Антипсихотические препараты и их влияние на углеводный обмен у пациентов с расстройствами шизофренического спектра

Б.Д. ЦЫГАНКОВ[1]*, Э.Г. АГАСАРЯН[1], А.С. ЗЫКОВА[2]

[1]Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова, Москва; [2]Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

Antipsychotic drugs and their influence on the carbohydrate metabolism in patients with schizophrenia-spectrum disorders

B.D. TSYGANKOV, E.G. AGASARYAN, A.S. ZYKOVA

Evdokimov Moscow State University of Medical Dentistry, Moscow; Lomonosov State University, Moscow

Влияние антипсихотических средств, типичных и атипичных нейролептиков, представлено в следующих разделах обзора: антипсихотические препараты и углеводный обмен, профилактика и факторы риска, фармакоэпидемиология, лечение. В заключении сделан вывод, что терапия нейролептиками увеличивает риск возникновения нарушений углеводного обмена. Механизмы этого влияния еще не раскрыты. Определенную роль играет этническая принадлежность пациентов, пол, возраст, а также особенности самой нейролептической терапии. Фактором риска в этом отношении является терапия клозапином, оланзапином, зипрасидоном, сертиндолом и рядом типичных нейролептиков. В лечении индуцированного нейролептиками сахарного диабета используют общепринятые сахароснижающие средства, а также профилактику рассматриваемого типа расстройств и специальные тренинги, направленные на обучение пациентов соответствующему поведению, включая контроль за уровнем гликемии.

Ключевые слова: *расстройства шизофренического спектра, антипсихотические препараты, углеводный обмен.*

The effect of antipsychotic drugs, typical and atypical neuroleptics, is described in the following sections of this paper: antipsychotic drugs and carbohydrate metabolism, prevention and risk factors, pharmacoepidemiology, treatment. It is concluded that neuroleptic treatment increases the risk of metabolic impairment. Mechanisms of this effect are not clear so far. Ethnicity, sex age and features of the therapy may play a role. Clozapine, olanzapine, ziprasidone, sertindole and some typical neuroleptics are risk factors as well. Common glucose-reducing drugs as well as prevention of metabolic impairment and special behavioral training, including the control over the level of glycemia, are used in treatment of diabetes mellitus induced by neuroleptics.

Key words: *schizophrenia spectrum disorders, antipsychotics drugs, carbohydrate metabolism.*

Антипсихотические препараты, типичные и атипичные нейролептики, являются наиболее часто применяемыми препаратами при терапии расстройств шизофренического спектра [1]. Эти группы препаратов различаются в отношении механизмов действия, что влияет на частоту развития побочных эффектов. Установлено [2, 3], что при применении типичных антипсихотических препаратов чаще возникают неврологические расстройства, а также гиперпролактинемия, в то время как атипичные препараты нарушают механизмы жирового и углеводного обмена. Последнее является серьезной проблемой при проведении терапии, так как ожирение и диабет — один из факторов риска развития сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний [4—6].

Известно, что диабет более распространен у лиц, страдающих психическими расстройствами, чем в общей популяции [7—10], особенно это характерно для больных шизофренией [11]. По некоторым данным [12, 13], пациенты с шизофренией живут меньше на 20 лет, а главной причиной их смерти являются сердечно-сосудистые заболевания. Такие пациенты чаще страдают от осложнений диабета (тяжелые гипо-, гипергликемия, инфекции) по сравнению с общей популяцией [14]. Было отмечено, что у пациентов с шизофренией и диабетом более выражены расстройства когнитивного спектра, что может вести к ухудшению прогноза основного заболевания [15, 16].

Сказанное говорит о том, что проблема углеводных расстройств, развивающихся в результате терапии расстройств шизофренического спектра, является весьма актуальной.

Данный обзор зарубежной литературы посвящен основным механизмам нарушения углеводного обмена вследствие применения атипичных и типичных антипсихотических препаратов, а также терапии и профилактике данного вида побочных эффектов.

Антипсихотические препараты и углеводный обмен

Описанные в литературе нарушения углеводного обмена при терапии антипсихотическими препаратами можно разделить на пять групп: 1. Гипергликемия [17];

© Коллектив авторов, 2014

*e-mail: boristsygankov@yahoo.com

2. Снижение толерантности к глюкозе [18]; 3. Диабет 2-го типа, ассоциированный с ожирением [19]; 4. Диабет 2-го типа, не ассоциированный с ожирением, возникающий остро [20]; 5. Кетоацидоз [21—23].

