

ПРОБЛЕМЫ СОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ У ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

Л.Н. Горобец, А.В. Литвинов, Т.П. Поляковская

Московский научно-исследовательский институт психиатрии

Общий уровень заболеваемости соматическими расстройствами у лиц, страдающих психическими заболеваниями, значительно выше, чем в популяции в целом [10, 11, 18, 21–24, 44, 72, 147]. Показатель смертности только от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) более чем в два раза выше у психически больных, чем у психически здоровых лиц. Одним из факторов риска развития ССЗ является сахарный диабет 2 типа или инсулин независимый сахарный диабет (ИНСД), который в настоящее время является одной из 10 главных причин смертности во всем мире [26]. Сахарный диабет (СД) повышает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 2–3 раза у мужчин и в 3–6 раз у женщин [29].

ИНСД является одной из ведущих медико-социальных и экономических проблем большинства стран мира, что определяется неуклонным ростом заболеваемости, высокой частотой, тяжестью и прогрессированием сосудистых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и высокой летальности [13, 60], и приобрел, как и ожирение, эпидемический характер распространения как в общей популяции, так и у больных, страдающих психическими расстройствами [5].

Эпидемиология

По данным Международной федерации диабета [60] в настоящее время в мире насчитывается 285 миллионов больных СД в возрасте 20–79 лет, из которых 85–95% составляют пациенты с ИНСД. Предполагается, что к 2030 году общее число больных СД увеличится до 438 миллионов. Количество больных с СД ежегодно увеличивается на 6–7%. По эпидемиологическим данным, приводимым И.И.Дедовым и соавт., к 1998 году в России не было выявлено регионов с очень высокой распространенностью ИНСД в популяции и в целом она составляла 1–2%. Вместе с тем, обращало на себя внимание, что более высокие цифры отмечались в Московском регионе (2,3% – муж.; 4,6% – жен. и 11,7% в группах старше 60 лет независимо от пола).

В 2009 году в Российской Федерации были зарегистрированы уже 3 029 397 больных СД, из них с ИНСД – 2 735 775. Только за последние 8 лет численность больных с СД в России увеличилась на 40%. К 2025 году ожидается увеличение их количества до 4,51 миллионов человек, в основном за счет приро-

ста пациентов с ИНСД. Важно отметить, что распространенность этого заболевания, регистрируемая по статистике обращений, не отражает реальной ситуации, и фактическое число больных с СД в 2–3 раза превышает официальные показатели [2].

Различные формы гипергликемии (ГГ) у психически больных отмечались задолго до психофармакологической эры. Т.Вилли еще в 1674 году одним из первых указал на связь диабета с душевными переживаниями, отмечая, что формированию СД предшествует «длительное огорчение» [цит. по 7]. Более высокий риск ИНСД и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) у больных шизофренией описывались в литературе с 1926 года [42, 83]. Однако в силу методологических ограничений исследований (отсутствие контроля, недоучет факторов риска развития СД и возможностей биохимического контроля) вопросы коморбидности указанных заболеваний и частоты их совместной встречаемости оставались открытыми [19]. Общеизвестно, что в отличие от диабета I типа, который обусловлен деструкцией β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы и приводит к абсолютной инсулиновой недостаточности, при ИНСД отмечается относительный дефицит инсулина, который может варьировать в широких пределах – от инсулинорезистентности (ИР) до разнообразных дефектов секреции инсулина. ИНСД чаще встречается у пациентов в возрастной группе старше 40 лет [16].

В психиатрии хорошо известен термин «фенотиазиновый диабет». Первые публикации, касающиеся способности фенотиазинов вызывать развитие СД, относятся к 1956 году и впервые были представлены в сообщениях по изучению фенотиазиновых производных в 1964–1968 гг. [34, 137, 138]. Так, хлорпромазин прежде использовали для предотвращения гипогликемии у пациентов со злокачественной инсулиномой [63]. Он также вызывал гипергликемию у лабораторных животных [30, 108]. Кроме того, публиковались сообщения о том, что хлорпромазин может индуцировать гипергликемию у здоровых добровольцев и у пациентов со скрытым диабетом [54, 61, 137].

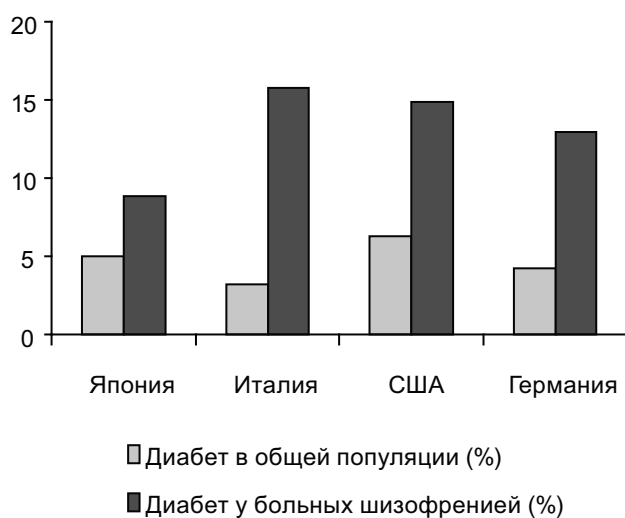
В процессе широкого использования фенотиазинов в психиатрической практике частота развития ИНСД у больных шизофренией возросла с 4,2% в 1956 году до 17,2% в 1968 [123, 138].

В дальнейшем было показано, что фенотиазины, но не высокопотентные антипсихотики первого поколения (АПП), могут вносить изменения в глюкозо-инсулиновый гомеостаз *de novo* или способствовать обострению ИНСД [19].

Данные, полученные в 1990 году, показали частоту встречаемости ИНСД среди больных шизофренией в 1,5–2 раза превышающую таковую в населении [29], и к настоящему времени по данным разных исследований она составляет от 3,8% до 25% [49, 130, 144].

Как видно из данных рисунка, частота ИНСД у больных шизофренией примерно в 2 раза выше по сравнению с общей популяцией в США, Японии и странах Европы [144].

По данным [111], распространенность ИНСД зависит от возраста больных: если в группе 50–59 лет это заболевание было диагностировано у 12,9%, то в возрастной группе 60–69 лет – у 18,9% пациентов. В исследовании [56] распространенность ИНСД у больных шизофренией по сравнению с общей популяцией в США в различных возрастных группах, включая подростковый возраст, в среднем в 4–6 раз выше и в возрастной группе 55–65 лет составляет



Частота развития сахарного диабета у больных шизофренией [144]

25%; в возрасте 18–44 лет – 5,6–6,5% [58]; в возрасте 20–39 лет – 6,2–8,7% [27.]

Данные, основанные на анализе обзора оригинальных публикаций и материалов, полученных в Medline с января 1999 по январь 2002 года, представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, антипсихотики второго поколения (АВП) значительно различаются по частоте формирования ИНСД, диабетического кетоацидоза (ДКА), а также по редукции проявлений ИНСД после отмены или замены препаратов [119].

R.Rosenheck и соавт. [126], проанализировав большую когорту пациентов с шизофренией, обнаружили формирование ИНСД у 7,7% пациентов, причем только 0,25% из них были госпитализированы с диабетическим кетоацидозом (ДКА).

В ходе одного из самых крупномасштабных исследований риска развития ИНСД и нарушений толерантности к глюкозе (предиабета) с целью определения показателей распространенности и демографических факторов, определяющих развитие ИНСД, использовались данные, полученные Рабочей группой по изучению показателей субъективной оценки параметров больными шизофренией, получающих ПФТ [58]. Частота встречаемости ИНСД составила 11,1–12,5% для выборки, получающих терапию по различным краткосрочным социальным программам, и 14,9% случаев среди получающих терапию пожизненно, согласно результатам опроса пациентов. По другим данным [79], частота развития ИНСД у больных шизофренией хотя и превышала показатели в популяции, но составляла лишь 5,1%. Кроме того, вычисленные показатели ИР также оказались достоверно выше у больных шизофренией, чем в группе контроля. Вместе с тем, у больных определялись повышенные уровни содержания кортизола – одного из факторов, определяющих ИР, что могло повлиять на полученные результаты [6].

При изучении распространенности нарушений толерантности к глюкозе (НТГ) у первичных больных шизофренией, ранее не получавших психофармакотерапию (ПФТ), в сравнении с группой здоровых (исследование тощаковой глюкозы), НТГ выявлялось

Таблица 1

Антипсихотики второго поколения и сахарный диабет [119]

	Данные представлены, год	Зафиксированные случаи диабета (на январь 2002 г.)	Зафиксированные случаи кетоацидоза	Диабет редуцировался при отмене или замене препарата	Выраженность проявлений диабета снизилась при отмене или замене препарата*
Клозапин	1989**	26	10	81*	10 (5)
Рisperидон	1994	3	1***	3	-
Оланзапин	1996	21	8	10	7 (3)
Кветиапин	1998	2	1	1	1
Зипразидон	2006	0	0	-	-

Примечания: * – у одного пациента сахарный диабет развился на фоне приема клозапина, редуцировался после отмены этого антипсихотика, но развился вновь и уже не редуцировался после того, как прием клозапина был возобновлен; ** – данные, пересмотренные командой по безопасности на предмет выявления потенциального риска агранулоцитоза; *** – пациент был ВИЧ-положительным и параллельно с рisperидоном принимал ингибиторы протеаз (известно, что эти средства могут провоцировать развитие сахарного диабета).

более чем в 15% случаев у перенесших первый психотический эпизод по сравнению с отсутствием таковых случаев в группе здоровых добровольцев [15].

Ретроспективное открытое когортное исследование в 2004–2005 гг., проведенное в Японии, содержит данные о распространенности ИНСД среди больных шизофренией в пределах 8,6%. По сравнению с популяцией в целом степень распространенности СД у больных шизофренией была на 2,6–10,8% процентов выше среди мужчин в возрасте 30–49 лет и на 1,9–9,9% выше среди женщин 40–59 лет. Вероятность развития СД была в два раза больше при назначении АПП, чем при назначении АВП или их комбинаций с АПП [118]. Эти данные сопоставимы с приводимыми ранее данными о распространенности ИНСД у больных шизофренией (8,8%) по сравнению с контролем (5,5%) [135].

