yang, Y., Zheng, Y. & Hui, R. 2012. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of Hypertension* 30, 842-851.
- Meyer, J. M. & Koro, C. E. 2004. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophrenia Research* 70, 1-17.
- Meyer, J. M., Nasrallah, H. A., McEvoy, J. P., Goff, D. C., Davis, S. M., Chakos, M., Patel, J. K., Keefe, R., Stroup, T. S. & Lieberman, J. A. 2005. The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: Clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophrenia Research* 80, 9-18.
- Mezuk, B., Eaton, W. W., Albrecht, S. & Golden, S. H. 2008. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 31, 2383-2390.
- Miettola, J., Niskanen, L. K., Viinamäki, H. & Kumpusalo, E. 2008. Metabolic syndrome is associated with self-perceived depression. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 26, 203-210.
- Miller, A. H., Maletic, V. & Raison, C. L. 2009. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry* 65, 732-741.
- Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A. & Kirkpatrick, B. 2011. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biological Psychiatry* 70, 663-671.
- Misawa, F., Shimizu, K., Fujii, Y., Miyata, R., Koshiishi, F., Kobayashi, M., Shida, H., Oguchi, Y., Okumura, Y., Ito, H., Kayama, M. & Kashima, H. 2011. Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects?: A cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 11, 118.
- Mitchell, A. J., Vancampfort, D., De Herdt, A., Yu, W. & De Hert, M. 2013. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophrenia Bulletin* 39, 295-305. *Ennakkojulkaisu* 27.8.2012.

- Mitchell, A. J., Vancampfort, D., Sweers, K., van Winkel, R., Yu, W. & De Hert, M. 2011. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders – A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* 39, 306-318. *Ennakkojulkaisu* 29.11.2011.
- Montgomery, S. A. & Asberg, M. 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 134, 382-389.
- Mottillo, S., Filion, K. B., Genest, J., Joseph, L., Pilote, L., Poirier, P., Rinfret, S., Schiffrin, E. L. & Eisenberg, M. J. 2010. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 56, 1113-1132.
- Mukherjee, S., Decina, P., Bocola, V., Saraceni, F. & Scapicchio, P. L. 1996. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Comprehensive Psychiatry* 37, 68-73.
- Mukherjee, S., Schnur, D. B. & Reddy, R. 1989. Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. *Lancet* 1, 495.
- Mulder, R. T., Joyce, P. R. & Frampton, C. M. 2010. Personality disorders improve in patients treated for major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 122, 219-225.
- Murabito, J. M., Massaro, J. M., Clifford, B., Hoffmann, U. & Fox, C. S. 2013. Depressive symptoms are associated with visceral adiposity in a community-based sample of middle-aged women and men. *Obesity* 21, 1713-1719.
- Murray, C. J. & Lopez, A. D. 1997a. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349, 1498-1504.
- Murray, C. J. & Lopez, A. D. 1997b. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349, 1436-1442.
- Musselman, D. L., Evans, D. L. & Nemeroff, C. B. 1998. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Archives of General Psychiatry* 55, 580-592.
- Myles, N., Newall, H. D., Curtis, J., Nielssen, O., Shiers, D. & Large, M. 2012. Tobacco use before, at, and after first-episode psychosis: a systematic meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry* 73, 468-475.
- Nabi, H., Chastang, J. F., Lefevre, T., Dugravot, A., Melchior, M., Marmot, M. G., Shipley, M. J., Kivimäki, M. & Singh-Manoux, A. 2011. Trajectories of depressive episodes and hypertension over 24 years: the Whitehall II prospective cohort study. *Hypertension* 57, 710-716.
- Nabi, H., Kivimäki, M., Suominen, S., Koskenvuo, M., Singh-Manoux, A. & Vahtera, J. 2010a. Does depression predict coronary heart disease and cerebrovascular disease equally well? The Health and Social Support Prospective Cohort Study. *International Journal of Epidemiology* 39, 1016-1024.

- Nabi, H., Shipley, M. J., Vahtera, J., Hall, M., Korkeila, J., Marmot, M. G., Kivimäki, M. & Singh-Manoux, A. 2010b. Effects of depressive symptoms and coronary heart disease and their interactive associations on mortality in middle-aged adults: the Whitehall II cohort study. *Heart* 96, 1645-1650.
- Naismith, S. L., Norrie, L. M., Mowszowski, L. & Hickie, I. B. 2012. The neurobiology of depression in later-life: clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. *Progress in Neurobiology* 98, 99-143.
- Needham, B. L., Epel, E. S., Adler, N. E. & Kiefe, C. 2010. Trajectories of change in obesity and symptoms of depression: the CARDIA study. *American Journal of Public Health* 100, 1040-1046.
- Neeland, I. J., Ayers, C. R., Rohatgi, A. K., Turer, A. T., Berry, J. D., Das, S. R., Vega, G. L., Khera, A., McGuire, D. K., Grundy, S. M. & de Lemos, J. A. 2013. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obesity* 21, E439-47.
- NICE. National Institute for Health and Care Excellence. 2014. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. NICE clinical guideline 178.
- Nicholson, A., Kuper, H. & Hemingway, H. 2006. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *European Heart Journal* 27, 2763-2774.
- Noppa, H. & Hällström, T. 1981. Weight gain in adulthood in relation to socioeconomic factors, mental illness and personality traits: a prospective study of middle-aged women. *Journal of Psychosomatic Research* 25, 83-89.
- Nouwen, A., Nefs, G., Caramlau, I., Connock, M., Winkley, K., Lloyd, C. E., Peyrot, M., Pouwer, F. & European Depression in Diabetes Research Consortium. 2011. Prevalence of depression in individuals with impaired glucose metabolism or undiagnosed diabetes: a systematic review and meta-analysis of the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. *Diabetes Care* 34, 752-762.
- Nyman, E. S., Sulkava, S., Soronen, P., Miettunen, J., Loukola, A., Leppä, V., Joukamaa, M., Mäki, P., Järvelin, M. R., Freimer, N., Peltonen, L., Veijola, J. & Paunio, T. 2011. Interaction of early environment, gender and genes of monoamine neurotransmission in the aetiology of depression in a large population-based Finnish birth cohort. *BMJ Open* 1, e000087.
- Oleski, J., Cox, B. J., Robinson, J. & Grant, B. 2012. The predictive validity of Cluster C personality disorders on the persistence of major depression in the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Journal of Personality Disorders* 26, 322-333.
- Olfson, M., Marcus, S. C., Corey-Lisle, P., Tuomari, A. V., Hines, P. & L'Italiani, G. J. 2006. Hyperlipidemia following treatment with antipsychotic medications. *The American Journal of Psychiatry* 163, 1821-1825.

