

JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA

2. ZABURZENIA METABOLICZNE W PSYCHIATRII: PRÓBA OPISU I OCENA ROZPOWSZECHNIENIA

2.1. OPIS I ROZPOWSZECHNIENIE

Już około dwa wieki temu uważano, że zaburzenia psychiczne – przede wszystkim zaburzenia spełniające kryteria rozpoznania schizofrenii wg obowiązujących obecnie systemów klasyfikacyjnych (DSM i ICD) łączą się z przedwczesną śmiercią oraz wyższą śmiertelnością niż w populacji ogólnej. W latach 80. wzrosło zainteresowanie badaczy stanem somatycznym chorych psychicznie, szczególnie pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, a wraz z wprowadzeniem leków psychotropowych nowej generacji, przede wszystkim LPIIG, również zaburzeniami metabolicznymi, narażającymi podczas trwania choroby i farmakoterapii.

Od lat 80. obserwowano stały wzrost śmiertelności chorych psychicznie, najlepiej zbadany w populacji chorych na schizofrenię. Znacznie mniejszą i mniej pewną wiedzę posiadamy w przypadku chorych na zaburzenia afektywne (chorobę afektywną dwubiegunową i jednobiegunową), a dane dotyczące chorych z innymi zaburzeniami psychicznymi (np. z zaburzeniami lękowymi) są ciągle nieliczne i niejasne.

Zjawisko wzrostu rozpowszechnienia chorób somatycznych wśród chorych psychicznie można oczywiście tłumaczyć wieloma czynnikami, np. lepszą opieką medyczną, prowadzącą do większej wykrywalności schorzeń somatycznych, mniej korzystną dietą (popularność jedzenia typu fast-food), a także powszechnie stosowanymi lekami psychotropowymi, przede wszystkim lekami przeciwpsychotycznymi. W badaniach dużych populacji chorych psychicznie, począwszy od lat 80., udowodniono stałą progresję opisywanego zjawiska, przede wszystkim dotyczącą chorób z zakresu układu krążenia (choroby niedokrwiennej serca, zawałów mięśnia sercowego) i oddechowego

oraz systematyczny wzrost liczby zgonów z tego powodu, podczas gdy w populacji ogólnej zmalał w tym czasie znacząco wskaźnik śmiertelności z powodów kardiologicznych (Dalmau i wsp., 1997). W większości przeprowadzonych badań pomiędzy 1995 r. a 2001 r. stwierdzano kilkakrotnie wyższą śmiertelność chorych na schizofrenię w porównaniu z populacją ogólną i najpoważniejszą przyczyną tego stanu były zawsze choroby układu krążenia (Fleischhacker i wsp., 2008; Hennekens i wsp., 2005).

Standaryzowany wskaźnik śmiertelności wzrósł prawie dwukrotnie między latami 70. a 90., przy czym meta-analizy i analizy śmiertelności pokazały, że ogólny standaryzowany wskaźnik śmiertelności (śmiertelność ze wszystkich powodów) był podobny u kobiet i mężczyzn (Osby i wsp., 2000). W tym samym czasie, gdy oczekiwany czas przeżycia osób z populacji ogólnej zwiększył się o 2-4 lata, ustalono, że chorzy z poważnymi zaburzeniami psychicznymi żyją średnio od 10 do 25 lat krócej. Oczywiście przyczyny tego stanu rzeczy są bardzo złożone. Najczęściej jako powody zwiększonej śmiertelności chorych psychicznie i ich przedwczesnej śmierci wymienia się: objawy choroby psychicznej (wycofanie, dezorganizacja, bezkrytycyzm, zaburzenia myślenia itd.), niehigieniczny styl życia (nieodpowiednia dieta, spadek aktywności fizycznej, częste palenie dużej liczby papierosów), nie korzystanie z opieki medycznej, wysokie rozpowszechnienie otyłości, cukrzycy, zespołu metabolicznego, przypadkowy seks bez zabezpieczenia. Nie bez znaczenia jest także poziom wykształcenia psychiatrów w zakresie opieki somatycznej, izolacja ośrodków psychiatrycznych, niskie nakłady na leczenie psychiatryczne, a także z reguły przewlekłe leczenie niektórymi lekami psychotropowymi.