Заслуживает внимания работа американских авторов [36], основанная на анализе базы данных национального исследования больных, выписанных из стационаров. Из этой генеральной совокупности были отобраны 2 выборки пациентов: 1 – больные шизофренией и 2 – больные с другими психиатрическими диагнозами, не получавшими антипсихотические препараты (АП). Для оценки влияния антипсихотиков на формирование ИНСД были проанализированы больные, наблюдавшиеся в 1979–1989 гг. (1 группа – терапия АПП); в 1990–1995 гг. (2 группа – терапия АПП и начало применения АВП) и в 1996–2001 гг. (3 группа – терапия АВП). Авторы отметили, что частота ИНСД у больных в 3 группе начала быстро возрастать – на 0,7% в год и пришли к заключению, что именно АВП в трети случаев являются причиной ИНСД. Вместе с тем, следует отметить, что приведенное исследование, как и ряд других, имеет существенные методологические недостатки, к которым относятся: отсутствие общепринятой классификации ИНСД, учет наличия или отсутствия ожирения у больных, оценка физической активности, особенности питания и пищевого поведения и др. Как известно, приведенные показатели являются факторами риска развития ИНСД и отсутствие их учета заметно снижает валидность полученных данных.

При оценке особенностей метаболизма глюкозы в голландской популяции и у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством (200 случайно выбранных пациентов) с использованием различных тестов было показано, что гипергликемия наблюдалась у 7% популяции: в 1,5% случаев с понижением глюкозы натощак и у 5,5% с понижением толерантности к глюкозе. Распространенность СД составляла 14,5%, среди них у 8% был ранее выявленный СД, и у 6,5% он был диагностирован впервые. По сравнению с 1,5% распространенностью СД в голландской популяции, подобранной по возрасту, в целом в группе исследуемых идентифицированные случаи диабета наблюдались значимо

чаще. Сравнительные данные о распространенности ГГ в популяции в целом недостаточно валидны. Устойчивость к инсулину у исследованных больных повышена по отношению к популяции в целом (НОМА of insulin resistance: 3,1–3,5) вне зависимости от применения антипсихотиков – как АПП, так и АВП. Данных о дефекте β -клеток найдено не было, хотя и отмечалось незначимое повышение устойчивости к инсулину при терапии антипсихотиками. Использование теста OGTTs у 200 преимущественно светлокожих (Caucasian) пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством (ШАР) в значимом возрасте 41 год показало, что 7% из них страдает ГГ и 14,5% – СД. Распространенность СД среди исследованных больных была выше, чем в популяции в целом. Диабетогенного эффекта антипсихотической монотерапии обнаружено не было, независимо от применяемого препарата. Поэтому утверждения о связи антипсихотиков, ожирения и диабета являются предположительными, а показатели уровня глюкозы натощак не зависят от того или иного назначаемого препарата [52].

Ретроспективная оценка базы данных обследования более 30 тысяч больных шизофренией показала, что ИНСД статистически достоверно чаще встречается в группе больных при терапии АВП по сравнению с АПП (58,8% и 41,1% соответственно), и лишь в группе больных моложе 40 лет она составила 8,75% и 6,43% соответственно [132]. В старшей возрастной группе разницы в частоте ИНСД не выявлено. При этом у больных без терапии риск развития ИНСД был в 7 раз ниже по сравнению с больными на терапии клозапином и в 3 раза ниже по сравнению с оланзапином.

В другом исследовании нативных больных [115] после 6,6 лет наблюдения ИНСД развился у 307 из 47 297 больных (уровень ежегодной заболеваемости составил 0,65%). Время до начала развития СД было значимо короче у пациентов более старшего возраста и тех, кто получал «начальное» лечение оланзапином, среднеспотентными АПП, гипотензивными или гиполипидемическими препаратами.

Популяционное исследование распространенности ИНСД у пациентов с шизофренией на Тайване [78] показало, что по сравнению с населением в целом, пациенты с шизофренией обнаружили высокий уровень заболеваемости СД в возрасте от 18 до 29 лет; среди женщин; среди тех, кто застрахован более чем на 1 281 доллар США; среди тех, кто живет в Северном регионе; среди тех, кто проживает в городских районах. Среднегодовой уровень заболеваемости сахарным диабетом пациентов с шизофренией составлял 1,84% с 2000 по 2005 год. Увеличение возраста, женский пол, артериальная гипертензия и гиперлипидемия были факторами риска диабета у пациентов с шизофренией. В исследовании [96] был отмечен более высокий риск развития ИНСД при терапии АВП по сравнению с АПП. При этом

подчеркивается, что пациенты, принимавшие АПП, были старше по возрасту и, возможно, «миновали» возраст риска развития, к тому же не имели других рисков развития ИНСД.

Chen da C. и соавт. [46] предприняли попытку обнаружить влияние гендерного фактора на формирование ИНСД у больных шизофренией. Оказалось, что в целом показатель распространенности ИНСД составил 20%, из них: мужчины – 17% и женщины – 27%. Кроме того, значимыми факторами были: повышение ИМТ, абдоминальное ожирение и АВП.

У пациентов психиатрических интернатов по данным [96] частота встречаемости ИНСД составила 15% и НТГ – 14%. Авторы обнаружили достоверные корреляции этих показателей с избыточным весом. Исследование пациентов с шизофренией и ШАР в ремиссии показало наличие ИНСД в 3,8% (по критериям ADA) и 5,4% (по критериям ВОЗ) [130]. Распространенность ИНСД у больных шизофренией в Китае составила 22,3%, повышалась с возрастом, не зависела от тяжести психического состояния, определяемого по PANSS, но значимо коррелировала с семейным анамнезом СД, возрастом, ИМТ и терапией клозапином [148].

В единственной работе, относящейся к 2007 году, приводятся данные отечественного эпидемиологического исследования, которые показали, что, в частности ИНСД не является значимой проблемой для больных шизофренией (табл. 2).

Как видно из табл. 2, распространенность ИНСД у больных шизофренией не отличается от таковой у лиц без психической патологии и составляет 5% [4].

Приведенные данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о серьезности проблемы ИНСД у больных с психическими расстройствами, а их разброс требует проведения дальнейших, методически адекватно спланированных исследований.

Механизмы развития ИНСД у психически больных

К настоящему моменту основная концепция развития ИНСД основана на наличии двух фундаментальных патофизиологических дефектов: инсулинорезистентность (ИР) на уровне как периферических тканей (мышечной, жировой), так и печени и нарушение функций β-клеток поджелудочной же-

лезы. ИР рассматривается как ведущее нарушение в патогенезе ИНСД, предшествующее дисфункции β-клеток, которая обусловлена длительной компенсаторной гиперинсулинемией, а также феноменом липотоксичности. Вместе с тем механизмы, лежащие в основе ИР, окончательно не выяснены. Обсуждаются 3 группы механизмов, отвечающих за развитие ИР: дорецепторные, рецепторные и пострецепторные. Эти нарушения связаны с мутацией кодирующего гена, дефектами передачи инсулинового сигнала за счет нарушения синтеза специфических белков, нарушением инсулин-стимулированного захвата глюкозы скелетными мышцами, резистентностью жировой ткани к действию инсулина (дисбаланс липопротеидов) и др. [1, 2].

Переходя к рассмотрению механизмов формирования ИНСД у психически больных, следует отметить, что нарушения регуляции глюкозы у больных с расстройствами шизофренического спектра наблюдались еще в дофармакологическую эру, когда исследователи обнаруживали задержку возвращения уровня глюкозы к нормальным показателям после введения раствора декстрозы и приводились описания повышенной толерантности к инсулину [103]. С началом активного внедрения в психиатрическую практику антипсихотических препаратов (АП) изучение их влияния на регуляцию метаболизма глюкозы привлекает все более пристальное внимание исследователей. К настоящему времени нет единого мнения по данному вопросу. По-видимому, причинно-следственные отношения имеют мультифакторную природу. С одной стороны, определенную роль играют наследственная и половая предрасположенность; клиничко-социальные факторы (нозологическая принадлежность, артериальная гипертензия, курение, отсутствие физических нагрузок и др.), и с другой – различные метаболические нарушения (повышение аппетита, прибавка массы тела – ПМТ, абдоминальное ожирение), а также влияние АП на гистаминовые, серотониновые и дофаминовые рецепторы, на секрецию лептина, С-пептида, инсулина, кортизола, СТГ, пролактина, а также на иммунологический баланс [6, 9, 29, 40, 51, 69, 84, 76, 90, 91, 98, 106, 109, 110, 112, 117, 126, 140, 141, 146].

Одним из механизмов развития гипергликемии при терапии АВП является формирование ИР. На

Таблица 2

Сравнительная частота факторов риска ИБС у больных шизофренией, коморбидной инфаркту миокарда или постинфарктному кардиосклерозу, в различных учреждениях здравоохранения и контрольной группе [4]

Факторы риска	Стационары						Группы контроля (участники программы КОМПАС)	
	Психиатрический		Соматопсихиатрический		Кардиологический		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
СД типа 2	2	5	1	5	2	9	59	15
Ожирение	5	11*	3	16	0	0*	109	28
Избыточная масса тела	9	21*	3	16*	0	0*	169	45

Примечания: * – различия с группой сравнения достоверны – $p < 0,05$.

основании проведенных исследований [142] влияния клозапина и оланзапина на серотониновые рецепторы авторы высказали предположение о возможном формировании ИР при терапии указанными препаратами. В работе [114] было показано, что оланзапин и клозапин вызывали статистически значимое нарушение теста толерантности к глюкозе у больных шизофренией без диабета по сравнению с контрольной группой и группой АПП. Следует отметить, что блокада разных подтипов серотониновых рецепторов влечет за собой разнонаправленное влияние на уровень глюкозы в сыворотке крови. Так, блокада 5-HT_{2C}-рецепторов играет важную роль в механизмах повышения массы тела при терапии АВП и может способствовать развитию ИР за счет увеличения жировой ткани. С другой стороны, блокада 5-HT_{1A}-рецепторов снижает уровень инсулина и вызывает ГГ. Кроме того, возможно 5-HT_{1A} антагонисты снижают чувствительность β-клеток поджелудочной железы к уровню глюкозы. Блокада 5-HT_{2A}-рецепторов, наоборот, снижает уровень глюкозы в плазме крови, что подтверждено в исследованиях влияния агонистов 5-HT_{2A} на параметры глюкозы [145]. В связи с этим, трудно предсказать как повлияет одновременная блокада различных подтипов серотониновых рецепторов на риск развития ГГ, и следовательно аффинитет АВП к ГГ остается недоказанным.