Существует огромное количество исследований, посвященных различным механизмам формирования данных расстройств. Их основные направления связаны с аффинностью нейролептиков к специфическим рецепторам (M_3, 5-HT_{2A}), влиянием на β-клетки поджелудочной железы, АТФ-зависимыми калиевыми каналами, концентрацией пролактина, грелина[1] и лептина[2] [24].

Одно из соответствующих исследований [25] было связано с изучением аффинитета антипсихотических препаратов к рецепторам и показало, что имеется связь между нарушениями углеводного обмена и состоянием ацетилхолиновых мускариновых (M_3) рецепторов. В связи с этим напомним, что вырабатывающие инсулин панкреатические клетки содержат M_3-рецепторы. В другом исследовании [26] была установлена роль адренергической системы в развитии нарушений углеводного обмена при действии антипсихотических препаратов: оказалось, что клозапин действует на метаболизм глюкозы, блокируя α1-адренорецепторы. В этом же аспекте было привлечено внимание и к функции серотониновых (5-HT_{2A}) рецепторов, которые принимают участие в регуляции действия инсулина на скелетную мускулатуру, а именно — повышение захвата миоцитами глюкозы. Было показано [27], что ингибирование данного вида рецепторов может привести к толерантности клеток к инсулину.

Существует также механизм с вовлечением АТФ-зависимых калиевых каналов. Глюкозочувствительные нейроны ЦНС важны в поддержании энергетического гомеостаза [28]. Проницаемость мембраны для ионов калия в этих клетках изменяет их функцию, при этом активация или ингибирование каналов может быть ключевым механизмом в функционировании этих нейронов. Калиевые каналы также важны в запуске инсулиновой секреции в клетках поджелудочной железы. Исследования на животных [29] показали, что ухудшение их активности может быть опосредовано повышением концентрации лептина, которая возрастает при приеме некоторых антипсихотических препаратов, в частности рисперидона, способного изменять амплитуду открытия этих каналов. Развитие сахарного диабета (СД), опосредованное повышением концентрации лептина и грелина, обсуждается [30] также в аспекте повышения аппетита, что ведет к ожирению, которое в свою очередь является фактором риска развития СД.

Ранее был установлен [31] риск резистентности к инсулину при терапии клозапином и оланзапином. Данный феномен был показан в экспериментах на животных [32, 33], у которых после применения нейролептиков имело место увеличение массы тела. Клозапин ингибирует глюкозозависимое высвобождение инсулина путем гиперполяризации мембраны β-клеток поджелудочной железы [34]. Было показано на изолированных островках поджелудочной железы крыс, что клозапин и оланзапин ингибируют секрецию инсулина, стимулируемую холинергической системой, но не влияют на глюкозозависимую секрецию. Это говорит о том, что они оказывают прямое воздействие на высвобождение инсулина [35].

В связи со сказанным представляют интерес данные литературы [36] о возможном защитном механизме гиперпролактинемии (побочный эффект типичных нейролептиков) от развития СД. Это предположение базируется на том факте, что пролактин увеличивает секрецию инсулина, поэтому при гиперпролактинемии СД 2-го типа возникает реже [37—39].

Профилактика и факторы риска

Существуют общие факторы риска развития диабета — пожилой возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия. Однако у пациентов, принимающих нейролептики, можно выделить дополнительные связанные с терапией факторы риска [40—42]. Так, было выявлено [43], что пациенты, принимающие оланзапин или клозапин, чаще имеют нарушения углеводного обмена по сравнению с принимающими типичные антипсихотические препараты. Согласно обзору J. Newcomer [44], клозапин и оланзапин более активны в отношении развития СД, чем другие атипичные нейролептики, причем они повышают риск развития этого заболевания у лиц без предшествующего ожирения, но вызывают риск развития кетоацидоза.

Таким образом, терапия оланзапином и клозапином может рассматриваться как фактор риска развития диабета 2-го типа [40—42].

