

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,

Psychosomatik und Psychotherapie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Jürgen Deckert

**Die Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 und
diabetischen Vorstufen bei Patienten mit bipolarer
affektiver Störung**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Daniel Bury

aus Frankfurt am Main

Würzburg, April 2017

Referent: Prof. Dr. med. A. Reif

Korreferent: Prof. Dr. med. M. Faßnacht-Capeller

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 30.07.2018

Der Promovend ist Arzt.

Meiner Familie.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	
Abbildungsverzeichnis	
Abkürzungsverzeichnis	
1. Einleitung	1
1.1 Bipolare affektive Störung	2
1.1.1 Klassifikation, Diagnostik und Symptomatik.....	2
1.1.2 Epidemiologie	6
1.1.3 Ätiologie	6
1.1.4 Verlauf und Prognose	7
1.1.5 Komorbiditäten.....	8
1.1.6 Behandlung.....	9
1.2 Diabetes mellitus Typ 2.....	9
1.2.1 Prävalenz und Ätiologie	9
1.2.2 Symptomatik und Diagnostik	11
1.2.3 Diabetische Vorstufen und Komplikationen	11
1.3 Das Metabolische Syndrom	13
1.4 Zusammenhänge zwischen bipolarer affektiver Störung und Diabetes mellitusTyp 2.....	14
1.5 Hypothesen.....	21
2. Material und Methoden	22
2.1 BiDi-Studie	22
2.1.1 Probanden	22

2.1.2 Ablauf.....	23
2.1.3 Oraler Glukosetoleranztest	24
2.1.4 SF-12	25
2.1.5 WHO-5.....	25
2.1.6 Finnish Diabetes Risk Score Questionnaire.....	25
2.1.7 Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	26
2.1.8 Young Mania Rating Scale	26
2.1.9 Clinical Global Impressions Scale for Bipolar Disorder	27
2.2 Study of Health in Pomerania.....	27
2.3 Statistische Analyse	28
3. Ergebnisse	29
3.1 BiDi-Studie	29
3.2 SHIP-Trend-Kontrollgruppe.....	37
3.3 Prävalenzen von Diabetes mellitus Typ 2 und Prädiabetes	38
3.4 Vergleich innerhalb der BiDi-Gruppe.....	40
4. Diskussion	45
4.1 Eigenschaften der BiDi-Kohorte	45
4.2 Vergleich mit anderen Prävalenzstudien.....	46
4.3 Bedeutung von Übergewicht/Adipositas und metabolisches Syndrom.....	52
4.4 Prädiabetes	61
4.5 Sonderfall HbA1c	62
4.6 Einfluss der Komorbidität auf den Krankheitsverlauf.....	63
4.7 Prävention und Nachsorge.....	65
5. Zusammenfassung.....	68

6. Literaturverzeichnis 70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Familienstand	30
Tabelle 2: Bildungsstand	30
Tabelle 3: Beschäftigungsart	30
Tabelle 4: Klinische Merkmale.....	31
Tabelle 5: Medikation	32
Tabelle 6: Anzahl der Psychopharmaka.....	34
Tabelle 7: Anthropometrie	35
Tabelle 8: Labordaten BiDi.....	35
Tabelle 9: SHIP-Trend-Kontrollgruppe	37
Tabelle 10: Labordaten SHIP-Trend.....	37
Tabelle 11: Vergleich innerhalb der BiDi-Gruppe	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: BiDi/SHIP-Trend Venn-Diagramm 39

Abkürzungsverzeichnis

AD	Antidepressivum
ADA	American Diabetes Association
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
AHA/NHLBI	American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute
ANK3	Ankyrin G
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BMI	Body-Mass-Index
CACNA1C	Alpha 1C subunit of the L-type voltage-gated calcium channel
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormone
CRP	C-reaktives Protein
CVD	Cardiovascular Disease
DGKH	Diacylglycerol Kinase eta
DM	Diabetes Mellitus
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FGA	Antipsychotika der 1. Generation
FINDRISC	Finnish Diabetes Risk Score Questionnaire
FINDRISK	Finnish Diabetes Risk Score Questionnaire (Deutsche Version)
GABA	γ -Aminobuttersäure
GAF	Global Assessment of Functioning
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
HDL-Cholesterin	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- Achse
HPT-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse
HRQL	Health-Related Quality of Life
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision
IDF	International Diabetes Federation
IFG	Abnorme Nüchtern glukose
IGT	Gestörte Glukosetoleranz
LDL-Cholesterin	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MAO-H	Monoaminoxidase-Hemmer

MDQ	Mood Disorder Questionnaire
MetS	Metabolisches Syndrom
MSS	Manie-Selbstbeurteilungsskala
MW	Mittelwert
NARI	Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
NaSSA	Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum
NCEP ATP III	The US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NDRI	Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer
NIMH	National Institute of Mental Health
NIMH-LCM	NIMH Life Chart Methode
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
SD	Standardabweichung
SF	Short Form Gesundheitsfragebogen
SGA	Antipsychotika der 2. Generation
SHIP	Study of Health in Pomerania
sIL-2-R	Löslicher Interleukin 2-Rezeptor
sTNF-R1	Löslicher TNF Rezeptor Typ 1
SKID	Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV

SMI	Severe Mental Illness
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SV	Suizidversuch
T1D	Diabetes mellitus Typ 1
T2D	Diabetes mellitus Typ 2
TNF- α	Tumornekrosefaktor-Alpha
TZA	Trizyklisches Antidepressivum
WHO	World Health Organization
WHR	Waist-to-Hip Ratio
WHtR	Waist-to-Height Ratio
YMRS	Young Mania Rating Scale

1. Einleitung

Ein gehäuftes gemeinsames Auftreten von psychischen Erkrankungen und Diabetes mellitus ist bereits seit mehr als einem Jahrhundert bekannt. Der britische Psychiater Henry Maudsley schrieb in seinem 1879 erschienen Werk *The Pathology of Mind*:

“Diabetes is a disease which often shows itself in families in which insanity prevails. Whether one disease predisposes in any way to the other or not, or whether they are independent outcomes of a common neurosis, they are certainly found to run side by side, or alternately with one another more often than can be accounted for by accidental coincidence or sequence.” [1]

Dieses Zitat verdeutlicht, wie komplex die Verbindungen zwischen psychischen und internistischen Erkrankungen sein können und wie viele Fragen durch die Beobachtung einer Komorbidität noch offen bleiben. Kann das überzufällig häufige gemeinsame Auftreten zweier Krankheitsbilder im Rahmen von groß angelegten Prävalenzstudien bestätigt werden? Wo liegen die Ursachen für das gemeinsame Auftreten? Welche Konsequenzen ergeben sich daraus?

Die folgende Arbeit untersucht die Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) und diabetischen Vorstufen (Prädiabetes) bei bipolaren Patienten und basiert auf Daten, die im Rahmen der Studie *Prevalence and clinical features of patients with Bipolar Disorder at High Risk for Type 2 Diabetes (T2D), at pre-diabetic state and with manifest T2D* (BiDi-Studie) erhoben wurden. Die Ergebnisse werden mit einer bezüglich Alter, Geschlecht und *Body-Mass-Index* (BMI) übereinstimmenden Kontrollgruppe aus der *Study of Health in Pomerania* (SHIP-Studie) verglichen. Außerdem soll untersucht werden, ob und inwieweit sich die bipolaren Patienten mit T2D und Prädiabetes von den bipolaren Patienten ohne glukometabolische Veränderungen hinsichtlich spezifischer anamnestischer, pharmakologischer,

soziodemographischer und anthropometrischer Merkmale voneinander unterscheiden.

In der Einleitung wird zunächst ein Überblick über die bipolare affektive Störung und über T2D gegeben und anschließend auf den Zusammenhang zwischen beiden Krankheitsbildern eingegangen. In Material und Methoden werden das Patientenkollektiv, der Studienablauf und die Datenerhebung der BiDi-Studie beschrieben. Anschließend werden im Kapitel Ergebnisse, die Auswertung der BiDi-Studie und der Vergleich mit den Daten der SHIP-Trend-Studie präsentiert. In der Diskussion werden abschließend die Ergebnisse mit anderen Studien verglichen und in den Kontext des aktuellen Forschungsstandes gestellt.

1.1 Bipolare affektive Störung

1.1.1 Klassifikation, Diagnostik und Symptomatik

Die bipolare affektive Störung ist eine Erkrankung, die durch den Wechsel zwischen depressiven und manischen bzw. hypomanischen Episoden gekennzeichnet ist. Die mehr oder weniger symptomfreien Intervalle, die zwischen den affektiven Episoden liegen, werden als euthym bezeichnet.

Depressive Episoden sind durch das Vorliegen von mindestens zwei der Kardinalsymptome (gedrückte Stimmung, Verlust von Interesse/Freudlosigkeit, Antriebsminderung/erhöhte Ermüdbarkeit) über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen definiert. Zusatzsymptome umfassen Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen, Verlust des Selbstvertrauens oder des Selbstwertgefühls, Gefühle von Schuld- und Wertlosigkeit, negative und pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken, Schlafstörungen und Appetitverlust. Die Einstufung der depressiven Episode in leicht-, mittel- und schwergradig richtet sich nach der Anzahl und dem Ausmaß der Zusatzsymptome. Bei der schweren depressiven Episode wird, wie auch bei der Manie, bestimmt, ob

diese mit psychotischen Symptomen (Stupor, Wahn, Halluzinationen) einhergeht. Je nach Stimmungskongruenz bzw. -inkongruenz werden die psychotischen Symptome als *synthym* bzw. *parathym* bezeichnet [2]–[4].

Charakteristisch für die Manie sind Episoden abnorm veränderter, inadäquat gehobener (oder auch gereizter) Stimmungslage, Antriebssteigerung, beschleunigtes Denken bis zur Ideenflucht, Rededrang, vermindertes Schlafbedürfnis, Ruhelosigkeit und gesteigerte Libido. Typisch ist ein Verlust sozialer Hemmungen mit vermehrter Ablenkbarkeit und Impulsivität, tollkühnem oder rücksichtslosem Verhalten und überhöhter Selbsteinschätzung. Drei der genannten Merkmale (vier bei gereizter Stimmung) müssen nach der aktuellen Ausgabe der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10) über mindestens eine Woche lang vorliegen, um die Diagnose einer manischen Episode stellen zu können. Unterschieden werden dabei drei Schweregrade: Hypomanie, Manie ohne psychotische Symptome und Manie mit psychotischen Symptomen. Eine Hypomanie bezeichnet eine leichtere Ausprägung der Manie, die ohne wesentliche Beeinträchtigung der beruflichen oder sozialen Aktivitäten einhergeht. Sie wird bei einer Symptombdauer von mindestens vier Tagen diagnostiziert. Gemischte Episoden sind durch einen raschen Wechsel (innerhalb von Stunden) oder durch ein simultanes Auftreten von depressiven und (hypo)manischen Symptomen charakterisiert [2], [4].

Das Klassifikationssystem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) findet vor allem im amerikanischen System und in Forschung und Wissenschaft Anwendung. Neben der klassischen manisch-depressiven Erkrankung, die im DSM als Bipolar I bezeichnet wird, wird zusätzlich eine Bipolar-II-Störung beschrieben. Diese ist durch das Auftreten depressiver Episoden und mindestens einer hypomanen Episode gekennzeichnet [5].

Viele Autoren gehen vom Konzept eines bipolaren Spektrums aus und forderten eine Erweiterung und Auffächerung der DSM-IV-Kriterien [6]–[10]. Akiskal und

Pinto schlugen eine Klassifikation mit 7 Prototypen vor, die Antidepressiva-induzierte Hypomanien (Bipolar III), Zylothymia (Bipolar II ½) und hyperthymes Temperament (Bipolar IV) als Verlaufsformen in einem Spektrum bipolarer Erkrankungen auffasst [7]. Angst wies auf der Grundlage von epidemiologischen Untersuchungen auf die hohe Prävalenz kurz andauernder Hypomanien (*recurrent brief hypomania*) hin, die das erforderliche Zeitkriterium nach DSM (4 Tage) nicht erfüllen, aber dennoch als Teil des bipolaren Spektrums angesehen werden [11]. In den aktuellen DSM-5-Kriterien wurden Änderungen eingeführt, die einer dimensionaleren Ausrichtung entsprechen [12]. Die „gemischte Episode“ einer Bipolar-I-Störung, bei der nach DSM-IV gleichzeitig die Kriterien einer manischen und einer depressiven Episode erfüllt sein müssen, entfällt und wird bei DSM-5 durch den „*mixed feature specifier*“ ersetzt. Hierfür müssen neben der führenden affektiven Symptomatik für einen bestimmten Zeitraum und in bestimmter, auch subsyndromaler Ausprägung, Symptome des anderen Pols vorliegen. Der „*mixed feature specifier*“ kann unabhängig von der Diagnose, d.h. bei Patienten mit Bipolar-I- und Bipolar-II-Störung und bei unipolarer Depression angewandt werden.

Rapid Cycling stellt eine komplizierte Verlaufsform der bipolaren affektiven Störung dar. Dabei treten innerhalb von 12 Monaten mindestens vier affektive Episoden (depressiv, (hypo)manisch, gemischt) auf. Diese können in beliebiger Reihenfolge und Kombination vorliegen und voneinander durch Vollremission oder durch den Übergang in eine Episode entgegengesetzter Polarität abgrenzbar sein. *Rapid Cycling* tritt bei etwa 15 % der bipolaren Patienten auf und ist mit früherem Beginn, ausgeprägten depressiven Symptomen, weiblichem Geschlecht und einem erhöhten Risiko für Suizidversuche assoziiert [13]–[15].

Vor allem das Erkennen hypomaner Episoden stellt eine diagnostische Herausforderung dar. Die Betroffenen leiden oftmals nicht unter den Symptomen und lassen Krankheitseinsicht vermissen. In diesen Fällen kommen der Fremdanamnese und Fremdbeurteilungsverfahren eine besondere Bedeutung zu [16].

Ein grundlegendes Problem stellt die initiale diagnostische Annahme einer unipolaren Depression dar, die sich beim ersten Auftreten einer Manie oder Hypomanie im Krankheitsverlauf als Bipolar-I- oder Bipolar-II-Störung herausstellt [17]. Das Erkennen dieser sog. „*hidden bipolars*“ ist insofern von Bedeutung, dass es Konsequenzen in der Prognose und der Behandlung der Betroffenen mit sich bringt [18], [19]. Beispielsweise besteht bei einem als unipolar diagnostizierten bipolaren Patienten ein erhöhtes Risiko durch die alleinige Therapie mit Antidepressiva eine Hypomanie oder Manie zu induzieren [20].

In einer Längsschnittstudie über 15 Jahre kam es, ausgehend von der Diagnose einer unipolaren Depression, in 19 % der Fälle zur Entwicklung einer Bipolar-I-Störung und in 27 % der Fälle zu einer Bipolar-II-Störung (*unipolar-to-bipolar conversion*) [21]. Je nach Katamnesedauer sind Diagnosewechsel in bis zu 50 % der Fälle beschrieben worden [18]. In retrospektiven Studien wurden Zeiträume von bis zu 8 Jahren zwischen erster depressiver Episode und der korrekten Diagnose einer bipolaren affektiven Störung festgestellt [17], [22].

Die bipolare affektive Störung lässt sich mit Hilfe spezieller Messinstrumente wie dem strukturierten klinischen Interview nach DSM-IV (SKID) diagnostizieren und klassifizieren [23]. Neben der klassifikatorischen Diagnostik, können Schwere- und Ausprägungsgrad zur Verlaufskontrolle im Rahmen einer dimensional diagnostik erfasst werden. Dazu stehen validierte Instrumente zur Selbstbeurteilung (für manische Symptomatik z.B. Manie-Selbstbeurteilungsskala (MSS), für depressive Symptomatik z.B. Beck-Depressions-Inventar-II (BDI-II)) und Fremdbeurteilung (für manische Symptomatik z.B. *Young Mania Rating Scale* (YMRS), für depressive Symptomatik z.B. *Montgomery-Åsberg Depressions Rating Scale* (MADRS)) zur Verfügung [16]. Personen mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen einer bipolaren affektiven Störung (z.B. auf Grund von positiver Familienanamnese) können durch den Einsatz von Screening-Instrumenten identifiziert und weiterführend diagnostisch abgeklärt werden. Dafür kann z.B. der *Mood Disorder Questionnaire* (MDQ) eingesetzt werden [19]. Der

Krankheitsverlauf kann mithilfe der *NIMH Life Chart* Methode (NIMH-LCM) eigenhändig vom Patienten dokumentiert werden [24].

1.1.2 Epidemiologie

Die Häufigkeit der bipolaren affektiven Störung in der Allgemeinbevölkerung beträgt zwischen 1–5 % [25]. Die große Varianz epidemiologischer Daten erklärt sich vor allem aus den unterschiedlichen Einschlusskriterien [8], [26] und ex-post gestellter Diagnosen [9], [21]. Basierend auf den Angaben zahlreicher europäischer Studien, geht man von einer 12-Monats-Prävalenz von etwa 1 % und einer Lebenszeitprävalenz von 1,5–2 % für die bipolare Erkrankung aus [27]. Unter Berücksichtigung des bipolaren Spektrums, beträgt die Lebenszeitprävalenz ungefähr 6 % [27]. Das Ersterkrankungsalter liegt meist in der späten Adoleszenz und im jungen Erwachsenenalter [15]. Über 75 % der bipolaren Patienten erleiden ihre erste Krankheitsepisode vor dem 30. Lebensjahr [28]. Das Geschlechterverhältnis der Bipolar-I-Störung ist ausgeglichen, während die Bipolar-II-Störung häufiger bei Frauen auftritt [15].

1.1.3 Ätiologie

Nach heutigem Kenntnisstand geht man bei der bipolaren affektiven Störung von einer multifaktoriellen Genese aus. Veränderungen auf genetischer, neurobiologischer und psychosozialer Ebene werden als pathogenetisch relevant angesehen, lassen allerdings noch kein integrierendes ätiopathogenetisches Modell der Erkrankung zu [16].

Familien-, Zwillings- und Adaptationsstudien weisen eine Heritabilität von 80–90 % nach. Das Lebenszeitrisko für das Auftreten der bipolaren affektiven Störung für die Verwandten ersten Grades bipolar Erkrankter wird mit 10–20 % angegeben [29]. Genomweite Assoziationsstudien konnten belegen, dass es sich um eine

komplexe, polygene Störung handelt. Es wurden bereits mehrere Suszeptibilitätsgene (z.B. *DGKH*, *CACNA1C*, *ANK3* und *BDNF*) mit unterschiedlich hoher Evidenz identifiziert [30]–[32].

Neurobiochemische Veränderungen finden sich im Bereich der noradrenergen, serotonergen, dopaminergen und GABAergen Transmission [33]. Neuroendokrinologische Befunde zeigen pathologische Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse sowie der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen (HPT)-Achse bei bipolarer affektiver Störung [33]. Es gibt zunehmend Hinweise, dass inflammatorische Prozesse pathophysiologisch relevant sind [34]. In manischen Phasen zeigen sich beständig erhöhte Spiegel an Tumornekrosefaktor- Alpha (TNF- α), löslicher Interleukin 2-Rezeptor (sIL-2-R), löslicher TNF Rezeptor Typ 1 (sTNF-R1) sowie C-reaktives Protein (CRP). Die bipolare Depression scheint ebenfalls mit pro-inflammatorischer Aktivierung (vor allem Interleukin 6 (IL-6)) assoziiert zu sein [34], [35]. Auch in Remission sind im Vergleich zu gesunden Kontrollen teilweise erhöhte pro-inflammatorische Marker nachweisbar [36], [37].

Im Sinne eines Vulnerabilitäts-Stress-Modells spielen bestimmte Stressoren (belastende Lebensereignisse) beim Auslösen manischer und depressiver Episoden eine Rolle [38].

1.1.4 Verlauf und Prognose

Der Verlauf der bipolaren affektiven Störung ist interindividuell höchst variabel [39]. Typisch ist ein chronisch-rezidivierender Verlauf mit wechselhaftem Auftreten (hypo)manischer und depressiver Episoden und dazwischenliegenden krankheitsfreien, euthymen Intervallen. Der Großteil der Betroffenen erleidet einige wenige Episoden, 10–15 % der Patienten durchlaufen mehr als 10 Krankheitsphasen [15]. Durchschnittlich überwiegt der Anteil depressiver im

Vergleich zu manischen Krankheitstagen, mit einer Depression/Manie-Ratio von 2,9 (Bipolar-I-Störung) bzw. 3,8 (Bipolar-II-Störung) [40].

Die bipolare affektive Störung kann schwerwiegende soziale und berufliche Konsequenzen nach sich ziehen. Studien zufolge zeigen 30–60 % der Patienten im Langzeitverlauf Einschränkungen im psycho-sozialen Funktionsniveau [41].

Faktoren, welche das Risiko für einen chronischen bzw. schweren Verlauf erhöhen, sind junges Ersterkrankungsalter, häufige Episoden, psychotische Symptome, mangelnde Compliance, weibliches Geschlecht, gemischte Episoden, *Rapid Cycling* sowie Komorbidität mit anderen psychischen und somatischen Erkrankungen [15], [41].

1.1.5 Komorbiditäten

Die bipolare affektive Störung ist mit einem gehäuften Auftreten gleichzeitig vorhandener weiterer psychischer und auch somatischer Erkrankungen behaftet. Diese Komorbiditäten sind hinsichtlich des Verlaufs und der Prognose der Primärstörung von Bedeutung und müssen bei der Therapieplanung berücksichtigt werden. Zu den epidemiologisch häufigsten psychischen Komorbiditäten gehören Angststörungen, Substanzmissbrauch/Abhängigkeit, Essstörungen sowie die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) [42], [43]. Zu den epidemiologisch bedeutsamsten somatischen Komorbiditäten zählen kardiovaskuläre Erkrankungen, T2D, muskuloskeletale Erkrankungen und Migräne [16], [44], [45].

