

LÉČBA ANTIPSYCHOTIKY A METABOLICKÝ SYNDROM

MUDr. Dita Kalnická, prof. MUDr. Jan Libiger, CSc.

Psychiatrická klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Hradec Králové

Komplex poruch metabolismu, který zahrnuje abdominální obezitu, elevaci krevního tlaku, poruchu glukózové tolerance a změny hladin krevních lipidů, se nazývá metabolický syndrom (MS). Prevalence MS je u pacientů se schizofrenií vyšší než v běžné populaci a jeho výskyt pravděpodobně přispívá k jejich zvýšené mortalitě. Vliv farmakoterapie na vznik metabolického syndromu se stal předmětem zájmu psychiatrů po zavedení antipsychotik druhé generace do praxe. Studie asociace metabolického syndromu s léčbou antipsychotiky dosvědčují potřebu monitorovat u léčených pacientů metabolické parametry. K prevenci vzniku metabolického syndromu přispívá psychoedukace a behaviorální techniky zacílené na změnu životního stylu a stravovacích návyků.

Klíčová slova: schizofrenie, antipsychotika, metabolický syndrom.

ANTIPSYCHOTICS TREATMENT AND METABOLIC SYNDROME

Metabolic syndrome (MS) is a complex of metabolic changes that includes abdominal obesity, elevation of blood pressure, impairment of glucose tolerance and lipid changes. The prevalence of MS is higher in patients with schizophrenia than in general population. Its presence may affect the elevated mortality rate among the patients. The interest in the influence of pharmacological treatment on the incidence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia appeared after the second generation of antipsychotic drugs had been introduced. The results of studies that investigated the association of the metabolic syndrome with pharmacological treatment of psychosis provide arguments for a necessity to monitor metabolic parameters in patients treated for schizophrenia. Psychoeducation and behavioral techniques focused on life style changes and eating habits are an important aspect in preventing the metabolic syndrome.

Key words: schizophrenia, antipsychotics, metabolic syndrome.

Psychiat. pro Praxi; 2006; 5: 207–210

Úvod

Hypertenze, cukrovka, hyperlipoproteinémie a obezita patří k nejčastějším onemocněním v Evropě, Severní Americe a jejich prevalence se zvyšuje i v mnoha oblastech rozvojového světa. Komplex těchto onemocnění byl v 80. letech označen jako „smrtící kvarteto“. Později byl nazýván syndrom X, Reavenův syndrom, resp. syndrom inzulínové rezistence (19). Metabolický syndrom je hlavní příčinou úmrtí ve vyspělých státech a jeho vliv na mortalitu celosvětově stoupá. Vyskytuje se v zemích s převahou obyvatel, kteří se málo pohybují a mají sklon k přejídání. Může se přitom jednat i o přejídání relativní při rychlé změně životních podmínek směrem od podvýživy k blahobytu. Příkladem je osud populace Pima indiánů, kde prevalence diabetu a dalších metabolických odchylek vzrostla v průběhu 80 let z nuly téměř na 40%. Teoretickým podkladem je hypotéza tzv. „úspěšného fenotypu“ („thrifty phenotype“) odvozená ze vztahu mezi nízkou porodní hmotností a vznikem metabolického syndromu v dospělosti. Tato hypotéza předpokládá, že plod vyvíjející se v podmínkách podvýživy rozvine řadu fyziologických adaptačních strategií, aby si zajistil úspěšné přežití ve stejných podmínkách i po narození. Následkem „normálních“ porodních podmínek jsou při uplatnění těchto nyní nepotřebných strategií poruchy jako obezita, metabolický syndrom či diabetes (6). Na rozvoji metabolického syndromu se také podílí genetická výbava jedince. Mimo samotného výskytu MS ovlivňuje také věk, kdy se syndrom u jedince objeví, a závažnost poruch metabolismu.