В последние годы обсуждаются вопросы влияния АВП на функцию β-клеток поджелудочной железы, а также участие АВП в формировании снижения чувствительности инсулиновых рецепторов, нарушения транспорта глюкозы и др. [38, 105, 106]. По данным экспериментальных работ [31] оланзапин, в отличие от рисперидона, обнаруживал развитие ИР и дисфункции β-клеток, сопровождавшееся ПМТ. В исследовании [71] было показано увеличение ИР у крыс при введении оланзапина и клозапина, но не zipразидона еще до ПМТ, что подтверждает неоднозначность связи ГГ и ПМТ и, по-видимому, связано с другими механизмами.

Более очевидным механизмом развития ГГ и в частности ИНСД является влияние АВП на массу тела и нарушения в липидном обмене [107, 143]. АВП из группы производных дибензодиазепина или бензотиазепина (оланзапин, клозапин и кветиапин), с высоким аффинитетом к H₁-рецепторам стимулируют аппетит, тем самым способствуя увеличению потребления пищи и ПМТ. Таким образом, формируется «порочный патофизиологический механизм»: ПМТ – ожирение (абдоминальное) – ИР-интолерантность к глюкозе – ИНСД. По данным [136] с каждым килограммом избыточной массы тела риск развития ИНСД повышается на 4,5%, а умеренная степень снижения массы тела (на 5–10%) способствует снижению риска развития ИНСД и связанного с ней риска ССЗ и смертности [6].

В современной литературе широко представлены исследования роли оксидативного стресса в развитии ИНСД, что безусловно имеет большое значение в развитии внутриклеточной токсичности. Было показано, что колебания уровня глюкозы в большей степени способствуют оксидативному стрессу, чем постоянно высокий ее уровень [2] и могут приводить к апоптозу β-клеток поджелудочной железы.

По мнению [104] имеется два способа разязнить феномен коморбидности ИНСД с шизофренией и депрессией. Во-первых, тем, что у страдающих СД чаще появляются психические нарушения, и, во-вторых, тем, что антидепрессанты и антипсихотики могут вызывать метаболические аномалии. Антидепрессанты с норадренергической активностью имеют наиболее высокий потенциал развития метаболических расстройств. При шизофрении наиболее высоким риском в этом отношении обладают клозапин и оланзапин, умеренным – рисперидон и кветиапин, тогда как zipразидон и сертиндол вообще не ассоциируются с СД.

Попытку объяснения возможности взаимосвязей шизофрении и ИНСД предприняли X.Fan и соавт. [62]. Они сопоставили уровень инсулина в сыворотке крови и тяжесть психопатологического состояния. При этом обнаружилась обратная зависимость между выраженностью продуктивной симптоматики и содержанием гормона. Были высказаны предположения, что инсулин может способствовать редукции психоза, однако нельзя исключить и вариант зависимости высоких уровней инсулина от повышения аппетита и массы тела больных при улучшении психического состояния. Вместе с тем, к настоящему времени установлено, что инсулиновые рецепторы находятся не только на периферии, но и в ЦНС (кора, гиппокамп и гипоталамус) и нейроны, так же, как и β-клетки поджелудочной железы, могут синтезировать инсулин. Считается, что инсулин является нейромедиатором, так как ингибирует высвобождение норадреналина и активирует ГАМК_A-рецепторы. В экспериментах на животных показано, что инсулин способствует сохранению нейрональной пластичности, а у здоровых добровольцев при интраназальном введении небольших доз (не вызывающих ГГ) улучшает память и настроение [цит. по 14].

В настоящее время обсуждается вопрос о взаимосвязи шизофрении и ИНСД, ПФТ и ИНСД в рамках глутаматергической гипотезы шизофрении. Все эффективные АП блокируют белки-транспортёры глюкозы, белки (GLUTs) на периферии и в мозге. Эти препараты вызывают ГГ как показано в экспериментальных исследованиях на мышах и на здоровых добровольцах. Клозапин – самый сильный, а галоперидол – самый слабый ингибитор указанных белков. GLUT-гипотеза предполагает, что шизофрения отчасти связана с нарушением функционирования переносчиков глюкозы в мозге (GLUT 1 и 3). Недостаточное питание нейронов глюкозой может привести

к чрезмерному нейрональному «отсечению» (так называемый Crow's Тип 2 с преобладанием негативной симптоматики) или к рекуррентному/неэффективному «отсечению» (Тип 1 с положительными симптомами). Блокада глутамата АП могла бы помочь пациентам с Типом 1 завершить процесс «отсечения», отключив уже поврежденные нейроны и системы, но у пациентов с Типом 2 может усугубить когнитивные нарушения. В связи с этим, обсуждаются новые способы лечения в соответствии с вышеуказанной концепцией [57].

Относительно высокая коморбидность ИНСД и шизофрении позволяет предположить общность биологических особенностей этих двух состояний. Исследования семей больных продемонстрировали склонность к СД у не страдающих шизофренией родственников больных с этой психической патологией, являясь наследуемой чертой. Анализ между генными локусами (Linkage analyses) обнаружил некоторые локусы, которые ассоциируются с шизофренией, и часть из них, особенно относящиеся к хромосомам 2p22.1-p13.2 и 6q21-824.1, также обнаруживаются при ИНСД. Кроме того, дофаминовый D₅-рецептор в хромосоме 11 рассматривается в качестве гена-кандидата как при шизофрении, так и обуславливающего склонность к ослаблению гликемического контроля. Нейрохимические субстанции, потенцирующие эти процессы, включают гистаминовый H₁-рецептор, серотониновый 5-HT_{2C}-рецептор или β₃-адренорецептор. Однако поиск генетической основы ассоциации между диабетом и шизофренией в настоящее время находится еще в стадии «младенчества», и потребуются еще большая работа, включающая системный скрининг всех характерных локусов, отображающих функционирование системы гликемического контроля [37].

По данным Н.П.Гарганеевой и соавт. [7] группу высокого риска ИНСД составляют пациенты с депрессивными расстройствами, у которых повышенный уровень гликемии ассоциирован с влиянием стрессорных факторов, обусловивших развитие психической дезадаптации и формирование психических расстройств невротического и аффективно-го уровней.

Клинические симптомы и методы контроля метаболизма глюкозы

Поскольку ИНСД развивается медленно и постепенно, клинические симптомы, обусловленные ГГ, проявляются поздно (бессимптомная гипергликемия) и могут сочетаться с симптомами осложнений сахарного диабета [16].

К клиническим проявлениям ИНСД относятся: полиурия, полидипсия, полифагия, зуд кожных покровов, быстрая утомляемость, сонливость, необъяснимая потеря массы тела. Нередко отмечаются снижение остроты зрения, артериальная гипертензия, ожирение, симптомы ИБС и неврологическая симптома-

тика. В ряде случаев у больных отмечается наличие фурункулеза, грибковых инфекций, импотенция. Самые частые симптомы ДКА: полидипсия, полиурия, общая слабость, отсутствие аппетита, тошнота, боль в животе. Тяжесть этих симптомов зависит от степени и продолжительности гипергликемии. В тяжелых случаях может появляться дыхание Кус-Мауля – редкое, шумное, глубокое дыхание, сопровождающееся запахом ацетона. При тяжелом ДКА отмечаются тахикардия, гипорефлексия, сопор и кома [16].

Диагностические критерии ИНСД

По данным диабетологов [1, 16] для постановки диагноза ИНСД требуются следующие исследования.

1. В случайно взятой пробе плазмы (в любое время суток, натощак или после еды) уровень глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л при одновременном наличии классических клинических признаков сахарного диабета (полиурия, полидипсия, необъяснимая потеря массы тела).

2. В плазме натощак уровень глюкозы $\geq 7,0$ ммоль/л при наличии классических признаков сахарного диабета.

3. В плазме натощак при двух независимых определениях (в разные дни) уровень глюкозы $\geq 7,0$ ммоль/л в отсутствии клинической симптоматики.

Довольно часто для уточнения диагноза ИНСД используют нагрузочный гликемический тест (табл. 3).

Таблица 3

Нагрузочный гликемический тест

Категория	Глюкоза натощак ммоль/л	Нагрузочный гликемический тест, ммоль/л
Изменение тощачевой глюкозы (ИТГ)	6,1–6,9	<7,8 (здоровые)
Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)	<7	7,8–11
Сахарный диабет (СД)	>7	>11,1

Кроме того, для выявления ГГ и установления диагноза ИНСД, наряду с показателями гликемии натощак и уровнем гликированного гемоглобина, важным маркером достижения гликемического контроля и снижения риска развития ССЗ является послепищевая (постпрандиальная) гликемия (ППГ). Современные критерии компенсации ИНСД, предложенные IDFER, предполагают гликемию натощак ниже 6,0 ммоль/л, а через 2 часа после еды – ниже 7,5 ммоль/л, гликированный гемоглобин HbA_{1c} ниже 6,5%, нормолипидемию, артериальное давление ниже 130/80 мм рт. ст., ИМТ ниже 25 кг/м² [26]. В последнее время обсуждается вопрос о включении в скрининговые исследования у больных с ИНСД определения мочевой кислоты, в связи с тем, что гиперурикемия

является фактором риска нефропатии и встречается в 78,3% случаев ИНСД [28].

Сравнительные исследования психофармакотерапии в отношении развития ИНСД

В последнее десятилетие в научной медицинской литературе широко обсуждаются вопросы медикаментозной ГГ. Установлено, что ряд препаратов может вызывать нарушения метаболизма глюкозы. К ним относятся: центральные α -блокаторы, β -блокаторы, кортикостероиды, циклоспорины, фенитион, тиазидные диуретики, оральные контрацептивы, антипсихотики, антидепрессанты, противозипелтические препараты и др. [73, 86]. Так, глюкокортикоиды вызывают не только нарушение утилизации глюкозы, но и резистентность к инсулину [114]; вальпроаты индуцируют развитие метаболического синдрома, характеризующегося абдоминальным ожирением, гиперинсулинемией, нарушением метаболизма липидов, гиперандрогенизмом у женщин, больных эпилепсией [81].