- Oquendo, M. A., Barrera, A., Ellis, S. P., Li, S., Burke, A. K., Grunebaum, M., Endicott, J. & Mann, J. J. 2004. Instability of symptoms in recurrent major depression: a prospective study. *The American Journal of Psychiatry* 161, 255-261.
- Oresic, M., Seppänen-Laakso, T., Sun, D., Tang, J., Therman, S., Viehman, R., Mustonen, U., van Erp, T. G., Hyötyläinen, T., Thompson, P., Toga, A. W., Huttunen, M. O., Suvisaari, J., Kaprio, J., Lönnqvist, J. & Cannon, T. D. 2012. Phospholipids and insulin resistance in psychosis: a lipidomics study of twin pairs discordant for schizophrenia. *Genome Medicine* 4, 1.
- Otani, H. 2011. Oxidative stress as pathogenesis of cardiovascular risk associated with metabolic syndrome. *Antioxidants & Redox Signaling* 15, 1911-1926.
- Overall, J. & Gorham, D. 1962. The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports* 10, 790-812.
- Padmavati, R., McCreadie, R. G. & Tirupati, S. 2010. Low prevalence of obesity and metabolic syndrome in never-treated chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 121, 199-202.
- Palmese, L. B., DeGeorge, P. C., Ratliff, J. C., Srihari, V. H., Wexler, B. E., Krystal, A. D. & Tek, C. 2011. Insomnia is frequent in schizophrenia and associated with night eating and obesity. *Schizophrenia Research* 133, 238-243.
- Pan, A., Keum, N., Okereke, O. I., Sun, Q., Kivimäki, M., Rubin, R. R. & Hu, F. B. 2012a. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care* 35, 1171-1180.
- Pan, A., Lucas, M., Sun, Q., van Dam, R. M., Franco, O. H., Manson, J. E., Willett, W. C., Ascherio, A. & Hu, F. B. 2010. Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. *Archives of Internal Medicine* 170, 1884-1891.
- Pan, A., Sun, Q., Czernichow, S., Kivimäki, M., Okereke, O. I., Lucas, M., Manson, J. E., Ascherio, A. & Hu, F. B. 2012b. Bidirectional association between depression and obesity in middle-aged and older women. *International Journal of Obesity* 36, 595-602.
- Pan, A., Sun, Q., Okereke, O. I., Rexrode, K. M. & Hu, F. B. 2011. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA* 306, 1241-1249.
- Pariante, C. M. & Lightman, S. L. 2008. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences* 31, 464-468.
- Patten, S. B., Williams, J. V., Lavorato, D. H., Brown, L., McLaren, L. & Eliasziw, M. 2009. Major depression, antidepressant medication and the risk of obesity. *Psychotherapy and Psychosomatics* 78, 182-186.
- Patten, S. B., Williams, J. V., Lavorato, D. H., Khaled, S. & Bulloch, A. G. 2011. Weight gain in relation to major depression and antidepressant medication use. *Journal of Affective Disorders* 134, 288-293.

Pattyn, N., Cornelissen, V. A., Eshghi, S. R. & Vanhees, L. 2013. The effect of exercise on the cardiovascular risk factors constituting the metabolic syndrome: a meta-analysis of controlled trials. *Sports Medicine* 43, 121-133.

Paykel, E. S. 2003. Life events and affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum* 418, 61-66.

Penninx, B. W., Milaneschi, Y., Lamers, F. & Vogelzangs, N. 2013. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Medicine* 11, 129-7015-11-129.

Perälä, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Kuoppasalmi, K., Isometsä, E., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henriksson, A., Hintikka, J., Kieseppä, T., Härkänen, T., Koskinen, S. & Lönnqvist, J. 2007. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Archives of General Psychiatry* 64, 19-28.

Perlis, R. H., Brown, E., Baker, R. W. & Nierenberg, A. A. 2006. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *The American Journal of Psychiatry* 163, 225-231.

Pirkola, S. P., Isometsä, E., Suvisaari, J., Aro, H., Joukamaa, M., Poikolainen, K., Koskinen, S., Aromaa, A. & Lönnqvist, J. K. 2005. DSM-IV mood-, anxiety- and alcohol use disorders and their comorbidity in the Finnish general population – results from the Health 2000 Study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 40, 1-10.