V současnosti se u metabolického syndromu předpokládá kombinace dědičné rodinné zátěže a vlivu prostředí i životního stylu. Podíl vlivu těchto proměnných se pro jednotlivé složky metabolického syndromu liší. Data ohledně výskytu metabolického syndromu v populaci pacientů trpících schizofrenií jsou alarmující. Stejně jako u běžné populace je prevalence metabolického syndromu u těchto nemocných vyšší než prevalence cukrovky. Z prvních výsledků americké národní multicentrické studie efektivity antipsychotik u schizofrenie CATIE (Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness) vyplynulo, že metabolický syndrom se u pacientů se schizofrenií léčených antipsychotiky 2. generace vyskytuje ve 42,7% (3) oproti 15–30% v běžné evropské a americké populaci (12). Vzhledem k potenciální souvislosti vzniku tohoto syndromu a antipsychotické medikace je významný výsledek plošného šetření znalostí o metabolickém syndromu u amerických psychiatrů. Ti spojovali léčbu antipsychotiky 2. generace s rizikem váhového přírůstku (59% dotázaných) a diabetu (51%), které patří mezi významné prvky metabolického syndromu, ale samotný metabolický syndrom zmínili pouze 3% z nich (14). Co tedy přesně rozumíme pod pojmem metabolický syndrom?

Metabolický syndrom

K metabolickému syndromu (MS) řadíme abdominální obezitu, aterogenní dyslipidemii, hypertenzi a poruchu glukózové homeostázy. Složky metabolického syndromu a jejich vzájemná prováza-

nost byly známy již v šedesátých letech minulého století. První definice z roku 1988 (17) vymezovala metabolický syndrom jako rezistenci na inzulín (vyjádřenou zejména ve svalech), poruchu glukózové tolerance (až po manifestní diabetes), zvýšené hladiny inzulínu a lipoproteinů VLDL v plazmě, snížené plazmatické hladiny HDL cholesterolu a esenciální hypertenzi. Definice se v průběhu času několikrát změnila a zpřesňovala. Nejnovější definice podle International Diabetes Federation (IDF) z roku 2005 pojmu inzulínorezistence již neužívá (2). Inzulínová rezistence, která je základní patogenetickou charakteristikou metabolického syndromu, je obsažena ve snadno zjiřitelném symptomu abdominální obezity, se kterým je pravidelně spojena. Abdominální obezita je charakterizována prodloužením obvodu pasu nad 80 cm u žen a nad 94 cm u mužů (podle starších kritérií 102 cm u mužů a 88 cm u žen). Obvod pasu se tak stal základní podmínkou pro diagnózu metabolického syndromu. Dále je nutná přítomnost alespoň dvou dalších charakteristik metabolického syndromu, které jsou uvedeny v tabulce 1. Přítomnost jedné složky metabolického syndromu samostatně je předpokladem k tomu, aby se u daného jedince projevily i další poruchy. Platí tedy, že například pacient s vyšší triglycidemií je ohrožen hypertenzí nebo hypertonií může dostat diabetes 2. typu. Metabolický syndrom je spjat s diabetem mellitem typu II (DM II) prostřednictvím již zmiňované snížené citlivosti na inzulín. Síla tohoto vztahu je však individuální a ne každý pacient s metabolickým syndromem dospěje

Tabulka 1. Definice metabolického syndromu dle IDF (International Diabetes Federation)

Kritéria pro dg. MS	Dysfunkce	Hodnoty
obvod pasu (Evropa a USA)	obezita	muži > 94 cm, ženy > 80 cm
TK*	hypertenze	> 130/85
glykemie nalačno	dysregulace glycidového metabolismu	> 5,6 mmol/l
perorální glukózový toleranční test (OGTT)	dysregulace glycidového metabolismu	2 hodiny po glukózové zátěži glykemie 7,8–11 mmol/l
triacylglyceroly v plazmě (TAG)	dysregulace lipidového metabolismu	>1,7 mmol/l
HDL cholesterol v plazmě	dysregulace lipidového metabolismu	muži < 0,9 mmol/l, ženy < 1,1 mmol/l