Chorzy psychicznie, a szczególnie pacjenci z rozpoznaniem schizofrenii, istotnie rzadziej i później korzystają z opieki medycznej i mają wyższe niż w populacji ogólnej ryzyko śmierci z powodu choroby, będącej wcześniej przyczyną takiej hospitalizacji (Dalmau i wsp., 1997; Fleischhacker i wsp., 2008).

W przeprowadzonych badaniach ustalono, że od 1/3 do 1/2 chorych na schizofrenię, w różnych okresach trwania tej choroby, ma współistniejące rozmaite choroby somatyczne, z których co najmniej 1/3 nie jest zdiagnozowana i odpowiednio leczona (Dalmau i wsp., 1997; Fleischhacker i wsp., 2008). Co więcej jest wiele dowodów, że stan somatyczny chorych, przede wszystkim na schizofrenię, jeszcze przed rozpoznaniem choroby i podjęciem leczenia przeciwpsychotycznego jest gorszy niż populacji ogólnej.

Zjawisko przedwczesnej śmierci i istotnie większej śmiertelności z powodów naturalnych, szczególnie z powodów kardiologicznych u chorych psychicznie (przede wszystkim chorych na schizofrenię, zaburzenia afektywne) można tłumaczyć między innymi wzrostem rozpowszechnienia u tych chorych zaburzeń metabolicznych (otyłości, dyslipidemii, wzrostem ciśnienia tętniczego, obecnością zaburzeń gospodarki węglowodanowej i w końcu pełnego zespołu metabolicznego).

Zespół metaboliczny to zbiór powiązanych ze sobą czynników zwiększających istotnie ryzyko rozwoju miażdżycy i cukrzycy typu 2 oraz ich powikłań w zakresie układu sercowo-naczyniowego, czyli tych, które mogą odpowiadać za skrócenie czasu życia i wysoką śmiertelność chorych psychicznie.

Światowa Organizacja Zdrowia zaproponowała w 1999 r. zasady rozpoznawania zespołu metabolicznego, których koniecznym elementem było stwierdzenie nietolerancji glukozy, hiperglikemii na czczo, cukrzycy i/lub insulinooporności oraz spełnienie co najmniej 2 z pozostałych kryteriów (patrz definicja ZM na końcu Raportu). Kryteria te trudno było zastosować w codziennej praktyce, przede wszystkim z powodu konieczności oznaczania insulinooporności. W 2001 r. NCEP –ATP III (Third Report of National Cholesterol Education Program – NCEP, Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults Treatment Panel III) przedstawił nowe kryteria diagnozowania zespołu metabolicznego, a następnie ich kolejną, bardziej restrykcyjną wersję. Autorzy tych kryteriów za kluczowe zaburzenie zespołu metabolicznego uznali otyłość trzewną. Brak jednoznaczności tych kryteriów doprowadził do opublikowania w 2005 r. nowych zasad rozpoznawania zespołu metabolicznego przez Międzynarodową Federację Diabetologiczną (IDF, International

Diabetes Federation), które również przedstawiono poniżej. W nowej propozycji również za najważniejsze kryterium uznano otyłość brzuszna, zdefiniowaną jako obwód talii (OT) większy od przyjętych dla danej grupy etnicznej wartości granicznych.