Die bipolare affektive Störung zählt zu den psychischen Erkrankungen mit der höchsten Suizidrate [46]. 25–50 % der Erkrankten berichten über mindestens einen Suizidversuch, während 10–15 % durch Suizid versterben [47]. Gehäuft finden sich Suizidversuche und Suizide in depressiven und dysphorisch-agitierten (gemischten) Krankheitsphasen [48], [49]. Die Bipolar-II-Störung scheint mit einem

vergleichsweise höheren Suizidrisiko behaftet zu sein [46], [50]. Allerdings wird die verkürzte Lebenserwartung bipolarer Patienten um circa 25–30 Jahre [51], mehr als durch die erhöhte Suizidrate, vor allem durch begleitende kardiovaskuläre Erkrankungen erklärt [52], [53].

1.1.6 Behandlung

Grundsätzlich unterscheidet man eine Akutbehandlung zur Verringerung der depressiven bzw. (hypo)manischen Symptomatik und eine Phasenprophylaxe mit dem langfristigen Ziel der Reduktion bzw. Vermeidung weiterer affektiver Episoden. Die möglichen Behandlungsverfahren umfassen Pharmakotherapie, Psychotherapie, nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren (z.B. Lichttherapie oder Elektrokonvulsionstherapie) sowie unterstützende Therapien (z.B. Ergo-, Musik- oder Kunsttherapie).

Pharmakotherapeutisch werden, je nach vorherrschender Symptomatik und Indikation (Akuttherapie/Phasenprophylaxe), Stimmungsstabilisierer (Lithium, Lamotrigin, Valproat und Carbamazepin), Antipsychotika der 2. Generation (SGA, z.B. Aripiprazol, Quetiapin, Olanzapin, Risperidon, Ziprasidon) sowie Antidepressiva (z.B. Escitalopram, Mirtazapin, Bupropion) eingesetzt [16]. Allerdings wird der Einsatz von Antidepressiva zur Behandlung einer bipolaren Depression, vor allem aufgrund des Risikos eine Phasenumkehr zu induzieren, kritisch bewertet [54].

1.2 Diabetes mellitus Typ 2

1.2.1 Prävalenz und Ätiologie

Das Leitsymptom des Diabetes mellitus (DM) ist eine chronische Hyperglykämie. Während beim T1D eine autoimmun-bedingte Zerstörung der Insulin

produzierenden Betazellen des Pankreas vorliegt, spielen bei T2D pathophysiologisch mehrere Faktoren eine Rolle [55].

Bei T2D besteht eine Störung der Insulinwirkung (Insulinresistenz) an insulinabhängigen Geweben (z.B. Skelettmuskulatur) mit nachfolgend erhöhter Konzentration der zirkulierenden freien Fettsäuren und auf Grund gehemmter Glykogenolyse und Glukoneogenese, eine verstärkte Glukosesekretion der Leber. Ein Defekt der Beta- und Alphazellen des Pankreas führt zu einer gestörten Insulin- und Glukagonsekretion, die vor allem als postprandiale Hyperglykämie sichtbar wird. Die Insulinresistenz kann durch eine Steigerung der Insulinproduktion (Hyperinsulinämie) längere Zeit kompensiert werden. Nachfolgend kommt es schließlich zu einer fortschreitenden Apoptose der Betazellen. Bei Diabetesmanifestation ist die Betazellmasse meist schon auf 50 % der Norm reduziert [56], [57].

Aktuelle Schätzungen gehen von einer T2D-Prävalenz von etwa 7–8 % in der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland aus [58]. Die Prävalenzangaben verschiedener epidemiologischer Erhebungen sind abhängig von Alter, Geschlecht und Herkunftsland sowie von den angewandten diagnostischen Kriterien [59]. Wegen der häufig symptomarmen Krankheitsentwicklung und dadurch erschwerten Diagnose ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen [60]. Weltweit zeichnet sich eine deutliche Zunahme der Krankheitsfälle mit erheblichen gesundheitlichen und ökonomischen Folgen ab [61]–[63]. Als Hauptursachen für den weltweiten Anstieg der Prävalenz und Inzidenz von T2D werden eine Zunahme der Risikofaktoren (v.a. ungesunde Ernährung, Bewegungsmangel), verbesserte Früherkennungsmaßnahmen und eine erhöhte Lebenserwartung angesehen [55], [63]–[65].

Abgesehen von seltenen monogenen Fällen, basiert die Erkrankung auf einer polygenen Ursache, die erheblich durch Lebensstil-Faktoren beeinflusst wird [62], [66]. Es wurden Gene identifiziert, die unabhängig von anderen klinischen

Faktoren mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von T2D assoziiert sind (z.B. *TCF7L2*, *SCL30A8*, *IDE-KIF11-HHEX*, *EXT2-ALX4*) [66]–[69]. In Zwillingsstudien finden sich Konkordanzraten von etwa 70 % bei monozygoten Zwillingen und 20–30 % bei dizygoten Zwillingen [70]. Zu den wichtigsten nicht-genetischen Faktoren, welche die Entstehung von T2D begünstigen, zählen vor allem Bewegungsmangel und Überernährung mit konsekutiver Adipositas [61].

1.2.2 Symptomatik und Diagnostik

Im Gegensatz zu T1D, entwickelt sich T2D meist schleichend und unbemerkt. Die Diagnose erfolgt daher oft im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen oder durch das Auftreten von Komplikationen. Mögliche Symptome umfassen Müdigkeit, Leistungsminderung, bestimmte Infektionen (z.B. bakterielle oder mykotische Hautinfektionen), Parästhesien, Sehstörungen oder Zeichen der Glukosurie (Polyurie, Polydipsie) [71].

Die *American Diabetes Association* (ADA) hat folgende Kriterien für die Diagnose des T2D definiert [71]:

- HbA1c \geq 6,5 %.
- oder Nüchternplasmaglukose \geq 126 mg/dl (7,0 mmol/L).
- oder 2h-Plasmaglukose \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/L) im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT).
- oder Gelegenheitsblutzucker \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l) und Symptome eines DM.

1.2.3 Diabetische Vorstufen und Komplikationen

T2D entwickelt sich langsam progressiv über diabetische Vorstufen, die als Prädiabetes bezeichnet werden [72]. Dieser prädiabetische Zustand umfasst eine

abnorme Nüchtern glukose (IFG) und/oder eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) und wird von der ADA wie folgt definiert:

- IFG: Nüchternplasmaglukose 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/L)
- IGT: 2h-Plasmaglukose im oGTT 140–199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/L)

2010 schloss die ADA neben IFG und IGT, auch einen HbA1c-Wert von 5,7–6,4 % als Kriterium des Prädiabetes ein [73].

HbA1c entspricht der größten Fraktion des glykierten Hämoglobins. Der HbA1c-Wert gibt Auskunft über die Blutzuckerwerte der letzten 100 bis 120 Tage, entsprechend der Lebensdauer der Erythrozyten [74]. Faktoren, die zu einer Verfälschung des HbA1c-Wertes führen können, sind z.B. Schwangerschaft, Hämoglobinvarianten, Erkrankungen die mit veränderter Lebensdauer der Erythrozyten einhergehen (z.B. Anämien, Leber- und Nierenerkrankungen) sowie Medikamente (z.B. Acetylsalicylsäure) [75].

IFG und IGT liegen unterschiedliche pathophysiologische Ursachen zugrunde. Eine isolierte IFG beruht vor allem auf einer hepatischen Insulinresistenz, während eine isolierte IGT hauptsächlich auf dem Boden einer muskulären Insulinresistenz entsteht [61], [76], [77]. Prävalenzstudien zeigten, dass bei 20–25 % der Personen mit einer IGT auch eine IFG vorlag und 30–45 % der Personen mit einer IFG auch die Kriterien einer IGT erfüllten [78]. Die Konkordanz dieser beiden Vorstufen ist daher begrenzt. Epidemiologische Untersuchungen konnten für IFG eine höhere Prävalenz unter Männern und jüngeren Altersgruppen aufzeigen, während IGT vergleichsweise häufiger bei Frauen und im hohen Alter auftritt [61], [79].

Personen, bei denen diabetische Vorstufen nachweisbar sind, haben ein erhöhtes Risiko T2D und kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln. Das höchste Risiko liegt bei kombinierter IGT und IFG vor [78], [80]. Die Progressionsrate von Prädiabetes zu T2D beträgt zwischen 10–23 % innerhalb von 5 Jahren [81], [82].

Zu den Komplikationen des DM zählen vor allem das akute Koronarsyndrom, die periphere arterielle Verschlusskrankheit, der ischämische Hirninfarkt sowie diabetische Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie [83]. Es finden sich zunehmend Hinweise darauf, dass Organschäden (v.a. Nephropathie und Neuropathie) bereits im prädiabetischen Stadium nachweisbar sind [72].

1.3 Das Metabolische Syndrom

Das Metabolische Syndrom (MetS) umfasst ein Cluster miteinander in Beziehung stehender metabolischer Risikofaktoren, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen und T2D assoziiert sind [82], [84], [85]. Weltweit wird eine deutliche Zunahme der Prävalenz des MetS beobachtet [86]. Gemäß den NCEP ATP III Kriterien (modifiziert nach AHA/NHLBI, 2005) fußt die Diagnose auf der Erfüllung mindestens 3 der folgenden 5 Kriterien [85]:

- Abdominelle Adipositas/ Bauchumfang: ≥ 102 cm bei Männern, ≥ 88 cm bei Frauen
- Hypertriglyzeridämie: ≥ 150 mg/dl
- HDL-Cholesterin: ≤ 40 mg/dl bei Männern, ≤ 50 mg/dl bei Frauen
- Hypertonie: ≥ 130 mmHg systolisch oder ≥ 85 mmHg diastolisch
- Erhöhte Nüchtern glukose: ≥ 110 mg/dl

Insulinresistenz und abdominelle Adipositas werden als die entscheidenden Pathomechanismen angesehen. Die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität liegen bei Erfüllung der MetS-Kriterien über denen der einzelnen Risikofaktoren [84], [87].

Der BMI ist eine Maßzahl zur Bewertung des Körpergewichts in Bezug zur Körpergröße und wird zur Gewichtsklassifikation herangezogen. Während der BMI

zwar den Grad von Übergewicht/Adipositas erfasst, trägt er der Körperfettverteilung nur ungenügend Rechnung [88]. Der *Waist-to-Hip Ratio* (WHR) gibt das Verhältnis von Bauch- und Hüftumfang an und eignet sich besser zur Abbildung des viszeralen (intra-abdominalen) Fettgewebes [89]. Eine ausgeprägte viszerale Fettverteilung hat entscheidenden Einfluss auf den Glukose- und Fettstoffwechsel und ist unter anderem mit einem erhöhten Risiko für Insulinresistenz, T2D und Dyslipidämie assoziiert [90], [91].

1.4 Zusammenhänge zwischen bipolarer affektiver Störung und Diabetes mellitus Typ 2

Pathologische Veränderungen im Glukosestoffwechsel wurden schon Anfang des 20. Jahrhunderts bei psychiatrischen Patienten beschrieben [92]–[94]. Da der Forschungsschwerpunkt in den vergangenen Jahren auf metabolischen Störungen bei schizophrenen Patienten lag, gibt es verhältnismäßig wenige Studien, die sich mit der Prävalenz und den Charakteristika von metabolischen Veränderungen bei bipolaren Patienten befassen.

Epidemiologische Untersuchungen bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung gehen von einer bis zu 3-fach erhöhten Prävalenz von T2D im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung aus [95]. Umgekehrt weisen Studien mit Diabetespatienten auf eine erhöhte Prävalenz psychischer Erkrankungen, insbesondere affektiver Erkrankungen und Angststörungen, hin [96]. Da sich die bipolare affektive Störung in der Regel in einem jüngeren Alter manifestiert als T2D, haben bipolare Patienten ein höheres Risiko für die Entwicklung von T2D als umgekehrt.

Die Erklärungsansätze für die Komorbidität sind vielfältig und schließen pharmakologische, genetische, behaviorale, neuropsychoendokrinologische und soziodemographische Faktoren ein.

Bereits in den 1960er Jahren wurden Diabetesfälle unter antipsychotischer Medikation beschrieben, so dass sich der Begriff „Phenothiazin-Diabetes“ herausbildete [97]. Mit der Einführung der SGA (Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Ziprasidon, Aripiprazol, Amisulprid) Mitte der 1990er Jahre wurden metabolischen Auswirkungen unter der Therapie deutlich sichtbar und gelangten zunehmend in den Fokus medizinischer Forschung [98]. Zwar zeigen SGA im Vergleich zu Antipsychotika der 1. Generation (FGA), eine geringere Auftretenswahrscheinlichkeit extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen und niedrigere Abbruchraten bei Ersterkrankten schizophrener Patienten [99], [100], doch wird eine erhöhte Inzidenz metabolischer Nebenwirkungen beobachtet [101]–[106]. Da SGA zunehmend häufiger zur Phasenprophylaxe und zur Akutbehandlung der Depression und Manie eingesetzt werden, spielen die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der bipolaren affektiven Störung eine wesentliche Rolle [16], [107].

Vor allem unter der Therapie mit Clozapin und Olanzapin kommt es häufig zu ausgeprägten Gewichtszunahmen [102], [105], [108]. Metaanalysen zeigten unter 10-wöchiger Behandlung mit Clozapin eine Gewichtszunahme von 4,45 kg und mit Olanzapin von 4,15 kg [102]. Eine derartige Gewichtszunahme kann zu Frustration, sozialem Rückzug und *Non-Compliance* führen und sich damit negativ auf den Krankheitsverlauf auswirken [109]–[111].

Sowohl bei schizophrenen als auch bei bipolaren Patienten zeigte sich in einigen Studien unter Medikation mit SGA ein erhöhtes Risiko für das Auftreten diabetischer Vorstufen bis hin zum manifesten T2D [98], [104], [112]. Während sich dies für Olanzapin und Clozapin mehrfach bestätigte, scheint bei SGA, die mit einem geringeren Risiko der Gewichtszunahme assoziiert sind (z.B. Risperidon und Quetiapin), das relative Diabetes-Risikos ebenfalls geringer ausgeprägt zu sein [108]. In Untersuchungen von Koller et al. normalisierten sich die Hyperglykämien in fast 80 % der Fälle nach Absetzen von Olanzapin bzw. Clozapin [113], [114].

Auffällig sind Berichte, in denen sich über 40 % der unter Antipsychotika (v.a. unter Olanzapin [115], [116] und Clozapin [117], [118]) aufgetretenen T2D-Fälle mit dem Bild einer diabetischen Ketoazidose als Erstmanifestation präsentierten [119]. Dabei handelt es sich um eine lebensgefährliche Komplikation, die durch Hyperglykämie, Ketose und Azidose charakterisiert ist und je nach Begleitumstände (z.B. Alter, Komorbidität) eine Mortalitätsrate von über 20 % mit sich bringt [101], [120].

Es ist bekannt, dass Übergewicht/Adipositas (v.a. viszerale Adipositas) die Entwicklung von chronischer Hyperglykämie fördert und somit einen entscheidenden Risikofaktor für T2D darstellt [88], [121]–[124]. Bei Diagnosestellung sind etwa 80 % der Typ-2-Diabetiker übergewichtig [108].

Wie bereits beschrieben, konnte ein Zusammenhang zwischen Übergewicht/Adipositas und der Therapie mit einigen Antipsychotika nachgewiesen werden. Andere Untersuchungen zeigten unter SGA Veränderungen im Glukosestoffwechsel ohne einhergehende Gewichtszunahme [101], [103], [105]. Befunde, die auf einen direkten diabetogenen Effekt der SGA hinweisen [108].

Darüber hinaus sind Veränderungen im Lipid-Profil unter der Therapie mit SGA beschrieben worden [103]. Konkordant mit der Gewichtszunahme, finden sich vor allem unter Clozapin und Olanzapin eine Zunahme des Gesamt-Cholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride sowie eine Abnahme des HDL-Cholesterins. Aripiprazol und Ziprasidon hingegen, welche mit dem geringsten Risiko der Gewichtszunahme assoziiert sind, zeigen auch entsprechend geringere Effekte auf das Lipid-Profil der Betroffenen [125].

Vor dem Hintergrund der Erkenntnisse über die metabolischen Nebenwirkungen (Gewichtszunahme, T2D, diabetische Ketoazidose, Dyslipidämie) unter SGA-Therapie und deren negative Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität, kam es 2003 zum Zusammenschluss verschiedener Verbände (*American Diabetes*

Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity) zur *Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes*. Dabei wurden Empfehlungen für das metabolische Monitoring für Patienten mit SGA ausgegeben [125]. Neben den SGA, werden auch unter der Therapie mit Valproat und Lithium häufig Gewichtszunahmen beobachtet [107], [126].

Die Tatsache, dass glukometabolische Veränderungen schon vor der Einführung moderner Psychopharmaka im Zusammenhang mit bipolarer affektiver Störung beschrieben wurden [93], weist auf die ursächliche Bedeutung nicht-medikamentöser Faktoren hin.

Bei bipolarer affektiver Störung und T2D handelt es sich in beiden Fällen ätiologisch um multifaktorielle Erkrankungen, denen komplexe polygene Einflüsse und Umweltfaktoren zu Grunde liegen. Im Rahmen von Genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) fanden sich Überschneidungen zwischen der bipolaren Erkrankung und metabolischen Störungen bzw. T2D, die Hinweise auf eine gemeinsame genetische Grundlage lieferten [90], [127].

Ein ungesunder Lebensstil trägt zur Häufung somatischer Komorbiditäten bei bipolaren Patienten bei. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigten bipolare Patienten gehäuft ungesundes Essverhalten und weniger körperliche Aktivität [128], [129]. In groß angelegten Prävalenzstudien wurden erhöhte Lebenszeitprävalenzen für Tabakkonsum und für Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit in bipolaren Stichproben nachgewiesen [130]–[133].

Metaanalysen zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Rauchen und der Inzidenz von T2D [134]–[136] sowie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei tabakrauchenden Typ-2-Diabetikern [137].

Ein übermäßiger Alkoholkonsum stellt die häufigste Ursache einer chronischen Pankreatitis dar [138]. Mit fortschreitender Entzündung entwickelt sich eine endokrine Pankreasinsuffizienz, die wiederum zum sekundären DM führen kann [95].

Studien, die den Zusammenhang zwischen bipolarer affektiver Störung und T2D untersuchten, berücksichtigten meist nicht, ob es sich bei dem untersuchten Kollektiv um bipolare Patienten in depressiver oder manischer Phase oder in Remission handelte. Es ist allerdings davon auszugehen, dass die jeweilige Episode den Lebensstil und den metabolischen Status der Betroffenen beeinflusst [139]. Während unipolare Depressionen in der Regel mit Appetitminderung und Gewichtsabnahme assoziiert sind, präsentiert sich die bipolare Depression gehäuft mit atypischer Symptomatik [140]. Atypische Depressionen sind u.a. durch Hypersomnie und Hyperphagie gekennzeichnet und gehen mit einem erhöhten Risiko der Gewichtszunahme einher [141]. Bei bipolaren Manien hingegen, könnten die mangelnde Adhärenz mit herabgesetzter Disziplin in der Lebensführung und das erhöhte Risiko für komorbiden Substanzmissbrauch (Alkohol, Tabak), glukometabolischen Veränderungen Vorschub leisten [129], [142].

Schlafstörungen werden bei bipolaren Patienten in allen Krankheitsphasen und auch bei Euthymie beobachtet [143]. In mehreren Studien wurde auf den Zusammenhang von verkürzter Schlafdauer bzw. reduzierter Schlafqualität und der Inzidenz von T2D und Übergewicht/Adipositas hingewiesen [144].

Eine weitere Verknüpfung zwischen metabolischem Status und bipolarer affektiver Störung wird auf der Ebene bestimmter Neuropeptide vermutet. Leptin, Ghrelin und Adiponectin spielen u.a. eine wichtige Rolle in der Regulierung des Hunger- und Sättigungsgefühls und beeinflussen den Lipid- und Glukosestoffwechsel auf vielfältige Weise [145]–[148]. Zahlreiche Studien untersuchten die Veränderung der Neuropeptide bei psychiatrischen Patienten unter antipsychotischer

Behandlung [149]. Bezüglich der bipolaren affektiven Störung gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Neuropeptid-Dysregulationen und glukometabolischen Veränderungen in Abhängigkeit vom affektiven Zustandsbild [139], [150]–[152].

Neuropsychoenokrinologische Untersuchungen belegten pathologische Veränderungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse bei bipolaren Patienten. Diese Veränderungen umfassen erhöhte basale Kortisolspiegel in depressiven, (hypo)manischen und sogar euthymen Phasen [153], einen pathologischen Dexamethason/CRH-Test sowie Auffälligkeiten in der zirkadianen Rhythmik der Kortisol-Sekretion [90], [154]. Kortisol ist ein Glukokortikoid und hat über diverse metabolische Effekte (Stimulierung der Glukoneogenese und der Lipolyse, Verminderung der zellulären Glukose-Aufnahme) eine insulinantagonistische und blutzuckererhöhende Wirkung [155]. Zudem führt ein chronisch erhöhter Kortisolspiegel zu vermehrtem viszeralem Fett, Hypertonie und atherogenen Gefäßwandveränderungen [156]. Somit stehen Dysfunktionalitäten der HPA-Achse, die sich gehäuft bei bipolaren Patienten finden, in Zusammenhang mit der Entstehung von T2D und MetS [157].