Приведенные данные были подтверждены в метаанализе C. Rummel-Kluge и соавт. [45], целью которого было сравнение влияния разных атипичных нейролептиков на метаболизм. В анализ были включены амисульприд, арипипразол, клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, сертиндол, зипрасидон. Было проанализировано 48 рандомизированных слепых исследований, в которых применялись атипичные нейролептики в лечении расстройств шизофренического спектра. Однако было отмечено [46], что данное исследование имело недостатки, поскольку 26 исследований из 48 длились меньше 12 нед, что может быть недостаточно для достоверной оценки влияния лекарственного средства на метаболизм.

Проведенное в 2008 г. метааналитическое исследование M. Smith и соавт. [47] показало, что терапия атипичными нейролептиками сопряжена с бóльшим риском развития диабета, чем типичными. При анализе действия отдельных атипичных нейролептиков было выявлено, что амисульпирид, кветиапин, арипипразол не имеют связи с высоким риском развития диабета, а зипрасидон, сертиндол — наоборот.

Однако в более позднем исследовании J. Nielsen и соавт. [48] было установлено, что частота развития СД повышается не только при стартовой терапии оланзапином, но и при приеме некоторых типичных нейролептиков (зуклопентиксол, перициазин, перфеназин). Исследование включало в себя 7139 пациентов с диагнозом «шизофрения». В этой работе исходная выборка была большей — 7230 пациентов, но 91 больной выбыл из исследования, так как они уже имели СД, т.е. в первоначальной выборке 1,26% пациентов страдали СД, что выше, чем в общей популяции (0,99%), из чего можно сделать вывод о наличии эндогенного компонента в этиологии диабета при шизофрении [49].

---

[1]Грелин — пептидный гормон, продуцируемый клетками слизистой фундального отдела желудка, вызывающий чувство голода путем увеличения синтеза нейропептида Y дугообразным ядром гипоталамуса.

[2]Лептин — пептидный гормон, синтезируемый жировой тканью, основной функцией которого является снижение синтеза нейропептида Y, что приводит к снижению чувства голода.

Заслуживает внимания популяционное общенациональное исследование L. Kessing и соавт. [50], в которое вошли 345 937 пациентов, получавших антипсихотические препараты, и 1 426 488 — не лечившихся нейролептиками. Полученные авторами результаты показали, что на риск развития диабета влияют следующие факторы: длительная терапия и терапия несколькими нейролептиками. Было также выявлено, что некоторые типичные нейролептики умеренно повышают риск развития СД (зуклопентиксол, перфеназин и галоперидол), что подтверждает данные J. Nielsen и соавт. [48]. Наибольший же риск развития СД был связан с препаратами зипрасидон и сертиндол, что совпадает с данными метаанализа M. Smith и соавт. [47].

Помимо факторов риска, связанных с терапией, естественно, существуют факторы, связанные с индивидуальными особенностями пациента (пол, возраст, расовая принадлежность). Так, в одном из исследовании [51], в котором приняли участие 500 пациентов с шизофренией, было показано, что 27% (46/172) женщин страдают СД, в то время как мужчин — 17% (58/343). Таким образом, есть основания полагать, что женский пол может быть фактором риска развития углеводных расстройств.

Возраст пациента также является фактором риска развития диабета: наибольшему риску подвержены более молодые пациенты [52].

К сожалению, в литературе имеется мало данных [53] о роли этнической принадлежности в развитии индуцированного нейролептиками СД. На данный момент известно, что наименьший риск развития СД имеют лица европеоидной расы, наибольший — индусы [54].

В исследовании P. Manu и соавт. [55] внимание было привлечено к предиабетическому состоянию и его частоте среди пациентов, принимающих антипсихотические препараты. Было установлено, что предиабет является одним из важнейших факторов высокого риска развития СД. В связи с этим следует напомнить критерии предиабета, обозначенные Американской диабетическая ассоциацией (2010): содержание глюкозы в крови натощак 5,6—6,9 ммоль/л или концентрация глюкозы 7,8—11,0 ммоль/л спустя 2 ч после приема 75 г глюкозы *per os*; гликозилированный гемоглобин — гемоглобин А(1с) 5,7%—6,4%. В рассматриваемом исследовании определяли число пациентов в состоянии предиабета, при этом проводили сравнение клинических и метаболических показателей у этих больных с пациентами, принимающими нейролептики, но имеющими нормальные показатели углеводного обмена. Обследовали 783 пациентов. Мониторинг проводили по следующим параметрам: окружность талии, триглицериды крови, концентрация инсулина натощак и частота возникновения метаболического синдрома. По результатам исследования 413 пациентов имели нормальный уровень глюкозы, 290 — были в состоянии предиабета, 80 — имели диабет [55]. Результат по препаратам указан в **таблице**. Таким образом, было показано, что терапия нейролептиками 1-го поколения вызывает изменения углеводного обмена, сопоставимые с оланзапином и клозапином. Из нейролептиков 2-го поколения клозапин наиболее часто вызывает предиабет.