Częstość występowania zespołu metabolicznego w populacji ogólnej osób dorosłych w Polsce wynosi około 20% (Szurkowska i wsp., 2006). Wyniki badań prowadzonych z udziałem pacjentów leczonych psychiatrycznie są znacznie wyższe i wahają się od około 30 do 40% (De Hert i wsp., 2006). Najwięcej danych na temat rozpowszechnienia i obrazu zaburzeń metabolicznych dotyczy chorych na schizofrenię, znacznie mniej na zaburzenia afektywne, a w przypadku pozostałych zaburzeń psychicznych wiedza jest, niestety, znikoma.

2.2. SCHIZOFRENIA

U chorych na schizofrenię znacząco częściej niż w populacji ogólnej stwierdzano poszczególne składowe zespoły metaboliczne: otyłość, zaburzenia gospodarki lipidowej i/lub węglowodanowej, czyli czynniki ryzyka śmierci z powodów kardiologicznych.

Takie prace jak: "Sugar tolerance in dementia praecox and other mental disorders" Lorentza (1922), "Delayed action of insulin in schizophrenia" – Bracelanda i wsp. (1945) oraz „Impaired Fasting Glucose Tolerance in First-Episode, Drug – Naive Patients With Schizophrenia” autorstwa Martina i wsp. (2004) stanowiły kroki milowe w rozumieniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej u chorych na schizofrenię i wykazały skomplikowane związki tej choroby z cukrzycą.

W znanym powszechnie na świecie badaniu CATIE schorzenia somatyczne przed rozpoczęciem leczenia przeciwpsychotycznego rozpoznano aż u ok. połowy spośród 1 460 chorych, przy czym nadciśnienie tętnicze u 1/3 (w tym bez leczenia była większość pacjentów), a cukrzycę kilkakrotnie częściej niż w populacji ogólnej – u 10,4% (w tym bez leczenia pozostawała prawie 1/3 pacjentów). Zbliżone dane uzyskali inni badacze (Narasimhan i wsp., 2004; Martin, 2004)). W badaniach de Herta z 2008 r., w którym porównywano rozpowszechnienie wybranych chorób somatycznych u chorych na schizofrenię, leczonych już przeciwpsychotycznie w latach 1999-2003, w porównaniu z rokiem 2007, wykazano w analizowanym okresie wzrost o 30% częstości ich występowania (30% vs 60%), przy czym nadciśnienie tętnicze stwierdzano u kilkunastu procent chorych, a cukrzycę u ponad 10% chorych (De Hert i wsp., 2006, 2009).

Rozpowszechnienie cukrzycy u chorych leczonych przeciwpsychotycznie rośnie, podobnie jak w populacji ogólnej, wraz z wiekiem lecz zawsze jest wyraźnie wyższe niż w tej populacji i wielokrotnie wyższe (5-10 razy) u chorych otyłych i bardzo otyłych (Dixon i wsp., 2000; Dynes, 1969; Mekce i wsp., 1986; Meyer, 2002; Mukherjee i wsp., 1996) .

Donoszono również, że nawet wśród młodych chorych z I epizodem schizofrenii, jeszcze nie leczonych (polskie badanie EUFEST), poważny odsetek pacjentów ma dyslipidemię (14, 9% – obniżone stężenie HDL i 32,9%, – podwyższone stężenie TG), która może podlegać dalszym niekorzystnym zmianom w trakcie leczenia niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi (Kahn i wsp., 2008; Rabe-Jabłońska i wsp., 2009, 2008; Meyer, 2001; Newcomer, 2007).

Z badań Allison i wsp. (1999b) wynika, że nadwaga (BMI=25-30) i otyłość (BMI>30) występuje u chorych na schizofrenię istotnie częściej niż w populacji ogólnej. Parametr, stanowiący konieczne kryterium dla rozpoznania zespołu metabolicznego – wzrost obwodu talii powyżej przyjętej normy, wykryto u większości chorych na schizofrenię, leczonych przeciwpsychotycznie (71% kobiet i 41% mężczyzn) (Liebermann i wsp. 2005). Zjawisko to związane jest zarówno ze stylem życia pacjentów, jak i z przewlekłym leczeniem lekami psychotropowymi.