Bei bipolarer affektiver Störung finden sich, wie bereits beschrieben, Hinweise auf eine erhöhte Aktivität pro-inflammatorischer Marker [34]. Befunde, die u.a. Ansatzpunkte für Studien zur Optimierung von Diagnostik [158] und Therapie [159] der bipolaren Störung darstellen. Auf der Ebene inflammatorischer Prozesse wird eine weitere Verknüpfung zwischen T2D und bipolarer affektiver Störung vermutet. T2D ist mit einem Zustand chronischer subklinischer Entzündung verbunden (CRP wird als „*best epidemiological Marker for T2D*“ [160] beschrieben) [161]. Es hat sich gezeigt, dass Dysregulationen des Immunsystems in prädiabetischen Stadien sichtbar sind und erhöhte Spiegel verschiedener Akutphaseproteine und Zytokine eine prädiktive Aussagekraft für die Entwicklung von T2D besitzen. Erhöhungen von IL-6 und Interleukin-1 β (IL-1 β) sind unabhängige Risikofaktoren für T2D und scheinen pathophysiologisch die Betazell-dysfunktion und die Insulinresistenz zu

vermitteln [160], [162]. Unter der Therapie mit Psychopharmaka (z.B. Lithium [163]) und oralen Antidiabetika (z.B. Metformin [164]) sind Veränderungen inflammatorischer Prozesse beschrieben. In einer asiatischen Kohortenstudie zeigte sich unter antidiabetischer Kombinationsbehandlung (Sulfonylharnstoff und Metformin) eine signifikante Risikoreduktion für die Entwicklung affektiver Störungen (v.a. bipolarer affektiver Störung) bei Patienten mit T2D [165].

Viele Studien weisen auf eine Assoziation zwischen bipolarer affektiver Störung und der Binge-Eating-Störung (nach DSM-5) hin [166]–[168]. Die Binge-Eating-Störung ist durch periodische Essanfälle mit einem Verlust von Kontrolle ohne kompensatorische Maßnahmen (z.B. durch Erbrechen, Diuretika- oder Laxantieneinnahme) charakterisiert und geht mit einem erhöhten Risiko für Übergewicht einher [166], [169].

Die bipolare affektive Störung und T2D beeinflussen sich gegenseitig in Bezug auf Verlauf und Prognose. Es konnte gezeigt werden, dass bipolare Patienten mit T2D eine schlechtere Diabeteseinstellung, früher auftretende kardiovaskuläre Komplikationen und eine erhöhte Mortalitätsrate aufwiesen als Diabetiker ohne psychiatrische Komorbidität [170]–[173]. Gleichzeitig scheint der Verlauf der bipolaren affektiven Störung bei Patienten mit komorbidem T2D deutlich schwerer und komplikationsträchtiger zu sein [174].

Die Prävalenzen von T2D und Übergewicht/Adipositas bei bipolarer affektiver Störung werden von soziodemographischen Faktoren beeinflusst und zeigen sich z.B. gehäuft in höherem Lebensalter und niedrigem sozioökonomischen Status [174]–[177].

Die Einführung demonstriert, wie vielfältig und komplex sich die Zusammenhänge zwischen bipolarer affektiver Störung und T2D darstellen. Dabei spielen pharmakologische, genetische, behaviorale, neuropsychoenokrinologische und soziodemographische Faktoren eine Rolle, die in wechselseitiger Beziehung zueinander stehen.

1.5 Hypothesen

Angesichts der Ergebnisse epidemiologischer Studien [178] wurde eine erhöhte Prävalenz von T2D und diabetischen Vorstufen bei stabil medikamentös eingestellten, euthymen bipolaren Ambulanzpatienten im Vergleich zur SHIP-Trend-Kontrollgruppe angenommen. Zusätzlich wurde eine hohe Prävalenz von Übergewicht/Adipositas und MetS im bipolaren Kollektiv erwartet.

2. Material und Methoden

2.1 BiDi-Studie

BiDi ist das Kürzel für die Studie *“Prevalence and clinical features of patients with Bipolar Disorder at High Risk for Type 2 Diabetes (T2D), at pre-diabetic state and with manifest T2D”*. Es handelte sich um eine Querschnittsstudie, die in Kooperation der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Dresden mit der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt wurde. Die Rekrutierung der Probanden fand im Zeitraum zwischen November 2009 bis Februar 2012 an den Fachambulanzen für bipolare Erkrankungen an den Universitätskliniken in Dresden und Würzburg statt.

2.1.1 Probanden

Alle in die Studie eingeschlossenen Probanden litten an einer Bipolar-I- oder Bipolar-II-Störung. Die Diagnosen wurden von erfahrenen ärztlichen Mitarbeitern der Kliniken anhand der ICD-10 Kriterien gestellt. Das Mindestalter zur Teilnahme an der Studie wurde auf 18 Jahre festgelegt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung befanden sich alle Probanden seit mindestens 2 Monaten in euthymer Stimmungslage. Die Euthymie wurde mittels *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)*, *Young Mania Rating Scale (YMRS)* und *Clinical Global Impression Scale Bipolar Disorder (CGI-BP S)* festgestellt. Als Einschlusskriterien galten ein MADRS-Score ≤ 12 , ein YMRS-Score ≤ 5 und ein CGI-BP Score ≤ 2 . Die Medikation der Patienten (einschließlich der Dosierung) war seit mindestens 2 Monaten stabil. Komorbide Erkrankungen waren erlaubt, so lange sie nicht die psychiatrische Primärdiagnose darstellten oder die Ausschlusskriterien erfüllten. Die Ausschlusskriterien umfassten affektive Erkrankungen organischer Genese,

akute oder schwerwiegende somatische Erkrankungen (z.B. Infektionen, Karzinom), Schwangerschaft und Stillzeit. Ein vordiagnostizierter T2D galt nicht als Ausschlusskriterium. Probanden, die die Voraussetzungen zur Durchführung des oGTT nicht erfüllten, wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen. Wir rekrutierten die Probanden (n = 41), die zu dem Zeitpunkt in der Spezialambulanz für bipolare Erkrankungen der Universitätsklinik Würzburg in Behandlung waren. Alle Teilnehmer gaben nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und nach ausführlicher Erklärung des Studienablaufs ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der BiDi-Studie ab. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt und im Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.1.2 Ablauf

Zur Erfassung demographischer Angaben (ethnische Herkunft, Familienstand, Wohnsituation, Anzahl und Alter der Kinder, Ausbildung, gegenwärtige Beschäftigung) wurde ein Fragebogen eingesetzt, der im Rahmen der Studie entwickelt wurde. Fragen zur psychiatrischen Geschichte des Patienten umfassten das Alter bei Ersterkrankung, die Art der ersten Krankheitsepisode, die Gesamtzahl der Episoden, *Rapid Cycling* in der Vergangenheit, Suizidversuche und die Gesamtzahl psychiatrischer Krankenhausaufenthalte. Außerdem wurden Daten zur gegenwärtigen psychiatrischen Medikation (Wirksamkeit, unerwünschte Nebenwirkungen, regelmäßige Einnahme) und zu nicht-medikamentösen Behandlungsformen des Patienten erhoben. Im Gespräch mit dem Patienten und mit Hilfe der Krankenakte wurden, soweit möglich, alle Krankheitsepisoden der letzten 5 Jahre mit der jeweiligen psychiatrischen Medikation in chronologischer Abfolge erfasst. Weitere Fragebögen deckten die körperliche Krankengeschichte, die Familienanamnese und die Suchtanamnese (Alkohol, Nikotin, weitere Drogen) ab. Zur Anthropometrie wurden Größe, Gewicht (ohne Schuhe und ohne Jacke) und BMI bestimmt sowie Bauchumfang (Mitte zwischen höchstem Punkt des

Beckenknochens und unterstem Rippenbogenrand in mittlerer Expirationslage) und Hüftumfang (in Höhe des Trochanter major bzw. auf der Höhe der größten Breite) gemessen. Damit konnte die WHR errechnet werden. Der Blutdruck wurde nach mindestens 5-minütiger Pause im Sitzen manuell auskultatorisch bestimmt.

2.1.3 Oraler Glukosetoleranztest

Der oGTT ist ein standardisierter Zuckerbelastungstest, der zur Diagnose eines DM und einer IGT herangezogen wird [73]. Der Test wurde gemäß den WHO-Richtlinien durchgeführt [179]. An den vorangegangenen 3 Tagen vor der Testung wurde die Ernährung unverändert fortgeführt. Dem Test ging eine Nüchternperiode von mindestens 10 Stunden voraus, in dem die Probanden auf Nahrung, Alkohol, Kaffee und besondere körperliche Aktivität verzichteten. Der oGTT fand in der Regel zwischen 8 Uhr und 11 Uhr am Vormittag statt. Am Morgen der Testung durften keine Medikamente eingenommen werden. Als Kontraindiziert galt die Testung bei interkurrenten Erkrankungen, Zustand nach Magen-Darm-Resektion oder gastrointestinalen Erkrankungen mit veränderter Resorption, bekanntem DM sowie 3 Tage vor, während und 3 Tage nach der Menstruation.

Den Probanden wurden das Rauchen und das Essen während des Tests untersagt. Zunächst erfolgte im nüchternen Zustand eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung der Laborwerte (Plasmaglukose, Insulin etc.). Danach erhielten die Probanden 75 g Glukose gelöst in ca. 300 ml Wasser (*Roche Dextro OGT*), welches sie innerhalb von 5 Minuten austranken. Nach 120 Minuten erfolgte die nächste venöse Blutentnahme. Die Glukosemessung aus venösem Plasma erfolgte mit einem gelben Fluorid-Röhrchen, ein Abnahmesystem mit Hemmstoffen der Glykolyse. Der HbA1c-Wert wurde mittels EDTA-Röhrchen bestimmt, die Lipide (Gesamtcholesterin, HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyzeride) mittels Serum-Röhrchen. Die Laboranalysen wurden von den Zentrallaboren der Universitätskliniken in Würzburg und Dresden durchgeführt.

2.1.4 SF-12

SF-12 stellt eine Kurzform des SF-36-Gesundheitsfragebogens dar. Der Fragebogen umfasst 8 Dimensionen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden) zur krankheitsübergreifenden Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten. Die Bewertung der 8 Dimensionen erfolgt mit 12 Items, welche sich zeitlich auf die vergangenen 4 Wochen beziehen. Hohe Punktwerte sprechen dabei für eine hohe Lebensqualität [180].

2.1.5 WHO-5

WHO-5 bezeichnet einen Fragebogen zum Wohlbefinden. Mit 5 Items werden die Dimensionen Stimmung, Vitalität und generelle Interessen abgedeckt. Die Items werden als positiv formulierte Aussagen dargestellt und auf das Zutreffen in den vergangenen 2 Wochen mittels einer Likert-Skala von 0 (= zu keinem Zeitpunkt) bis 5 (= die ganze Zeit) bewertet. Die Berechnung kommt durch einfaches Addieren der 5 Antworten zustande. Der Rohwert erstreckt sich von 0 bis 25, wobei 0 das geringste Wohlbefinden und 25 das größte Wohlbefinden bezeichnet [181]. Der WHO-5-Fragebogen wird als Screening-Instrument für Depressionen u.a. bei Patienten mit T1D und T2D empfohlen [182].

2.1.6 Finnish Diabetes Risk Score Questionnaire

Der *Finnish Diabetes Risk Score Questionnaire* (FINDRISC) wurde als Risikofragebogen zur effektiven Prävention von T2D in Finnland entwickelt. Um diesen Fragebogen auch in Deutschland nutzen zu können, wurde eine an die unterschiedlichen Lebens- und Essgewohnheiten der beiden Länder angepasste Version (FINDRISK) erstellt. Abgefragt werden Alter, DM in der Verwandtschaft, Taillenumfang, körperliche Aktivität, Ernährungsgewohnheiten, Bluthochdruck,

erhöhte Blutzuckerwerte in der Vergangenheit und BMI. Die 8 Fragen des FINDRISK können ohne laborchemische Untersuchungen in Form eines Summenscores ausgewertet werden. Der erreichbare Wert liegt zwischen 0 und 26 Punkten [183].

2.1.7 Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

Bei MADRS handelt es sich um eine Fremdbeurteilungsskala zur quantitativen Einschätzung der Symptomatik depressiver Patienten. Die Skala setzt sich aus folgenden 10 Items zusammen, welche die Kernsymptomatik der Depression erfassen: sichtbare und berichtete Traurigkeit, innere Spannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Untätigkeit, Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken und Selbstmordgedanken. Die Beurteilung erfolgt anhand eines Interviews und durch Beobachtung des Patienten. Jedes Item wird auf einer 7-stufigen Skala von 0 bis 6 quantitativ eingeschätzt. Jede zweite Stufe wird dabei, zur besseren Orientierung, verbal bezeichnet. Der Gesamtwert ergibt sich durch Addition der Skalenwerte der einzelnen Items und beträgt maximal 60 [184].

2.1.8 Young Mania Rating Scale

Die YMRS gilt als Standard zur Beurteilung des Schweregrades manischer Symptome bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung. Die Ratingskala setzt sich aus 11 Items zusammen, die anhand der Kernsymptome der Manie ausgewählt wurden: gehobene Stimmung, gesteigerte motorische Aktivität/Energie, sexuelles Interesse, Schlaf, Reizbarkeit, Sprechweise, Sprach-/Denkstörung, Inhalte, expansiv-aggressives Verhalten, äußere Erscheinung und Krankheitseinsicht. Die Beurteilung dieser Symptome bezieht sich auf die letzten 48 Stunden. Die Quantifizierung der Items geschieht im Rahmen eines Interviews und basiert auf den subjektiven Aussagen der Patienten und zum Teil auf der klinischen Beobachtung des Interviewers. Bei schwer ausgeprägter manischer Symptomatik

kann die Selbstbeurteilungs- und Kooperationsfähigkeit des Patienten eingeschränkt sein. Um dies zu kompensieren, sind die durch Fremdbeurteilung bestimmten Items, bezüglich der zu vergebenen Punktezahl doppeltgewichtet [185].

2.1.9 Clinical Global Impressions Scale for Bipolar Disorder

Die CGI-BP ist eine Skala zur Abschätzung des klinischen Schweregrades bei bipolarer affektiver Störung. Die Skala setzt sich aus separaten Items für a) Manie, b) Depression und c) Gesamteindruck bipolare Erkrankung zusammen. Der Schweregrad lässt sich auf einer Skala von 1 (normal, nicht krank) bis 7 (extrem schwer krank) angeben [186].

2.2 Study of Health in Pomerania

Als Vergleichspopulation zum BiDi-Kollektiv wurden Daten der SHIP-Studie herangezogen. SHIP ist eine Bevölkerungsstudie in Nordostdeutschland (das Einzugsgebiet umfasste Vorpommern, einschließlich der Landkreise Ost- und Nordvorpommern und der kreisfreien Städte Greifswald und Stralsund), die sich aus zwei, voneinander unabhängigen Kohorten zusammensetzt. Die Baseline-Untersuchung der ersten Kohorte (SHIP-0) fand zwischen 1997 und 2001 statt und schloss 4308 Erwachsene ein. Nachuntersuchungen folgten von 2002 bis 2006 (SHIP-1) und von 2007 bis 2012 (SHIP-2). Parallel zu den SHIP-2 Erhebungen wurde 2008 eine zweite, unabhängige Kohorte aus einer Zufallsstichprobe von 8016 Probanden gebildet (SHIP-Trend). Aus dieser Kohorte wurden zwischen 2008 und 2012, 4420 Erwachsene für die Basisuntersuchung rekrutiert. Als Einschlusskriterien galten der Altersbereich von 20 bis 79 Jahren, die deutsche Nationalität und der gemeldete Hauptwohnsitz in der Studienregion. Als Ausschlusskriterium für SHIP-Trend galt die Teilnahme an SHIP-0 [187].

SHIP ist eine breit angelegte epidemiologische Studie, welche die Prävalenz und Inzidenz populationsrelevanter Erkrankungen und deren Risikofaktoren untersucht. Durch den Vergleich der zwei Querschnittsuntersuchungen (SHIP-0 und SHIP-Trend) lassen sich Prävalenztrends von Risikofaktoren und Erkrankungen in Nordostdeutschland erfassen. Die Untersuchungen reichen von Interviews, Laboranalysen und somatometrischen Messungen, bis zu elektrokardiografischen, sonografischen und magnetresonanztomografischen Untersuchungen. Zur Diagnostik eines DM wurde bei SHIP-Trend der oGTT, gemäß den WHO-Richtlinien, durchgeführt. [188].

Die SHIP-Trend-Kohorte stellt die Vergleichspopulation für das BiDi-Kollektiv dar. Aus dieser Kohorte wurde eine alters-, geschlechts- und BMI-adjustierte Zufallsstichprobe aus 850 Probanden gebildet.

2.3 Statistische Analyse

Die Häufigkeiten von T2D und Prädiabetes in der SHIP-Trend- und BiDi-Gruppe, ebenso wie die Ergebnisse der Fragebögen und anthropometrischen Untersuchungen, wurden mittels deskriptiver Statistik erfasst. Die Daten wurden je nach Zielgröße, mittels Qui-Quadrat-Test und T-Test ausgewertet. Die Ergebnisse galten als signifikant, wenn der p-Wert kleiner als 0,05 war. Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,1 wurde als Trend berichtet. Die statistischen Berechnungen erfolgten mittels IBM® SPSS® Statistics 20.

3. Ergebnisse

3.1 BiDi-Studie

In den Studienzentren Würzburg und Dresden wurden insgesamt 85 Probanden in die Studie aufgenommen (44 Probanden in Dresden, 41 Probanden in Würzburg). Darunter waren 44 % Frauen (n = 37) und 56 % Männer (n = 48). Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer lag bei 44,72 Jahren (\pm 12,63 Standardabweichung (SD)) und die Altersspanne zwischen 21 und 67 Jahren.

Auf die Bipolar-I-Störung entfielen 80 % (n = 68) und auf die Bipolar-II-Störung 20 % (n = 17) der Probanden. Neben der bipolaren affektiven Störung fanden sich komorbid folgende psychiatrische Diagnosen:

- Alkoholabhängigkeit (4 %, n = 3)
- Alkoholmissbrauch (2 %, n = 2)
- Zwangsstörung (2 %, n = 2)
- ADHS (2 %, n = 2)
- Cannabismissbrauch (1 %, n = 1)
- Multipler Substanzmissbrauch (1 %, n = 1)
- Bulimia Nervosa (1 %, n = 1)
- Dissoziative Bewegungsstörung (1 %, n = 1)
- Ängstlich vermeidende Persönlichkeitsstörung (1 %, n = 1)

98 % (n = 83) der Probanden wurden in Deutschland geboren. 93 % (n = 79) waren kaukasischer (hellhäutiger/mitteleuropäischer) Herkunft. Die Daten bezüglich Familienstand, Bildungsstand und Beschäftigungsart der Probanden sind nachfolgend aufgeführt:

Tabelle 1: Familienstand

Familienstand	N (Anteil in %)
Ledig	24 (28 %)
Verheiratet	51 (60 %)
Getrennt/Geschieden	10 (12 %)

Tabelle 2: Bildungsstand

Bildungsstand	N (Anteil in %)
9. Klasse	2 (2 %)
Abitur	3 (4 %)
Ausbildung/Lehre	53 (64 %)
Fachhochschule	9 (11 %)
Universität	17 (20 %)

Tabelle 3: Beschäftigungsart

Beschäftigungsart	N (Anteil in %)
--------------------------	------------------------

Selbstständig	4 (5 %)
Angestellt	30 (35 %)
Arbeitslos	9 (11 %)
Berentet	31 (37 %)
Andere Angabe	11 (13 %)

Die wesentlichen Merkmale der psychiatrischen Krankheitsgeschichte der Studienteilnehmer werden in folgender Tabelle aufgezeigt:

Tabelle 4: Klinische Merkmale

Klinische Merkmale	Mittelwert (SD)
Alter bei Erstdiagnose in Jahren	28,16 (\pm 11,00)
Erkrankungsdauer in Jahren	16,60 (\pm 10,71)
Anzahl psychiatrischer Krankenhausaufenthalte	4,12 (\pm 4,48)
Gesamtzahl an Episoden	14,61 (\pm 13,48)
Anzahl depressiver Episoden	8,02 (\pm 7,77)
Anzahl manischer Episoden	3,51 (\pm 4,67)
Anzahl hypomaner Episoden	4,06 (\pm 5,88)

Regelmäßiger Tabakkonsum wurde von 33 % (n = 28) berichtet. Zum Studienzeitpunkt gaben 27 % der Probanden (n = 23) an, im Krankheitsverlauf mindestens einmal eine *Rapid Cycling* Episode durchgemacht zu haben. 29 % der Probanden (n = 25) hatten eine positive Suizidanamnese (mindestens einen Suizidversuch (SV)).

Die Mehrheit der Studienteilnehmer war mit einem Stimmungsstabilisierer und/oder einem SGA eingestellt. Die am häufigsten verordneten Psychopharmaka waren Lithium, Quetiapin und Valproat. 2 Probanden nahmen zum Studienzeitpunkt keine Medikation ein. 72 % der Probanden (n = 61) nahmen mehr als ein Psychopharmakon ein.