Poongothai, S., Anjana, R. M., Pradeepa, R., Ganesan, A., Umopathy, N. & Mohan, V. 2010. Prevalence of depression in relation to glucose intolerance in urban south Indians – the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-76). *Diabetes Technology & Therapeutics* 12, 989-994.

Prins, M. A., Verhaak, P. F., Bensing, J. M. & van der Meer, K. 2008. Health beliefs and perceived need for mental health care of anxiety and depression – the patients' perspective explored. *Clinical Psychology Review* 28, 1038-1058.

Pyykkönen, A. J., Räikkönen, K., Tuomi, T., Eriksson, J. G., Groop, L. & Isomaa, B. 2012. Association between depressive symptoms and metabolic syndrome is not explained by antidepressant medication: results from the PPP-Botnia Study. *Annals of Medicine* 44, 279-288.

Rantalaiho, V. & Sihvonen, S. 2013. Nivelreuman lääkehoidot ovat kehittyneet, paraneeko pitkäaikaisennuste? *Suomen Lääkärilehti* 68, 1417-1422.

Reaven, G. M. 1988. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37, 1595-1607.

Reaven, G. M. 2005. Compensatory hyperinsulinemia and the development of an atherogenic lipoprotein profile: the price paid to maintain glucose homeostasis in insulin-resistant individuals. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 34, 49-62.

- Reaven, G. M. 2011a. The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round? *Journal of Internal Medicine* 269, 127-136.
- Reaven, G. M. 2011b. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences. *Journal of Clinical Hypertension* 13, 238-243.
- Reichenberg, A., Yirmiya, R., Schuld, A., Kraus, T., Haack, M., Morag, A. & Pollmacher, T. 2001. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Archives of General Psychiatry* 58, 445-452.
- Rejas, J., Bobes, J., Arango, C., Aranda, P., Carmena, R. & Garcia-Garcia, M. 2008. Concordance of standard and modified NCEP ATP III criteria for identification of metabolic syndrome in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: a corollary from the CLAMORS study. *Schizophrenia Research* 99, 23-28.
- Renoir, T., Hasebe, K. & Gray, L. 2013. Mind and body: how the health of the body impacts on neuropsychiatry. *Frontiers in Pharmacology* 4, 158.
- Rey-Lopez, J. P., de Rezende, L. F., Pastor-Valero, M. & Tess, B. H. 2014. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obesity Reviews* 15, 781-790.
- Reynolds, G. P., Yevtushenko, O. O., Gordon, S., Arranz, B., San, L. & Cooper, S. J. 2013. The obesity risk gene FTO influences body mass in chronic schizophrenia but not initial antipsychotic drug-induced weight gain in first-episode patients. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 16, 1421-1425.
- Rezaei, O., Khodaie-Ardakani, M. R., Mandegar, M. H., Dogmehchi, E. & Goodarzynejad, H. 2009. Prevalence of metabolic syndrome among an Iranian cohort of inpatients with schizophrenia. *International Journal of Psychiatry in Medicine* 39, 451-462.
- Rhee, M. K., Musselman, D., Ziemer, D. C., Vaccarino, V., Kolm, P., Weintraub, W. S., Caudle, J. M., Varughese, R. M., Irving, J. M. & Phillips, L. S. 2008. Unrecognized glucose intolerance is not associated with depression. Screening for Impaired Glucose Tolerance study 3 (SIGT 3). *Diabetic Medicine* 25, 1361-1365.
- Rhee, S. J., Kim, E. Y., Kim, S. H., Lee, H. J., Kim, B., Ha, K., Yoon, D. H. & Ahn, Y. M. 2014. Subjective depressive symptoms and metabolic syndrome among the general population. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 54, 223-230.
- Richter, N., Juckel, G. & Assion, H. J. 2010. Metabolic syndrome: a follow-up study of acute depressive inpatients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 260, 41-49.
- Riihimäki, K., Vuorilehto, M. & Isometsä, E. 2014. Borderline personality disorder among primary care depressive patients: a five-year study. *Journal of Affective Disorders* 155, 303-306.

- Riihimäki, K. A., Vuorilehto, M. S., Melartin, T. K. & Isometsä, E. T. 2014. Five-year outcome of major depressive disorder in primary health care. *Psychological Medicine* 44, 1369-1379.
- Rintamäki, R., Grimaldi, S., Englund, A., Haukka, J., Partonen, T., Reunanen, A., Aromaa, A. & Lönnqvist, J. 2008. Seasonal changes in mood and behavior are linked to metabolic syndrome. *PLoS One* 3, e1482.
- Rivenes, A. C., Harvey, S. B. & Mykletun, A. 2009. The relationship between abdominal fat, obesity, and common mental disorders: results from the HUNT study. *Journal of Psychosomatic Research* 66, 269-275.
- Roberts, R. E., Deleger, S., Strawbridge, W. J. & Kaplan, G. A. 2003. Prospective association between obesity and depression: evidence from the Alameda County Study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 27, 514-521.
- Roivainen, E. 2008. Beckin depressioasteikon tulkinta. *Duodecim* 124, 2467-2470.
- Rotella, F. & Mannucci, E. 2013. Depression as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of longitudinal studies. *The Journal of Clinical Psychiatry* 74, 31-37.
- Roy, A. & Campbell, M. K. 2013. A unifying framework for depression: bridging the major biological and psychosocial theories through stress. *Clinical and Investigative Medicine* 36, E170-190.
- Rubio, J. M., Markowitz, J. C., Alegria, A., Perez-Fuentes, G., Liu, S. M., Lin, K. H. & Blanco, C. 2011. Epidemiology of chronic and nonchronic major depressive disorder: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Depression and Anxiety* 28, 622-631.
- Rudolf, S., Greggersen, W., Kahl, K. G., Huppe, M. & Schweiger, U. 2014. Elevated IL-6 levels in patients with atypical depression but not in patients with typical depression. *Psychiatry Research* 217, 34-38.
- Rugulies, R. 2002. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *American Journal of Preventive Medicine* 23, 51-61.
- Rustad, J. K., Musselman, D. L. & Nemeroff, C. B. 2011. The relationship of depression and diabetes: pathophysiological and treatment implications. *Psychoneuroendocrinology* 36, 1276-1286.
- Ryan, M. C., Collins, P. & Thakore, J. H. 2003. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 160, 284-289.
- Ryan, M. C., Flanagan, S., Kinsella, U., Keeling, F. & Thakore, J. H. 2004. The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Life Sciences* 74, 1999-2008.