В данном обзоре рассматриваются результаты исследований, касающиеся антипсихотических препаратов, включая АПП и АВП, с применением которых связано развитие у психически больных ГГ, ИНСД и ДКА [15, 18, 20, 50, 55, 75, 120, 122, 124, 127].

В настоящее время внимание исследователей сфокусировано на потенциальной взаимосвязи между шизофренией и диабетом с предположением о том, что эта ассоциация более выражена у пациентов, получающих АВП. Фармакоэпидемиологические исследования в определенной степени могут помочь оценить эту потенциальную ассоциацию. Источники о распространенности диабета среди пациентов, леченных АП, находятся, в частности, в доступе на ресурсе Французской диабетической ассоциации MedWatch и в ряде других реестров [41, 52]. Эти данные показывают, что антипсихотики могут повышать риск развития диабета, и что это также связано с возрастом. Однако имеющихся в настоящее время сведений об этом все же недостаточно для точной оценки потенциальных различий степени риска развития СД среди получающих отдельные виды этих препаратов. Надо отметить, что проблема лечения АП, способствующего возникновению СД, имеет несколько совершенно разных областей, особенно касающихся возраста его появления, гендерных различий, степени выраженности нарушений гликемического контроля и независимости от инициального лечения, вызвавшего ПМТ. В то же время, проясняются принципы в отношении контроля за факторами риска развития диабета в отношении больных шизофренией, как и в популяции в целом [8, 25].

Большинство сообщений о формировании ГГ, ИНСД и ДКА касается терапии клозапином и оланзапином [32, 39, 40, 53, 55, 66, 68, 80, 85, 92, 93, 116, 139].

Одними из первых были сообщения, касающиеся терапии клозапином [74]. Было показано, что при длительной терапии препаратом ИНСД формировался в 12% случаев, у 10% пациентов регистрировались нарушения толерантности к глюкозе по сравнению с депо-АПП (6% и 3% соответственно) [42, 69].

При изучении 82 пациентов на терапии клозапином, не имевших в анамнезе СД, в конце 5-летнего периода [74] обнаружили в 36,6% случаев ИНСД с началом во взрослом возрасте. Отмечены достоверные корреляции с возрастом, уровнем триглицеридов, но не с ПМТ и ИМТ.

Риск развития ИНСД ассоциировался с терапией клозапином, кветиапином и оланзапином, но не рисперидоном. Различия в риске при терапии АПП и АВП обнаруживались через 14 месяцев терапии, а для клозапина и оланзапина – более чем через 1 год. Авторы предлагают учитывать эти риски особенно у пожилых и у лиц мужского пола [46, 94].

10-летнее натуралистическое исследование факторов риска ССЗ, а также смертности в результате ССЗ при терапии клозапином показало повышенный риск по указанным показателям у афроамериканцев и испаноамериканцев. В меньшей степени этот риск был связан с метаболическими дисфункциями, включая ИНСД [97].

В ранних исследованиях оланзапина [18] ГГ и ИНСД описывались соответственно у 0,1% и 1% пациентов. В более поздних работах приводятся более значительные показатели частоты встречаемости ГГ и ИНСД. Так [88] при исследовании 52 пациентов на оланзапине обнаружили повышение уровней глюкозы в 33% случаев свыше 140 мг/дл (8 ммоль/л), в то время как до начала терапии такой уровень отмечался лишь у 1% пациентов.

По данным [119] прием оланзапина был ассоциирован с более чем 5,8-кратным повышением риска ИНСД в сравнении со здоровым контролем и в 4,2 раза более высоким риском по сравнению с пациентами, получающими терапию АПП.

В исследовании популяционной распространенности ИНСД в связи с назначением АВП (клозапин, оланзапин, кветиапин и рисперидон) и АПП были проанализированы 38 632 пациента с диагнозом шизофрении [27]. Авторы обнаружили достоверную связь между назначением клозапина, оланзапина и кветиапина, но не рисперидона, и диагнозом ИНСД по сравнению с АПП. Причем, более выраженный эффект отмечался в возрастной группе менее 40 лет и каждый из АВП ассоциировался с распространенностью ИНСД по меньшей мере в 2-х возрастных группах. Эти результаты совпадают с сообщениями [87] о достоверном повышении уровней глюкозы в плазме пациентов, получавших оланзапин, по сравнению с группой, получавших галоперидол. Авторы предположили, что факт отсутствия различий в уровнях ИНСД в старших возрастных группах можно объяснить тем, что лица, предрасположенные к ИНСД

в этих группах его уже «получили», а оставшиеся, не имеющие рисков уже не «получат», несмотря на воздействие АВП. Таким образом, повышение распространенности ИНСД в связи с приемом АВП может быть связано не с его дебютом, а с ускорением развития клинических проявлений имеющейся бессимптомной ГГ. Кроме того, есть основание считать, что «возраст» в старших возрастных группах является более важным фактором риска, чем назначение антипсихотика.

Большинство обострений или новых случаев ИНСД обычно наблюдаются в первые 3–8 месяцев (в ряде случаев – после 6 нед.) терапии антипсихотиками второго поколения (АВП), такими как клозапин или оланзапин. Несколько сообщений связывают манифестирующий ИНСД или его обострение, а также диабетический кетоацидоз (ДКА) с терапией рисперидоном и кветиапином, а также с комбинацией антипсихотиков и препаратов вальпроевой кислоты [19].

По мнению [131], по данным литературы не обнаруживается значимых различий в отношении появления ИНСД между пациентами, принимавшими все виды АВП и теми, кто получал терапию АПП. Рассматривая отдельные препараты, авторы обнаружили, что наиболее высоким риском по сравнению с галоперидолом в отношении формирования ИНСД обладают клозапин и рисперидон. Наименьшим риском по сравнению с АПП обладает кветиапин. Вместе с тем, невысокое качество опубликованных свидетельств говорит о необходимости дальнейших исследований по уточнению влияния отдельных препаратов на риск развития ИНСД.

В рандомизированном 5-месячном сравнительном исследовании влияния оланзапина и рисперидона на показатели уровня глюкозы, инсулина и орального теста на толерантность к глюкозе было получены следующие результаты. Не обнаружено различий после 5 месяцев терапии в отношении гликогемоглобина и 2-часовых уровней глюкозы (OGTT) между двумя препаратами, а также существенной разницы по препаратам у большинства пациентов, у которых сформировался пограничный или диабетический уровень глюкозы. Пациенты, принимавшие оланзапин, показали значимо ($p=0,041$) более высокий, чем принимавшие рисперидон, показатель уровня ИР и уменьшение восприимчивости к инсулину во время OGTT ($p=0,023$). У принимавших оланзапин было значимо более высокое повышение 1-часовой глюкозы и инсулина во время OGTT в процессе терапии по сравнению с базовым уровнем и высоким нарастанием по кривой глюкозы и инсулина, чем при терапии рисперидоном. Не было значимых различий между отдельными препаратами по уровням 2 индексов, предлагаемых как мера оценки секреции инсулина или функционирования β -клеток (homeostasis model assessment of beta-cell function [HOMA-B], BIGTT-acute insulin response surrogate

measure [BIGTT-AIR]). Авторы считают, что повышение уровня инсулина во время лечения оланзапином может компенсироваться повышением резистентности к инсулину, что обеспечивает замедление выработки глюкозы и уменьшение ее послеобеденных уровней. Это позволяет говорить о недостаточных различиях между оланзапином и рисперидоном по показателям диабетических или предиабетических уровней глюкозы или гликогемоглобина. Вопрос о том, на протяжении какого времени работает этот компенсаторный механизм, требует дальнейшего изучения [133].

По данным [107] при длительной (более 5 мес.) терапии оланзапином развитие ИНСД на фоне ПМТ отмечено в 21,4% случаев.

В работе [43] также был выявлен более высокий риск развития ИНСД при терапии оланзапином по сравнению с рисперидоном, но только для лиц женского пола.

Исследования, проведенные в Великобритании дали сходные результаты. Терапия оланзапином статистически достоверно повышала риск ИНСД в 6 раз по сравнению с группой здоровых лиц. Кроме того, лечение АПП, такими препаратами, как хлорпромазин, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, перiciaзин, тиоридазин и др., также достоверно повышало риск развития ИНСД. В то же время для рисперидона отмечалась лишь тенденция к повышению риска, не достигавшая статистической достоверности [90, 91].

В работе [67] было обнаружено, что только длительная (12 мес.) терапия клозапином и оланзапином значительно повышала риск формирования ИНСД, но не терапия рисперидоном и АПП.

J.P.Lindermayer и соавт. [113] приводят частоту встречаемости ИНСД при терапии оланзапином у резистентных больных в пределах 5,5%, что сопоставимо с популяционной (6–8%). При этом не было обнаружено корреляций между уровнем глюкозы и ПМТ.

H.Jin и соавт. [81] продемонстрировали повышение риска развития ИНСД при первичном применении клозапина и оланзапина (в 20 и 19 случаях соответственно), тогда как применение рисперидона и кветиапина вызывало развитие ИНСД только в 3 случаях. У 50% этих пациентов ИНСД не сопровождался ПМТ.

J.Nielsen и соавт. [113] провели сравнительное исследование у нативных больных (первый психотический эпизод) с целью определения какие из АП в наибольшей степени ассоциируются с развитием ИНСД. Анализ подвергались все больные с диагнозом шизофрении в Дании с 1.01.97 по 31.12.07 гг. Оценивались также факторы риска СД при назначении АП за три месяца до возникновения СД или на время завершения исследования. Результаты исследования показали, что время появления ИНСД короче у пациентов старшего возраста, а также у принимавших оланзапин, АПП «средней силы воздействия», антигипер-

тензивные или холестеринснижающие средства. Значимыми факторами появления ИНСД было включение в терапию АПП и клозапина, тогда как арипипразол ассоциировался с наименьшим риском развития СД. Кроме того, у пациентов, прервавших лечение АПП или оланзапином, степень риска развития СД не отличалась от тех пациентов, которые никогда не принимали АП.

В исследовании [95] было показано, что риск развития ИНСД был значительно выше у больных при терапии оланзапином, кветиапином и рisperидоном по сравнению с галоперидолом в возрастной группе пациентов старше 50 лет.