Die zum Studienzeitpunkt eingenommene psychiatrische Medikation und die Anzahl der parallel eingenommenen Psychopharmaka sind nachfolgend aufgelistet:

Tabelle 5: Medikation

Medikation	Wirkgruppe	N (Anteil in %)
Lithium	Stimmungsstabilisierer	54 (64 %)
Carbamazepin	Stimmungsstabilisier (Antikonvulsivum)	6 (7 %)
Oxcarbamazepin	Stimmungsstabilisierer (Antikonvulsivum)	1 (1 %)
Lamotrigin	Stimmungsstabilisier (Antikonvulsivum)	7 (8 %)

Valproat	Stimmungsstabilisierer (Antikonvulsivum)	20 (24 %)
Escitalopram	AD (SSRI)	3 (4 %)
Paroxetin	AD (SSRI)	1 (1 %)
Sertralin	AD (SSRI)	2 (2 %)
Duloxetin	AD (SNRI)	2 (2 %)
Venlafaxin	AD (SNRI)	16 (19 %)
Reboxetin	AD (NARI)	1 (1 %)
Amitryptilin	AD (TZA)	8 (9 %)
Clomipramin	AD (TZA)	1 (1 %)
Doxepin	AD (TZA)	3 (4 %)
Trimipramin	AD (TZA)	1 (1 %)
Mirtazapin	AD (NaSSA)	2 (2 %)
Tranlycypromin	AD (MAO-H)	3 (4 %)
Agomelatin	AD	3 (4 %)
Bupropion	AD (NDRI)	2 (2 %)
Melperon	FGA	1 (1 %)
Amisulprid	SGA	1 (1 %)
Aripiprazol	SGA	7 (8 %)
Clozapin	SGA	3 (4 %)

Olanzapin	SGA	5 (6 %)
Quetiapin	SGA	30 (35 %)
Risperidon	SGA	3 (4 %)
Ziprasidon	SGA	1 (1 %)
Lorazepam	Benzodiazepin	1 (1 %)

Tabelle 6: Anzahl der Psychopharmaka

Anzahl der Psychopharmaka	N (Anteil in %)
0	2 (2 %)
1	22 (26 %)
2	29 (34 %)
3	17 (20 %)
4	14 (17 %)
> 4	1 (1 %)

Der mittlere BMI der Probanden lag bei 29,15 kg/m² (\pm 5,60). Davon hatten 78 % der Probanden (n = 66) einen BMI \geq 25 kg/m². Der WHR lag im Durchschnitt bei 0,91 (\pm 0,11). Männer hatten einen WHR von 0,87 (\pm 0,13), Frauen einen WHR von 0,95 (\pm 0,07). Folgende Tabelle stellt alle erhobenen anthropometrischen Daten der Probanden dar:

Tabelle 7: Anthropometrie

Anthropometrie	Mittelwert (SD)
Gewicht, kg	85,03 (\pm 16,78)
Größe, cm	170,85 (\pm 8,67)
BMI, kg/m ²	29,15 (\pm 5,60) Frauen (n = 37): 28,80 (\pm 4,66) Männer (n = 48): 29,43 (\pm 6,28)
Bauchumfang, cm	100,66 (\pm 16,00)
Hüftumfang, cm	109,76 (\pm 19,15)
WHR	0,91 (\pm 0,11) Frauen (n = 37): 0,95 (\pm 0,07) Männer (n = 48): 0,87 (\pm 0,13)
Systolischer Blutdruck, mmHg	125,22 (\pm 14,96)
Diastolischer Blutdruck, mmHg	78,24 (\pm 11,26)

Nachfolgend sind die Labordaten der BiDi-Probanden aufgeführt:

Tabelle 8: Labordaten BiDi

Parameter	Mittelwert (SD), Anzahl der Probanden

Nüchternplasmaglukose, mmol/l	4,96 (\pm 0,80), n = 85 Frauen (n = 37): 5,02 (\pm 0,79) Männer (n = 48): 4,91 (\pm 0,83)
Plasmaglukose nach 120 Minuten, mmol/l	5,37 (\pm 2,01), n = 83 Frauen (n = 36): 5,27 (\pm 2,10) Männer (n = 47): 5,49 (\pm 1,95)
HbA1c, %	5,42 (\pm 0,44), n = 85 Frauen (n = 37): 5,41 (\pm 0,46) Männer (n = 48): 5,43 (\pm 0,43)
Insulin nüchtern, pmol/l	87,6 (\pm 98,3), n = 83
Insulin nach 120 Minuten, pmol/l	290,0 (\pm 362,0), n = 80
Triglyceride, mmol/l	1,6 (\pm 1,0), n = 79
Cholesterol, mmol/l	5,3 (\pm 1,3), n = 79
HDL, mmol/l	1,4 (\pm 0,4), n = 79
LDL, mmol/l	3,2 (\pm 1,0), n = 79

Die Blutzuckerwerte in mg/dl wurden mit folgender Formel in mmol/l umgerechnet:
 $\text{mg/dl} \times 0,0555 = \text{mmol/l}$.

Bei den Probanden mit bereits diagnostiziertem T2D wurde kein oGTT und damit auch keine Blutzuckermessung nach 120 Minuten durchgeführt.

3.2 SHIP-Trend-Kontrollgruppe

Aus der SHIP-Trend-Kohorte wurde eine bezüglich Alter, Geschlecht und insbesondere BMI adjustierte Kontrollgruppe aus 850 Probanden gebildet, nach den oben genannten 1:10 Matching-Kriterien. In keinem der in Tabelle 9 genannten Parameter bestand ein signifikanter Unterschied zur BiDi-Stichprobe.

Tabelle 9: SHIP-Trend-Kontrollgruppe

Alter in Jahren, MW \pm SD	46,50 \pm 11,87
Altersspanne in Jahren	21 – 67
Geschlechterverteilung	Weiblich: N = 370 (44 %) Männlich: N = 480 (56 %)
BMI, kg/m ² \pm SD	28,61 \pm 3,94

Nachfolgend sind die Ergebnisse des oGTT und der HbA1c-Wert der SHIP-Trend-Kontrollgruppe aufgeführt:

Tabelle 10: Labordaten SHIP-Trend

Parameter	Mittelwert (SD)
Nüchternplasmaglukose, mmol/l	5,52 (\pm 0,8)
Plasmaglukose nach 120 Minuten, mmol/l	6,39 (\pm 2,2)
HbA1c, %	5,20 (\pm 0,6)

3.3 Prävalenzen von Diabetes mellitus Typ 2 und Prädiabetes

Die Angaben zu den Prävalenzen von T2D und Prädiabetes basieren auf den Ergebnissen des oGTT und des HbA1c-Wertes gemäß den ADA-Kriterien. In der BiDi-Stichprobe lag bei 7 % (n = 6) der Probanden ein manifester T2D vor. Bei vier der Probanden mit T2D erfolgte die Erstdiagnose im Rahmen der Studie, bei den übrigen zwei Probanden war T2D bereits vor der Studienteilnahme diagnostiziert worden. Die Kriterien für diabetische Vorstufen erfüllten 33 % (n = 28) der bipolaren Probanden. Davon lagen bei 18 % (n = 5) eine IGT, bei 29 % (n = 8) eine IFG und bei 64 % (n = 18) ein HbA1c-Wert im prädiabetischen Bereich vor. Eine IGT und einen erhöhten HbA1c-Wert hatten 7 % (n = 2) der Probanden. 4 % (n = 1) hatten eine IFG und einen erhöhten HbA1c Wert. Bei keinem Probanden lagen eine IGT und eine IFG gemeinsam vor. 27 % (n = 23) der bipolaren Probanden erfüllten die NCEP ATP III Kriterien für MetS.

In der SHIP-Trend-Kontrollgruppe lag bei 6 % (n = 54) der Probanden T2D vor. 44 % (n = 377) der Kontrollprobanden zeigten diabetische Vorstufen. Davon hatten 80 % eine IFG (n = 301), 29 % eine IGT (n = 111) und 28 % einen erhöhten HbA1c (n = 105). Bei 14 % (n = 53) lagen eine IFG und eine IGT gemeinsam vor. 10 % (n = 39) der Probanden hatten einen erhöhten HbA1c-Wert und eine IFG, während 2 % (n = 9) einen erhöhten HbA1c-Wert und eine IGT zeigten. Bei 5 % (n = 19) waren alle Parameter im prädiabetischen Bereich.

In folgender Abbildung sind die Prävalenzen von T2D und diabetischen Vorstufen innerhalb der BiDi-Gruppe und der SHIP-Trend-Gruppe in Form eines Venn-Diagramms dargestellt:

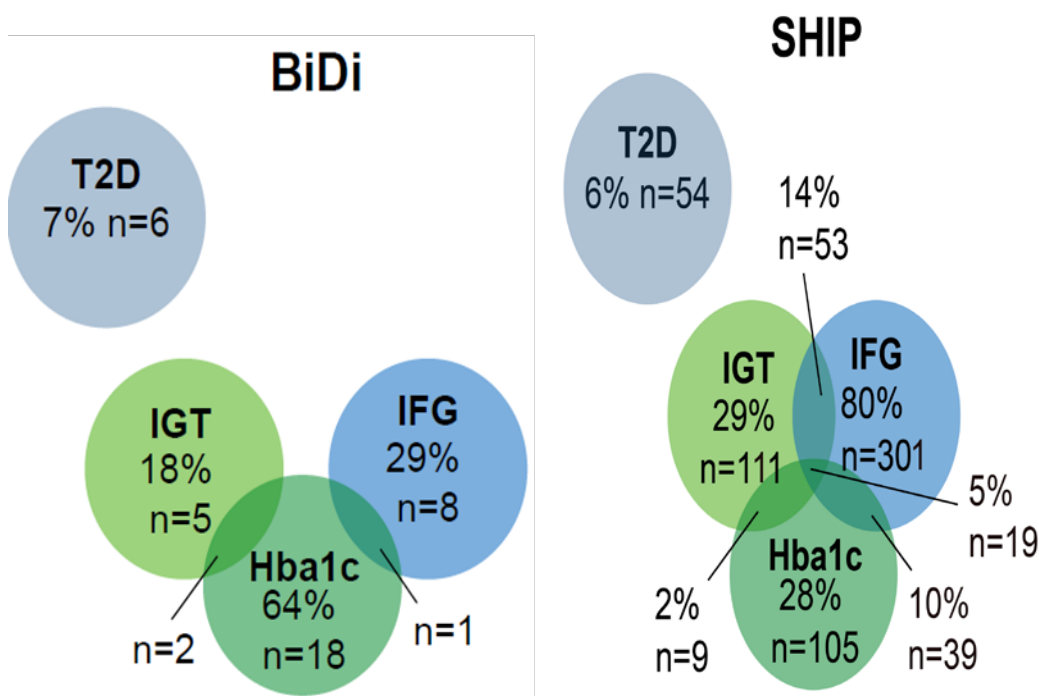


Abbildung 1: BiDi/SHIP-Trend Venn-Diagramm

Die Prävalenzen von T2D in der BiDi-Gruppe und in der SHIP-Trend-Kontrollgruppe unterschieden sich nicht signifikant ($\chi^2 = 0,064$, $p = 0,800$). In der Kontrollgruppe fanden sich prädiabetische Veränderungen signifikant häufiger ($\chi^2 = 4,106$, $p = 0,043$) als bei den bipolaren Probanden.

Beim Vergleich der Blutzuckerwerte der beiden Gruppen zeigte sich, dass die Nüchternblutzuckerwerte der bipolaren Probanden im Mittel signifikant niedriger (4,96 vs. 5,52 mmol/l) lagen als die Nüchternblutzuckerwerte der Kontrollgruppe ($t(933) = 6,395$, $p = < 0,001$). Die Blutzuckerwerte nach 120 Minuten im oGTT lagen bei den bipolaren Probanden ebenfalls signifikant niedriger (5,37 vs. 6,39 mmol/l) als bei der Kontrollgruppe ($t(931) = 4,056$, $p = < 0,001$). Die HbA1c-Werte der bipolaren Gruppe lagen jedoch signifikant höher (5,42 % vs. 5,20 %) im Vergleich zur SHIP-Trend Kontrollgruppe ($t(933) = - 3,234$, $p = < 0,001$).

3.4 Vergleich innerhalb der BiDi-Gruppe

In der folgenden Tabelle sind die BiDi-Probanden mit T2D oder Prädiabetes den BiDi-Probanden ohne glukometabolische Veränderungen (als metabolisch gesunde Probanden bezeichnet) gegenübergestellt:

Tabelle 11: Vergleich innerhalb der BiDi-Gruppe

Parameter (Signifikanz)	Probanden mit T2D/Prädiabetes (SD), n = 34	Metabolisch gesunde Probanden (SD), n = 51
Alter in Jahren (signifikant, p = 0,013)	48,82 (± 11,99)	41,98 (± 12,41)
Geschlechterverteilung (nicht signifikant, p = 0,422)	Männlich: N = 21 (62 %) Weiblich: N = 13 (38 %)	Männlich: N = 27 (53 %), Weiblich: N = 24 (47 %)
BMI, kg/m ² (signifikant, p = 0,014)	31,08 (± 6,27)	27,87 (± 4,75)
Bauchumfang, cm (signifikant, p = 0,046)	104,85 (± 15,33)	97,86 (± 15,96)
WHR (nicht signifikant, p = 0,454)	0,92 (± 0,09)	0,907 (± 0,10)
MetS (nicht signifikant, p = 0,058)	13 (38 %)	10 (20 %)
Familienstand:		

-ledig	11(32 %)	13 (25 %)
-verheiratet	21(62 %)	30 (59 %)
-getrennt/geschieden	2 (6 %)	8 (16 %)
(nicht signifikant)		
Beschäftigungsstatus:		
-selbstständig/angestellt	11 (32 %)	24 (47 %)
-berentet	17 (50 %)	14 (27 %)
-arbeitslos	3 (9 %)	6 (12 %)
-sonstige Angabe	3 (9 %)	7 (14 %)
(nicht signifikant)		
Alter bei Ersterkrankung in Jahren	28,91 (\pm 10,49)	27,67 (\pm 11,40)
(nicht signifikant, p = 0,612)		
Erkrankungsdauer in Jahren	20,0 (\pm 11,14)	14,33 (\pm 9,89)
(signifikant, p = 0,019)		
Anzahl depressiver Episoden	10,91 (\pm 9,10)	6,10 (\pm 6,11)
(signifikant, p = < 0,01)		
Gesamtepisodenzahl in Jahren	17,91 (\pm 14,33)	12,24 (\pm 12,26)
(nicht signifikant, p = 0,054)		

Episodenzahl pro Erkrankungsjahr (nicht signifikant, p = 0,436)	1,07 (± 0,81)	0,96 (± 0,64)
<i>Rapid Cycling</i> (nicht signifikant, p = 0,163)	12 (35 %)	11 (22 %)
Mindestens 1 SV (nicht signifikant, p = 0,627)	9 (26 %)	16 (31 %)
Anzahl der Krankenhausaufenthalte (nicht signifikant, p = 0,883)	4,03 (± 3,49)	4,18 (± 5,06)
FINDRISK-Score (signifikant, p = 0,003)	10,91 (± 4,98)	7,69 (± 4,02)
WHO-5 Score (nicht signifikant, p = 0,353)	13,53 (± 5,97)	14,65 (± 5,00)
SF-12 Score (nicht signifikant, p = 0,067)	30,09 (± 3,97)	31,33 (± 2,21)

Beim Vergleich der soziodemographischen und anthropometrischen Parameter beider Gruppen zeigte sich, dass die BiDi-Probanden mit T2D/Prädiabetes signifikant älter waren ($t(83) = 2,52, p = 0,013$) als die metabolisch gesunden bipolaren Probanden. Bezüglich Geschlecht ($\chi^2 = 0,646, p = 0,422$), Familienstand (ledig: $\chi^2 = 0,474, p = 0,491$; verheiratet: $\chi^2 = 0,074, p = 0,786$; getrennt/geschieden: $\chi^2 = 1,889, p = 0,169$) und Beschäftigungsstatus ($\chi^2 = 6,900, p = 0,141$), waren die Unterschiede nicht signifikant. Die Probanden mit

T2D/Prädiabetes hatten einen signifikant größeren Bauchumfang ($t(83) = 2,009$, $p = 0,046$), einen signifikant höheren BMI ($t(83) = 2,683$, $p = 0,014$) und erfüllten tendenziell, aber nicht signifikant häufiger die Kriterien für MetS ($\chi^2 = 3,586$, $p = 0,058$). Beim Vergleich des WHR waren die Unterschiede nicht signifikant ($t(83) = 0,752$, $p = 0,454$).

Beim Vergleich der Krankheitsgeschichte beider Gruppen zeigte sich, dass die Probanden mit T2D/Prädiabetes signifikant häufiger depressive Episoden hatten ($t(83) = 2,921$, $p = < 0,01$) und eine längere Erkrankungsdauer aufwiesen ($t(83) = 2,460$, $p = 0,019$) als die nicht von T2D/Prädiabetes betroffenen BiDi-Probanden. Das Alter bei Ersterkrankung ($t(83) = 0,509$, $p = 0,612$) war nicht signifikant unterschiedlich. Bipolare Probanden mit T2D/Prädiabetes hatten tendenziell mehr affektive Episoden ($t(83) = 1,954$, $p = 0,054$) aber keine signifikant erhöhte Rate an Krankheitsepisoden pro Erkrankungsjahr ($t(83) = 0,738$, $p = 0,436$).

Bezüglich der Anzahl der stationär-psychiatrischen Krankenhausaufenthalte ($t(83) = -0,148$, $p = 0,883$), des Auftretens psychotischer Symptome ($\chi^2 = 4,390$, $p = 0,111$), eines *Rapid Cycling*-Verlaufs ($\chi^2 = 1,947$, $p = 0,163$) und der Suizidversuche (mindestens 1 SV: $\chi^2 = 0,236$, $p = 0,627$), waren die Unterschiede der Gruppen nicht signifikant.

Die Unterschiede in der Medikation zwischen den BiDi-Probanden mit T2D/Prädiabetes und den anderen bipolaren Patienten waren nicht signifikant (Lithium: $\chi^2 = 1,430$, $p = 0,232$; Valproat: $\chi^2 = 2,452$, $p = 0,117$; Quetiapin: $\chi^2 = 0,859$, $p = 0,354$). Bei der Betrachtung der HbA1c-Werte im Zusammenhang mit der Medikation zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Probanden mit und denen ohne antipsychotische Behandlung ($t(83) = -0,191$, $p = 0,849$).

Bezüglich des WHO-5 Fragebogens zum Wohlbefinden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($t(83) = -0,934$, $p = 0,353$). Die nicht von T2D/Prädiabetes betroffenen BiDi-Probanden gaben im Vergleich zu den Probanden mit T2D/Prädiabetes eine tendenziell, aber nicht

signifikant höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12) an ($t(83) = -1,853$, $p = 0,067$). Im Fragebogen zur Erfassung des T2D-Risikos (FINDRISK) hatten die Probanden mit T2D/Prädiabetes einen signifikant höheren Summenscore ($t(83) = 3,292$, $p = 0,003$) als die diesbezüglich gesunden bipolaren Probanden.

4. Diskussion

Im BiDi-Kollektiv bipolarer Probanden zeigte sich keine signifikant erhöhte T2D-Prävalenz im Vergleich zur alters-, geschlechts- und BMI-adjustierten SHIP-Trend-Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu der auf zahlreichen Studien gestützten Hypothese einer deutlich erhöhten Diabetesprävalenz bei bipolaren Patienten [189]–[192]. In der bereits veröffentlichten Studie von Leopold et al., die auf demselben Datensatz der BiDi-Probanden basiert, wurde ohne Kontrollgruppe ebenfalls von einer erhöhten T2D- und Prädiabetes-Prävalenz bei bipolarer affektiver Störung ausgegangen [193]. Die divergierenden Angaben zur Prävalenz prädiabetischer Vorstufen sind auf die Verwendung älterer (2006) und neuerer (2010) ADA-Kriterien zurückzuführen [73].

Die Prävalenz diabetischer Vorstufen war bei den bipolaren Probanden sogar signifikant geringer als in der Kontrollgruppe. Die Nüchternblutzuckerwerte und die Blutzuckerwerte nach 120 Minuten im oGTT waren bei den bipolaren Probanden im Mittel signifikant niedriger. Der HbA1c-Wert hingegen lag im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher.

4.1 Eigenschaften der BiDi-Kohorte

Das BiDi-Kollektiv setzte sich aus 80 % Bipolar I- und 20 % Bipolar II-Patienten zusammen. In der Literatur sind ähnliche Lebenszeitprävalenzen für die Bipolar I- und die Bipolar II-Störung beschrieben [194]. Bipolar I-Erkrankte waren damit in unserem Kollektiv relativ stärker repräsentiert. Es gibt allerdings kaum Studien, die sich mit den (gluko)metabolischen Unterschieden zwischen den bipolaren Subgruppen befassen [178], [195].

Die Häufigkeit psychiatrischer Komorbiditäten im BiDi-Kollektiv fiel im Vergleich mit anderen Studien gering aus. Elroy et al. untersuchten psychiatrische Komorbiditäten bei bipolaren Patienten und fanden eine Punktprävalenz von 30 % für Angststörungen, 4–13 % für Substanzmissbrauch und 8 % für Zwangsstörungen [196]. Hierbei ist allerdings der Zusammenhang zwischen der jeweiligen Krankheitsepisode und der entsprechenden Komorbidität zu berücksichtigen. Mantere et al. sahen ein gehäuftes Auftreten komorbider Angsterkrankungen in depressiven Phasen sowie eine Assoziation zwischen Substanzmissbrauch und manischer Symptomatik bei bipolaren Patienten. Bei Euthymie hingegen, was bei den BiDi-Probanden als Einschlusskriterium vorlag, zeigte sich eine deutlich geringere Prävalenz komorbider Achse-1-Erkrankungen [42].

Das Alter bei Erstdiagnose der bipolaren affektiven Störung lag beim BiDi-Kollektiv im Mittel bei 28 Jahren. Angesichts einer häufig beschriebenen Latenzzeit von 5–10 Jahren zwischen ersten Symptomen und dem Behandlungsbeginn bzw. dem ersten Krankenhausaufenthalt, entspricht dies in etwa den epidemiologischen Daten [197]. Die verhältnismäßig hohe Gesamtzahl an Episoden (14,61) und die überdurchschnittlich hohe Prävalenz von *Rapid Cycling* in der Vorgeschichte (27 %) legen nahe, dass es sich bei dem untersuchten Kollektiv um schwerkranke bipolare Patienten handelte [15], was angesichts der Rekrutierung der Probanden aus Institutsambulanzen universitärer Krankenhäuser zu vermuten ist [198]. Der Anteil der Probanden, der im Krankheitsverlauf mindestens einen Suizidversuch unternommen hatte (29 %), entspricht der Größenordnung epidemiologischer Angaben [46].