* v případě léčené hypertenze není vzestup TK podmínkou pro pozitivní kritérium MS

k diabetu. Metabolický syndrom je provázen zvýšenou produkcí prozánětlivých cytokinů tukovou tkání a v cévním systému také zvýšením buněčné aktivity, zejména u endotelových buněk, krevních destiček a monocytů. Aktivace těchto buněk predisponuje k pro-koagulačnímu a pro-zánětlivému stavu, který předchází tvorbě aterosklerotických plaků a rozvoji aterosklerózy (6). Pacienti s aterosklerózou spojenou s metabolickým syndromem umírají často na koronární a mozkové cévní příhody. Další rizikové stavy z hlediska mortality jsou s metabolickým syndromem svázané volněji prostřednictvím obezity (dušnost, syndrom spánkové apnoe, osteoartróza), či cukrovky (nefropatie, retinopatie). Více ohrožená je starší populace. Mortalita pacientů se schizofrenií je 2x vyšší než v normální populaci. Somatické komplikace za to zodpovídají téměř ze 60 %. Za polovinu z nadměrné mortality schizofrenních pacientů jsou zodpovědné kardiovaskulární nemoci (16).

Vliv léčby antipsychotiky na glycidový a lipidový metabolismus

Zájem o problematiku metabolického syndromu u schizofrenie vzrůstá ze dvou důvodů:

- 1) jeho prevalence je u schizofrenie vyšší než v běžné populaci
- 2) je spojen se zvýšeným rizikem úmrtí na DM II nebo kardiovaskulární onemocnění.

Narušení metabolismu včetně vysoké prevalence obezity v populaci pacientů trpících schizofrenií má řadu příčin. Patří mezi ně nižší fyzická aktivita, nezdravé stravovací návyky, kouření nebo nežádoucí účinky psychofarmak (5). Po zavedení antipsychotik II. generace do terapie schizofrenie je vztahu antipsychotické léčby diabetu a obecně poruch metabolismu glycidů a lipidů věnována velká pozornost. Heiskanen upozornil na výskyt metabolického syndromu u 13 z 35 (37%) pacientů v ambulantní péči pro chronickou schizofrenii (10). De Hert ve své studii zjistil výskyt metabolického syndromu u belgické populace pacientů se schizofrenií od 28 do 36% dle použité definice (9). Rozdíl mezi téměř 50% prevalencí v observační studii léčby antipsychotiky druhé generace u pacientů v Severní Americe a těmito nálezy poukazuje na roz-

dílnost genetických dispozic a pravděpodobně i rozdílného životního stylu evropské a americké populace schizofrenních pacientů. Ve studii CATIE bylo vyšší riziko metabolického syndromu spojené se ženským pohlavím a naopak výrazně nižší prevalence byla zjištěna u Afroameričanů (12). Prozatím chybí větší prospektivní studie, která by zkoumala vztah jednotlivých antipsychotik k výskytu metabolického syndromu. Výhodou antipsychotik druhé generace (ADG) oproti klasickým preparátům je především výrazně snížené riziko extrapyramidových nežádoucích účinků, včetně tardivních dyskínéz. Tato antipsychotika však mají své vlastní nežádoucí účinky, které jsou významné pro jejich individualizovanou indikaci. Podle receptorového profilu a s ním spojeného spektra nežádoucích účinků je dělíme do několika skupin: multireceptoroví antagonisté (MARTA), antagonisté D₂+5HT₂ receptorů (SDA), antagonisté D₂+D₃ receptorů a dualisté (parciální agonisté) D₂ receptorů. ADG obecně nemusí mít vysokou afinitu k D₂ receptorům a rychleji než klasická neuroleptika z dopaminových receptorů disociují. Mají regionálně specifický funkční efekt, ale není zcela jasné, zda je způsoben rozdílným obsazením receptorů, odlišnými postsynaptickými ději po obsazení receptoru, či rozdílnou koncentrací farmaka v různých částech mozku. Je možná i kombinace těchto mechanismů (11). ADG nejsou bez rizika, mají nežádoucí účinky jiného druhu než extrapyramidové symptomy spojené se striatálními D₂ receptory. Největší pozornost je věnovaná právě jejich spojení s váhovým přírůstkem a dysregulací plazmatických lipidů a glukózy (15). Řada studií popisuje nárůst hmotnosti při terapii antipsychotiky. Metaanalýza 81 studií na toto téma (3) našla vysoké riziko pro vznik obezity u klasických i nových antipsychotik. Při vysvětlování hmotnostních změn se pozornost zaměřila na 5-HT_{2c} receptory. Afinita k tomuto receptoru ale nebude jediné vysvětlení pro vzestup tělesné hmotnosti, protože váhově neutrální antipsychotikum ziprasidon má k 5-HT_{2c} také vysokou afinitu. Svou roli má pravděpodobně také antagonismus receptorů H1 s tlumivým účinkem. Význam ovlivnění dalších receptorů a hormonů (leptin, adiponectin) ovlivňujících potravní chování a obezitu zatím není objasněný (11). Změny