Анализ влияния длительности терапии и временной связи между назначением или отменой препарата и формированием ИНСД выявил, что риск развития СД высок при терапии оланзапином и клозапином [77]. В проспективном исследовании через 2,5 месяца терапии клозапином авторы выявили снижение толерантности к глюкозе у 55% больных, которое не было связано с чувствительностью к инсулину. Е.А.Коллер и соавт. [87] получили аналогичные данные в отношении оланзапина, но не кветиапина: в 47% случаев ИНСД регистрировался в первые 3 месяца терапии оланзапином и в 70% – в первые 6 месяцев. При этом после отмены препарата у 80% пациентов значительно снизились уровни глюкозы крови. Кроме того ими были описаны летальные случаи в результате гипергликемии на фоне оланзапина. В то же время авторы подчеркивают, что эти больные имели другие серьезные соматические заболевания, что в значительной мере затрудняет оценку непосредственной связи летальных исходов с ИНСД.

Заслуживают внимания данные независимого слепого контролируемого исследования САПЕ, подтвердившего приводимые ранее данные клинических исследований о проблеме ГГ у психически больных [17], несмотря на то, что оно не имело прямой задачи исследования нарушений метаболизма глюкозы и имело ряд методологических недостатков (исследование глюкозы не во всех случаях проводилось натощак, не было сравнительного исследования у больных с наличием и отсутствием ИНСД и др.). Вме-

сте с тем, было показано, что наибольший прирост уровня глюкозы наблюдался в группе оланзапина (0,8 ммоль/л) и в меньшей степени в группах кветиапина, рisperидона и zipрасидона (0,4 ммоль/л; 0,4 ммоль/л; 0,2 ммоль/л соответственно).

Обобщенные данные в отношении случаев впервые выявленного ИНСД, обострений существующего ИНСД, ДКА и смертности в процессе терапии АВП представлены в табл. 4.

Следует указать, что данные, приведенные в табл. 4, нельзя считать доказательными, так как они основаны на обобщении отдельных клинических случаев и получены не в когортных и контролируемых исследованиях. В то же время они заставляют обратить повышенное внимание на риск ИНСД при использовании клозапина и оланзапина [70, 89].

К. Ramaswamy и соавт. [123] приводят обзор данных о риске развития ИНСД, в котором исследовались данные ресурса Medline (январь 1966–июнь 2003) по ключевым словам «антипсихотики и диабет» и «шизофрения и диабет». Авторы провели ретроспективные эпидемиологические исследования, включая данные повторного анализа относительно риска развития диабета у пациентов, получающих АВП. Были исключены описания случаев, описания предполагаемых исследований, обзорные статьи и данные ресурса MedWatch. Полученные сведения рассматривались всеми исследователями в соответствии с предварительно определенными критериями дизайна исследования, лечением, группами сравнения, определением показателей исхода, включением ко-переменных и данными статистического анализа. Четыре исследования, руководствуясь приемлемыми методами критериями, продемонстрировали, что оланзапин, но не рisperидон, значимо ассоциируется со значимо повышенным риском возникновения диабета в отличие от нелеченных «больших» психических расстройств. Исследования, касающиеся относительного риска возникновения СД, не показали более высокую степень риска при назначении рisperидона по сравнению с АПП. Из 9 исследований, рассматривавших относительный риск возникновения СД при назначении оланзапина и рisperидона, 6 показали, что больший риск связан с оланзапином. То, что этот риск более высок у женщин, показало 2 исследования. Определенных выводов на этот счет в отношении клозапина и кветиапина сделать было нельзя из-за ограниченного числа сведений. Таким образом, преобладающее число имевшихся к 2003 году эпидемиологических исследований показывает, что терапия оланзапином связана с большей степенью риска возникновения СД, чем у больных, не получавших лечение, и что оланзапин дает большую степень риска развития СД, чем рisperидон.

S. Feng и соавт. [64], проанализировав 8-летнюю терапию оланзапином и клозапином, обнаружили достоверно повышенную частоту формирования манифестного ИНСД у пациентов на оланзапине, в то

Таблица 4

Случаи диабета, гипергликемии, диабетического кетоацидоза и смерти в процессе терапии антипсихотиками второго поколения

Препараты	Показатели			
	Новые случаи	Обострение	ДКА	Смерть
Клозапин	242	54	80	25
Оланзапин	225	44	100	23
Рisperидон	131	46	36	5
Кветиапин	33	8	23	11
Zipрасидон	1	0	1	0

Примечания: число случаев, выявленных по данным литературы и неопубликованным данным постмаркетинговых исследований, на июль 2003 года; ДКА – диабетический кетоацидоз.

же время уровень глюкозы повышался у пациентов только в группе клозапина. Авторы предполагают, что длительный прием и клозапина, и оланзапина может вызывать развитие гипергликемии и/или гиперлипидемии. Кроме того, длительный прием оланзапина чаще, чем длительный прием клозапина приводит к развитию манифестного СД.

В работе [33] авторы получили данные о наиболее значимых факторах риска ИНСД, к которым отнесли: соотношение талии/бедер (СТБ) – показатель наличия абдоминального ожирения, малоподвижный образ жизни и гиперлипидемию.

К настоящему времени данных о формировании ИНСД при терапии такими АВП, как арипипразол и кветиапин явно недостаточно [47]. В исследовании [121] не было обнаружено повышения уровня тощаковой глюкозы при 26-недельном исследовании у больных при терапии арипипразолом. В других исследованиях было зарегистрировано несколько случаев формирования ИНСД при терапии кветиапином [89, 95]. В доступной литературе данных о формировании ИНСД при терапии амисульпридом, сертиндолом, палиперидоном и азенапином обнаружить не удалось.

Основные подходы к профилактике, диагностике и терапии ИНСД у психически больных

ГГ у психически больных на первых этапах часто является бессимптомной, как и у 50% в общей популяции. В связи с этим, по рекомендации Американской Диабетической ассоциации рекомендуется контроль сахара крови у всех лиц старше 45 лет. Контроль артериального давления, массы тела (при каждом визите к врачу) и уровней глюкозы и липидов крови (каждые 3–6 мес.) включены в алгоритмы лечения больных шизофренией из группы риска при выборе АВП из группы оланзапина [102].

По мнению [133] периодически проводимые OGTT-тесты по измерению уровней глюкозы и инсулина могут быть полезными в оценке состояния β-клеток, защищая пациентов, принимающих оланзапин и другие АВП, и позволяя оценить индивидуальный риск возникновения ИНСД.

На основании зарубежных исследований и данных, полученных в отделе психиатрической эндокринологии ФГБУ «МНИИП» Минздрава России, были составлены рекомендации по мониторингу проявлений метаболического синдрома (МС) и ИНСД при терапии АП, которые представлены в табл. 5.

По данным [29] больные с ИНСД нуждаются в активном лечении дислипидемии и артериальной гипертензии. Недавние стандарты Американской ассоциации диабета по лечению взрослых рекомендуют назначение специфических препаратов в сочетании с коррекцией образа жизни, поощряют регулярную физическую активность [60] и требуют строгого внимания ко всем факторам риска развития ИБС.

По рекомендации [104] при обнаружении в первые 3 месяца терапии антипсихотиком значимой ПМТ, повышения сахара крови и дислипидемии необходима отмена назначенного препарата и замена его на другой АП.

S.Chabroux и соавт. [45], рассматривая ИНСД у психически больных, подчеркивают, что, несмотря на то, что риск его возникновения представлен поразному в зависимости от молекул, определяющих формулу клозапина, оланзапина, рисперидона, кветиапина, а также амисульприда, арипипразола и zipрасидона, психопатология сама по себе выглядит как следствие повышения сопротивления к инсулину и изменения его секреции. Таким образом, соотношение преимущество/риск часто определяет предпочтение в терапии.

K.L.Edward и соавт. [59] рекомендуют более активно включать в работу с пациентами, страдающими шизофренией и имеющими риск развития ИНСД, медицинских сестер, которые могут осуществлять мероприятия по уходу за такими пациентами и влиять на изменение образа жизни пациентов [48].

По мнению [101, 113], у больных шизофренией с выявленным ИНСД необходимо применение обучающих программ, которые уже стали традиционными в соматической медицине, включая диабетологию. На основании проведенного исследования, соответствующего требованиям доказательной медицины, авторы продемонстрировали, что больные шизофренией вполне способны освоить довольно значительный объем информации отно-

Таблица 5

Рекомендации по мониторингу проявлений метаболического синдрома и инсулин независимого сахарного диабета при лечении антипсихотиками второго поколения [9, 35]

Показатели	Этапы терапии				
	До начала терапии	1-й месяц	2-й месяц	3-й месяц	6-й месяц ежегодно
Личный и семейный анамнез	+				+
Рост/вес (ИМТ)	+	+	+	+	+
Объем талии или СТБ	+	+	+	+	+
Артериальное давление	+	+	+	+	+
Сахар в плазме крови	+	+	+	+	+
Липидный профиль	+			+	+

сительно природы ИНСД, методов лечения и контроля своего состояния при проведении интенсивных занятий с ними. Кроме того, они достаточно хорошо соблюдали диетические рекомендации, что способствовало снижению массы тела. Сказанное требует разработки отечественных обучающих программ для больных с психическими расстройствами.

Кроме того, на всех этапах ПФТ необходимо взаимодействие специалистов – эндокринолога, терапевта и психиатра. В задачи психиатра входят: проведение диагностических исследований в процессе ПФТ с целью выявления ИНСД, назначение того или иного препарата с учетом его «диабетогенной» активности, а также учет факторов риска формирования нарушений толерантности к глюкозе. При выявленном ИНСД вопросы коррекционной терапии должны обсуждаться с эндокринологом [1].

Заключение

Проведенный анализ публикаций показал, что, несмотря на большое количество исследований, касающихся различных аспектов ИНСД у психически больных, многие аспекты этой проблемы до настоящего времени остаются неясными. При проведении таких исследований необходим учет множества факторов, таких как гендерный, возрастной, социаль-

ный, нозологический, биохимический, терапевтический и др. Вместе с тем, в доступной научной литературе, касающейся вопросов формирования ИНСД у психически больных в процессе ПФТ, недостаточное внимание уделяется комплексной оценке этих факторов. Кроме того, очевиден явный недостаток внимания и, соответственно, исследований в отечественной психиатрии, касающихся проблемы соматического здоровья, включающей различные стороны проблемы, связанные с ИНСД у больных с психическими заболеваниями.