4.2 Vergleich mit anderen Prävalenzstudien

Ein Vergleich der Studien, die ein bis zu 3-fach erhöhtes T2D-Risiko bei bipolarer affektiver Störung fanden, ist aufgrund der Unterschiede bezüglich der

Befunderhebung (Krankenakte, oGTT), der Diagnose (Bipolar-I/-II bzw. T2D/T1D) und der demographischen Merkmale eingeschlossener Patienten (z.B. Alter, Herkunft, ethnische Zugehörigkeit), oft nur eingeschränkt möglich.

Bei Cassidy et al. lag die Diabetesprävalenz der bipolaren Kohorte mit 9,9 %, signifikant höher als in der Allgemeinbevölkerung mit 3,4 % [189]. Bei Lilliker hatten 10 % der bipolaren Patienten Diabetes im Gegensatz zu 2 % innerhalb des Vergleichskollektivs [190]. Regenold et al. fanden eine doppelt so hohe T2D Prävalenz bei Bipolar-I-Patienten (26 %) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (13 %) [191]. Bei van Winkel et al. lag die T2D-Prävalenz (6,7 %) doppelt so hoch wie die der altersjustierten belgischen Population [192].

Die Prävalenzangaben von DM bei bipolaren Patienten lagen also in den genannten Studien zwischen 6.7 % und 26 % [189]–[192]. Die Unterschiede in den Ergebnissen liegen vor allem im unterschiedlichen Durchschnittsalter der jeweiligen Studienkohorten begründet. Es ist bekannt, dass Alter ein Risikofaktor für die Entwicklung von T2D darstellt und eine deutliche Zunahme der Prävalenz ab dem 50. Lebensjahr zu verzeichnen ist [60]. Die niedrigen Prävalenzraten (6,7 % bzw. 9,9 %) zeigten sich daher bei bipolaren Patienten im Durchschnittsalter von 42,1 [189] und 45,3 Jahren [192], während die höchste Prävalenz in der Studie mit älteren Probanden (60,4 Jahren) [191] vorlag. Die Beobachtung einer steigenden T2D-Prävalenz im höheren Lebensalter bestätigte sich in der Gegenüberstellung der Probanden mit T2D/Prädiabetes und den gesunden bipolaren Probanden unseres Kollektivs. Die Probanden mit T2D/Prädiabetes waren signifikant älter als die nicht-diabetischen bipolaren Probanden.

Die Prävalenzangaben von DM basierten beim Großteil der Studien (Cassidy, Regenold, Lilliker) auf der Analyse der Krankenakte, während lediglich bei van Winkel et al. ein oGTT durchgeführt wurde. Dies ist insofern von Bedeutung, da bei den Angaben zur T2D-Prävalenz von einer erheblichen Dunkelziffer auszugehen ist, die möglicherweise erst durch den relativ aufwendigen und zeitintensiven oGTT

aufgedeckt werden würde. Im *KORA F4 Survey* beispielsweise, fand man mit Hilfe eines oGTT in der Altersgruppe zwischen 35 und 59 Jahren eine Prävalenz des unentdeckten Diabetes von 2,0 % und des bekannten Diabetes von 2,2 % [199]. Schätzungen über die Prävalenz des unentdeckten T2D weltweit gehen ebenfalls von fast 50 % nicht-diagnostizierter Fälle aus [200].

In den Studien von Regenold et al., van Winkel et al. und Lilliker lagen keine spezifischen Einschlusskriterien bezüglich der Art der affektiven Episode vor. Bei Cassidy et al. wurden ausschließlich bipolare Patienten mit manischen oder gemischten Episoden in die Studie aufgenommen. Es ist davon auszugehen, dass der metabolische Status zu einem gewissen Grad von der jeweiligen Episode beeinflusst wird. Atmaca et al. demonstrierten dies anhand von Leptin- und Cholesterolverwerten bei bipolaren Patienten [139]. Um einen möglichen Einfluss der jeweiligen Episode auszuschließen, untersuchte die BiDi-Studie ausschließlich Probanden, die sich unter stabiler Medikation seit mindestens 2 Monaten in remittierter, euthymer Lage befanden.

Eine kürzlich erschienene Metaanalyse von Vancampfort et al. untersuchte 19 Studien mit bipolaren Probanden und fand eine gemittelte T2D-Prävalenz von 9,4 % [178]. Im Vergleich mit alters- und geschlechtsadjustierten Kontrollen, ergab sich demnach ein 2-fach erhöhtes Risiko für T2D bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung. In der durchgeführten Regressionsanalyse zeigte sich, dass die Varianz der T2D-Prävalenz in den bipolaren Kollektiven hauptsächlich durch die unterschiedlichen T2D-Prävalenzen der jeweiligen Gesamtpopulationen (*background population*) erklärt werden konnte. Daher sollte beim Vergleich der T2D-Prävalenz einzelner Studien mit bipolaren Probanden die T2D-Prävalenz der Gesamtpopulation mitberücksichtigt werden.

Die bundesweite *Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland* (DEGS1, 2008–2011) kam auf der Grundlage von Selbstangaben in computergestützten ärztlichen Interviews zu Ergebnissen, bei denen bei 7,2 % der Erwachsenen

zwischen 18–79 Jahren jemals ein DM diagnostiziert wurde [201]. Dabei ist zu betonen, dass es sich um Selbstangaben handelte und Nicht-T2D-Fälle (Schwangerschaftsdiabetes, T1D) miteingeschlossen wurden. Aktuelle bundesweite Angaben zur Diabetesprävalenz, die auf etablierten Methoden (HbA1c, oGTT) beruhen [73], fehlen für Deutschland [202].

Grundsätzlich sollte bei der Auswertung und dem Vergleich verschiedener Studien zur Diabetesprävalenz der Zeitpunkt der Datenerhebung berücksichtigt werden, da in den vergangenen Jahrzehnten weltweit eine Zunahme der T2D-Fälle registriert wurde [65], [201]. In der *Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland* (2008–2011) war im Vergleich zum *Bundesgesundheitsurvey 1998* ein Prävalenzanstieg von 38 % innerhalb einer Dekade zu verzeichnen. Ein Teil der Zunahme (etwa ein Drittel) wurde auf die demographische Alterung der Population zurückgeführt [201]. In der SHIP-Studie lag im Vergleich von SHIP-0 (1997–2001) und SHIP-Trend (2008–2012), ein starker Anstieg der Diabetesprävalenz in Nordostdeutschland von 9,1 % auf 13,8 % vor [187]. Neben der demographischen Alterung werden Veränderungen des Lebensstils (z.B. Ernährung, körperliche Aktivität), des Wohn- und Arbeitsumfeldes (z.B. Arbeitslosigkeit, Freizeitbeschäftigungen) oder andere Veränderungen der Lebensbedingungen (z.B. Umweltschadstoffe) mit der relativen Zunahme der T2D-Prävalenz in Verbindung gebracht [58].

Die Datenerhebungen in der BiDi- und SHIP-Trend-Kohorte sind in ähnlichen Zeiträumen (2007–2012 bzw. 2008–2012) erfolgt. Beim Vergleich der beiden untersuchten Gruppen sind die regionalen Unterschiede der Diabetesprävalenz in Deutschland zu beachten. In Metaanalysen populationsbasierter Surveys stellte der DIAB-CORE Verbund ein deutliches Nordost-Südwest-Gefälle fest. Die höchsten Prävalenzen lagen im Nordosten, die niedrigsten Prävalenzen im Südwesten Deutschlands vor [203]. In der Altersgruppe der 45–74-Jährigen fand sich in der Region Halle (CARLA, 2002–2006) eine T2D-Prävalenz von 12 %, gefolgt von der Region Vorpommern (SHIP, 1997–2001) mit 10,9 %, während die

Region Augsburg (KORA S4, 1999–2001) mit 5,8 % die vergleichsweise niedrigste T2D-Prävalenz zeigte.

Ähnliche bundesweite Verteilungsmuster in Form eines Nordost-Südwest-Gefälles wurden sowohl für Übergewicht/Adipositas [204] als auch für MetS [205] beschrieben; Konditionen die als Risikofaktoren für T2D gelten bzw. mit T2D assoziiert sind.

Die DIAB-CORE-Studien zeigten Geschlechtsunterschiede in der untersuchten Population (Altersgruppe 45–74 Jahren) auf. Der Anteil betroffener Männer (9,7 %) lag demnach deutlich höher als der Anteil an T2D erkrankter Frauen (7,6 %) [203]. Dieser Effekt wurde beim Vergleich der T2D-Prävalenz zwischen BiDi und SHIP-Trend durch die Geschlechtsadjustierung der Kontrollgruppe ausgeglichen.

Neben der ungleichen regionalen Verteilung genannter Risikofaktoren werden auch strukturelle und sozioökonomische Differenzen, die mittels Deprivations-Indizes bestimmt werden können, als relevant angesehen. Unabhängig vom individuellen sozioökonomischen Status der Studienteilnehmer, war die regionale Deprivation in Deutschland Untersuchungen zufolge signifikant mit einer erhöhten T2D-Prävalenz assoziiert [206]. Auf Stadtteilebene zeigte sich, dass eine erhöhte Arbeitslosenquote mit einem erhöhten Auftreten von T2D zusammenhing [207]. In der Studie *Gesundheit in Deutschland aktuell* (GEDA, 2012) ergaben Befragungen zur schulischen und beruflichen Ausbildung eine zunehmende Diabetesprävalenz mit abnehmendem Bildungsstatus, wobei dieser Zusammenhang vor allem bei älteren Frauen nachweisbar war [208]. Da Früherkennungsmaßnahmen seltener von Personen mit niedrigem Sozialstatus in Anspruch genommen werden, könnte man vermuten, dass die sozialen Unterschiede bezüglich der T2D-Prävalenz sogar tendenziell unterschätzt werden [209]. In Untersuchungen mit bipolaren Patienten fanden Kim et al. eine positive Assoziation zwischen niedrigem Bildungsstand und Hyperglykämie [210], während Ruzickova et al. einen erhöhten *socioeconomic burden* bei bipolaren Patienten mit komorbidem T2D erkannten [174]. Die von uns

erhobenen Daten zu Bildungsstand und Beschäftigungsart lieferten keinen Hinweis auf Unterschiede zwischen bipolaren Probanden mit und denen ohne T2D/Prädiabetes.

Die unterschiedliche regionale Verteilung der T2D-Prävalenz innerhalb Deutschlands ist insofern relevant, da sich das SHIP-Trend-Kollektiv aus Probanden aus der Regionen Vorpommern zusammensetzte, während das BiDi-Kollektiv zu etwa gleichen Teilen aus Probanden der Ambulanzen der Universitätskrankenhäuser Würzburg und Dresden bestand. Allerdings deuten die Prävalenzrends der SHIP-Studien darauf hin, dass die Bevölkerung Nordostdeutschlands nicht mehr als Risikopopulation anzusehen ist und sich die Mortalitätsrate und die durchschnittliche Lebenserwartung dem Durchschnitt der deutschen Bevölkerung zunehmend angleicht [187]. Zum anderen ist in der BiDi-Studie lediglich die Behandlung in einer der Institutsambulanzen als Einschlusskriterium gewählt worden, so dass man angesichts der räumlichen Mobilität innerhalb der Würzburg bzw. Dresden-Gruppe (z.B. reiste ein Proband zur Studienteilnahme aus seinem Wohnort in Thüringen ins mehr als 100 km entfernte Würzburg an) nicht von einer homogenen Kohorte in Bezug auf die regionale Herkunft ausgehen kann.

Bei den genannten Studien, welche die T2D-Prävalenz bei bipolarer affektiver Störung untersuchten, fällt auf, dass die Vergleichspopulationen zwar in Bezug auf Alter und Geschlecht (und teilweise ethnischer Zugehörigkeit), nicht aber in Bezug auf den BMI mit der untersuchten bipolaren Kohorte übereinstimmten. Die vergleichbare Prävalenz von T2D in der BiDi-Gruppe und der bezüglich Alter, Geschlecht und BMI übereinstimmenden Kontrollgruppe, ist ein Hinweis darauf, dass der **übergewichtige BMI der entscheidende Grund** für die vielfach beschriebene erhöhte T2D-Prävalenz bei bipolaren Patienten darstellt.

4.3 Bedeutung von Übergewicht/Adipositas und metabolisches Syndrom

Ein erhöhter BMI findet sich überzufällig häufig bei Personen mit bipolarer affektiver Störung [107], [128], [210], [211]. Elmslie et al. beispielsweise, untersuchten die Prävalenz von Übergewicht/Adipositas bei 89 euthymen bipolaren Patienten und verglichen diese mit der einer geschlechts- und altersadjustierten Kontrollgruppe. Für beide Geschlechter fand sich eine erhöhte Rate an Adipositas und mittels WHR ermittelter abdomineller Adipositas [128]. McElroy et al. erfassten die Prävalenz von Übergewicht/Adipositas bei 644 bipolaren Patienten in den USA und Europa. 57 % der untersuchten Probanden waren mindestens übergewichtig (davon 21 % adipös und 5 % schwer adipös), wobei der BMI bei den amerikanischen Patienten im Mittel signifikant höher lag als bei den europäischen Patienten [175]. In einer Studie von Lackner et al. waren 69 % der euthymen bipolaren Probanden übergewichtig, im Vergleich zu 37 % in der gesunden Kontrollgruppe [212]. Auch fanden sich dort signifikant höhere Werte für Bauch- und Hüftumfang, bei vergleichbarem WHR.

Die *Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland* (DEGS1, 2008–2011) erbrachte mittels einer repräsentativen Stichprobe von 18–79-jährigen Erwachsenen, Daten zu Übergewicht und Adipositas in Deutschland [213]. Die Mittelwerte der gesamten Stichprobe (Männer: 27,2, Frauen: 26,5) und die nach Altersgruppen stratifizierten Werte lagen unter dem Mittelwert des BiDi-Kollektivs. In der DEGS1 waren insgesamt 67 % der Männer und 53 % der Frauen übergewichtig. Im BiDi-Kollektiv hatten 78 % der Probanden einen BMI > 25. Der durchschnittliche BMI-Wert der BiDi-Gruppe lag mit 29,2, gemäß den WHO-Kriterien [214] im oberen Bereich der Präadipositas.

Übergewicht/Adipositas ist als Risikofaktor für die Entwicklung eines T2D in der Allgemeinbevölkerung gut belegt [122], [123]. In den Studien, die eine erhöhte Prävalenz von T2D bei Bipolaren fanden, zeigten sich bezüglich der Korrelation von T2D mit Übergewicht/Adipositas unterschiedliche Ergebnisse. Bei van Winkel et al. waren der Großteil der bipolaren Probanden, von denen 6,7 % Diabetes und

23,3 % Prädiabetes hatten, im Bereich des Normalgewichtes (BMI 20–25). Bei Regenold et al. lag der BMI der Bipolaren im Mittel bei 27,2, bei vergleichsweise höherer T2D-Prävalenz (26 %).

Innerhalb des BiDi-Kollektivs zeigte sich, dass bipolare Probanden mit T2D/Prädiabetes einen signifikant höheren BMI (31,1) hatten als bipolare Probanden ohne glukometabolische Veränderungen (27,9). Ruzickova et al. kamen beim Vergleich bipolarer Patienten mit und ohne komorbiden DM bezüglich des BMI zu ähnlichen Ergebnissen [174]. Bipolare mit T2D waren mit einem BMI von 33,7 signifikant übergewichtiger als Bipolare ohne komorbiden T2D (BMI 28,8).

Um die Fettverteilung in unserem Kollektiv näher zu bestimmen, wurden zusätzlich zum BMI der Bauchumfang und der WHR gemessen. Abdominelle Adipositas ist ein Kriterium des MetS und wird als entscheidender Faktor in der Entwicklung einer Insulinresistenz und T2D beschrieben [215]. Da der Zusammenhang zwischen T2D-Risiko und Bauchumfang wesentlich vom BMI abhängt (mit höherer Assoziation bei niedrigem BMI), plädierten Feller et al. für die Bestimmung beider Merkmale zur präziseren Risikoanalyse [88]. Die Differenzierung der Adipositas-Indizes ist insofern von Bedeutung, da die Variablen BMI, WHR und Bauchumfang unterschiedlich starke T2D-Indikatoren und Prädiktoren für das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko (CVD-Risiko) bei Patienten mit T2D darstellen. In einer prospektiven Studie von Czernichow et al. wurde deutlich, dass WHR und der Bauchumfang sich als bessere Prädiktoren für das CVD-Risiko eigneten als die alleinige BMI-Bestimmung [216]. Dies schlägt sich auch in den Empfehlungen der *International Society for Bipolar Disorders* (ISBD) für die Behandlung bipolarer Erkrankungen [217] und der *Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes* für die Therapie mit SGA nieder [125], durch die regelmäßige Bestimmungen von BMI und Bauchumfang gefordert werden. In neueren Untersuchungen wurde das Verhältnis zwischen Bauchumfang und Körpergröße (WHtR) als bester Indikator für unerkannten T2D und als

wirksamster Marker zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos (u.a. bei T2D) identifiziert [218]–[220].

Beim Vergleich der BiDi-Probanden untereinander wurde ersichtlich, dass die Probanden mit T2D/Prädiabetes neben einem signifikant höheren BMI auch einen signifikant größeren Bauchumfang aufwiesen als die Probanden ohne glukometabolische Veränderungen.

Es konnte wiederholt gezeigt werden, dass Adipositas mit einem negativen Krankheitsverlauf der bipolaren affektiven Störung korreliert ist. In einer Studie von Fagiolini et al. hatten adipöse bipolare Patienten deutlich mehr depressive und manische Episoden, sie brauchten länger bis zum Erreichen der Remission und hatten im Verlauf ein höheres Rezidivrisiko als nicht-adipöse bipolare Patienten [176]. Ein erhöhter BMI war zudem mit einer signifikant erhöhten Rate an Suizidversuchen in der Vorgeschichte assoziiert [47]. Bezüglich des medikamentösen Ansprechens einer Kombinationsbehandlung mit Lithium und Valproat zeigten Kemp et al., dass für jede Erhöhung des BMI um eine Einheit, die Wahrscheinlichkeit der Response um 7,5 % und die Wahrscheinlichkeit der Remission um 7,3 % sank [221]. Bei Calkin et al. hatten Patienten mit einer kompletten Lithiumresponse einen signifikant niedrigeren BMI [222]. Zudem scheint Übergewicht/Adipositas bei bipolaren Patienten mit einer reduzierten Lebensqualität (HRQL) assoziiert zu sein [223].

Die bipolare Erkrankung ist gehäuft mit einem reduzierten Funktionsniveau und mit affektiven Episoden überdauernden kognitiven Beeinträchtigungen verbunden [224], [225]. Es gibt zahlreiche Studien, die Hinweise darauf liefern, dass Adipositas bei sonst gesunden Personen mit reduzierten kognitiven Funktionen einhergeht [226]–[228]. Angesichts einer erhöhten Prävalenz von Übergewicht/Adipositas bei bipolaren Patienten, zeigten Yim et al. bei euthymen Probanden eine negative Korrelation zwischen BMI und kognitiven Funktionen sowie zwischen BMI und allgemeinem Funktionsniveau (GAF) auf [229]. Depp et

al. konnten ebenfalls den Zusammenhang zwischen reduzierter kognitiver Leistungsfähigkeit und erhöhtem BMI bei bipolaren Patienten bestätigen [230].

Viele Studien stellten eine erhöhte Prävalenz von MetS bei bipolarer affektiver Störung fest [231]. In unserer Studie erfüllten 27 % der bipolaren Patienten die NCEP ATP III Kriterien für MetS. In einer Metaanalyse von Vancampfort et al. zeigte sich unter Anwendung der NCEP ATP III Kriterien eine Prävalenzrate von 29,9 % für MetS bei bipolaren Patienten. Im internationalen Vergleich konnte die Region, in der die Daten erhoben wurden, als stärkster Moderator der Prävalenz identifiziert werden. Die höchsten Raten wurden in neuseeländischen, australischen und nordamerikanischen Studien beobachtet [232]. Grundsätzlich ist beim Vergleich der Prävalenzen von MetS auf die angewandten Kriterien zu achten. Bei van Winkel et al. lag die Prävalenz im bipolaren Kollektiv zwischen 16,7 % (nach den ATP-III Kriterien) und 30,0 % (nach den IDF-Kriterien) [192].

Innerhalb des BiDi-Kollektivs zeigte sich, dass die Patienten mit T2D/Prädiabetes tendenziell häufiger die Kriterien des MetS erfüllten als die Patienten ohne T2D/Prädiabetes. Noch deutlicher zeigte sich die Assoziation zwischen MetS und T2D/Prädiabetes im bipolaren Kollektiv bei van Winkel et al. [192]. Angesichts dessen, dass die erhöhte Nüchtern glukose als Vorstufe des T2D einen Teil der NCEP ATP III Diagnosekriterien ausmacht und die Assoziation zwischen T2D und MetS vielfach beschrieben wurde [82], [215], erscheint das häufige gemeinsame Auftreten dieser Störungsbilder bei bipolaren Patienten nachvollziehbar.

Wie lässt sich die erhöhte Rate an Übergewicht/Adipositas bei bipolaren Patienten erklären? Als Risikofaktoren für Übergewicht/Adipositas bei bipolarer affektiver Störung sind die Einnahme bestimmter Psychopharmaka, exzessive Kohlenhydratzufuhr, geringe körperliche Aktivität, eine hohe Anzahl depressiver

Episoden und eine komorbid vorliegende Binge-Eating-Störung beschrieben worden [107].

Gewichtszunahme ist als Nebenwirkung bei der überwiegenden Mehrheit der bei bipolarer affektiver Störung eingesetzten Medikamente dokumentiert [107], [126]. Lithium wird in der S3-Leitlinie als Therapie der 1. Wahl zur Phasenprophylaxe bei bipolarer affektiver Störung empfohlen [16]. Im BiDi-Kollektiv nahmen zum Zeitpunkt der Datenerhebung über die Hälfte der Patienten (64 %) Lithium ein. Studien zufolge kommt es unter Lithiumeinnahme aufgrund verschiedener pathophysiologischer Mechanismen (u.a. Appetitsteigerung, Polydipsie, Hypothyreose), in etwa 25 % der Fälle zu einer Gewichtszunahme, die im Langzeittherapieverlauf im Bereich von 4,5–12 kg lag [126].