I. Kusumi и соавт. [56] также изучали нарушения метаболизма глюкозы у пациентов, принимающих антипсихотические препараты 2-го поколения. Определяли содержание глюкозы в крови натощак и в течение дня, гемоглобин А1с, липиды плазмы, соотношение роста и массы тела, клинические проявления диабета и изучали семейный анамнез. В 11,9% случаев были впервые выявлены нарушения углеводного обмена.

Приведенные данные показывают, что возросшее употребление нейролептиков делает необходимой своевременную диагностику метаболических нарушений [57]. При этом могут быть использованы и такие простые методы, как измерение индекса бедер к талии, который достаточно чувствителен к метаболическим нарушениям [58].

Фармакоэпидемиология

В последнее время были проведены крупные исследования в области психофармакологии. Одно из них — CATIE (Clinical Trials of Antipsychotic Treatment Effectiveness Schizophrenia Trial): двойное слепое рандомизированное исследование, посвященное оценке эффективности оланзапина, перфеназина, кветиапина, рисперидона, зипрасидона в лечении шизофрении [59]. Полученные в ходе этого исследования данные показали, что страдающие шизофренией пациенты имели риск развития диабета в 4 раза больше в сравнении с общей популяцией [60].

Другое исследование — METEOR (Evaluation of metabolic disorders in schizophrenic patients) — было мультицентровым поперечным фармакоэпидемиологическим [61]. Оно было проведено на базе 182 больниц в 12 европейских государствах с ноября 2006 по август 2007 г. Основной целью была оценка частоты метаболических расстройств у пациентов с шизофренией, получавших терапию нейролептиками. Измерялись артериальное давление, окружность талии и бедер, концентрация глюкозы, холестерина и триацилглицеридов в крови. В исследование были включены 2270 больных в возрасте от 18 лет и старше, страдавших от всех форм шизофрении и других расстройств шизофренического спектра. Согласно результа-

Частота нормальной толерантности к глюкозе, предиабета и впервые выявленного диабета при терапии разными нейролептиками

Показатель	Нейролептики, использовавшиеся для терапии													
	оланазапин (*n*=236)		рисперидон (*n*=195)		кветиапин (*n*=111)		клозапин (*n*=104)		амисульприд (*n*=53)		арипипразол (*n*=41)		нейролептики 1-го поколения (*n*=43)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормальная толерантность к глюкозе	130	55,1	108	55,4	58	52,8	40	38,4	33	62,2	25	60,9	19	44,1
Предиабет	80	33,9	69	35,4	38	34,2	53	51,0	18	34,0	14	34,2	18	41,9
Сахарный диабет	26	11,0	18	9,2	15	13,5	11	10,6	2	3,8	2	4,9	6	14,0

там, нарушения углеводного обмена были найдены у 31,1% пациентов, принимающих типичные нейролептики, и 27,6% — атипичные [62].

В 2012 г. в журнале «CNS Drugs» были опубликованы результаты метаанализа, выполненного M. De Hert и соавт. [63]. Он был посвящен влиянию азенапина (сафрис), илоперидона (фанапт), луразидона (запатентован в России в 2006 г.) и палиперидона (инвега, кспепилон) на массу тела, концентрацию холестерина, триацилглицеридов и глюкозы в крови. В поиск были включены рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования данных препаратов с 1966 по март 2012 г. Было установлено, что азенапин и илоперидон в течение короткого периода терапии и палиперидон в течение длительного периода значимо изменяют концентрацию глюкозы.

Лечение

В случаях развития диабета, при его лечении, согласно рекомендациям Американской ассоциации по диабету, необходимо прежде всего проводить мероприятия по изменению образа жизни больных, а также внести изменения в терапию, сменив вызвавшие диабет препараты на нейролептики с меньшим влиянием на метаболизм. Однако смена терапии не всегда приводит к желаемому эффекту, равно как и изменение образа жизни, в связи с повышением аппетита (побочный эффект антипсихотических средств), факторами, связанными с самим заболеванием, а также недостатком мотивации у пациентов [64, 65].