Wg de Winkla i wsp. (2007) rozpowszechnienie zespołu metabolicznego (rozpoznawanego wg kryteriów ATP III A i IDF) u chorych na schizofrenię, zaburzenia schizoafektywne oraz chorobę afektywną dwubiegunową przedstawia się następująco: najczęściej rozpoznanie to dotyczy chorych na schizofrenię (50%), nieznacznie rzadziej pacjentów z zaburzeniami schizoafektywnymi (48,9%), i z chorobą afektywną dwubiegunową (43,5%) lub jednobiegunową (40%).

Obecnie przyjmuje się, że stwierdzane u chorych na schizofrenię zaburzenia metaboliczne są:

- częścią obrazu schizofrenii (zaburzenia w zakresie pojedynczych składowych zespołu metabolicznego częściej występują w populacji chorych na schizofrenię jeszcze nie leczonych niż w populacji ogólnej),
- wynikiem udziału czynników genetycznych w rozwoju tego zjawiska (choć nadal nie dysponujemy szczegółowymi informacjami na ten temat),
- konsekwencją choroby (spadek aktywności, styl życia i odżywiania się, prawdopodobnie obecność objawów negatywnych istotnie modyfikujących wcześniej wymienione czynniki),
- skutkami wieloletniego leczenia lekami przeciwpsychotycznymi,

- wynikiem szczególnej wrażliwości chorych na schizofrenię na stres (nadmierna i przewlekła aktywacja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz układu współczulnego, co również sprzyja rozwojowi zaburzeń metabolicznych).

Jak wspomniano wcześniej istnieją dowody, że schizofrenia związana jest jeszcze przed rozpoczęciem leczenia z obecnością różnych składowych zespołu metabolicznego: z otyłością trzewną, zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, prawdopodobnie również lipidowej. Świadczą o tym wyższe średnie stężenia glukozy i insuliny na czczo, zaburzenia homeostazy glukozy oraz zjawisko insulinooporności u pacjentów jeszcze nie leczonych przeciwpsychotycznie, a także częstsze rodzinne występowanie cukrzycy w tej grupie chorych. Co prawda w polskiej grupie młodych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, jeszcze nie leczonych przeciwpsychotycznie, uczestniczących w EUFEST, zespół metaboliczny stwierdzono tylko u 1% badanych (rzadziej niż w odpowiedniej pod względem wieku populacji ogólnej polskiej), ale warto zaznaczyć, że bez czynników ryzyka zespołu metabolicznego było mniej niż 1/3 badanych (Rabe-Jabłońska i wsp., 2009, 2008).

Wydaje się, że rozwojem zespołu metabolicznego są bardziej zagrożone kobiety niż mężczyźni chorujący na schizofrenię. W badaniu NHANES I CATIE przed rozpoczęciem leczenia stwierdzono częstsze występowanie zespołu metabolicznego u kobiet (Meltzer i wsp., 2005). Meta-analiza wyników badań NHANES, i CATIE, dokonana przez Libermana, wykazała również, że rozpowszechnienie zespołu metabolicznego rośnie wraz z wiekiem chorych znacznie bardziej u kobiet niż mężczyzn, przy czym częstość tego zespołu wzrasta również z czasem trwania choroby (od 17% w I epizodzie choroby do 49,5% wg kryteriów IDF po 20 latach choroby) (Liebermann i wsp., 2005; De Hert i wsp., 2009).