Valproat ist ebenfalls, aber mit Einschränkungen, zur Phasenprophylaktischen Behandlung der bipolaren affektiven Störung zugelassen [233]. In unserem Kollektiv nahmen zum Zeitpunkt der Datenerhebung 24 % der bipolaren Probanden Valproat ein. Unter der Behandlung mit Valproat kommt es einem Review von Bowden zufolge, in bis zu 20 % der Fälle zu Übergewicht mit einer Zunahme von 3–24 Pfund (\approx 1,5–11 kg) in einem Beobachtungszeitraum von 3–12 Monaten [234].

Quetiapin, welches als SGA zur Rezidivprophylaxe manischer und depressiver Episoden beim Ansprechen in der Akutphase zugelassen ist [233], wurde von 35 % der bipolaren Probanden unseres Kollektivs eingenommen. Bezüglich der Therapie mit Quetiapin bei bipolarer affektiver Störung finden sich Studien, die eine Gewichtszunahme von 2,2–4,9 kg innerhalb eines Jahres, in Einzelfällen weitaus höher beschrieben [235].

Die Mehrzahl der in unserem Kollektiv eingenommenen Medikamente (am häufigsten waren Lithium, Quetiapin und Valproat) ist demnach mit einem Risiko für Übergewicht verbunden [126]. Beachtenswert ist zudem, dass 72 % der Probanden mehr als ein Psychopharmakon einnahmen und bei 18 % mindestens

vier Psychopharmaka gleichzeitig verordnet waren. Es ist bekannt, dass Polypharmazie das Risiko für eine medikamentös-bedingte Gewichtszunahme erhöht und damit eine mögliche Ursache für die erhöhte Rate an Übergewicht/Adipositas im BiDi-Kollektivs darstellt [236]. Die Potenzierung unerwünschter Nebenwirkungen ist einer der Gründe, weshalb in der Behandlung der bipolaren affektiven Störung eine Monotherapie primär empfohlen wird [16]. Jedoch scheint Polypharmazie in der Behandlung bipolarer Patienten eher die Regel als die Ausnahme zu sein [237]. Dies liegt, Goldberg et al. zufolge, im Besonderen bei Patienten mit u.a. einer hohen Anzahl bipolar-depressiver Episoden und SGA-Behandlung vor [238]. Die Tatsache, dass diese Kriterien auf den Großteil der BiDi-Probanden zutreffen, macht die hohe Prävalenz einer Kombinationsbehandlung in unserer Kohorte nachvollziehbar.

Gewichtszunahme scheint allerdings nur einer von mehreren Faktoren zu sein, die in der medikamentösen Behandlung zu einem erhöhten Diabetesrisiko beitragen. Teff et al. konnten unter der Therapie mit SGA (Olanzapin und Aripiprazol) Veränderungen im Glukose- und Insulinmetabolismus, unabhängig von einer Gewichtszunahme, aufzeigen [239]. Hinweise auf einen diabetogenen Effekt der SGA ohne assoziierte Gewichtszunahme lieferte auch das Review von Jin et al. [105].

Beim Vergleich der Probanden mit T2D/Prädiabetes und den hinsichtlich des Diabetes gesunden Bipolaren waren die Unterschiede in der Medikation (bezüglich Lithium, Quetiapin und Valproat) nicht signifikant. Die Aussagekraft des medikamentösen Effektes auf die T2D-Prävalenz unserer Studie wird jedoch durch die relativ geringe Anzahl an Patienten mit den genannten Medikamenten sowie durch die unspezifischen Einschlusskriterien bezüglich der Medikation (unveränderte Medikation seit 2 Monaten) abgeschwächt.

Regenold et al. fanden in ihrer Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den bipolaren Probanden mit und denen ohne komorbiden T2D hinsichtlich der

Medikation mit *potentially hyperglycaemic psychotropics*, worunter Clozapin, Olanzapin und Phenothiazine subsumiert wurden [191]. Der BMI und die psychiatrische Diagnose waren demnach die einzigen unabhängigen und statistisch signifikanten Prädiktoren für T2D im dort untersuchten Kollektiv. Anders verhält es sich etwa in der Studie von Guo et al., bei der das T2D-Risiko mit dem Einsatz von SGA (Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin) bei bipolaren Patienten signifikant assoziiert war [98].

Lange vor der Einführung moderner Psychopharmaka beschrieb Kretschmer im Jahr 1936 ein gehäuftes gemeinsames Auftreten von bipolarer affektiver Störung und Übergewicht [240]. Maina et al. untersuchten retrospektiv klinische und demographische Merkmale bipolarer Patienten ohne Pharmakotherapie (*drug-naïve* Patienten) im Vergleich mit psychiatrischen Kontrollen (*drug-naïve* Patienten mit Zwangsstörungen). Dabei fanden sie eine deutlich höhere Rate an bipolaren Patienten mit Übergewicht/Adipositas im Vergleich zu Patienten mit Zwangsstörungen [241]. Dies ist ein Hinweis darauf, dass nicht-pharmakologische Ursachen bei der Entstehung von Übergewicht und dem damit assoziierten T2D-Risiko eine Rolle spielen.

Die S3-Leitlinie empfiehlt daher, unabhängig von der Pharmakotherapie, ein regelmäßiges metabolisches Monitoring bipolarer Patienten, das die Kontrolle von Blutglukose, Gewicht, Blutfette und Blutdruck einschließt [16].

Zur Erklärung der erhöhten somatischen Komorbidität und Mortalität bei bipolarer affektiver Störung werden häufig Lebensstil-assoziierte Faktoren aufgeführt. Elmslie et al. untersuchten die Ernährungsgewohnheiten und das Ausmaß körperlicher Aktivität bipolarer Probanden im Vergleich mit einer gesunden Kontrollpopulation. Dabei zeigten die bipolaren Probanden eine erhöhte Aufnahme zuckerhaltiger Lebensmittel und Getränke und eine weniger häufige und weniger intensive körperliche Aktivität im Vergleich zur Referenzgruppe. Die Zuckeraufnahme war vor allem bei Patienten mit antipsychotischer Medikation

besonders ausgeprägt [128]. Des Weiteren finden sich zahlreiche Studien, die eine erhöhte Prävalenz von Nikotinkonsum (50–70 %) bei bipolaren Patienten aufzeigten, was einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt [133], [242], [243]. Wie einleitend erwähnt, konnte in vielen Studien ein Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und der Entstehung eines T2D nachgewiesen werden [134]–[136]. Im BiDi-Kollektiv gab ein vergleichsweise geringerer Anteil (33 %) regelmäßigen Tabakkonsum an. Tabakrauch induziert das Cytochrom P450 Enzym 1A2, was u.a. für die Metabolisierung von Olanzapin (SGA) zuständig ist, weshalb unter Rauchern höhere Dosierungen erforderlich sein können. Waxmonsky et al. fanden unter bipolaren Rauchern eine erhöhte Prävalenz für den Einsatz von SGA, die zum Teil (v.a. Olanzapin und Clozapin) mit den bereits beschriebenen diabetogenen Nebenwirkungen einhergehen [133].

Zu anderen Ergebnissen bezüglich Lebensstil-assoziierter Faktoren gelangten Bly et al.. Sie fanden trotz erhöhter Prävalenz des MetS bessere Ernährungsgewohnheiten (geringere Zufuhr an Kalorien, Kohlenhydraten, Fetten, mehr Ballaststoffe) bei bipolaren und schizophrenen Probanden im Vergleich zu gesunden Kontrollen. In der Gegenüberstellung der Probanden mit und denen ohne MetS zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich Ernährung und körperlicher Aktivität. Diese Befunde widersprechen der These, dass Ernährung und körperliche Aktivität die entscheidenden Faktoren in der Genese des MetS bei psychisch Erkrankten darstellen. Interessanterweise zeigte sich, dass bipolare Patienten trotz eines gesünderen Lebensstils, gesünderer Ernährungsgewohnheiten und im Vergleich zu schizophrenen Patienten weniger atypisch-antipsychotischer Medikation, ein erhöhtes Risiko für MetS aufwiesen [244].

Fragen zu Ernährungsgewohnheiten und körperlicher Bewegung wurden den BiDi-Probanden im Rahmen des FINDRISK-Fragebogens gestellt. Daraus ging kein Anhalt für einen mehrheitlich ungesunden Lebensstil der Studienteilnehmer hervor. 93 % der Probanden gaben an, sich jeden Tag mindestens 30 Minuten körperlich

zu bewegen und 79 % berichteten von täglicher Zufuhr gesunder Lebensmittel (Obst, Gemüse, dunkles Brot).

Um den Einfluss einer akuten depressiven oder manischen Episode als Störfaktor auszuschalten, wurden nur euthyme bipolare Probanden in die BiDi-Studie eingeschlossen. Dennoch muss die Vorgeschichte der Probanden hinsichtlich des Risikos für Übergewicht und T2D mitberücksichtigt werden. Der überwiegende Teil der Krankheitsstage bipolarer Patienten ist Studien zufolge durch depressive Symptome gekennzeichnet [40], [245]. Obgleich die genaue Dauer der jeweiligen Episoden nicht bei jedem unserer Studienteilnehmer dokumentiert werden konnte, lässt die durchschnittliche Anzahl der depressiven Episoden (8,02) im Vergleich zu Manien (3,51) bzw. Hypomanien (4,06), auf eine Prädominanz depressiver Symptomatik im Krankheitsverlauf der BiDi-Probanden schließen.

Im Gegensatz zur unipolaren Depression, präsentiert sich die bipolare Depression gehäuft mit atypischer Symptomatik, die besonders bei Bipolar-II-Störung ausgeprägt zu sein scheint [8]. Eine atypische Depression ist, wie bereits in der Einleitung erwähnt, durch Hypersomnie, Appetit- und Gewichtszunahme, bleierne Müdigkeit und erhöhte intersubjektive Kränkbarkeit charakterisiert [140]. Vor allem die psychovegetativen Symptome der atypischen Depression könnten bei der erhöhten Prävalenz von Übergewicht/Adipositas und MetS bei bipolaren Patienten eine Rolle spielen. Eine genauere Differenzierung der depressiven Episoden mit Erfassung der Prävalenz atypischer Symptomatik, wurde bei den BiDi-Probanden nicht durchgeführt.

Die im Rahmen von epidemiologischen Studien gezeigte Assoziation zwischen bipolarer affektiver Störung und Binge-Eating-Störung [166], [167], [169], ließ sich also in unserer Kohorte nicht bestätigen. Innerhalb der BiDi-Gruppe fand sich kein Patient mit einer komorbiden Binge-Eating-Störung.

4.4 Prädiabetes

Entgegen unserer Hypothese zeigte die SHIP-Trend-Kontrollgruppe eine signifikant höhere Prävalenz prädiabetischer Veränderungen als das bipolare Kollektiv. Prädiabetische Veränderungen gelten als potenzielle Vorläufer in der Pathogenese des T2D. In der *Diabetes Prevention Program*-Studie wurde die jährliche T2D-Progressionsrate für Personen mit Prädiabetes, ohne Lebensstil-Modifikation (Gewichtsverlust, moderate körperliche Aktivität), mit 11 % angegeben [246].

Bei Beginn unserer Untersuchung gab es nur eine weitere Studie (van Winkel et al.), die die Prävalenz von prädiabetischen Veränderungen (IGT/IFG) bei bipolaren Patienten erhob [192]. In dieser Studie lag bei 23,3 % der bipolaren Probanden Prädiabetes vor. Die geringere Prävalenz im Vergleich zur BiDi-Gruppe lässt sich durch den niedrigeren BMI (24,2) erklären, der im übergewichtigen/adipösen Bereich ein Risikofaktor für die Entwicklung diabetischer Vorstufen darstellt [247]. Bei van Winkel et al. erfüllten alle 14 Probanden mit Prädiabetes die Kriterien einer IFG. 9 Probanden zeigten zusätzlich eine IGT. Calkin et al. erfassten die Prävalenz diabetischer Vorstufen bei bipolaren Probanden durch Bestimmung der Insulinresistenz (mittels HOMA-Index) [248]. Die Prävalenz insulinresistenter bipolarer Probanden lag bei 32,2 %. Dabei ist anzumerken, dass die Insulinresistenz ein Faktor in der Entwicklung zum Prädiabetes darstellt und nicht, wie bei Calkin et al. geschehen, mit Prädiabetes gleichgesetzt werden kann [249].

Ein Vergleich der Prädiabetes-Prävalenzen ist aufgrund der uneinheitlichen Definition dieser Kondition problematisch [250]. Während die WHO die Diagnose des Prädiabetes mittels erhöhter Nüchtern glukose (IFG: 6,1–6,9 mmol/l) und erhöhtem postprandialem Blutzuckerwert nach 120 Minuten (IGT: 7,8–11 mmol/l) stellt, schließt die ADA seit 2010 zusätzlich einen erhöhten HbA1c-Wert (5,7–6,4 %) als diagnostisches Kriterium ein und senkte den Grenzwert der IFG auf 5,6 mmol/l [71]. In unserer Studie wurden zur Identifizierung der Probanden mit Prädiabetes, die ADA-Kriterien (2010) angewandt. Bemerkenswert war hierbei,

dass 15 Probanden (54 %) aufgrund eines isoliert erhöhten HbA1c-Wertes (weder IGT- noch IFG-Kriterien erfüllt) als prädiabetisch diagnostiziert wurden, die bei der Anwendung der WHO-Kriterien, nicht als solche erkannt worden wären. Bei 5 Probanden (18 %) fand sich eine IGT und bei 8 Probanden (29 %) eine IFG. Die wenigen Überschneidungen (n = 2 mit erhöhtem HbA1c und IGT, n = 1 mit erhöhtem HbA1c und IFG, n = 0 mit IFG, IGT und erhöhtem HbA1c) unterstreichen die schlechte Korrelation der Prädiabetes-Kriterien.

Diese Befunde decken sich mit den Ergebnissen der Studie von Manu et al., bei der unter Anwendung der neuen ADA-Kriterien bei psychiatrischen Patienten, je nach untersuchtem Parameter, unterschiedliche Prädiabetes-Prävalenzen gefunden wurden [251]. Romain et al. zeigten ebenfalls die geringe diagnostische Überlappung zwischen Nüchternplasmaglukose, 2h-Plasmaglukose und HbA1c in einem Kollektiv psychiatrischer Patienten und sprachen sich damit gegen die alleinige Verwendung des HbA1c-Wertes zum Screening glukometabolischer Pathologien aus [252]. Ebenso wäre die alleinige Bestimmung der Nüchternplasmaglukose (ohne Bestimmung von HbA1c und postprandialem Blutzuckerwert nach 120 min), wie sie von der *Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes* gefordert wird, bei der Erkennung prädiabetischer Veränderungen unzureichend.

4.5 Sonderfall HbA1c

Bei der Analyse der einzelnen Blutzuckerwerte (nüchtern/nach 120 min/HbA1c), fällt, unabhängig von der Erfüllung der T2D/Prädiabetes-Kriterien, eine Diskrepanz zwischen den Blutzuckerwerten nüchtern bzw. nach 120 min und dem HbA1c-Wert auf. Während die SHIP-Trend-Gruppe im Durchschnitt signifikant höhere Blutzuckerwerte nüchtern und nach 120 min zeigte, hatte die BiDi-Gruppe durchschnittlich einen signifikant höheren HbA1c-Wert. Den drei Parametern, (Nüchternplasmaglukose, 2h-Plasmaglukose, HbA1c) liegen, wie in der Einführung

beschrieben, unterschiedliche (patho)physiologische Prozesse des Glukosemetabolismus zugrunde. Entsprechend diskordant können die Diagnostik und Risikoeinschätzung von T2D/Prädiabetes bei isolierter Anwendung der einzelnen Parameter sein [253]. In der bereits erwähnten Studie von Manu et al. wurde auf die häufige HbA1c-Wert-Erhöhung bei psychiatrischen Patienten unter antipsychotischer Medikation hingewiesen [251]. Dort zeigten 41 % der prädiabetischen Patienten eine isolierte HbA1c-Erhöhung bei normwertigem Blutzucker nüchtern und nach 120 min. Bei Steylen et al. wurden 32 % der psychiatrischen Patienten unter antipsychotischer Medikation durch einen erhöhten HbA1c-Wert bei normwertiger Nüchternglukose (ein oGTT wurde nicht durchgeführt) als prädiabetisch diagnostiziert [254]. Der überwiegende Anteil (54 %) der prädiabetischen BiDi-Probanden fiel ebenfalls durch eine isolierte HbA1c-Wert-Erhöhung auf. Angesichts des großen Anteils (53 %) der Probanden mit Antipsychotika (fast ausschließlich SGA), wäre ein medikamentöser Effekt als mögliche Ursache für den relativ höheren HbA1c-Wert im bipolaren Kollektiv verglichen mit der SHIP-Trend-Kontrollgruppe zu vermuten. Innerhalb der BiDi-Gruppe zeigte sich allerdings bezüglich des HbA1c-Wertes kein signifikanter Unterschied zwischen den Probanden mit und denen ohne antipsychotische Medikation.

4.6 Einfluss der Komorbidität auf den Krankheitsverlauf

Ein komorbider T2D scheint, ebenso wie Übergewicht/Adipositas, mit einem schlechteren Outcome der bipolaren affektiven Störung korreliert zu sein. Ruzickova et al. verglichen klinische Merkmale bipolarer Patienten mit und ohne T2D und zeigten, dass die Gruppe mit T2D einen chronischeren Verlauf, mehr *Rapid Cycling* und einen niedrigeren GAF-Score aufwiesen als bipolare Patienten ohne T2D. Die Probanden mit T2D waren signifikant älter und hatten vergleichsweise einen höheren BMI [174]. Calkin et al. (siehe oben) untersuchten bipolare Patienten mit T2D und Insulinresistenz und kamen zu dem Ergebnis, dass

diese Patienten im Vergleich zu euglykämien bipolaren Patienten eine signifikant höhere Rate an *Rapid Cycling*, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen chronischen Verlauf und eine erhöhte Lithium-Refraktärität aufzeigten und diese Ergebnisse auch nach Kontrolle des BMI signifikant blieben [248]. Interessanterweise fand sich hierbei kein Unterschied zwischen den Patienten mit manifestem T2D und denen mit einer Insulinresistenz, was als Vorstufe eines T2D zu werten ist und auf die Bedeutung frühzeitiger Interventionen mit prognostischer Relevanz hinweist.

Eine negative Korrelation von T2D/Prädiabetes und dem retrospektiv beurteilten Krankheitsverlauf zeigte sich in der BiDi-Studie nur ansatzweise. Patienten mit T2D/Prädiabetes hatten im Vergleich zu Bipolaren ohne T2D/Prädiabetes häufiger depressive Episoden, insgesamt mehr affektive Episoden und eine längere Erkrankungsdauer. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass Patienten mit T2D/Prädiabetes deutlich älter waren und sich die Rate an Krankheitsepisoden pro Erkrankungsjahr nicht signifikant unterschied. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Ruzickova et al. und Calkin et al. zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit eines *Rapid Cycling*-Verlaufs. Es fand sich ein gering ausgeprägter Trend hinsichtlich einer besseren, mittels Fragebögen (WHO-5, SF-12) erfassten Lebensqualität bei bipolaren Probanden ohne komorbiden T2D/Prädiabetes.

Umgekehrt weisen Studien mit Diabetespatienten auf einen negativen Einfluss einer komorbiden psychischen Erkrankung hin. So zeigten Diabetiker mit Depressionen eine signifikant schlechtere Blutzuckereinstellung [255], eine schlechtere medikamentöse Adhärenz, ungesündere Ernährungsgewohnheiten [256] sowie eine insgesamt erhöhte Morbidität und Mortalität [257]. Eine Studie von Vinogradova et al. verglich die Überlebensrate von Diabetikern mit und ohne schwerer psychischer Erkrankung (SMI, d.h. Schizophrenie und bipolare affektive Störung) und fanden über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren eine relativ

erhöhte Mortalität bei Diabetikern mit bipolarer affektiver Störung bzw. Schizophrenie verglichen mit Diabetikern ohne psychiatrischer Komorbidität [172].

Auch wenn die Unterschiede zwischen den Probanden mit normalem Glukosemetabolismus und denen mit T2D/Prädiabetes in der BiDi-Studie hinsichtlich diverser Outcomevariablen (Episodenzahl pro Erkrankungsjahr, *Rapid Cycling*, Suizidversuche, stationär-psychiatrische Krankenhausaufenthalte) nur gering ausgeprägt waren, kann mit Verweis auf die genannten Studien von einem erhöhten Risiko eines komplikationsträchtigen Verlaufs bei Vorliegen beider Krankheitsbilder ausgegangen werden.

Erschwerend kommt hinzu, dass Defizite in der medizinischen Versorgung bei psychiatrischen Patienten [53], [258], [259], vor allem bezüglich der Diagnose und Therapie somatischer Komorbiditäten wie T2D beobachtet wurden [260]–[266]. Wahrscheinlich nehmen Patienten mit bipolarer affektiver Störung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung weniger häufig Screening-Untersuchungen wahr [267]. Es ist davon auszugehen, dass die Mängel in der medizinischen Versorgung einen Beitrag zum erhöhtem Risiko für die Entwicklungen von Folgeerkrankungen (u.a. Nephropathie, Retinopathie) bei psychiatrischen Patienten mit T2D leisten [260] und sich regelmäßiges Monitoring günstig auf den T2D-Verlauf auswirkt [268], [269].