lipidového spektra pozorované v průběhu terapie antipsychotiky těsně korelují s účinkem těchto farmak na tělesnou hmotnost, zejména na viscerální tukovou hmotu (15). Výskyt DM typu II je ve srovnání s běžnou populací u pacientů se schizofrenií asi dvojnásobný. Ryan ve své studii z roku 2003 (18) popsal zvýšenou hladinu plazmatické glukózy nalačno u 15% z 26 neléčených pacientů s první epizodou schizofrenie, zatímco u kontrolní skupiny zdravých dobrovolníků byla u všech glykemie v normě. Thakore a spol. (20) pokládá diagnózu schizofrenie za propojenou s dědičným rizikem pro DM II. Celá řada studií ale ukazuje, že asociaci farmakoterapie antipsychotiky se zvýšeným rizikem glukózové dysregulace nelze vysvětlit pouze obecně zvýšeným rizikem diabetu u pacientů se schizofrenií. Citrome a Jaffe (7) publikovali přehledy retrospektivních studií s rozsáhlými soubory pacientů, které podpořily souvislost vzniku odchylek glukózového metabolismu s antipsychotickou terapií. Ačkoliv data svědčí pro zvýšené riziko rozvoje diabetu při léčbě antipsychotiky 2. generace, je obtížné stanovit diferenciální riziko pro jednotlivá farmaka. Konzistentně se objevuje nález asociace přírůstkem váhy a diabetu s léčbou antipsychotiky ze skupiny MARTA – klozapinem a olanzapinem, ale některé studie našly asociaci diabetu a poruch glycidového metabolismu s léčbou fenothiaziny, quetiapinem i risperidonem a u některých farmak studie chybí (amisulprid). Nálezy asociace diabetu a antipsychotické léčby znamenají, že zejména pacienti se schizofrenií, u kterých jsou přítomné rizikové faktory pro DM II, jako jsou například obezita a rodinná anamnéza cukrovky, mají zvýšenou pravděpodobnost, že při terapii antipsychotiky u nich dojde k dysregulaci glukózového metabolismu. Z hlediska patogenetických mechanismů vzniku diabetu při farmakoterapii schizofrenie se pravděpodobně velkou mírou podílí nepřímo léky indukovaná obezita. Určitá antipsychotika mohou zapříčinit přednostní ukládání abdominálního tuku ve viscerální oblasti, nikoliv do podkoží. To je spojeno s inzulinorezistencí prostřednictvím volných mastných kyselin (FFA), které se zvýšeně uvolňují z tukové tkáně a snižují odpověď svalové a tukové tkáně na inzulín. Zvýšená hladina FFA v krvi také může zhoršovat funkci beta buněk pankreatu, a tak sekreci inzulínu snižovat. Existují však i studie, jejichž výsledky mluví pro přímý zásah antipsychotik do glukózového metabolismu, a to jak periferně, toxickým efektem na beta buňky, tak prostřednictvím centrálních regulačních mechanismů (1). Farmakogenní vlivy se při poruchách glycidového metabolismu a vzniku diabetu pravděpodobně mohou uplatnit různými patogenetickými cestami. Některá antipsychotika mohou působit přes zvýšení tělesné hmotnosti, jiná, nebo za jiných okolností, pak toxickými, hormonálními nebo jinak zprostředkovanými účinky.