Возможно предположить, что частое сочетание психической патологии и нарушений метаболизма глюкозы и, в частности, ИНСД не случайно и предполагает определенную биологическую общность указанных заболеваний. Пациенты, страдающие психическими расстройствами и находящиеся на ПФТ, имеют повышенный риск развития ИНСД, что определяет необходимость более внимательного отношения к их соматическому здоровью [6, 35]. Эффективно проведенный скрининг на ранних этапах [94], а также динамическое наблюдение в процессе ПФТ в сочетании с мероприятиями, направленными на снижение риска ИНСД, будут способствовать улучшению долгосрочных показателей состояния здоровья у больных, страдающих психическими расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Карпова Е.В. Особенности комбинированной терапии сахарного диабета типа 2 у пациентов с преобладанием инсулинорезистентности // Фарматека. Эндокринология. 2008. № 17. С. 14–20.
2. Аметов А.С., Богданова Л.Н. Гипергликемия и глюкозотоксичность – ключевые факторы прогрессирования сахарного диабета 2-го типа // Русский медицинский журнал. Эндокринология. 2010. Т. 18, № 23. С. 1416–1422.
3. Бонди Б. Общие генетические факторы риска психических и соматических заболеваний (расширенный реферат) // Психические расстройства в общей медицине / Под ред. А.Б.Смулевича. 2007. № 1. С. 45–49.
4. Бочарова М.В. Течение ишемической болезни сердца у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007.
5. Виршинг Д.А. Шизофрения и ожирение: влияние антипсихотических препаратов // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т. 17, № 4. С. 45–58.
6. Гаал Л.Ф. Долгосрочные последствия шизофрении для здоровья: метаболические осложнения и роль абдоминального ожирения (расширенный реферат) // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 2006. № 4. С. 45–51.
7. Гарганеева Н.П., Семке В.Я., Белокрылова М.Ф. Сахарный диабет 2 типа: коморбидность с непсихотическими психическими расстройствами и прогноз // Психические расстройства в общей медицине / Под ред. А.Б.Смулевича. 2006. № 2. С. 3–9.
8. Горобец Л.Н., Ермолаева Л.Г., Жмурина М.В. Проблема увеличения веса и развития сахарного диабета при нейролептической терапии шизофрении // Метаболические побочные эффекты и осложнения психофармакотерапии. Приложение к журналу «Социальная и клиническая психиатрия». М., 2003. С. 22–28.
9. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: Медпрактика-М, 2007. 312 с.
10. Горобец Л.Н. Влияние длительной противоречивой терапии атипичными антипсихотиками на вес тела больных с психическими расстройствами // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т. 18, № 4. С. 49–55.
11. Грессор М. Диабет. Многое зависит от Вас. СПб.: Норинт, 2002. С. 3, 11–12.
12. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. и соавт. Эпидемиология инсулинонезависимого сахарного диабета // Проблемы эндокринологии. 1998. Вып. 44. С. 45–48.
13. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков // Фарматека. Эндокринология. 2010. № 3. С. 7–14.
14. Дробижев М.Ю. К проблеме сахарного диабета у больных шизофренией (по материалам некоторых публикаций в журналах США) // Психические расстройства в общей медицине / Под ред. А.Б.Смулевича. 2007. № 2. С. 35–37.
15. Кан Р.С., Флейшacker В.В., Боттер Х. и соавт. Эффективность антипсихотических препаратов при первом эпизоде шизофрении и шизофреноформного расстройства: открытое рандомизированное клиническое исследование // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т. 18, № 3. С. 39–48.
16. Лавин Н. Эндокринология. М.: Практика, 1999. 803 с.
17. Либерман Дж.А., Строуп Т.С., МакЭнвой Дж.П. и соавт. Эффективность антипсихотических препаратов у больных хронической шизофренией // Терапия психических расстройств. 2006. № 1. С. 10–23.
18. Луна Б., Фенглюс М.Н. Гипергликемия, вызываемая лекарственными препаратами // Метаболические побочные эффекты и осложнения психофармакотерапии. Приложение к журналу «Социальная и клиническая психиатрия» / Под ред. проф. И.Я.Гуровича и проф. А.Б.Шмуклера. 2003. С. 19–21.
19. Любов Е.Б. Соматические болезни и шизофрения / Под ред. J.M.Meyer, H.A.Nasrallah. 2003. 242 с. // Социальная и клиническая психиатрия. 2004. Т. 14, № 1. С. 122–128.
20. Мазаева Н.А. Риски и преимущества применения атипичных антипсихотиков в психиатрии (по данным зарубежных публикаций последних лет) // Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б.Ганнушкина. 2006. Т. 8, № 5. С. 4–11.
21. Мазо Г.Э., Шманева Т.Н. Метаболический синдром у пациентов с депрессивным расстройством: актуальное состояние проблемы (обзор литературы) // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 2009. № 4. С. 9–13.
22. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В. и соавт. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т. 18,

23. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В. Метаболические нарушения при лечении больных шизофренией // Современная терапия психических расстройств. 2008. № 3. С. 4–16.
24. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В. Метаболические нарушения при лечении больных шизофренией // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16, № 15. С. 1028–1039.
25. Пейтерс Е., де Хаан Л. Женщины с шизофренией: результаты научных исследований и их значение для терапии // Социальная и клиническая психиатрия. 2003. Т. 13, № 2. С. 159–161.
26. Рунихин А.Ю., Новикова Ю.В. Современные аспекты патогенеза и лечения сахарного диабета 2 типа // Русский медицинский журнал. Эндокринология. 2007. Т. 15, № 27. С. 2060–2065.
27. Серняк М.Дж., Лесли Д.Л., Аларкон Р.Д. и соавт. Связь сахарного диабета с использованием атипичных нейролептиков, применяемых при лечении шизофрении // Метаболические побочные эффекты и осложнения психофармакотерапии. Приложение к журналу «Социальная и клиническая психиатрия». М., 2003. С. 9–14.
28. Теодорович О.В., Аметов А.С., Бова Ф.С. Нарушение обмена мочевой кислоты у больных сахарным диабетом 2 типа // Русский медицинский журнал. Эндокринология. 2008. Т. 16, № 15. С. 985–987.
29. Хеннекенс С.Х., Хеннекенс Ф.З., Холлар Д. и соавт. Шизофрения и повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний // Психические расстройства в общей медицине / Под ред. А.Б.Смулевича. 2008. № 2. С. 59–62.
30. Ammon H.P., Orci L., Steinle J. Effect of chlorpromazine (CPZ) on insulin release in vivo and in vitro in the rat // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1973. Vol. 187. P. 423–439.
31. Ader M., Kim S.P., Catalano K.J. et al. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease: a placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs // Diabetes. 2005. Vol. 54. P. 862–871.
32. Anand P., Popli A.P., Konicki P.E. et al. Clozapine and associated diabetes mellitus // J. Clin. Psychiatry. 1997. Vol. 58. P. 3.
33. Argo T., Carnahan R., Barnett M. et al. Diabetes prevalence estimates in schizophrenia and risk factor assessment // Ann. Clin. Psychiatry. 2011. Vol. 23, N 2. P. 117–124.
34. Ameson G.A. Phenothiazine derivatives and glucose metabolism // J. Neuropsychiatry. 1964. Vol. 5. P. 181.
35. Barnett A.H., Mackin P., Chaudhry I. et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidemia // J. Psychopharmacol. 2007. Vol. 21. P. 357–373.
36. Basu A., Meltzer H.Y. Differential trends in prevalence of diabetes and general medical illness for schizophrenia patients before and after the atypical antipsychotic era // Schizophr. Res. 2006. Vol. 86. P. 99–109.
37. Bellivier F. Schizophrenia, antipsychotics and diabetes: Genetic aspects // Eur. Psychiatry. 2005. Vol. 20, Suppl. 4. P. S335–S339.
38. Best L., Yates A.P., Reynolds G.P. Actions of antipsychotic drugs on pancreatic β -cell function: contrasting effects of clozapine and haloperidol // J. Psychopharm. 2005. Vol. 19. P. 597–601.
39. Bettinger T.L., Mendelson S.C., Dorson P.G. et al. Olanzapine-induced glucose dysregulation // Ann. Pharmacother. 2000. Vol. 34. P. 865–867.
40. Bonanno D.G., Davidov L., Botts S.R. Olanzapine-induced diabetes mellitus // Ann. Pharmacother. 2001. Vol. 35, N 5. P. 563–565.
41. Bottai T., Quintin P., Perrin E. Antipsychotics and the risk of diabetes: a general data review // Eur. Psychiatry. 2005. Vol. 20, Suppl. 4. P. S349–S357.
42. Braceland F.J., Meduna L.J., Vaichulis J.A. Delayed action of insulin in schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 1954. Vol. 102. P. 108–110.
43. Caro J., Ward A., Levinton C. et al. The risk of developing diabetes in users of atypical antipsychotics // Presented at the 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. San Juan, Puerto Rico, 2000, December 10–14.
44. Casey D.E. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders // Am. J. Med. 2005. Vol. 118, Suppl. 2. P. 15–22.
45. Chabroux S., Haffén E., Penfornis A. Diabetes and second-generation (atypical) antipsychotics // Ann. Endocrinol. 2009. Vol. 70, N 4. P. 202–210.
46. Chen da C., Zhou M.A., Zhou D.H. et al. Gender differences in the prevalence of diabetes mellitus in chronic hospitalized patients with schizophrenia on long-term antipsychotics // Psychiatry Res. 2011. Vol. 30, N 2–3. P. 451–453.
47. Chrzanowski W.K., Marcus R.N., Torbeyns A. et al. Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-labeled comparison with olanzapine // Psychopharmacology. 2006. Vol. 189. P. 259–266.
48. Cimo A., Stergiopoulos E., Cheng C. 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. Vol. 23. P. 12–24.
49. Citrome L.L. The increase in risk of diabetes mellitus from exposure to second generation antipsychotic agents // Drugs Today. 2004. Vol. 40, N 5. P. 445–464.
50. Coarkin P.E., Jacobs K.M., Bain B.K. Diabetic ketoacidosis associated with risperidone treatment (letter)? // Psychosomatics. 2000. Vol. 41. P. 369–370.
51. Cohen D., Batstra M.R., Gispén-de Wied C.C. Immunological characteristics of diabetes in schizophrenia // Diabetologia. 2005. Vol. 48, N 9. P. 1941–1942.
52. Cohen D., Stolk R.P., Grobbee D.E. et al. Hyperglycemia and diabetes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders // Diabetes Care. 2006. Vol. 29, N 4. P. 786–91.
53. Conley R.R., Meltzer H.Y. Adverse events related to olanzapine // J. Clin. Psychiatry. 2000. Vol. 61. P. 526–529.
54. Dagli A.J. Severe hyperglycaemia following ingestion of chlorpromazine // J. Assoc. Physicians India. 1984. Vol. 32. P. 762–763.
55. Dawn A.I., Poper T.A., Riley J.A. Diabetic ketoacidosis and clozapine // Am. J. Psychiatry. 1997. Vol. 154, N 10. P. 493–495.
56. De Hert M., van Winkel R., van Eyck D. et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study // Clin. Prac. Epidemiol. Ment. Health. 2006. Vol. 2. P. 14.
57. De Silva P.N. Does the association with diabetes say more about schizophrenia and its treatment? – The GLUT hypothesis // Med. Hypotheses. 2011. Vol. 77, N 4. P. 529–531.
58. Dixon L., Weiden P., Delahanty J. et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples // Schizophr. Bull. 2000. Vol. 26. P. 903–912.
59. Edward K.L., Rasmussen B., Munro I. Nursing care of clients treated with atypical antipsychotics who have a risk of developing metabolic instability and/or type 2 diabetes // Arch. Psychiatr. Nurs. 2010. Vol. 24, N 1. P. 46–53.
60. Elia M., Ceriello A., Laube H. et al. Enteral nutritional support and use diabetes – specific formulas for patients with diabetes // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. P. 2267–2279.
61. Erle G., Basso M., Federspil G. et al. Effect of chlorpromazine on blood glucose and plasma insulin in man // Eur. J. Clin. Psychopharmacol. 1977. Vol. 11. P. 15–18.
62. Fan X., Pristach C., Goff D.C. et al. High- or fasting serum insulin levels are associated with a better psychopathology profile in acutely ill non-diabetic inpatients with schizophrenia // Schizophr. Res. 2006. Vol. 86. P. 30–35.
63. Federspil G., Casar D., Stauffacher W. Chlorpromazine in the treatment of endogenous organic hyperinsulinism // Diabetologia. 1974. Vol. 10. P. 189–191.
64. Feng S., Melkersson K. Metabolic parameters and long-term antipsychotic treatment: a comparison between patients treated with clozapine or olanzapine // Neuro Endocrinol. 2012. Vol. 33, N 5. P. 493–498.
65. Fertig M.K., Brooks V.G., Shelton P.S. et al. Hyperglycemia associated with olanzapine // J. Clin. Psychiatry. 1998. Vol. 59. P. 687–689.
66. Gatta B., Rigaleu V., Gin H. Diabetic ketoacidosis with olanzapine treatment (letter) // Diabetes Care. 1999. Vol. 22. P. 1002–1003.
67. Gianfrancesco F.D., Grogg A.L., Mahmoud R.A. et al. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database // J. Clin. Psychiatry. 2002. Vol. 63. P. 920–930.
68. Goldstein L.E., Sporn J., Brown S. et al. New-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with olanzapine treatment // Psychosomatics. 1999. Vol. 40. P. 438–443.
69. Hagg S., Joelsson L., Mjorndal T. et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated conventional depot neuroleptic medications // J. Clin. Psychiatry. 1998. Vol. 59. P. 294–299.
70. Hauseknecht K.L., Robertson A.S., Johnson D.E. et al. Clozapine and olanzapine, but not risperidone, cause acute insulin resistance in normal rats // Biol. Psychiatry. 2005. Vol. 57. P. 128.
71. Heal D.J., Gosden J., Jackson H.C. et al. Metabolic consequences of antipsychotic therapy: preclinical and clinical perspectives on diabetes, diabetic ketoacidosis, and obesity // Handbook Exp. Pharmacol. 2012. Vol. 212. P. 135–164.
72. Heiderman J.H., Elahi D., Anderson J.K. et al. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium // Diabetes. 1983. Vol. 32. P. 106–111.
73. Henderson D.C., Cagliero E., Gray C. et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study // Am. J. Psychiatry. 2000. Vol. 157. P. 975–981.
74. Henderson D.C., Nguyen D.D., Copeland P.M. et al. Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and cardiovascular risks