2.3. ZABURZENIA AFEKTYWNE

W mniej licznych badaniach, niż w przypadku chorych na schizofrenię, udowodniono wzrost w porównaniu z populacją ogólną, rozpowszechnienia zespołu metabolicznego w chorobie afektywnej jedno – i dwubiegunowej (Regenold i wsp., 2002; Talbot i wsp., 2000). Przyczyny tego zjawiska, podobnie jak w przypadku chorych na schizofrenię, są bardzo złożone i poza typowymi, związanymi z trybem życia pacjentów, specyficznym odżywianiem się, słabą aktywnością, znaczenie mają: patomechanizmy związane z chorobą afektywną, często występujące w jej prze-

biegu zaburzenia snu i rytmu cyrkadianego, przedłużona aktywacja odpowiedzi stresowej, prowadząca do przewlekłe występujących wysokich stężeń kortyzolu, a także leczenie lekami przeciwdepresyjnymi, normotymicznymi, a czasem także niektórymi LPIIG (np. depresja psychotyczna lub gdy LPIIG użyty jest jak stabilizator nastroju).

Stwierdzono częste współwystępowanie cukrzycy i depresji oraz związek pomiędzy poprawą w zakresie liczby i nasilenia objawów depresji a poprawą kontroli cukrzycy i odwrotnie (Anderson i wsp., 2001; Georgiades i wsp., 2007; Goodnick i wsp., 1997, 2001, 2000; Musselman i wsp., 2003). Meta-analiza 42 badań udowodniła, że depresja zdarza się co najmniej dwa razy częściej niż w populacji ogólnej u chorych na cukrzycę. Wykazano również, że depresja może być czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 (Basu i wsp., 2004; Cassidy i wsp., 1999; Fagiolini i wsp., 2003); przy czym ryzyko to jest większe (dwukrotnie) u kobiet niż mężczyzn. Z niektórych badań wynika, że depresja jest znaczącym jednoczynnikowym predyktorem rozwoju cukrzycy (OR=2,3), szczególnie w przypadku występowania umiarkowanych/ciężkich epizodów tego zaburzenia (Basu i wsp., 2004; Musselman i wsp., 2003). Lustman stwierdził, że rozwój cukrzycy typu 2 da się przewidzieć z 90% trafnością już 8-10 lat wcześniej u osób z zaburzeniami depresyjnymi, przede wszystkim – ciężkimi (Lustman i wsp., 1997, 1998).

Powstała interesująca koncepcja dwóch rodzajów zespołu metabolicznego: obwodowego, typu I (klasycznego) i ośrodkowego (typu II), który identyfikowano z zaburzeniami depresyjnymi (McIntyre i wsp., 2010). Potocznie wśród mechanizmów łączących depresję, cukrzycę i zespół metaboliczny wymienia się: otyłość, zaburzenia metabolizmu glukozy, wzrost ciśnienia tętniczego i dyslipidemię. W rzeczywistości cukrzycę i depresję łączą ponadto liczne mechanizmy molekularne (rola cytokin, mechanizmów oddychania komórkowego, stresu oksydacyjnego, glikokortykoidów, zaburzeń kaskady sygnałów wewnątrzkomórkowych, białek adhezyjnych, plastyczności komórek, odporności komórek i ich wzajemnego systemu sygnałów), podobieństwa histologiczne (np. zmiany zanikowe hipokampa i jąder migdałowatych), dysfunkcyjne wykorzystanie zasobów organizmu (zaburzenia neurotroficzne) dla funkcji poznawczych i nastroju, podobna rola insuliny i czynników wzrostowych, wspólne po części podłoże neuroanatomiczne stwierdzanych w obu chorobach zaburzeń, a także podobny podstawowy schemat etiopatogenezy (predyspozycja genetyczna, stres, patoplastyczne lub protekcyjne czynniki behawioralne) i podobna epide-

miologia (Fagiolini i wsp., 2003; Garcia-Portilla i wsp., 2009; Gould i wsp., 2004; McEwen i wsp., 2002; Nagai i wsp., 1998; Yamamoto i wsp., 1984).

Wiadomo, że przewlekły stres towarzyszący wielu zaburzeniom psychicznym, a czasem mający znaczenie w ich etiopatogenezie (np. w zaburzeniach nerwicowych) działa przeciwstawnie do insuliny i prowadzi do wzrostu oporności na insulinę, redukcji liczby nowych komórek w hipokampie i wzrostu ryzyka depresji, co z kolei wiąże się ze wzrostem ryzyka rozwoju zaburzeń metabolicznych.