Terapie a prevence

Terapeutické, a především farmakoterapeutické ovlivnění metabolického syndromu je ve svých možnostech prozatím omezené, protože neumíme farmakologicky ovlivnit společný základ jeho jednotlivých součástí. V popředí zájmu je terapie obezity, ale opomíjet by se neměla ani léčba hypertenze, hyperlipidemie a také ovlivnění pro-zánětlivých a pro-koagulačních stavů s metabolickým syndromem spojených. Nevýhodou je, že současná terapie více složek MS může vést k polyfarmacii a následnému zvýšení rizika nespoupráce nemocného a k nedodržování ordinace („noncompliance“). U obezity je základem terapie výdej většího objemu energie, než kolik činí její příjem. Nejúčinnější je kombinace více léčebných modalit jako dietoterapie, fyzická aktivita, behaviorální terapie, nebo v závažnějších případech chirurgická léčba a farmakoterapie. V dietě jde o snížení příjmu karbohydrátů, zvýšení konzumace čerstvé zeleniny a ovoce, pití nízkokalorických nápojů a vyhýbání se alkoholu. Z fyzické aktivity je vhodná chůze, plavání či jízda na kole nejméně 30 minut třikrát týdně. Účinným doplňkem jsou behaviorální techniky k ovlivnění motivace jako jsou každodenní důsledné zaznamenávání příjmu potravy a pohybové aktivity („self-monitoring“), kontrola podnětů, kognitivní přerámování, techniky zvládání stresu a odměňování žádoucích změn chování. Pacienti trpící schizofrenií byli v minulosti považováni za rezistentní k behaviorálním strategiím pro chybění motivace a adherence (8). V nedávné době bylo publikováno více studií zabývajících se účinností behaviorálních technik a dietoterapie v této skupině pacientů. Menza a spol. popsali váhový úbytek 3 kg po 12týdenní intervenci u 20 pacientů se schizofrenií léčených atypickými antipsychotiky. Ovlivnění tělesné hmotnosti déletrvajícím programem zacíleným na váhový úbytek u pacientů léčených atypickými antipsychotiky vede k úpravě glukózového metabolismu a krevního tlaku (13). Z farmak je k ovlivnění obezity

Tabluka 2. Doporučené lhůty pro sledování významných ukazatelů metabolických komplikací antipsychotické léčby podle doporučení ADA / APA (American Diabetes Association / American Psychiatric Association)

Ukazatel	Na začátku léčby	Opakování
osobní a rodinná anamnéza obezity, diabetu, hypertenze, dyslipidemie a jakéhokoli srdečního onemocnění	X	
BMI (body mass index)	X	měsíčně po 12 týdnu, potom jednou za 3 měsíce
obvod pasu	X	1x ročně
krevní tlak	X	po 12 týdnech potom alespoň 1x ročně
hladina glukózy nalačno	X	po 12 týdnech, potom 1x ročně
lipidový profil nalačno	X	po 12 týdnech a po 5 letech

a také dyslipidemie u pacientů se schizofrenií vhodný orlistat. Jde o derivát lipostatinu, produktu plísně *Streptomyces toxtricini*, který se váže na střevní lipázu, čím snižuje vstřebávání tuku asi o 30 %. Centrálně působící anorektika jsou u psychóz kontraindikována, výjimku tvoří pouze opatrné využití anorektického účinku některých psychofarmak, jako je bupropion či topiramát (19). Nadějí do budoucna jsou nové léky, které zvyšují citlivost tzv. „triple PPAR“ („peroxisomes proliferators activated receptors“, tedy receptorů aktivovaných proliferátory peroxisomů). Tyto receptory se podílejí na regulaci ukládání lipidů, citlivosti na inzulin, snižují tuková depozita, ale mají i podíl na řízení buněčné apoptózy. Prevencí vzniku metabolického syndromu u nemocných léčených antipsychotiky je zejména pečlivý výběr vhodného preparátu u každého pacienta vzhledem k rizikovým faktorům v osobní i rodinné anamnéze a sledování změn metabolismu v průběhu terapie. Americká diabetologická asociace (ADA) vydala ve spolupráci s Americkou psychiatrickou asociací (APA) v roce 2004 doporučení pro sledování pacientů při terapii antipsychotiky druhé generace (4). Ukazatele důležité pro racionální indikaci a vyhodnocování rizik léčby jsou shrnuty v tabulce 2. Vodítka mohou přispět ke zvýšení bezpečnosti a sná-