- Ryan, M. C. & Thakore, J. H. 2002. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome. *Life Sciences* 71, 239-257.
- Räikkönen, K., Matthews, K. A. & Kuller, L. H. 2002. The relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? *Metabolism* 51, 1573-1577.
- Räikkönen, K., Matthews, K. A. & Kuller, L. H. 2007. Depressive symptoms and stressful life events predict metabolic syndrome among middle-aged women: a comparison of World Health Organization, Adult Treatment Panel III, and International Diabetes Foundation definitions. *Diabetes Care* 30, 872-877.
- Saari, K., Koponen, H., Laitinen, J., Jokelainen, J., Lauren, L., Isohanni, M. & Lindeman, S. 2004a. Hyperlipidemia in persons using antipsychotic medication: a general population-based birth cohort study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 65, 547-550.
- Saari, K., Lindeman, S., Koponen, H., Jokelainen, J. & Isohanni, M. 2004b. Higher serum triglyceride levels in early-onset schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 161, 176.
- Saari, K. M., Lindeman, S. M., Viilo, K. M., Isohanni, M. K., Järvelin, M. R., Lauren, L. H., Savolainen, M. J. & Koponen, H. J. 2005. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 66, 559-563.
- Saarni, S. E., Saarni, S. I., Fogelholm, M., Heliövaara, M., Perälä, J., Suvisaari, J. & Lönnqvist, J. 2009. Body composition in psychotic disorders: a general population survey. *Psychological Medicine* 39, 801-810.
- Saddichha, S., Manjunatha, N., Ameen, S. & Akhtar, S. 2008. Diabetes and schizophrenia - effect of disease or drug? Results from a randomized, double-blind, controlled prospective study in first-episode schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 117, 342-347.
- Sagud, M., Mihaljevic-Peles, A., Uzun, S., Cusa, B. V., Kozumplik, O., Kudlek-Mikulic, S., Mustapic, M., Barisic, I., Muck-Seler, D. & Pivac, N. 2013. The lack of association between components of metabolic syndrome and treatment resistance in depression. *Psychopharmacology* 230, 15-21.
- Saha, S., Chant, D. & McGrath, J. 2007. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Archives of General Psychiatry* 64, 1123-1131.
- Sanderson, W. C., Wetzler, S., Beck, A. T. & Betz, F. 1992. Prevalence of personality disorders in patients with major depression and dysthymia. *Psychiatry Research* 42, 93-99.
- Sarafidis, P. A. & Nilsson, P. M. 2006. The metabolic syndrome: a glance at its history. *Journal of Hypertension* 24, 621-626.

- Schillaci, G., Pirro, M., Vaudo, G., Gemelli, F., Marchesi, S., Porcellati, C. & Mannarino, E. 2004. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 43, 1817-1822.
- Schmidt, H. D., Shelton, R. C. & Duman, R. S. 2011. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology* 36, 2375-2394.
- Schneider, H. J., Friedrich, N., Klotsche, J., Pieper, L., Nauck, M., John, U., Dorr, M., Felix, S., Lehnert, H., Pittrow, D., Silber, S., Volzke, H., Stalla, G. K., Wallaschofski, H. & Wittchen, H. U. 2010. The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular events and mortality. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95, 1777-1785.
- Schoepf, D., Potluri, R., Uppal, H., Natalwala, A., Narendran, P. & Heun, R. 2012. Type-2 diabetes mellitus in schizophrenia: increased prevalence and major risk factor of excess mortality in a naturalistic 7-year follow-up. *European Psychiatry* 27, 33-42.
- Schorr, S. G., Slooff, C. J., Bruggeman, R. & Taxis, K. 2009. The incidence of metabolic syndrome and its reversal in a cohort of schizophrenic patients followed for one year. *Journal of Psychiatric Research* 43, 1106-1111.
- Seppälä, J., Vanhala, M., Kautiainen, H., Eriksson, J., Kampman, O., Oksa, H., Ovaskainen, Y., Viikki, M. & Koponen, H. 2010. Beck Depression Inventory (BDI) as a screening tool for depression. A population-based Finnish cross-sectional study. 2010. *Psychiatria Fennica* 41, 42-52.
- Seppälä, J., Vanhala, M., Kautiainen, H., Eriksson, J., Kampman, O., Mäntyselkä, P., Oksa, H., Ovaskainen, Y., Viikki, M. & Koponen, H. 2012. Prevalence of metabolic syndrome in subjects with melancholic and non-melancholic depressive symptoms. A Finnish population-based study. *Journal of Affective Disorders* 136, 543-549.
- Serretti, A. & Mandelli, L. 2010. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry* 71, 1259-1272.
- Shelton, R. C. & Miller, A. H. 2010. Eating ourselves to death (and despair): the contribution of adiposity and inflammation to depression. *Progress in Neurobiology* 91, 275-299.
- Shin, J. Y., Suls, J. & Martin, R. 2008. Are cholesterol and depression inversely related? A meta-analysis of the association between two cardiac risk factors. *Annals of Behavioral Medicine* 36, 33-43.
- Sicras-Mainar, A., Rejas-Gutierrez, J., Navarro-Artieda, R. & Blanca-Tamayo, M. 2013. C-reactive protein as a marker of cardiovascular disease in patients with a schizophrenia spectrum disorder treated in routine medical practice. *European Psychiatry* 28, 161-167.
- Simmons, R. K., Alberti, K. G., Gale, E. A., Colagiuri, S., Tuomilehto, J., Qiao, Q., Ramachandran, A., Tajima, N., Brajkovich Mirchov, I., Ben-Nakhi, A., Reaven, G., Hama Sambo, B., Mendis, S. & Roglic, G. 2010. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* 53, 600-605.