Zaburzenia snu występujące przewlekłe lub przejściowo w wielu zaburzeniach psychicznych lub znacznie rzadziej – samodzielnie (przede wszystkim bezsenność lub sen trwający krócej niż 6 godzin na dobę) prowadzą do wzrostu oporności na insulinę i wzrostu ryzyka cukrzycy typu 2, a więc pośrednio również łączą się ze wzrostem ryzyka zespołu metabolicznego. Podobnie samotność towarzysząca wielu chorym na różnorodne zaburzenia psychiczne (depresja, schizofrenia, zaburzenia lękowe, niektóre zaburzenia osobowości) związana jest ze wzrostem ryzyka wzrostu ciśnienia tętniczego, zaburzeń snu i ich powyżej opisanych konsekwencji, prowadzących do udowodnionego wzrostu ryzyka rozwoju zaburzeń metabolicznych. Tak więc wiele zaburzeń psychicznych, poza schizofrenią, zaburzeniami schizoafektywnymi i afektywnymi łączy się najprawdopodobniej ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego, choć nie we wszystkich wymienionych tu rozpoznaniach zostało to udowodnione.

PISMIENICTWO

1. Allison D, Fontaine K, Moonseong H i wsp. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999b; 60: 215-220.
2. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001; 24: 1069-1078.
3. Barceland FJ, Meduna LJ, Vaichulis JA. Delayed action of insulin in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1945; 102: 108-110.
4. Basu R, Brar JS, Chengappa KN, John, Parepally H, Gershon S, Schlicht P, Kupfer DJ. The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder-bipolar subtype. *Bipolar Disord* 2004; 6: 314-318.
5. Cassidy F, Ahearn E, Carroll BJ. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic – depressive patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1417-1420.
6. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 596-601.
7. Dalmau A, Bergman B, Bismar B. Somatic morbidity in schizophrenia – a case control study. *Public Health* 1997; 111: 393-397.
8. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res* 2006; 83: 87-93.