Известно, что одним из эффективных средств в лечении СД является метформин. На данный момент существует большое количество исследований, в которых изучается его влияние на углеводный обмен пациентов, принимающих антипсихотические препараты. Однако их результаты еще не позволяют с определенностью судить об эффективности лечения.

В исследовании T. Baptista и соавт. [66] исследовали пациентов, находившихся на монотерапии оланзапином в среднем в течение 6,7 мес. Они были разделены на группу принимающих метформин и группу плацебо. Было выявлено, что уровни глюкозы и инсулина, HOMA-IR (индекс инсулинорезистентности) остаются стабильными только в первой группе; уровень инсулина, индекс инсулинорезистентности увеличился в группе плацебо; уровень гликозилированного гемоглобина вырос в обеих группах.

В двойном слепом исследовании E. Carrizo и соавт. [67] обследован 61 лечившийся клозапином более 3 мес пациент (196,8±132 мг ежедневно) и 30 человек, составивших контрольную группу. В этих случаях было отмечено снижение концентрации инсулина в крови.

Кохрейновский метаанализ был проведен также M. Ehret и соавт. [68]. Он включил 62 рандомизированных плацебо-контролируемых исследования, в которых пациентами, принимающими атипичные антипсихотические препараты, использовался метформин. Было установлено, что метформин приводит к значительному снижению риска развития диабета.

Есть ряд работ [69—71], в которых было показано положительное влияние метформина не только на углеводный обмен, но и снижение массы тела.

В настоящее время в отношении коррекции метаболических побочных эффектов антипсихотических препаратов изучается топирамат. Было показано [72], что он снижает уровень лептина, глюкозы, холестерола, триацилглицеридов, а также систолическое и диастолическое давление у пациентов, принимающих оланзапин. В аналогичных исследованиях в моделях на животных, получавших оланзапин, изучали глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), или лираглутид. Было установлено, что данный препарат уменьшает массу тела и улучшает относящиеся к глюкозе показатели [73]. В литературе описан также [74] случай применения данного препарата в лечении индуцированного нейролептиками СД 2-го типа. Было показано снижение концентрации гликированного гемоглобина (с 10 до 6,5%) в течение 14 мес терапии у пациентки с геберфренической формой шизофрении. Следует заметить, что изучение агонистов ГПП-1-рецепторов ведется давно и имеется метаанализ 25 соответствующих рандомизированных контролируемых исследований, который показал их эффективность в отношении контроля гликемии [75]. Однако, несмотря на описанные выше фармакологические подходы, следует отметить, что лечение побочных эффектов во многом зависит от отношения пациентов к болезни и ее осложнениям. Исследования показывают, что у пациентов, принимающих участие в специальных тренингах, улучшались показатели индекса массы тела, окружность талии, а также клинические проявления диабета по сравнению с контрольной группой [76, 77]. Тренинги включали в себя обучение основным навыкам мониторинга глюкозы крови, предотвращения состояний гипер- и гипогликемии, специальные упражнения и диету.