- and mortality: results of a 10-year naturalistic study // *J. Clin. Psychiatry*. 2005. Vol. 66, N 9. P. 1116–1121.
75. Holt R.L., Bushe C., Citrome L. Diabetes and schizophrenia 2005: are we any closer to understanding the link? // *J. Psychopharmacol*. 2005. Vol. 19, N 6. P. 56–65.
 76. Howes O.D., Bhatnagar A., Gaughran F.P. et al. A prospective study of impairment in glucose control caused by clozapine without changes in insulin resistance // *Am. J. Psychiatry*. 2004. Vol. 161. P. 361–363.
 77. Hsu J.H., Chien I.C., Lin C.H. et al. Incidence of diabetes in patients with schizophrenia: a population-based study // *Can. J. Psychiatry*. 2011. Vol. 56, N 1. P. 19–26.
 78. Hugg S., Joelsson, Mjordan T. et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications // *J. Clin. Psychiatry*. 1998. Vol. 59, N 6. P. 294–299.
 79. Isakov I., Klesmer J., Masand P.D. Insulin-resistant hyperglycemia induced by clozapine // *Psychosomatics*. 2000. Vol. 41. P. 373–374.
 80. Isojarvi J.I., Laatikainen T.J., Knip M. et al. Obesity and endocrine disorders in woman taking valproate for epilepsy // *Ann. Neurol*. 1996. Vol. 39. P. 579–584.
 81. Jin H., Meyer J.M., Jeste D.V. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases // *Am. Clin. Psychiatry*. 2002. Vol. 14. P. 59–64.
 82. Kasanin J. The blood sugar curve in mental disease // *Arch. Neurol. Psychiatry*. 1926. Vol. 16. P. 414–419.
 83. Kamath V., Jones C.N., Yip J.C. et al. Effects of quick-released form of bromocriptine (ergotest) on fasting and postprandial plasma glucose insulin lipid and lipoprotein concentration in obese nondiabetic hyperinsulinemic women // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. P. 1697–1701.
 84. Kamran A., Doraiswamy P.M., Jane J.L. et al. Severe hyperglycemia associated with high doses of clozapine (letter) // *Am. J. Psychiatry*. 1994. Vol. 151. P. 1395.
 85. Keskiner A., el-Toumi A., Bousquet T. Psychotropic drugs, diabetes and chronic mental patients // *Psychosomatics*. 1973. Vol. 14. P. 176–181.
 86. Kinon B.J., Basson B.R., Gilmore J.A. et al. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 2001. Vol. 147. P. 92–100.
 87. Koller E.A., Doraiswamy P.M. Olanzapine-associated diabetes mellitus // *Pharmacotherapy*. 2002. Vol. 22. P. 841–852.
 88. Koro C.E., Fedder D.O., L. Italien G.J. et al. Schizophrenia and disorders with psychotic features diabetes // *Br. Med. J*. 2002. Vol. 3. P. 325–343.
 89. Koro C.E., Fedder D.O., L. Italien G.J. et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002. Vol. 59. P. 1021–1026.
 90. Kostakoglu A.E., Yazici K.M., Erbas T. et al. Ketoacidosis as a side effect of clozapine: a case report // *Acta Psychiat. Scand*. 1996. Vol. 93. P. 217–218.
 91. Koval M.S., Rames L.J., Christie S. Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment (letter) // *Am. J. Psychiat*. 1994. Vol. 151. P. 1520–1521.
 92. Kusumi I., Ito K., Uemura K. et al. Screening for diabetes using monitoring guidance in schizophrenia patients treated with second-generation antipsychotics: a 1-year follow-up study // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011. Vol. 35, N 8. P. 1922–1926.
 93. Lambert B.L., Cunningham F.E., Miller D.R. et al. Diabetes risk associated with use of olanzapine, quetiapine, and risperidone in veterans health administration patients with schizophrenia // *Am. J. Epidemiol*. 2006. Vol. 164, N 7. P. 672–681.
 94. Liao C.H., Chang C.S., Wei W.C. Schizophrenia patients at higher risk of diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a population-based study // *Schizophr. Res*. 2011. Vol. 126, N 1–3. P. 110–116.
 95. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEnvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N. Engl. J. Med*. 2005. Vol. 353. P. 1209–1223.
 96. Liebziet K.A., Markowitz J.S., Caley C.F. New onset diabetes and atypical antipsychotics // *Eur. Neuropsychopharmacology*. 2001. Vol. 11, N 1. P. 25–32.
 97. Linder Mayer J.P., Patel R. Olanzapine-induced ketoacidosis with diabetes mellitus // *Am. J. Psychiat*. 1999. Vol. 156. P. 1471.
 98. McEnvoy G.P., Meyer J.M., Goff D.C. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from CATIE schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III // *Schizophr. Res*. 2005. Vol. 80. P. 19–32.
 99. McKibbin C.I., Patterson T.L., Norman G. et al. A lifestyle intervention for older schizophrenia patients with diabetes mellitus. A randomized controlled trial // *Schizophr. Res*. 2006. Vol. 86. P. 36–44.
 100. McMurtry J.F. Wound healing with diabetes mellitus: better glucose control for better wound healing in diabetes // *Surg. Clin. North Am*. 1984. Vol. 64. P. 769–778.
 101. Meduna L.J., Gerty F.J., Urse V.G. Biochemical disturbances in mental disorders // *Arch. Neurol. Psychiatry*. 1942. P. 38–52.
 102. Medved V., Jovanovic N., Knapic V.P. The comorbidity of diabetes mellitus and psychiatric disorders // *Psychiatr. Danub*. 2009. Vol. 21, N 4. P. 585–588.
 103. Melkersson K.I., Hulting A., Brismar K.E. Different influences of classical antipsychotics and clozapine on glucose-insulin homeostasis in patients with schizophrenia or related psychoses // *J. Clin. Psychiatry*. 1999. Vol. 60. P. 783–791.
 104. Melkersson K.I., Hulting A.L., Brismar K.E. Elevated levels of insulin, leptin and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses // *J. Clin. Psychiatry*. 2000. Vol. 61. P. 742–749.
 105. Melkersson K.I., Hulting A.L. et al. Different effects of antipsychotic drugs on insulin release in vitro // *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2001. Vol. 11. P. 327–332.
 106. Mennear J.H., Miya T.S. Chlorpromazine-induced glucose intolerance in the mouse // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 1970. Vol. 133. P. 770–773.
 107. Mir S., Taylor D. Atypical antipsychotics and hyperglycaemia // *Intern. Clin. Psychopharmacology*. 2001. Vol. 16. P. 63–74.
 108. Mookhoek E.J., de Vries W.A., Hovens J.E. et al. Risk factors for overweight and diabetes mellitus in residential psychiatric patients // *Obes. Facts*. 2011. Vol. 4, N 5. P. 341–455.
 109. Mukheirjee S., Decina P., Bocola V. et al. Diabetes mellitus in schizophrenic patients // *Compr. Psychiat*. 1996. Vol. 37. P. 68–73.
 110. Naitoh H., Manabe Y., Iwata N. Glucose intolerance with antipsychotic drugs // *Nihon Rinsho*. 2005. Vol. 63, Suppl. 2. P. 329–332.
 111. Nasrallah H.A., Meyer J.M., Goff D.C. et al. Low rates for treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: Data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline // *Schizophr. Res*. 2006. Vol. 86. P. 15–22.
 112. Newcomer J.W., Haupt D.W., Fucetola R. et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002. Vol. 59. P. 337–345.
 113. Nielsen J., Skadhede S., Correll C.U. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients // *Neuropsychopharmacology*. 2010. Vol. 35, N 9. P. 1997–2004.
 114. Ober S.K., Hudak R., Rusterholtz A. Hyperglycemia and olanzapine // *Am. J. Psychiatry*. 1999. Vol. 156. P. 970.
 115. Oberweis B., Gragnoli C. Potential role of prolactin in antipsychotic-mediated association of schizophrenia and type 2 diabetes // *J. Cell Physiol*. 2012. Vol. 227, N 8. P. 3001–3006.
 116. Okumura Y., Ito H., Kobayashi M. Prevalence of diabetes and antipsychotic prescription patterns in patients with schizophrenia: a nationwide retrospective cohort study // *Schizophr. Res*. 2010. Vol. 119, N 1–3. P. 145–152.
 117. Pajonk F.G., Lean M.E. Risk and possible causes for developing diabetes mellitus in patients treated with atypical antipsychotics // Presented at the 5th International Congress of Neuroendocrinology, 31 August – 4 September, 2002, Bristol, UK.
 118. Peterson G.A., Byrd S.L. Diabetic ketoacidosis from clozapine and lithium cotreatment // *Am. J. Psychiatry*. 1996. Vol. 153. P. 737–738.
 119. Pigott T.A., Carson W.H., Saha A.R. et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study // *J. Clin. Psychiatry*. 2003. Vol. 64. P. 1048–1056.
 120. Popli A.P., Konicki P.E., Jurjus G.I. et al. Clozapine and associated diabetes mellitus // *J. Clin. Psychiatry*. 1997. Vol. 58. P. 108–111.
 121. Proakis A.G., Mennear J.H., Miya T.S. et al. Phenothiazines-induced hyperglycemia: relation to CNS and adrenal effects // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 1971. Vol. 137. P. 1385–1388.
 122. Procyshyn R.M., Pande S., Tse G. New-onset diabetes mellitus associated with quetiapine // *Can. J. Psychiatry*. 2000. Vol. 45. P. 668–669.
 123. Ramaswamy K., Masand P.S., Nasrallah H.A. Do certain atypical antipsychotics increase the risk of diabetes? A critical review of 17 pharmacoepidemiologic studies // *Ann. Clin. Psychiatry*. 2006. Vol. 18, N 3. P. 183–194.
 124. Rethelyi J., Sawalhe A.D. Comorbidity of metabolic syndrome, diabetes and schizophrenia: theoretical and practical considerations // *Orv. Hetil*. 2011. Vol. 152, N 13. P. 505–511.
 125. Rigaleau V., Gatta B., Bonnaud S. et al. Diabetes as a result of atypical antipsychotic drug – a report of three cases // *Diabet. Med*. 2000. Vol. 17. P. 484–486.
 126. Rosenheck R., Stolar M. Access to public mental health services: determinants of population coverage // *Med. Care*. 1998. Vol. 36. P. 503–512.