- Simon, G. E., Von Korff, M., Saunders, K., Miglioretti, D. L., Crane, P. K., van Belle, G. & Kessler, R. C. 2006. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Archives of General Psychiatry* 63, 824-830.
- Singh, G., Jackson, C. A., Dobson, A. & Mishra, G. D. 2013. Bidirectional association between weight change and depression in mid-aged women: a population-based longitudinal study. *International Journal of Obesity* 38, 591-596 .
- Skilton, M. R., Moulin, P., Terra, J. L. & Bonnet, F. 2007. Associations Between Anxiety, Depression, and the Metabolic Syndrome. *Biological Psychiatry* 62, 1251-1257 .
- Skodol, A. E., Grilo, C. M., Keyes, K. M., Geier, T., Grant, B. F. & Hasin, D. S. 2011. Relationship of personality disorders to the course of major depressive disorder in a nationally representative sample. *The American Journal of Psychiatry* 168, 257-264.
- Slavich, G. M. & Irwin, M. R. 2014. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychological Bulletin* 140, 774-815.
- Smith, D. J., Langan, J., McLean, G., Guthrie, B. & Mercer, S. W. 2013. Schizophrenia is associated with excess multiple physical-health comorbidities but low levels of recorded cardiovascular disease in primary care: cross-sectional study. *BMJ Open* 3, e002808.
- Smith, M., Hopkins, D., Peveler, R. C., Holt, R. I., Woodward, M. & Ismail, K. 2008a. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 192, 406-411.
- Smith, R. C., Segman, R. H., Golcer-Dubner, T., Pavlov, V. & Lerer, B. 2008b. Allelic variation in ApoC3, ApoA5 and LPL genes and first and second generation antipsychotic effects on serum lipids in patients with schizophrenia. *The Pharmacogenomics Journal* 8, 228-236.
- Snyder, H. R. 2013. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychological Bulletin* 139, 81-132.
- Spelman, L. M., Walsh, P. I., Sharifi, N., Collins, P. & Thakore, J. H. 2007. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naive patients with schizophrenia. *Diabetic Medicine* 24, 481-485.
- Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, & First MB. 1990. Structured Clinician Interview for DSM-III-R Axis II Disorders, (SCID-II). Washington, D.C.: American Psychiatric Press, Inc.
- Spitzer, R. L., Williams, J. B., Gibbon, M. & First, M. B. 1992. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Archives of General Psychiatry* 49, 624-629.

- Srisurapanont, M., Likhitsathian, S., Boonyanaruthee, V., Charmsilp, C. & Jarusuraisin, N. 2007. Metabolic syndrome in Thai schizophrenic patients: a naturalistic one-year follow-up study. *BMC Psychiatry* 7, 14.
- Stetler, C. & Miller, G. E. 2011. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic Medicine* 73, 114-126.
- Strazzullo, P., D'Elia, L., Cairella, G., Garbagnati, F., Cappuccio, F. P. & Scalfi, L. 2010. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke* 41, e418-26.
- Stuart, M. J. & Baune, B. T. 2012. Depression and type 2 diabetes: inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 36, 658-676.
- Stunkard, A. J., Fernstrom, M. H., Price, A., Frank, E. & Kupfer, D. J. 1990. Direction of weight change in recurrent depression. Consistency across episodes. *Archives of General Psychiatry* 47, 857-860.
- Subramaniam, M., Lam, M., Guo, M. E., He, V. Y., Lee, J., Verma, S. & Chong, S. A. 2014. Body mass index, obesity, and psychopathology in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 34, 40-46.
- Sugawara, N., Yasui-Furukori, N., Sato, Y., Umeda, T., Kishida, I., Yamashita, H., Saito, M., Furukori, H., Nakagami, T., Hatakeyama, M., Nakaji, S. & Kaneko, S. 2010. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Japan. *Schizophrenia Research* 123, 244-250.
- Sullivan, P. F., Neale, M. C. & Kendler, K. S. 2000. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry* 157, 1552-1562.
- Sundström, J., Riserus, U., Byberg, L., Zethelius, B., Lithell, H. & Lind, L. 2006. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ* 332, 878-882.
- Suvisaari, J. 2010. Uutta skitsofrenian riskitekijöistä. *Duodecim* 126, 869-876.
- Suvisaari, J., Loo, B. M., Saarni, S. E., Haukka, J., Perälä, J., Saarni, S. I., Viertiö, S., Partti, K., Lönnqvist, J. & Jula, A. 2011. Inflammation in psychotic disorders: a population-based study. *Psychiatry Research* 189, 305-311.
- Suvisaari, J., Partti, K., Perälä, J., Viertiö, S., Saarni, S. E., Lönnqvist, J., Saarni, S. I. & Härkänen, T. 2013. Mortality and its determinants in people with psychotic disorder. *Psychosomatic Medicine* 75, 60-67.
- Suvisaari, J., Perälä, J., Viertiö, S., Saarni, S., Tuulio-Henriksson, A., Partti, K., Saarni, S., Suokas, J. & Lönnqvist, J. 2012. Psykoosien esiintyvyys ja alueellinen vaihtelu Suomessa. *Suomen Lääkärilehti* 67, 677-683.