Заключение

Таким образом, терапия нейролептиками увеличивает риск возникновения нарушений углеводного обмена у пациентов с расстройствами шизофренического спектра. Это приводит к увеличению частоты возникновения инфекционных поражений, сердечно-сосудистых заболеваний и соответственно к увеличению смертности в данной группе больных. Было показано, что наличие СД приводит к более выраженным расстройствам когнитивного спектра. Механизмы, задействованные в реализации данных процессов, полностью не раскрыты. В настоящее время активно изучается роль этнической принадлежности, пола и возраста пациента в развитии нарушений углеводного обмена. Установлено, что фактором риска могут выступать особенности и самой терапии нейролептиками, в частности терапия оланзапином и клозапином, зипрасидоном, сертиндолом и рядом типичных нейролептиков. Поскольку на сегодняшний день не существует особых препаратов для лечения индуцированного нейролептиками диабета, то используются общепринятые сахароснижающие средства (метформин и др.), а также профилактика данного вида расстройств и специальные тренинги пациентов (направленные на их обучение определения глюкозы в крови, предотвращения состояний гипер- и гипогликемии, составлению диеты, некоторым упражнениям), которые являются единственными способами улучшения состояния больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Hasan A. et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry 2012; 13: 5: 318—378.
2. *Marder S.R. et al.* Physical health monitoring of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2004; 161: 8: 1334—1349.
3. *Tran P.V. et al.* Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. J Clin Psychiatry 1997; 58: 5: 205—211.
4. *Dhingra R., Vasan R.S.* Diabetes and the risk of heart failure. Heart Fail Clin 2012; 8: 1: 125—133.
5. *Lin H.C. et al.* An increased risk of stroke among young schizophrenia patients. Schizophr Res 2008; 101: 1—3: 234—241.
6. *Poirier P. et al.* Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26: 5: 968—976.
7. *Nuevo R. et al.* Increased risk of diabetes mellitus among persons with psychotic symptoms: results from the WHO World Health Survey. J Clin Psychiatry 2011; 72: 12: 1592—1599.
8. *Okumura Y. et al.* Prevalence of diabetes and antipsychotic prescription patterns in patients with schizophrenia: a nationwide retrospective cohort study. Schizophr Res 2010; 119: 1—3: 145—152.
9. *Regenold W.T. et al.* 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: 1: 19—26.
10. *Subashini R. et al.* Prevalence of diabetes, obesity, and metabolic syndrome in subjects with and without schizophrenia (CURES-104). J Postgrad Med 2011; 57: 4: 272—277.
11. *Coclami T., Cross M.* Psychiatric co-morbidity with type 1 and type 2 diabetes mellitus. East Mediterr Health J 2011; 17: 10: 777—783.
12. *Colton C.W., Manderscheid R.W.* Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. Prev Chronic Dis 2006; 3: 2: 42.
13. *Tiihonen J. et al.* 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet 2009; 374: 9690: 620—627.
14. *Becker T., Hux J.* Risk of acute complications of diabetes among people with schizophrenia in Ontario, Canada. Diabetes Care 2011; 34: 2: 398—402.
15. *Guo X. et al.* Cognitive functioning in schizophrenia with or without diabetes. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2011; 36: 8: 724—727.
16. *Han M. et al.* Diabetes and cognitive deficits in chronic schizophrenia: a case-control study. PLoS One 2013; 8: 6: 66299.
17. *Kohen I. et al.* Rapidly developing hyperglycemia during treatment with olanzapine. Ann Pharmacother 2008; 42: 4: 588—591.
18. *Hedenmalm K. et al.* Glucose intolerance with atypical antipsychotics. Drug Saf 2002; 25: 15: 1107—1116.
19. *Sumiyoshi T. et al.* The effect of hypertension and obesity on the development of diabetes mellitus in patients treated with atypical antipsychotic drugs. J Clin Psychopharmacol 2004; 24: 4: 452—454.
20. *Straker D., Mendelowitz A., Karlin L.* Near fatal ketoacidosis with olanzapine treatment. Psychosomatics 2002; 43: 4: 339—340.
21. *Henderson D.C. et al.* Elevated hemoglobin A1c as a possible indicator of diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis in schizophrenia patients receiving atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry 2007; 68: 4: 533—541.
22. *Pierides M.* Clozapine monotherapy and ketoacidosis. Br J Psychiatry 1997; 171: 90—91.
23. *Wilson D.R. et al.* New-onset diabetes and ketoacidosis with atypical antipsychotics. Schizophr Res 2003; 59: 1: 1—6.
24. *Buchholz S., Morrow A.F., Coleman P.L.* Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: an update on epidemiology and postulated mechanisms. Intern Med J 2008; 38: 7: 602—606.