127. Rosenheck R., Cang S., Choe Y. et al. Medication continuation and compliance: a comparison of patients treated with clozapine and haloperidol // *J. Clin. Psychiatry*. 2000. Vol. 61. P. 382–386.
128. Saddichha S., Vishnuvardhan G., Akhtar S. Obesity, diabetes and hypertension associated with antipsychotic use in remitted schizophrenia // *Int. J. Risk Saf. Med.* 2011. Vol. 23, N 3. P. 181–185.
129. Sapunar Z.J., Munoz N.S., Vasquez A.T. Risk of type 2 diabetes mellitus among users of atypical antipsychotic drugs or conventional treatment: systematic review and meta-analysis // *Rev. Med. Chil.* 2009. Vol. 137, N 11. P. 1417–1426.
130. Serniay M.J., Leslie D.L., Alarcon R.D. et al. Associations of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2002. Vol. 159, N 4. P. 561–566.
131. Smith R.C., Lindenmayer J.P., Davis J.M. et al. Effects of olanzapine and risperidone on glucose metabolism and insulin sensitivity in chronic schizophrenic patients with long-term antipsychotic treatment: a randomized 5-month study // *J. Clin. Psychiatry*. 2009. Vol. 70, N 11. P. 1501–1513.
132. Sobel M., Jagers E.D., Franz M.A. New-onset diabetes mellitus associated with the initiation of quetiapine treatment // *J. Clin. Psychiatry*. 1999. Vol. 60. P. 556–557.
133. Tabata H., Kikuoka M., Kikuoka H. et al. Characteristics of diabetes mellitus in schizophrenic patients // *J. Med. Assoc. Thai.* 1987. Vol. 70, Suppl. 2. P. 90–93.
134. Tohen M., Jacobs T.G., Grundy S.L. et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2000. Vol. 57. P. 841–849.
135. Tonnard-Neumann E. Phenothiazines and diabetes in hospitalized women // *Am. J. Psychiatry*. 1956. Vol. 29. P. 827–828.
136. Tonnard-Neumann E. Phenothiazines and diabetes in hospitalized women // *Am. J. Psychiatry*. 1968. Vol. 124. P. 948–982.
137. Tovey E., Rampes H., Livingstone C. Clozapine-induced type-2 diabetes mellitus: possible mechanisms and implications for clinical practice // *J. Psychopharmacol.* 2005. Vol. 19, N 2. P. 207–210.
138. Wannarka G.I., Fletcher H.P., Maickel R.R. Centrally mediated drug-induced hyperglycemia in mice // *Neuropharmacology*. 1993. Vol. 22. P. 341–346.
139. Wirshing D.A., Spellberg B.J., Erhart S.M. Novel antipsychotics and new-onset diabetes // *Biol. Psychiat.* 1998. Vol. 44. P. 778–783.
140. Wirshing D.A., Wirshing W.C., Kysar A.J. et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities // *J. Clin. Psychiatry*. 1999. Vol. 60. P. 358–363.
141. Wirshing D.A. Schizophrenia and obesity: Impact of antipsychotic medication // *J. Clin. Psychiatry*. 2004. Vol. 65, Suppl. 18. P. 13–26.
142. Weiden P.J., Mackell J.A., McDonnell D.D. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance // *Schizophr. Res.* 2004. Vol. 66. P. 51–57.
143. Wozniak K.M., Linnoila M. Hyperglycemic properties of serotonin receptor antagonists // *Life Sci.* 1991. Vol. 49. P. 101–109.
144. Yazici K.M., Erbas T., Yazici A.H. The effect of clozapine on glucose metabolism // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1998. Vol. 106. P. 475–477.
145. Yogaratnam J., Biswas N., Vadivel R. et al. Metabolic complications of schizophrenia and antipsychotic medications – an updated review // *East Asian Arch. Psychiatry*. 2013. Vol. 23, N 1. P. 21–28.
146. Zhang R., Hao W., Pan M. The prevalence and clinical-demographic correlates of diabetes mellitus in chronic schizophrenic patients receiving clozapine // *Hum. Psychopharmacol.* 2011. Vol. 26, N 6. P. 392–396.

ПРОБЛЕМЫ СОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ У ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

Л.Н. Горобец, А.В. Литвинов, Т.П. Поляковская

В обзорной статье проведен анализ данных научных публикаций, касающийся проблемы сахарного диабета 2 типа (инсулин независимый сахарный диабет – ИНСД) у больных с психическими расстройствами. Приводятся данные эпидемиологических исследований распространенности ИНСД среди больных шизофренией. Обсуждаются современные представления о механизмах формирования сахарного диабета. Отмечена важная роль клинико-социальных факторов,

участвующих в формировании сахарного диабета. В сравнительном аспекте рассмотрено влияние отдельных психофармакологических препаратов на развитие гипергликемии. Рассматриваются подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета у больных с психическими расстройствами.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, гипергликемия, кетоацидоз, психофармакотерапия, шизофрения, депрессия.

HEALTH PROBLEMS IN MENTAL PATIENTS: DIABETES MELLITUS TYPE 2

L.N. Gorobets, A.V. Litvinov, T.P. Polyakovskaya

This review article offers an analysis of research publications dealing with diabetes mellitus type 2 (noninsulin-dependent diabetes mellitus) in patients with mental disorders. The article contains the data from epidemiological studies concerning prevalence of diabetes mellitus type 2 among schizophrenic patients. The authors discuss current ideas about mechanisms of development of this disease and emphasize the importance

of clinical and social factors. The authors also compare the effects of specific medications on development of hyperglycemia and consider approaches to diagnosis and prevention of diabetes mellitus type 2 in mental patients.

Key words: diabetes mellitus type 2, dislipidemia, hyperglycemia, ketoacidosis, psychopharmacotherapy, schizophrenia, depression.

Горобец Людмила Николаевна – профессор, доктор медицинских наук, заведующая отделом психиатрической эндокринологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: gorobetsln@mail.ru

Литвинов Александр Викторович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела психиатрической эндокринологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: vcontact@gmail.com

Поляковская Татьяна Павловна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела психиатрической эндокринологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: yanta@inbox.ru