- Suvisaari, J., Perälä, J., Saarni, S. I., Härkänen, T., Pirkola, S., Joukamaa, M., Koskinen, S., Lönnqvist, J. & Reunanen, A. 2008. Type 2 diabetes among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 258, 129-136.
- Suvisaari, J. M., Saarni, S. I., Perälä, J., Suvisaari, J. V., Härkänen, T., Lönnqvist, J. & Reunanen, A. 2007. Metabolic syndrome among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *The Journal of Clinical Psychiatry* 68, 1045-1055.
- Swaab, D. F., Bao, A. M. & Lucassen, P. J. 2005. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Research Reviews* 4, 141-194.
- Takeuchi, T., Nakao, M., Kachi, Y. & Yano, E. 2013. Association of metabolic syndrome with atypical features of depression in Japanese people. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 67, 532-539.
- Takeuchi, T., Nakao, M., Nomura, K., Inoue, M., Tsurugano, S., Shinozaki, Y. & Yano, E. 2009. Association of the metabolic syndrome with depression and anxiety in Japanese men: a 1-year cohort study. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 25, 762-767.
- Tarricone, I., Ferrari Gozzi, B., Serretti, A., Grieco, D. & Berardi, D. 2010. Weight gain in antipsychotic-naïve patients: a review and meta-analysis. *Psychological Medicine* 40, 187-200.
- Taylor, J. G., Bagby, R. M. & Parker, J. D. A. (toim.) 1997. Disorders and affect regulation. Cambridge University press. Cambridge.
- Thakore, J. H., Richards, P. J., Reznick, R. H., Martin, A. & Dinan, T. G. 1997. Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computed tomography. *Biological Psychiatry* 41, 1140-1142.
- Tiihonen, J., Lönnqvist, J., Wahlbeck, K., Klaukka, T., Niskanen, L., Tanskanen, A. & Haukka, J. 2009. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 374, 620-627.
- Timonen, M. J., Saari, K. M., Jokelainen, J. J., Meyer-Rochow, V. B., Räsänen, P. K. & Koponen, H. J. 2009. Insulin resistance and schizophrenia: results from the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Schizophrenia Research* 113, 107-108.
- Tirupati, S. & Chua, L. E. 2007. Obesity and metabolic syndrome in a psychiatric rehabilitation service. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 41, 606-610.
- Toker, S., Shirom, A. & Melamed, S. 2008. Depression and the metabolic syndrome: gender-dependent associations. *Depression and Anxiety* 25, 661-669.

Tully, P. J., Baumeister, H., Bengel, J., Jenkins, A., Januszewski, A., Martin, S. & Wittert, G. A. 2015. The longitudinal association between inflammation and incident depressive symptoms in men: the effects of hs-CRP are independent of abdominal obesity and metabolic disturbances. *Physiology & Behavior* 139, 328-335.

Tuomilehto, J., Lindström, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., Hämäläinen, H., Ilanne-Parikka, P., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Laakso, M., Louheranta, A., Rastas, M., Salminen, V., Uusitupa, M. & Finnish Diabetes Prevention Study Group. 2001. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *The New England Journal of Medicine* 344, 1343-1350.

Ul-Haq, Z., Smith, D. J., Nicholl, B. I., Cullen, B., Martin, D., Gill, J. M., Evans, J., Roberts, B., Deary, I. J., Gallacher, J., Hotopf, M., Craddock, N., Mackay, D. F. & Pell, J. P. 2014. Gender differences in the association between adiposity and probable major depression: a cross-sectional study of 140,564 UK Biobank participants. *BMC Psychiatry* 14, 153.

Valtonen, M. K., Laaksonen, D. E., Laukkanen, J. A., Tolmunen, T., Viinamäki, H., Lakka, H. M., Lakka, T. A., Niskanen, L. & Kauhanen, J. 2012. Low-grade inflammation and depressive symptoms as predictors of abdominal obesity. *Scandinavian Journal of Public Health* 0, 1-7.