šenlivosti antipsychotik II. generace a snad i omezení mortality spojené s metabolickým syndromem u nemocných se schizofrenií. V případě zjištění abnormálních hodnot vyšetření je vhodná konzultace odborníka na danou problematiku. Nejlepším řešením nemusí v každém případě být změna farmaka. Vysazení antipsychotika je třeba vždy vážit oproti riziku, které je spojeno s převedením pacienta na jiný lék, a brát přitom v úvahu účinnost současné léčby. Prvořadá snaha ošetřujícího lékaře by se měla soustředit na ovlivnění chování nemocného tak, aby se jednotlivé metabolické poruchy dostaly pod kontrolu. Důraz na pečlivé hodnocení poměru rizik a zisku zvyšuje význam terapeutického spojení mezi pacientem a lékařem a zvyšuje naléhavost potřeby učinit pacienta aktivním a informovaným partnerem lékaře.

Tento článek byl sepsán s podporou z prostředků výzkumného záměru MSM021620816 „Patofyziologie neuropsychiatrických onemocnění a její klinické aplikace“.

MUDr. Dita Kalnická
Psychiatrická klinika Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Sokolská 581
500 05 Hradec Králové

Literatura

- Ader M, Kim SP, Catalano KJ, Ionut V, Hucking K, Richey JM, Morvarid K, Bergman RN. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease. A placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs. *Diabetes* 2005; 54: 862–871
- Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2005; Suppl 7: 3–5.
- Allison DB et al. Antipsychotics induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *American Journal of Psychiatry*. 1999; 156: 1686–1696.
- American Diabetes Association. American Psychiatric Association. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 596–601.
- Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychological Medicine* 1999; 29: 697–701.
- Byrne CD, Wild SH. *The Metabolic Syndrome*. West Sussex: John Wiley & Sons 2005; 418 s.
- Citrome LL, Jaffe AB. Relationship of Atypical Antipsychotics with Development of Diabetes Mellitus. *Annals of Pharmacotherapy* 2003; 37: 1849–1857.
- Chue P. The assessment and management of antipsychotic-associated metabolic disturbances from a psychiatric perspective. *Can J Psychiatry* 2004; 49 (3): 200–207.
- De Hert M, van Winkel R, Eyck DV, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotics. *Schizophrenia Research* 2006; 83: 87–93.
- Heiskanen T, Niskanen L, Lyttikainen RN, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic Syndrome in Patients With Schizophrenia. *J. Clin Psychiat* 2003; 64: 575–579.
- Kapur S, Natesan S, Remington G. The newer antipsychotics: underlying mechanisms and the new clinical realities. *Current Opinion in Psychiatry* 2004; 17: 115–121.
- McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, Meltzer HY, Hsiao J, Stroup TS, 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. *Schizophrenia Research* 2005; 80:19–32.
- Menza M, Vreeland B, Minsky S, Gara M, Radler DR, Sakowitz M. Managing atypical antipsychotic-associated weight gain: 12-month data on a multimodal weight control program. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 471–477.
- Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. The atypical antipsychotic therapy and metabolic issues national survey: practice patterns and knowledge of psychiatrist. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24 (Suppl 1): S1–S6.
- Newcomer JW. Second generation (atypical) antipsychotics and metabolic effect. A comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; 19 (1): 1–93.
- Osby U, Correia N, Brandt L, Ekborn A, Sparen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county Sweden. *Schizophr Res* 2000; 45: 21–28.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
- Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 184–189.
- Svačina Š, Owen K. Syndrom inzulinové rezistence. *Triton, Praha* 2003; 183 s.
- Thakore JH. Metabolic disturbance n first-episode schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2004; 184 (47): S76–S7.