25. *Silvestre J.S., Prous J.* Research on adverse drug events. I. Muscarinic M3 receptor binding affinity could predict the risk of antipsychotics to induce type 2 diabetes. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2005; 27: 5: 289—304.
26. *Murashita M. et al.* Acute administration of clozapine concurrently increases blood glucose and circulating plasma ghrelin levels in rats. Psychoneuroendocrinology 2007; 32: 7: 777—784.
27. *Gilles M. et al.* Antagonism of the serotonin (5-HT)-2 receptor and insulin sensitivity: implications for atypical antipsychotics. Psychosom Med 2005; 67: 5: 748—751.
28. *Williams G. et al.* The hypothalamus and the control of energy homeostasis: different circuits, different purposes. Physiol Behav 2001; 74: 4—5: 683—701.
29. *Ota M. et al.* Risperidone reduces mRNA expression levels of Sulfonylurea Receptor 1 and TASK1 in PC12 cells. Neurosci Lett 2007; 412: 3: 254—258.
30. *Murashita M. et al.* Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia. Psychoneuroendocrinology 2005; 30: 1: 106—110.
31. *Paslakis G. et al.* The differential effect of risperidone and olanzapine on insulin sensitivity after 3 weeks of treatment: a HOMA pilot study. Pharmacopsychiatry 2012; 45: 3: 96—99.
32. *Albaugh V.L. et al.* Hormonal and metabolic effects of olanzapine and clozapine related to body weight in rodents. Obesity (Silver Spring) 2006; 14: 1: 36—51.
33. *Cooper G.D. et al.* A parametric analysis of olanzapine-induced weight gain in female rats. Psychopharmacology (Berl) 2005; 181: 1: 80—89.
34. *Best L., Yates A.P., Reynolds G.P.* Actions of antipsychotic drugs on pancreatic beta-cell function: contrasting effects of clozapine and haloperidol. J Psychopharmacol 2005; 19: 6: 597—601.
35. *Johnson D.E. et al.* Inhibitory effects of antipsychotics on carbachol-enhanced insulin secretion from perifused rat islets: role of muscarinic antagonism in antipsychotic-induced diabetes and hyperglycemia. Diabetes 2005; 54: 5: 1552—1558.
36. *Oberweis B., Gragnoli C.* Potential role of prolactin in antipsychotic-mediated association of schizophrenia and type 2 diabetes. J Cell Physiol 2012; 227: 8: 3001—3006.
37. *Brelje T.C. et al.* Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy. Endocrinology 1993; 132: 2: 879—87.
38. *Petryk A. et al.* Prolactin induction of insulin gene expression: the roles of glucose and glucose transporter-2. J Endocrinol 2000; 164: 3: 277—286.
39. *Sorenson R.L. et al.* Decreased glucose stimulation threshold, enhanced insulin secretion, and increased beta cell coupling in islets of prolactin-treated rats. Pancreas 1987; 2: 3: 283—288.
40. *Cohen D., Correll C.U.* Second-generation antipsychotic-associated diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis: mechanisms, predictors, and screening need. J Clin Psychiatry 2009; 70: 5: 765—766.
41. *Meyer J.M., Stahl S.M.* The metabolic syndrome and schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 2009; 119: 1: 4—14.
42. *Yood M.U. et al.* The incidence of diabetes in atypical antipsychotic users differs according to agent--results from a multisite epidemiologic study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009; 18: 9: 791—799.
43. *Newcomer J.W. et al.* Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2002; 59: 4: 337—345.
44. *Newcomer J.W.* Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. CNS Drugs 2005; 19: Suppl 1: 1—93.
45. *Rummel-Kluge C. et al.* Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res 2010; 123: 2—3: 225—233.
46. *Johnsen E.* Review: metabolic side effects of second-generation antipsychotics. Evid Based Ment Health 2011; 14: 2: 47.
47. *Smith M. et al.* First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2008; 192: 6: 406—411.
48. *Nielsen J., Skadhede S., Correll C.U.* Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naive schizophrenia patients. Neuropsychopharmacology 2010; 35: 9: 1997—2004.
49. *Cohen D., De Hert M.* Endogenic and iatrogenic diabetes mellitus in drug-naive schizophrenia: the role of olanzapine and its place in the psychopharmacological treatment algorithm. Neuropsychopharmacology 2011; 36: 11: 2368—2369.
50. *Kessing, L.V. et al.* Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. Br J Psychiatry 2010; 197: 4: 266—271.
51. *Chen da, C. et al.* Gender differences in the prevalence of diabetes mellitus in chronic hospitalized patients with schizophrenia on long-term antipsychotics. Psychiatry Res 2011; 186: 2—3: 451—453.
52. *Hammerman A. et al.* Antipsychotics and diabetes: an age-related association. Ann Pharmacother 2008; 42: 9: 1316—1322.