Van der Kooy, K., van Hout, H., Marwijk, H., Marten, H., Stehouwer, C. & Beekman, A. 2007. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 22, 613-626.

van Nimwegen, L. J., Storosum, J. G., Blumer, R. M., Allick, G., Venema, H. W., de Haan, L., Becker, H., van Amelsvoort, T., Ackermans, M. T., Fliers, E., Serlie, M. J. & Sauerwein, H. P. 2008. Hepatic insulin resistance in antipsychotic naive schizophrenic patients: stable isotope studies of glucose metabolism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93, 572-577.

van Reedt Dortland, A. K., Giltay, E. J., van Veen, T., van Pelt, J., Zitman, F. G. & Penninx, B. W. 2010a. Associations between serum lipids and major depressive disorder: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *The Journal of Clinical Psychiatry* 71, 729-736.

van Reedt Dortland, A. K., Giltay, E. J., van Veen, T., Zitman, F. G. & Penninx, B. W. 2010b. Metabolic syndrome abnormalities are associated with severity of anxiety and depression and with tricyclic antidepressant use. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 122, 30-39.

van Reedt Dortland, A. K., Giltay, E. J., van Veen, T., Zitman, F. G. & Penninx, B. W. 2013. Longitudinal relationship of depressive and anxiety symptoms with dyslipidemia and abdominal obesity. *Psychosomatic Medicine* 75, 83-89.

van Vliet-Ostapchouk, J. V., Nuotio, M. L., Slagter, S. N., Doiron, D., Fischer, K., Foco, L., Gaye, A., Gogele, M., Heier, M., Hiekkalinna, T., Joensuu, A., Newby, C., Pang, C., Partinen, E., Reischl, E., Schwienbacher, C., Tammesoo, M. L., Swertz, M. A., Burton, P., Ferretti, V., Fortier, I., Giepmans, L., Harris, J. R., Hillege, H. L., Holmen, J., Jula, A., Kootstra-Ros, J. E.,

Kvaloy, K., Holmen, T. L., Mannisto, S., Metspalu, A., Midthjell, K., Murtagh, M. J., Peters, A., Pramstaller, P. P., Saaristo, T., Salomaa, V., Stolk, R. P., Uusitupa, M., van der Harst, P., van der Klauw, M. M., Waldenberger, M., Perola, M. & Wolffenbuttel, B. H. 2014. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocrine Disorders* 14, 9.

Vancampfort, D., Correll, C. U., Wampers, M., Sienaert, P., Mitchell, A. J., De Herdt, A., Probst, M., Scheewe, T. W. & De Hert, M. 2013a. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychological Medicine* 1-12.

Vancampfort, D., Knapen, J., Probst, M., Scheewe, T., Remans, S. & De Hert, M. 2012. A systematic review of correlates of physical activity in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 125, 352-362.

Vancampfort, D., Probst, M., Scheewe, T., De Herdt, A., Sweers, K., Knapen, J., van Winkel, R. & De Hert, M. 2013b. Relationships between physical fitness, physical activity, smoking and metabolic and mental health parameters in people with schizophrenia. *Psychiatry Research* 207, 25-32.

Vancampfort, D., Wampers, M., Mitchell, A. J., Correll, C. U., De Herdt, A., Probst, M. & De Hert, M. 2013c. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naive, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry* 12, 240-250.

Vanhala, M., Jokelainen, J., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Kumpusalo, E. & Koponen, H. 2009. Depressive symptoms predispose females to metabolic syndrome: a 7-year follow-up study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 119, 137-142.

Vanhala, M. J., Kumpusalo, E. A., Pitkääjärvi, T. K. & Takala, J. K. 1997. Metabolic syndrome in a middle-aged Finnish population. *Journal of Cardiovascular Risk* 4, 291-295.

Vannucchi, G., Toni, C., Maremmi, I. & Perugi, G. 2014. Does obesity predict bipolarity in major depressive patients? *Journal of Affective Disorders* 155, 118-122.

Viertiö, S., Perälä, J., Saarni, S. I., Partti, K., Saarni, S., Suokas, J., Tuulio-Henriksson, A., Lönnqvist, J. & Suvisaari, J. 2012. Psykoosisairauksiin liittyvä fyysinen sairastavuus ja toimintakyvyn rajoitukset. *Suomen Lääkärilehti* 11, 863-869.

Viinamäki, H., Hintikka, J., Lehto, S., Palvimo, J., Koivumaa-Honkanen, H. & Niskanen, L. 2009. Depressio - patogeneesistä hoitoon. *Suomen Lääkärilehti* 43, 3655-3660.

Viinamäki, H., Honkalampi, K., Haatainen, K., Koivumaa-Honkanen, H. & Hintikka, J. 2006. Ryhmän C persoonallisuushäiriö ei ole pysyvä diagnoosi masennuspotilailla. *Suomen Lääkärilehti* 36, 3563-3567.