4.7 Prävention und Nachsorge

Die negativen prognostischen Implikationen bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung und komorbidem T2D/Prädiabetes verdeutlichen die Notwendigkeit, die Betroffenen frühzeitig zu identifizieren, um Präventionsmaßnahmen zur Reduktion des Progressions- und Mortalitätsrisikos einzuleiten.

Als Screening-Fragebogen zur Erfassung des T2D-Risikos der BiDi-Gruppe wurde der FINDRISK verwandt. In deutschen Populationsstudien korrelierte der

FINDRISK-Score mit dem Risiko für die Entwicklung eines T2D [270], [271]. Gesunde Personen (Score: ≤ 10 Punkte) sollen demzufolge lediglich über die Erkrankungsrisiken und Komplikationen des T2D informiert werden. Bei Personen mit einem erhöhten Risiko in den nächsten 10 Jahren an T2D zu erkranken (11–19 Punkte), sollen erste Präventionsmaßnahmen gefördert werden. Ein Summenscore ≥ 20 Punkte erfordert weitere diagnostische Maßnahmen, um einen bereits manifesten T2D auszuschließen [183].

Die bipolaren Probanden mit T2D/Prädiabetes hatten einen signifikant höheren FINDRISK-Score als die nicht-diabetischen bipolaren Probanden. Dies bestätigte, dass der FINDRISK auch bei bipolaren Patienten ein geeignetes Screening-Instrument darstellt.

Es ist schon länger bekannt, dass im Vorfeld des T2D Maßnahmen zur Lebensstiländerung das Diabetesrisiko wirksam senken können [272]–[274]. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass Lebensstiländerungen bei Personen mit einer IGT das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren [275].

Bei bipolarer affektiver Störung ist die Wirksamkeit von Lebensstiländerungen mit dem Ziel der Reduktion glukometabolischer Risiken wenig untersucht [178]. Eine Pilotstudie von Sylvia et al., bei der bipolare Probanden in ein *lifestyle change* Programm (NEW Tx) integriert wurden, zeigte vielversprechende Ergebnisse [276].

Die Empfehlungen der *Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes* (2004) sehen ein metabolisches Monitoring für Patienten unter der Therapie mit SGA vor [125]. Trotz der Empfehlungen wurden in den folgenden Jahren keine wesentlichen Verbesserungen im Monitoring der atypisch-antipsychotisch behandelten Patienten erzielt [277], [278]. Die *European Psychiatric Association* (EPA), unterstützt durch die *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) und der *European Society of Cardiology* (ESC), sprachen sich angesichts des erhöhten Risikos für CVD und T2D für einen interdisziplinären Ansatz in der Behandlung von Patienten mit SMI aus. Sie

empfehlen die Messung des Nüchternblutzuckers vor psychopharmakologischer Behandlung, nach 6 Wochen, 12 Wochen und in der Folge einmal jährlich durchzuführen. Die Testfrequenz ist dabei abhängig von den Testergebnissen und dem Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren. Angesichts der Ergebnisse unserer Studie bezüglich des Screenings prädiabetischer Veränderungen, wäre neben der Messung des Nüchternblutzuckers, die Bestimmung des HbA1c-Wertes und der 2h-Plasmaglukose (mittels oGTT) sinnvoll. Bei Patienten mit T2D werden regelmäßige HbA1c-Wert-Kontrollen (ca. alle 3 Monate) zur Verlaufskontrolle empfohlen. Während der initialen Therapiephase sollen wöchentliche Gewichtskontrollen durchgeführt werden, um eine medikamentös induzierte Gewichtszunahme frühzeitig erkennen zu können [279].

5. Zusammenfassung

Die BiDi-Studie untersuchte die Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) und diabetischen Vorstufen (Prädiabetes) bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung. Hierzu wurde ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) durchgeführt. Basierend auf Vorstudien, gingen wir von einer bis zu 3-fach erhöhten T2D-Prävalenz bei bipolarer affektiver Störung aus.

Die bipolaren Patienten (n = 85) wurden aus den Ambulanzen der Universitätskrankenhäuser in Würzburg und Dresden rekrutiert. Die Probanden waren affektiv euthym und seit mindestens 2 Monaten mit unveränderter Medikation (bezüglich Wirkstoff und Dosierung) eingestellt.

Die Prävalenz des T2D lag bei 7 % (n = 6). Die Kriterien für Prädiabetes erfüllten 33 % (n = 28) der Probanden. Im Vergleich mit einer im Verhältnis 1:10 alters-, geschlechts- und BMI-adjustierten Kontrollgruppe (SHIP-Trend) ergab sich kein Hinweis auf ein erhöhtes T2D-Risiko bei bipolaren Patienten. Die Prävalenz diabetischer Vorstufen lag in der BiDi-Gruppe sogar signifikant niedriger als in der SHIP-Trend-Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse stehen im Widerspruch zur Hypothese einer erhöhten T2D-Prävalenz bei bipolarer affektiver Störung, die auf epidemiologischen Studien ohne BMI-Adjustierung der Kontrollgruppen basierte. Demnach scheint der übergewichtige BMI bei bipolaren Patienten der wesentliche Faktor zu sein, der die erhöhte T2D-Prävalenz bedingt. In der BiDi-Studie konnte der übergewichtige BMI (29,15 kg/m²) am ehesten durch eine Vielzahl gleichzeitig verordneter und mit dem Risiko einer Gewichtszunahme einhergehender Psychopharmaka erklärt werden.

T2D/Prädiabetes war innerhalb des bipolaren Kollektivs signifikant mit höherem Alter, höherem BMI, größerem Bauchumfang und höherem Summscore im FINDRISK-Fragebogen assoziiert.

6. Literaturverzeichnis

- [1] H. Maudsley, *The Pathology of Mind, 3rd Edition, London: Macmillan & Co.* 1879.
- [2] Erfurth A. Arolt V., "Das Spektrum bipolarer Erkrankungen," *Nervenarzt*, vol. 74, no. 1, pp. 55–71, Jan. 2003.
- [3] S. Rudolf, I. Bermejo, U. Schweiger, F. Hohagen, and M. Härter, "Diagnostik depressiver Störungen," *Dtsch. Arztebl.*, vol. 103, no. 25, pp. 1754–1762, 2006.
- [4] Dilling H. Mombour W. Schmidt M.H., *Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD -10, Kapitel V (F): Klinisch- diagnostische Leitlinien (4. Aufl.)*. Bern:Huber, 2000.
- [5] American Psychiatric Association and American Psychiatric Association Task Force on DSM-IV, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR. 4. ed.* Washington DC: American Psychiatric Association, 2000.
- [6] A. Marneros, "Expanding the group of bipolar disorders," *J. Affect. Disord.*, vol. 62, no. 1–2, pp. 39–44, Jan. 2001.
- [7] H. S. Akiskal and O. Pinto, "The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV.," *Psychiatr. Clin. North Am.*, vol. 22, no. 3, p. 517–534, vii, Sep. 1999.
- [8] H. S. Akiskal, M. L. Bourgeois, J. Angst, R. Post, H. Möller, and R. Hirschfeld, "Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders.," *J. Affect. Disord.*, vol. 59 Suppl 1, pp. S5–S30, Sep. 2000.

- [9] G. B. Cassano, P. Rucci, E. Frank, A. Fagiolini, L. Dell’Osso, M. K. Shear, and D. J. Kupfer, “The Mood Spectrum in Unipolar and Bipolar Disorder: Arguments for a Unitary Approach.,” *Am. J. Psychiatry*, vol. 161, no. 7, pp. 1264–1269, Jul. 2004.
- [10] J. Angst, A. Gamma, F. Benazzi, V. Ajdacic, D. Eich, and W. Rössler, “Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania,” *J. Affect. Disord.*, vol. 73, no. 1–2, pp. 133–146, Jan. 2003.
- [11] J. Angst, “The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder.,” *J. Affect. Disord.*, vol. 50, no. 2–3, pp. 143–51, Sep. 1998.
- [12] American Psychiatric Association, “Diagnostic and statistical manual of mental disorders, (5th ed.),” Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
- [13] W. Coryell, D. Solomon, C. Turvey, M. Keller, A. C. Leon, J. Endicott, P. Schettler, L. Judd, and T. Mueller, “The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder.,” *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 60, no. 9, pp. 914–920, Sep. 2003.
- [14] V. K. Burt and N. Rasgon, “Special considerations in treating bipolar disorder in women.,” *Bipolar Disord.*, vol. 6, no. 1, pp. 2–13, Feb. 2004.
- [15] M. Bauer and A. Pfennig, “Epidemiology of bipolar disorders.,” *Epilepsia*, vol. 46 Suppl 4, pp. 8–13, Jan. 2005.
- [16] DGBS e.V. und DGPPN e.V., “S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen, Langversion 1.0,” 2012.
- [17] S. N. Ghaemi, G. S. Sachs, A. M. Chiou, A. K. Pandurangi, and K. Goodwin, “Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized?,” *J. Affect. Disord.*, vol. 52, no. 1–3, pp. 135–144, 1999.

- [18] J. Angst, R. Sellaro, H. H. Stassen, and A. Gamma, "Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions.," *J. Affect. Disord.*, vol. 84, no. 2–3, pp. 149–157, Feb. 2005.
- [19] R. M. A. Hirschfeld and L. A. Vornik, "Recognition and Diagnosis of Bipolar Disorder," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 65, pp. 5–9, 2004.
- [20] H. L. Boerlin, M. J. Gitlin, L. A. Zoellner, and C. L. Hammen, "Bipolar depression and antidepressant-induced mania: a naturalistic study.," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 59, no. 7, pp. 374–379, Jul. 1998.
- [21] J. F. Goldberg, M. Harrow, and J. E. Whiteside, "Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression.," *Am. J. Psychiatry*, vol. 158, no. 8, pp. 1265–1270, Aug. 2001.
- [22] National Depressive and Manic-Depressive Association NDMDA, "National survey of NDMDA members finds long delay in diagnosis of manic-depressive illness.," *Hosp. Community Psychiatry*, vol. 44, no. 8, pp. 800–801, Aug. 1993.
- [23] Wittchen HU Zaudig M & Fydrich T, *SKID. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe, 1997.
- [24] K. D. Denicoff, G. S. Leverich, W. A. Nolen, A. J. Rush, S. L. McElroy, P. E. Keck, T. Suppes, L. L. Altshuler, R. Kupka, M. A. Frye, J. Hatef, M. A. Brotman, and R. M. Post, "Validation of the prospective NIMH-Life-Chart Method (NIMH-LCM-p) for longitudinal assessment of bipolar illness.," *Psychol. Med.*, vol. 30, no. 6, pp. 1391–1397, Nov. 2000.
- [25] R. J. Baldessarini, "Treatment research in bipolar disorder: issues and recommendations.," *CNS Drugs*, vol. 16, no. 11, pp. 721–729, 2002.
- [26] J. Angst, A. Gamma, F. Benazzi, V. Ajdacic, D. Eich, and W. Rössler,

- “Diagnostic issues in bipolar disorder.,” *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 13 Suppl 2, pp. S43-50, Aug. 2003.
- [27] S. Pini, V. de Queiroz, D. Pagnin, L. Pezawas, J. Angst, G. B. Cassano, and H.-U. Wittchen, “Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries.,” *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 15, no. 4, pp. 425–434, Aug. 2005.
- [28] F. Jacobi, H.-U. Wittchen, C. Holting, M. Höfler, H. Pfister, N. Müller, and R. Lieb, “Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS).,” *Psychol. Med.*, vol. 34, no. 4, pp. 597–611, May 2004.
- [29] T. G. Schulze, “Genetic research into bipolar disorder: the need for a research framework that integrates sophisticated molecular biology and clinically informed phenotype characterization.,” *Psychiatr. Clin. North Am.*, vol. 33, no. 1, pp. 67–82, 2010.
- [30] J. H. Barnett and J. W. Smoller, “The genetics of bipolar disorder.,” *Neuroscience*, vol. 164, no. 1, pp. 331–343, Nov. 2009.
- [31] E. N. Smith, C. S. Bloss, J. a Badner, T. Barrett, P. L. Belmonte, W. Berrettini, W. Byerley, W. Coryell, D. Craig, H. J. Edenberg, E. Eskin, T. Foroud, E. Gershon, T. a Greenwood, M. Hipolito, D. L. Koller, W. B. Lawson, C. Liu, F. Lohoff, M. G. McInnis, F. J. McMahon, D. B. Mirel, S. S. Murray, C. Nievergelt, J. Nurnberger, E. a Nwulia, J. Paschall, J. B. Potash, J. Rice, T. G. Schulze, W. Scheftner, C. Panganiban, N. Zaitlen, P. P. Zandi, S. Zöllner, N. J. Schork, and J. R. Kelsoe, “Genome-wide association study of bipolar disorder in European American and African American individuals.,” *Mol. Psychiatry*, vol. 14, no. 8, pp. 755–763, Aug. 2009.
- [32] A. E. Baum, N. Akula, M. Cabanero, I. Cardona, W. Corona, B. Klemens, T.

- G. Schulze, M. Rietschel, M. M. Nöthen, A. Georgi, J. Schumacher, M. Schwarz, and R. Abou, "A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder," *Mol. Psychiatry*, vol. 13, no. 2, pp. 197–207, 2008.
- [33] S. Haack, A. Pfennig, and M. Bauer, "Bipolare Depression. Epidemiologie, Ätiopathogenese und Verlauf," *Nervenarzt*, vol. 81, no. 5, pp. 525–530, May 2010.
- [34] B. I. Goldstein, D. E. Kemp, J. K. Soczynska, and R. S. McIntyre, "Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature.," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 70, no. 8, pp. 1078–1090, Aug. 2009.
- [35] K. C.-J. Tsai S-Y, Chung K-H, Huang S-H, Chen P-H, Lee H-C, "Persistent inflammation and its relationship to leptin and insulin in phases of bipolar disorder from acute depression to full remission," *Bipolar Disord.*, no. 2, pp. 800–808, 2014.
- [36] K. Munkholm, M. Vinberg, and L. V. Kessing, "Cytokines in bipolar disorder : A systematic review and meta-analysis," *J. Affect. Disord.*, vol. 144, no. 1–2, pp. 16–27, 2013.
- [37] Remlinger-Molenda A Wojciak P Michalak M Karczewski J Rybakowski J K, "Selected Cytokine Profiles during Remission in Bipolar Patients," *Neuropsychopharmacology*, vol. 66, pp. 193–198, 2012.
- [38] S. Malkoff-Schwartz, E. Frank, B. Anderson, J. T. Sherrill, L. Siegel, D. Patterson, and D. J. Kupfer, "Stressful life events and social rhythm disruption in the onset of manic and depressive bipolar episodes: a preliminary investigation.," *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 55, no. 8, pp. 702–707, 1998.

- [39] B. Müller-Oerlinghausen, A. Berghöfer, and M. Bauer, "Bipolar disorder.," *Lancet*, vol. 359, no. 9302, pp. 241–247, Jan. 2002.
- [40] R. W. Kupka, L. L. Altshuler, W. A. Nolen, T. Suppes, D. A. Luckenbaugh, G. S. Leverich, M. A. Frye, P. E. Keck, S. L. Mcelroy, H. Grunze, and R. M. Post, "Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder," *Bipolar Disord.*, vol. 9, no. 5, pp. 531–535, 2007.
- [41] G. M. MacQueen, L. T. Young, and R. T. Joffe, "A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder," *Acta Psychiatr Scand.*, vol. 103, no. 3, pp. 163–170, 2001.
- [42] O. Mantere, E. Isometsä, M. Ketokivi, O. Kiviruusu, K. Suominen, H. M. Valtonen, P. Arvilommi, and S. Leppämäki, "A prospective latent analyses study of psychiatric comorbidity of DSM-IV bipolar I and II disorders.," *Bipolar Disord.*, vol. 12, no. 3, pp. 271–284, May 2010.
- [43] A. A. Nierenberg, S. Miyahara, T. Spencer, S. R. Wisniewski, M. W. Otto, N. Simon, M. H. Pollack, M. J. Ostacher, L. Yan, R. Siegel, and G. S. Sachs, "Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/ hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: Data from the first 1000 STEP-BD participants," *Biol. Psychiatry*, vol. 57, no. 11, pp. 1467–1473, 2005.
- [44] J. W. Newcomer, "Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia.," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 67, no. 11, p. e16, Nov. 2006.
- [45] C. P. Carney and L. E. Jones, "Medical comorbidity in women and men with bipolar disorders: a population-based controlled study.," *Psychosom. Med.*, vol. 68, no. 5, pp. 684–691, 2006.
- [46] Z. Rihmer and K. Kiss, "Bipolar disorders and suicidal behaviour.," *Bipolar*

- Disord.*, vol. 4 Suppl 1, pp. 21–25, Jan. 2002.
- [47] A. Fagiolini, D. J. Kupfer, P. Rucci, J. a Scott, D. M. Novick, and E. Frank, “Suicide attempts and ideation in patients with bipolar I disorder.,” *J. Clin. Psychiatry*, vol. 65, no. 4, pp. 509–514, Apr. 2004.
- [48] R. J. Baldessarini and L. Tondo, “Suicide risk and treatments for patients with bipolar disorder.,” *JAMA*, vol. 290, no. 11, pp. 1517–1519, Sep. 2003.
- [49] C. L. Bowden, M. J. Gitlin, P. E. Keck, T. Suppes, and D. Ph, “Treatment of Patients With Bipolar Disorder Second Edition,” *APA Prat. Guidel.*, no. December, pp. 1–82, 2010.
- [50] A. Serretti, L. Mandelli, E. Lattuada, C. Cusin, and E. Smeraldi, “Clinical and demographic features of mood disorder subtypes,” *Psychiatry Res.*, vol. 112, no. 3, pp. 195–210, Nov. 2002.
- [51] K. M. de Almeida, C. L. R. L. Moreira, and B. Lafer, “Metabolic syndrome and bipolar disorder: what should psychiatrists know?,” *CNS Neurosci. Ther.*, vol. 18, no. 2, pp. 160–166, Feb. 2012.
- [52] T. M. Laursen, K. Wahlbeck, J. Hällgren, J. Westman, U. Osby, H. Alinaghizadeh, M. Gissler, and M. Nordentoft, “Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the nordic countries.,” *PLoS One*, vol. 8, no. 6, p. e67133, Jan. 2013.
- [53] J. W. Newcomer and C. H. Hennekens, “Severe mental illness and risk of cardiovascular disease.,” *JAMA*, vol. 298, no. 15, pp. 1794–1796, Oct. 2007.
- [54] R. M. Post, G. S. Leverich, W. A. Nolen, R. W. Kupka, L. L. Altshuler, M. A. Frye, T. Suppes, S. McElroy, P. Keck, H. Grunze, and J. Walden, “A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: Data from the Stanley Foundation Bipolar Network,” *Bipolar*

- Disord.*, vol. 5, no. 6, pp. 396–406, 2003.
- [55] A. T. Kharroubi and H. M. Darwish, “Diabetes mellitus: The epidemic of the century.,” *World J. Diabetes*, vol. 6, no. 6, pp. 850–867, 2015.
- [56] G. C. Weir and S. Bonner-Weir, “Progression to Diabetes,” *Diabetes*, vol. 53, no. Suppl. 3, pp. S16–S21, 2004.
- [57] S. E. Kahn, M. E. Cooper, and S. Del Prato, “Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future.,” *Lancet (London, England)*, vol. 383, no. 9922, pp. 1068–1083, Mar. 2014.
- [58] Tamayo T. Rathmann W., “‘Epidemiologie des Diabetes in Deutschland’ in ‘Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2015. Die Bestandsaufnahme,’” *diabetesDE - Dtsch. Diabetes-Hilfe und Dtsch. Diabetes Gesellschaft*, pp. 8–12, 2015.
- [59] The DECODE Study Group, “Age- and Sex-Specific Prevalences of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 13 European Cohorts,” *Diabetes Care*, vol. 26, no. 1, pp. 61–69, 2003.
- [60] W. Rathmann, C. Scheidt-Nave, M. Roden, and C. Herder, “Type 2 diabetes: prevalence and relevance of genetic and acquired factors for its prediction.,” *Dtsch. Arztebl. Int.*, vol. 110, no. 19, pp. 331–337, May 2013.
- [61] P. Valensi, E. H. Schwarz, M. Hall, a M. Felton, A. Maldonato, and C. Mathieu, “Pre-diabetes essential action: a European perspective.,” *Diabetes Metab.*, vol. 31, no. 6, pp. 606–620, Dec. 2005.
- [62] M. A. Permutt, J. Wasson, and N. Cox, “Genetic epidemiology of diabetes,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 115, no. 6, pp. 1431–1439, 2005.
- [63] S. Wild, G. Roglic, A. Green, R. Sicree, and Hi. King, “Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030,” *Diabetes Care*, vol. 27, no. 5, 2004.

- [64] N. M. Maruthur, “The Growing Prevalence of Type 2 Diabetes : Increased Incidence or Improved Survival ?,” *Curr. Diab. Rep.*, vol. 13, pp. 786–794, 2013.
- [65] D. R. Whiting, L. Guariguata, C. Weil, and J. Shaw, “IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030.,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 94, no. 3, pp. 311–321, Dec. 2011.
- [66] R. W. Grant, A. F. Moore, and J. C. Florez, “Genetic architecture of type 2 diabetes: recent progress and clinical implications.,” *Diabetes Care*, vol. 32, no. 6, pp. 1107–1114, Jun. 2009.
- [67] V. Lyssenko, A. Jonsson, P. Almgren, N. Pulizzi, B. Isomaa, T. Tuomi, G. Berglund, D. Altshuler, P. Nilsson, and L. Groop, “Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 359, no. 21, pp. 2220–2232, Nov. 2008.
- [68] A. Bonnefond, P. Froguel, and M. Vaxillaire, “The emerging genetics of type 2 diabetes.,” *Trends Mol. Med.*, vol. 16, no. 9, pp. 407–416, Sep. 2010.
- [69] R. Sladek, G. Rocheleau, J. Rung, C. Dina, L. Shen, D. Serre, P. Boutin, D. Vincent, A. Belisle, S. Hadjadj, B. Balkau, B. Heude, G. Charpentier, T. J. Hudson, A. Montpetit, A. V Pshezhetsky, M. Prentki, B. I. Posner, D. J. Balding, D. Meyre, C. Polychronakos, and P. Froguel, “A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes,” *Nature*, vol. 445, no. February, pp. 881–885, 2007.
- [70] Q. Qi and F. B. Hu, “Genetics of type 2 diabetes in European populations.,” *J. Diabetes*, vol. 4, no. 3, pp. 203–212, Sep. 2012.
- [71] American Diabetes Association, “Diagnosis and classification of diabetes mellitus,” *Diabetes Care*, vol. 37, no. SUPPL.1, pp. 81–90, 2014.
- [72] M. K. Adam G. Tabák, Christian Herder, Wolfgang Rathmann, Eric J.