53. *Ananth J. et al.* Atypical antipsychotic drugs, diabetes and ethnicity. Expert Opin Drug Saf 2005; 4: 6: 1111—1124.
54. *Mookhoek E.J. et al.* Risk factors for overweight and diabetes mellitus in residential psychiatric patients. Obes Facts 2011; 4: 5: 341—345.
55. *Manu P. et al.* Prediabetes in patients treated with antipsychotic drugs. J Clin Psychiatry 2012; 73: 4: 460—466.
56. *Kusumi I. et al.* Screening for diabetes using Japanese monitoring guidance in schizophrenia patients treated with second-generation antipsychotics: a cross-sectional study using baseline data. Psychiatry Clin Neurosci 2011; 65: 4: 349—355.
57. *Haupt D.W. et al.* Prevalence and predictors of lipid and glucose monitoring in commercially insured patients treated with second-generation antipsychotic agents. Am J Psychiatry 2009; 166: 3: 345—353.
58. *Argo T. et al.* Diabetes prevalence estimates in schizophrenia and risk factor assessment. Ann Clin Psychiatry 2011; 23: 2: 117—124.
59. *Lieberman J.A. et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005; 353: 12: 1209—1223.
60. *Falissard B. et al.* The METEOR study: frequency of metabolic disorders in patients with schizophrenia. Focus on first and second generation and level of risk of antipsychotic drugs. Int Clin Psychopharmacol 2011; 26: 6: 291—302.
61. *De Hert M. et al.* The METEOR study of diabetes and other metabolic disorders in patients with schizophrenia treated with antipsychotic drugs. I. Methodology. Int J Methods Psychiatr Res 2010; 19: 4: 195—210.
62. *Goff D.C. et al.* A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. Schizophr Res 2005; 80: 1: 45—53.
63. *De Hert M. et al.* Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. CNS Drugs 2012; 26: 9: 733—759.
64. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 2: 596—601.
65. *Archie S. et al.* Pilot study: access to fitness facility and exercise levels in olanzapine-treated patients. Can J Psychiatry 2003; 48: 9: 628—632.
66. *Baptista T. et al.* Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: a multicentric, double-blind, placebo-controlled trial. Schizophr Res 2007; 93: 1—3: 99—108.
67. *Carrizo E. et al.* Extended release metformin for metabolic control assistance during prolonged clozapine administration: a 14 week, double-blind, parallel group, placebo-controlled study. Schizophr Res 2009; 113: 1: 19—26.
68. *Ehret M. et al.* The effect of metformin on anthropometrics and insulin resistance in patients receiving atypical antipsychotic agents: a meta-analysis. J Clin Psychiatry 2010; 71: 10: 1286—1292.
69. *Bjorkhem-Bergman L., Asplund A.B., Lindh J.D.* Metformin for weight reduction in non-diabetic patients on antipsychotic drugs: a systematic review and meta-analysis. J Psychopharmacol 2011; 25: 3: 299—305.
70. *Ellinger L.K., Ipema H.J., Stachnik J.M.* Efficacy of metformin and topiramate in prevention and treatment of second-generation antipsychotic-induced weight gain. Ann Pharmacother 2010; 44: 4: 668—679.
71. *Maayan L., Vakhrusheva J., Correll C.U.* Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: a systematic review and meta-analysis. Neuropsychopharmacology 2010; 35: 7: 1520—1530.
72. *Narula P.K. et al.* Topiramate for prevention of olanzapine associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. Schizophr Res 2010; 118: 1—3: 218—223.
73. *Lykkegaard K. et al.* The once-daily human GLP-1 analog, liraglutide, reduces olanzapine-induced weight gain and glucose intolerance. Schizophr Res 2008; 103: 1—3: 94—103.
74. *Ishoy P.L. et al.* Sustained weight loss after treatment with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist in an obese patient with schizophrenia and type 2 diabetes. Am J Psychiatry 2013; 170: 6: 681—682.
75. *Vilsbøll T. et al.* Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ 2012; 344.
76. *Cimo A. et al.* Effective lifestyle interventions to improve type II diabetes self-management for those with schizophrenia or schizoaffective disorder: a systematic review. BMC Psychiatry 2012; 12: 24.
77. *McKibbin C.L. et al.* A healthy lifestyle intervention for middle-aged and older schizophrenia patients with diabetes mellitus: a 6-month follow-up analysis. Schizophr Res 2010; 121: 1—3: 203—206.