9. DeHert M, Schreurs V, van Camfort D, van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009; 8 (1): 15-22.
10. Dixon L, Weiden P, Delahanty J i wsp. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 2000; 26: 903-912.
11. Dynes JB. Diabetes in schizophrenia and diabetes in nonpsychotic medical patients. *Dis Nerv Syst* 1969; 30: 341-344.
12. Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR i wsp. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 112-117.
13. Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, Hennekens CH, Lambert M, Leucht S, Maj M, McIntyre RS, Naber D, Newcomer JW, Olfson M, Osby U, Sartorius N, Lieberman JA. Comorbid somatic illness in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 514-519.
14. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bascaran MT, Martinez S i wsp. Cardiovascular risk in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2009; 115: 302-308.
15. Georgiades A, Zucker N, Friedman KE, Mosunic CJ, Applegate K, Lane DJ, Feinglos MN, Surwit RS. Changes in depressive symptoms and glucemic control in diabetes mellitus. *Psychosom Med* 2007; 69: 235-241.
16. Goodnick PJ, Henry JH, Buki VM. Treatment of depression in patients with diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (6): 274.
17. Goodnick PJ. Use of antidepressants in treatment of comorbid diabetes mellitus and depression as well as in diabetic neuropathy. *Ann Clin Psychiatry* 2001; 13 (1): 31-41.
18. Goodnick PJ, Hernandez M. Treatment of depression in comorbid medical illness. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1 (7): 1367-1384.
19. Gould TD, Zarate CA, Manji HK. Glucose synthase kinase - 3: a target for novel bipolar disorder treatment. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 10-21.
20. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Cassey DE. Schizophrenia and increased risk for cardiovascular disease. *Am J Heart J* 2005; 150: 115-121.
21. IDF. The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. [<http://www.idf.org>].
22. Joukamma M, Heliövaara M, Knekt P i wsp. *Schizophrenia*, neuroleptic medication, and mortality. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 122-127.
23. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Gheorghie MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, Lopez-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindfors N, Riecher-Rössler A, Grobbee DE. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371 (9618): 1085-97.
24. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Scharz MS i wsp. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *NEJM* 2005; 353 (12): 1209-1223.
25. Lorentz C. Sugar tolerance in dementia praecox and other mental disorders. *Arch Neurol Psychiatry* 1922; 8 (2) 184-196).
26. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Freedland KE, Eisen SA, Rubin EH, Carney RM, Mc Gill JB. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 1997; 59: 241-250.
27. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE. Depression in adults with diabetes. Results of 5-yr follow-up study. *Diabetes Care* 1988; 11: 605-612.
28. Martin CM. Impaired Fasting Glucose Tolerance in First-Episode, Drug-Naive Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 160: 284-289.
29. McEwen BS, Magarinos AM, Reagan LP. Studies of hormone action in the hippocampal formation: possible relevance to depression and diabetes. *J Psychosom Res* 2002; 53: 883-890.
30. McIntyre RS, Konarski JZ, Leiter L i wsp. Schizophrenia, glycemia and antipsychotic medications: An expert consensus review. *Can J Diabetes (w druku)*.
31. McKee HA, D'Arcy PF, Wilson PJ. Diabetes and schizophrenia - a preliminary study. *J Clin Hosp Pharm* 1986; 11: 297-299.
32. Meltzer HY, Hsiao J, Scott Stroup T, Lieberman JA. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005; 80: 19-32.
33. Meyer JM. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 369-374.
34. Meyer JM. A retrospective comparison of lipids, glucose and weight changes at one year between olanzapine and risperidone treated inpatients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 425-433.
35. Mukherjee S, Decina P, Bocola V i wsp. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996; 37: 68-73.
36. Musselman DL, Betan E, Larsen H i wsp. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 317-329.
37. Nagai K, Fujii T, Inoue S i wsp. Electrical stimulation of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus causes hyperglycemia. *Horm Metab Res* 1988; 20: 37-39.
38. Narasimhan M, Masand P. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. CATIE results. *Curr Psychiatry Reports* vol.8; 3: 213-214.
39. Newcomer JA. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (Suppl 4): 8-13.
40. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm County, Sweden: cohort study. *BMJ* 2000; 321: 483-484.
41. Rabe-Jabłońska, Pawełczyk T, Jarema M, Olajossy M, Rybakowski J. Polscy pacjenci EUFEST po rocznym leczeniu przeciwpsychotycznym: ryzyko odstawienia leku i składowe zespoły metaboliczne. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2009; 2: 75-83.
42. Rabe-Jabłońska J, Pawełczyk T. Zespół metaboliczny i jego składowe u uczestników badania EUFEST. *Psychiatr Pol* 2008; XLII: 1: 73-65.
43. Regenold WT, Thapar RK, Marano C i wsp. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord* 2002; 70: 19-20.
44. Talbot F, Nouven A. A review of the relationship between depression and diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1556-1562.
45. Van Winkel R, Rutten BP, Peuskens J, van Os J, de Hert M. MTHFR and metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 121 (1-3): 193-198.
46. Yamamoto H, Nagai K, Nakagawa H. Additional evidence that the suprachiasmatic nucleus is the center of regulation of insulin secretion and glucose homeostasis. *Brain Res* 1984; 304: 237-241.
47. Szurkowska M, Szafranec K, Gilis-Januszewska A. i wsp. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in adult inhabitants of Krakow. *Przegl Lek* 2006; 63: 733-737.
48. De Hert MA, van Winkel R, Van Eyck D. i wsp. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res* 2006; 83: 87-93.