- Viinamäki, H., Lehto, S. M., Palvimo, J., Harvima, I., Valkonen-Korrhonen, M., Koivumaa-Honkanen, H., Hintikka, J., Honkalampi, K. & Niskanen, L. 2012. Glukokortikoidien yhteys masennuksen syntyyn ja oirekuvaan. *Duodecim* 128, 1022-1029.
- Viinamäki, H., Tanskanen, A., Honkalampi, K., Koivumaa-Honkanen, H., Haatainen, K., Kaustio, O. & Hintikka, J. 2004. Is the Beck Depression Inventory suitable for screening major depression in different phases of the disease? *Nordic Journal of Psychiatry* 58, 49-53.
- Viinamäki, H., Tanskanen, A., Koivumaa-Honkanen, H., Haatainen, K., Honkalampi, K., Antikainen, R. & Hintikka, J. 2003. Cluster C personality disorder and recovery from major depression: 24-month prospective follow-up. *Journal of Personality Disorders* 17, 341-350.
- Viitasalo, A., Lakka, T. A., Laaksonen, D. E., Savonen, K., Lakka, H. M., Hassinen, M., Komulainen, P., Tompuri, T., Kurl, S., Laukkanen, J. A. & Rauramaa, R. 2014. Validation of metabolic syndrome score by confirmatory factor analysis in children and adults and prediction of cardiometabolic outcomes in adults. *Diabetologia* 57, 940-949.
- von Hausswolff-Juhlin, Y., Bjartveit, M., Lindstrom, E. & Jones, P. 2009. Schizophrenia and physical health problems. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum* 438:15-21.
- Vreeburg, S. A., Hoogendijk, W. J., van Pelt, J., Derijk, R. H., Verhagen, J. C., van Dyck, R., Smit, J. H., Zitman, F. G. & Penninx, B. W. 2009. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Archives of General Psychiatry* 66, 617-626.
- Välimäki, M., Sane, T. & Dunkel, L. 2009a. *Endokrinologia* (online): Helsinki Kustannus Oy Duodecim 2009 (luettu 15.6.2014). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/end02001 (020.001).
- Välimäki, M., Sane, T. & Dunkel, L. 2009b. *Endokrinologia* (online): Helsinki Kustannus Oy Duodecim 2009 (luettu 13.06.2014). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/end02004 (020.004).
- Välimäki, M., Sane, T. & Dunkel, L. 2009c. Tyypin 2 diabetes, taudin kulku, s. 727. Teoksessa: *Endokrinologia*. 2. painos. Kustannus Oy Duodecim Helsinki.
- Wahlbeck, K., Westman, J., Nordentoft, M., Gissler, M. & Laursen, T. M. 2011. Outcomes of Nordic mental health systems: life expectancy of patients with mental disorders. *The British Journal of Psychiatry* 199, 453-458.
- Wannamethee, S. G., Shaper, A. G. & Walker, M. 2005. Overweight and obesity and weight change in middle aged men: impact on cardiovascular disease and diabetes. *Journal of Epidemiology and Community Health* 59, 134-139.
- Wassink, A. M., Olijhoek, J. K. & Visseren, F. L. 2007. The metabolic syndrome: metabolic changes with vascular consequences. *European Journal of Clinical Investigation* 37, 8-17.

Weber-Hamann, B., Werner, M., Hentschel, F., Bindeballe, N., Lederbogen, F., Deuschle, M. & Heuser, I. 2006. Metabolic changes in elderly patients with major depression: evidence for increased accumulation of visceral fat at follow-up. *Psychoneuroendocrinology* 31, 347-354.

Weissenburger, J., Rush, A. J., Giles, D. E. & Stunkard, A. J. 1986. Weight change in depression. *Psychiatry Research* 17, 275-283.

Wells, K. B., Stewart, A., Hays, R. D., Burnam, M. A., Rogers, W., Daniels, M., Berry, S., Greenfield, S. & Ware, J. 1989. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 262, 914-919.

WHO 2000. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series. WHO, Geneva, Switzerland. 894 .

WHO (2010) World Health Organization. ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. www.who.int/classifications/icd/en/

WHO Regional Office for Europe. 2008. Global Burden of Disease: 2004 Update. <http://www.who.int/en/>

Widom, C. S., DuMont, K. & Czaja, S. J. 2007. A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Archives of General Psychiatry* 64, 49-56.

Wieser, V., Moschen, A. R. & Tilg, H. 2013. Inflammation, cytokines and insulin resistance: a clinical perspective. *Archivum Immunologiae Et Therapiae Experimentalis* 61, 119-125.

Willett, W. C., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Rosner, B., Speizer, F. E. & Hennekens, C. H. 1995. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA* 273, 461-465.

Wiltink, J., Michal, M., Wild, P. S., Zwiener, I., Blettner, M., Munzel, T., Schulz, A., Kirschner, Y. & Beutel, M. E. 2013. Associations between depression and different measures of obesity (BMI, WC, WHtR, WHR). *BMC Psychiatry* 13, 223.

Wu, S. H., Liu, Z. & Ho, S. C. 2010. Metabolic syndrome and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Epidemiology* 25, 375-384.

Wulsin, L. R. & Singal, B. M. 2003. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosomatic Medicine* 65, 201-210.

Yan, H., Chen, J. D. & Zheng, X. Y. 2013. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced hypertriglyceridemia. *Psychopharmacology* 229, 1-7.

Yanai, H., Tomono, Y., Ito, K., Furutani, N., Yoshida, H. & Tada, N. 2008. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutrition Journal* 7, 10.

Yazici, M. K., Anil Yagcioglu, A. E., Ertugrul, A., Eni, N., Karahan, S., Karaagaoglu, E. & Tokgozoglu, S. L. 2011. The prevalence and clinical correlates of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: findings from a cohort in Turkey. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 261, 69-78.

Zimmerman, M., Martinez, J. H., Young, D., Chelminski, I. & Dalrymple, K. 2013. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *Journal of Affective Disorders* 150, 384-388.

Zimmermann, U., Kraus, T., Himmerich, H., Schuld, A. & Pollmacher, T. 2003. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *Journal of Psychiatric Research* 37, 193-220.

TUULA HEISKANEN
*Metabolinen oireyhtymä
skitsofreniaa ja masennusta
sairastavilla*



Metabolinen oireyhtymä tarkoittaa sydän- ja verisuonisairauksien vaaratekijöiden riskikasaamaa. Tässä tutkimuksessa selvitettiin skitsofreniaan ja masennukseen liittyen metabolisen oireyhtymän esiintyvyyttä sekä psyykkisten oireiden vaikeusasteen yhteyttä metaboliseen oireyhtymään. Lisäksi selvitettiin vähintään 10 %:n painon nousua ennustavia tekijöitä Kuopion depresso- projektissa kuuden vuoden ajan mukana olleiden joukossa.



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

PUBLICATIONS OF THE UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND
Dissertations in Health Sciences

ISBN 978-952-61-1794-2