- Brunner, "Prediabetes : A high-risk state for developing diabetes," *Lancet*, vol. 379, no. 9833, pp. 1–19, 2012.
- [73] American Diabetes Association, "Standards of medical care in diabetes--2013.," *Diabetes Care*, vol. 36 Suppl 1, no. October 2012, pp. S11-66, Jan. 2013.
- [74] W. Scherbaum, "Konsequenzen für Labors, Kliniken und ärztliche Praxen," *Dtsch. Arztebl.*, vol. 106, no. Heft 17, p. A806, 2009.
- [75] M. J. L. Hare, J. E. Shaw, and P. Z. Zimmet, "Current controversies in the use of haemoglobin A 1c," *Journal of Internal Medicine*, vol. 271, no. 3. pp. 227–236, 2012.
- [76] M. a. Abdul-Ghani, C. P. Jenkinson, D. K. Richardson, D. Tripathy, and R. a. DeFronzo, "Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: Results from the veterans administration genetic epidemiology study," *Diabetes*, vol. 55, no. May, pp. 1430–1435, 2006.
- [77] C. Bogardus and R. E. Pratley, "Metabolic Characteristics of Individuals With Impaired Fasting Glucose and/or Impaired Glucose Tolerance," *Diabetes*, vol. 48, pp. 2197–2203, 1999.
- [78] W. N. Unwin, J. Shaw, P. Zimmet, and K. G. M. M. Alberti, "Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia :," *Diabetes*, pp. 708–723, 2002.
- [79] S. Söderberg, P. Zimmet, J. Tuomilehto, M. de Courten, G. K. Dowse, P. Chitson, H. Stenlund, H. Gareeboo, K. G. M. M. Alberti, and J. Shaw, "High incidence of type 2 diabetes and increasing conversion rates from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in Mauritius.," *J. Intern. Med.*, vol. 256, no. 1, pp. 37–47, Jul. 2004.
- [80] The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes

- Mellitus, "Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus," *Diabetes Care*, vol. 26, no. suppl 1, pp. 5–20, 2003.
- [81] G. A. Nichols, T. A. Hillier, and J. B. Brown, "Progression from newly acquired impaired fasting glucose to type 2 diabetes," *Diabetes Care*, vol. 30, no. 2, pp. 228–233, 2007.
- [82] D. E. Laaksonen, "Metabolic Syndrome and Development of Diabetes Mellitus: Application and Validation of Recently Suggested Definitions of the Metabolic Syndrome in a Prospective Cohort Study," *Am. J. Epidemiol.*, vol. 156, no. 11, pp. 1070–1077, Dec. 2002.
- [83] L. Rydén, E. Standl, B. Małgorzata, G. Van Den Berghe, J. Betteridge, M. J. De Boer, F. Cosentino, B. Jönsson, M. Laakso, K. Malmberg, S. Priori, J. Östergren, J. Tuomilehto, I. Thrainsdottir, I. Vanhorebeek, M. Stramba-Badiale, P. Lindgren, Q. Qiao, J. J. Blanc, A. Budaj, J. Camm, V. Dean, J. Deckers, K. Dickstein, J. Lekakis, K. McGregor, M. Metra, J. Morais, A. Osterspey, J. Tamargo, J. L. Zamorano, J. W. Deckers, M. Bertrand, B. Charbonnel, E. Erdmann, E. Ferrannini, A. Flyvbjerg, H. Gohlke, J. R. G. Juanatey, I. Graham, P. F. Monteiro, K. Parhofer, K. Pyörälä, I. Raz, G. Schernthaner, M. Volpe, and D. Wood, "Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: Executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)," *Eur. Heart J.*, vol. 28, no. 1, pp. 88–136, 2007.
- [84] H.-M. Lakka, D. E. Laaksonen, T. a Lakka, L. K. Niskanen, E. Kumpusalo, J. Tuomilehto, and J. T. Salonen, "The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men.," *JAMA*, vol. 288, no. 21, pp. 2709–2716, Dec. 2002.

- [85] S. M. Grundy, J. I. Cleeman, S. R. Daniels, K. a Donato, R. H. Eckel, B. a Franklin, D. J. Gordon, R. M. Krauss, P. J. Savage, S. C. Smith, J. a Spertus, and F. Costa, "Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement," *Circulation*, vol. 112, no. 17, pp. 2735–2752, Oct. 2005.
- [86] S. M. Grundy, "Metabolic syndrome pandemic," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 28, no. 4, pp. 629–636, 2008.
- [87] M. N. Bo Isomaa, Peter Almgren, Tiinamaija Tuomi, Bjorn Forsen, Kaj Lahti, "Cardiovascular Morbidity and Mortality," *Diabetes Care*, vol. 24, no. 4, pp. 683–689, 2001.
- [88] S. Feller, H. Boeing, and T. Pischon, "Body mass index, waist circumference, and the risk of type 2 diabetes mellitus: implications for routine clinical practice.," *Dtsch. Arztebl. Int.*, vol. 107, no. 26, pp. 470–476, Jul. 2010.
- [89] J. H. Thakore, J. N. Mann, I. Vlahos, A. Martin, and R. Reznick, "Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia.," *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, vol. 26, no. 1, pp. 137–141, 2002.
- [90] V. Taylor and G. MacQueen, "Associations between bipolar disorder and metabolic syndrome: A review.," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 67, no. 7, pp. 1034–1041, 2006.
- [91] M. Lebovitz, HE Banerji, "Point: Visceral Adiposity Is Causally Related to Insulin Resistance," *Diabetes Care*, vol. 28, no. 9, pp. 2322–2325, 2005.
- [92] F. H. Kooy, "Hyperglycaemia in mental disorders.," *Brain*, pp. 214–290, 1919.
- [93] J. Raphael, T Parsons, "Blood sugar studies in dementia praecox and manic-

- depressive insanity," *Arch. Neurol. Psychiatry*, vol. 5, no. 6, pp. 687–709, Jun. 1921.
- [94] W. F. Lorenz, "Sugar tolerance in dementia praecox and other mental disorders," *Arch. Neurol. Psychiatry*, vol. 8, no. 2, pp. 184–196, Aug. 1922.
- [95] R. S. McIntyre, J. Z. Konarski, V. L. Misener, and S. H. Kennedy, "Bipolar disorder and diabetes mellitus: Epidemiology, etiology, and treatment implications," *Ann. Clin. Psychiatry*, vol. 17, no. 2, pp. 83–93, 2005.
- [96] P. J. Lustman, L. S. Griffith, R. E. Clouse, and P. E. Cryer, "Psychiatric illness in diabetes mellitus. Relationship to symptoms and glucose control.," *J. Nerv. Ment. Dis.*, vol. 174, no. 12, pp. 736–742, Dec. 1986.
- [97] E. Thonnard-Neumann, "Phenothiazines and diabetes in hospitalized women.," *Am J Psychiatry*, vol. 124, no. 7, pp. 978–982, 1968.
- [98] J. J. Guo, P. E. Keck, P. K. Corey-Lisle, H. Li, D. Jiang, R. Jang, and G. J. L'Italien, "Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among patients with bipolar disorder: A retrospective, population-based, case-control study.," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 67, no. 7, pp. 1055–1061, Jul. 2006.
- [99] C. R. Dolder and D. V Jeste, "Incidence of tardive dyskinesia with typical versus atypical antipsychotics in very high risk patients," *Biol. Psychiatry*, vol. 53, no. 12, pp. 1142–1145, Jun. 2003.
- [100] J. Zhang, J. A. Gallego, D. G. Robinson, A. K. Malhotra, J. M. Kane, and C. U. Correll, "Efficacy and safety of individual second-generation vs . first-generation antipsychotics in first-episode psychosis : a systematic review and meta-analysis," *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, vol. 16, pp. 1205–1218, 2013.
- [101] J. W. Newcomer, "Abnormalities in Glucose Regulation During Antipsychotic

- Treatment of Schizophrenia,” *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 59, no. 4, pp. 337–345, Apr. 2002.
- [102] D. B. Allison, J. L. Mentore, M. Heo, L. P. Chandler, J. C. Cappelleri, M. C. Infante, and P. J. Weiden, “Antipsychotic-Induced Weight Gain: A Comprehensive Research Synthesis,” *Am. J. Psychiatry*, vol. 156, no. 11, pp. 1686–1696, Nov. 1999.
- [103] D. A. Wirshing, J. A. Boyd, D. Pharm, L. R. Meng, J. S. Ballon, S. R. Marder, and W. C. Wirshing, “The Effects of Novel Antipsychotics on Glucose and Lipid Levels,” *J. Clin. Psychiatry*, vol. 63, no. 10, pp. 857–866, 2002.
- [104] D. W. Haupt and J. W. Newcomer, “Abnormalities in glucose regulation associated with mental illness and treatment.,” *J. Psychosom. Res.*, vol. 53, no. 4, pp. 925–933, Oct. 2002.
- [105] H. Jin, J. M. Meyer, and D. V Jeste, “Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review.,” *Schizophr. Res.*, vol. 71, no. 2–3, pp. 195–212, Dec. 2004.
- [106] D. C. Henderson, P. M. Copeland, C. P. Borba, T. B. Daley, D. D. Nguyen, E. Cagliero, a E. Evins, H. Zhang, D. L. Hayden, O. Freudenreich, C. Cather, D. a Schoenfeld, and D. C. Goff, “Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with olanzapine or quetiapine: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis.,” *J. Clin. Psychiatry*, vol. 67, no. 5, pp. 789–797, May 2006.
- [107] P. E. Keck and S. L. McElroy, “Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain.,” *J. Clin. Psychiatry*, vol. 64, no. 12, pp. 1426–1435, Dec. 2003.
- [108] A. Tschoner, J. Engl, M. Laimer, S. Kaser, M. Rettenbacher, W. W. Fleischhacker, J. R. Patsch, and C. F. Ebenbichler, “Metabolic side effects of

- antipsychotic medication.," *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 61, no. 8, pp. 1356–1370, Aug. 2007.
- [109] P. J. Weiden, J. a Mackell, and D. D. McDonnell, "Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance," *Schizophr. Res.*, vol. 66, no. 1, pp. 51–57, Jan. 2004.
- [110] W. K. Fakhoury, D. Wright, and M. Wallace, "Prevalence and extent of distress of adverse effects of antipsychotics among callers to a United Kingdom National Mental Health Helpline.," *Int. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 16, no. 3, pp. 153–162, May 2001.
- [111] G. S. Sachs and a. J. Rush, "Response, remission, and recovery in bipolar disorders: What are the realistic treatment goals?," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 64, no. suppl 6, pp. 18–22, 2003.
- [112] Yood MU DeLorenze G Quesenberry CP Jr Oliveria SA Tsai AL Willey VJ McQuade R Newcomer J L'Italien G, "The incidence of diabetes in atypical antipsychotic users differs according to agent—results from a multisite epidemiologic study," *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, vol. 18, no. 12, pp. 791–799, 2009.
- [113] E. Koller, B. Schneider, K. Bennett, and G. Dubitsky, "Clozapine-associated diabetes.," *Am. J. Med.*, vol. 111, no. 9, pp. 716–723, Dec. 2001.
- [114] E. A. Koller and P. M. Doraiswamy, "Olanzapine-Associated Diabetes Mellitus," *Pharmacotherapy*, vol. 22, no. 7, pp. 841–852, Jul. 2002.
- [115] D. Von Hayek, V. Hüttl, J. Reiss, H. D. Schweiger, and H. S. Füessler, "Hyperglykämie und Ketoazidose unter Olanzapin," *Nervenarzt*, vol. 70, no. 9, pp. 836–837, Sep. 1999.
- [116] L. E. Goldstein, J. Sporn, S. Brown, H. Kim, J. Finkelstein, G. K. Gaffey, G. Sachs, and T. a Stern, "New-onset diabetes mellitus and diabetic

- ketoacidosis associated with olanzapine treatment.," *Psychosomatics*, vol. 40, no. 5, pp. 438–443, 1999.
- [117] A. M. Avram, V. Patel, H. C. Taylor, J. P. Kirwan, and S. Kalhan, "Euglycemic clamp study in clozapine-induced diabetic ketoacidosis.," *Ann. Pharmacother.*, vol. 35, no. 11, pp. 1381–1387, Nov. 2001.
- [118] N. D. Nihalani, X. Tu, J. S. Lamberti, D. Olson, T. Olivares, G. O. Costea, and W. Tang, "Diabetic ketoacidosis among patients receiving clozapine: a case series and review of socio-demographic risk factors.," *Ann. Clin. Psychiatry*, vol. 19, no. 2, pp. 105–112, 2007.
- [119] H. Jin, J. M. Meyer, and D. V Jeste, "Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases.," *Ann. Clin. Psychiatry*, vol. 14, no. 1, pp. 59–64, Mar. 2002.
- [120] M. L. Malone, V. Gennis, and J. S. Goodwin, "Characteristics of diabetic ketoacidosis in older versus younger adults.," *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 40, no. 11, pp. 1100–1104, Nov. 1992.
- [121] D. W. Haslam and W. P. T. James, "Obesity," *Lancet*, vol. 366, pp. 1197–1209, 2005.
- [122] A. Must, J. Spadano, E. H. Coakley, a E. Field, G. Colditz, and W. H. Dietz, "The disease burden associated with overweight and obesity.," *JAMA*, vol. 282, no. 16, pp. 1523–1529, 1999.
- [123] S. E. Kahn, R. L. Hull, and K. M. Utzschneider, "Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes.," *Nature*, vol. 444, no. December, pp. 840–846, 2006.
- [124] M. A. Banerji, J. Lebowitz, R. L. Chaiken, D. Gordon, J. G. Kral, and H. E. Lebowitz, "Relationship of visceral adipose tissue and glucose disposal is

- independent of sex in black NIDDM subjects.," *Am. J. Physiol.*, vol. 273, no. 2 Pt 1, pp. E425-432, 1997.
- [125] American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity, "Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity," *Diabetes Care*, vol. 27, no. 2, pp. 596–601, 2004.
- [126] C. Torrent, B. Amann, J. Sánchez-Moreno, F. Colom, M. Reinares, M. Comes, a R. Rosa, J. Scott, and E. Vieta, "Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor.," *Acta Psychiatr. Scand.*, vol. 118, no. 1, pp. 4–18, Jul. 2008.
- [127] A. Torkamani, E. J. Topol, and N. J. Schork, "Pathway analysis of seven common diseases assessed by genome-wide association.," *Genomics*, vol. 92, no. 5, pp. 265–272, Nov. 2008.
- [128] J. L. Elmslie, J. I. Mann, J. T. Silverstone, S. M. Williams, and S. E. Romans, "Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder.," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 62, no. 6, pp. 486–491, Jun. 2001.
- [129] A. M. Kilbourne, D. L. Rofey, J. F. McCarthy, E. P. Post, D. Welsh, and F. C. Blow, "Nutrition and exercise behavior among patients with bipolar disorder.," *Bipolar Disord.*, vol. 9, no. 5, pp. 443–452, Aug. 2007.
- [130] K. Lasser, J. W. Boyd, S. Woolhandler, D. U. Himmelstein, D. McCormick, and D. H. Bor, "Smoking and Mental Illness," *JAMA*, vol. 284, no. 20, p. 2606, Nov. 2000.
- [131] M. P. Garcia-Portilla, P. a Saiz, A. Benabarre, G. Florez, M. T. Bascaran, E. M. Díaz, M. Bousoño, and J. Bobes, "Impact of substance use on the physical health of patients with bipolar disorder.," *Acta Psychiatr. Scand.*, vol. 121, no. 6, pp. 437–445, Jun. 2010.

- [132] K. N. Chengappa, J. Levine, S. Gershon, and D. J. Kupfer, "Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry.," *Bipolar Disord.*, vol. 2, no. 3 Pt 1, pp. 191–195, Sep. 2000.
- [133] J. A. Waxmonsky, M. R. Thomas, D. J. Miklowitz, M. H. Allen, S. R. Wisniewski, H. Zhang, M. J. Ostacher, and M. D. Fossey, "Prevalence and correlates of tobacco use in bipolar disorder: data from the first 2000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program.," *Gen. Hosp. Psychiatry*, vol. 27, no. 5, pp. 321–328, 2005.
- [134] C. Willi, P. Bodenmann, W. a Ghali, P. D. Faris, and J. Cornuz, "Active Smoking and the Risk of Type 2 Diabetes- A Systematic Review and Meta-analysis," *JAMA*, vol. 298, no. 22, 2007.
- [135] A. Pan, Y. Wang, M. Talaei, F. B. Hu, and T. Wu, "Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis.," *lancet. Diabetes Endocrinol.*, vol. 3, no. 12, pp. 958–967, Sep. 2015.
- [136] A. M. W. Spijkerman, D. L. Van Der A, P. M. Nilsson, E. Ardanaz, D. Gavrilu, A. Agudo, L. Arriola, B. Balkau, J. W. Beulens, H. Boeing, B. De Lauzon-Guillain, G. Fagherazzi, E. J. M. Feskens, P. W. Franks, S. Grioni, J. M. Huerta, R. Kaaks, T. J. Key, K. Overvad, D. Palli, S. Panico, M. L. Redondo, O. Rolandsson, N. Roswall, C. Sacerdote, M. J. Sánchez, M. B. Schulze, N. Slimani, B. Teucher, A. Tjonneland, R. Tumino, Y. T. Van Der Schouw, C. Langenberg, S. J. Sharp, N. G. Forouhi, E. Riboli, and N. J. Wareham, "Smoking and long-term risk of type 2 diabetes: The EPIC-InterAct study in European populations," *Diabetes Care*, vol. 37, no. 12, pp. 3164–3171, 2014.
- [137] F. Jiang, J. Wang, R. Zhang, M. Chen, D. Peng, X. Sun, J. Yan, Y. Luo, S. Tang, C. Hu, and W. Jia, "Effects of active and passive smoking on the

- development of cardiovascular disease as assessed by a carotid intima-media thickness examination in patients with type 2 diabetes mellitus," *Clin Exp Pharmacol Physiol*, no. February, pp. 444–450, 2015.
- [138] A. Hoffmeister, J. Mayerle, K. Dathe, J. Mössner, and M. Lerch, "Methodenreport zur S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis: Definition, Ätiologie, Diagnostik und konservative, interventionell endoskopische und operative Therapie der chronischen Pankreatitis.," *Z. Gastroenterol.*, vol. 50, no. 11, pp. 1225–1236, 2012.
- [139] M. Atmaca, M. Kuloglu, E. Tezcan, B. Ustundag, and Y. Bayik, "Serum Leptin and Cholesterol Levels in Patients with Bipolar Disorder," *Neuropsychobiology*, vol. 46, no. 4, pp. 176–179, 2002.
- [140] F. Seemüller, M. Riedel, S. Dargel, N. Djaja, R. Schennach-Wolff, S. Dittmann, H.-J. Möller, and E. Severus, "Bipolare Depression. Spektrum klinischer Erscheinungsbilder und Abgrenzbarkeit von der unipolaren Depression," *Nervenarzt*, vol. 81, no. 5, pp. 531–538, May 2010.
- [141] J. Glaus, C. Vandeleur, M. Gholam-Rezaee, E. Castelao, M. Perrin, S. Rothen, P. Bovet, P. Marques-Vidal, R. von Känel, K. Merikangas, V. Mooser, D. M. Waterworth, G. Waeber, P. Vollenweider, and M. Preisig, "Atypical depression and alcohol misuse are related to the cardiovascular risk in the general population," *Acta Psychiatr. Scand.*, vol. 128, no. 4, pp. 282–293, 2013.
- [142] F. R. Levin and G. Hennessy, "Bipolar Disorder and Substance Abuse," *Biol. Psychiatry*, vol. 56, pp. 738–748, 2004.
- [143] P. S. Ritter, C. Marx, M. Bauer, K. Lepold, and A. Pfennig, "The role of disturbed sleep in the early recognition of bipolar disorder: A systematic review," *Bipolar Disord.*, vol. 13, no. 3, pp. 227–237, 2011.

- [144] S. M. Schmid and B. Schultes, "Disturbed sleep as risk factor for metabolic syndrome," *Internist (Berl)*., vol. 52, no. 4, pp. 383–388, Apr. 2011.
- [145] M. W. Schwartz, S. C. Woods, D. Porte, R. J. Seeley, and D. G. Baskin, "Central nervous system control of food intake.," *Nature*, vol. 404, no. 6778, pp. 661–671, Apr. 2000.
- [146] J. M. Friedman, "The function of leptin in nutrition, weight, and physiology," *Nutr. Rev.*, vol. 60, no. 10, pp. S1–S14, 2002.
- [147] M. D. Klok, S. Jakobsdottir, and M. L. Drent, "The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review," *Obes. Rev.*, vol. 8, no. 1, pp. 21–34, 2007.
- [148] C. Weyer, T. Funahashi, S. Tanaka, K. Hotta, Y. Matsuzawa, R. E. Pratley, and P. A. Tataranni, "Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, no. 5, pp. 1930–1935, 2001.
- [149] H. Jin, J. M. Meyer, S. Mudaliar, and D. V Jeste, "Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin.," *Schizophr. Res.*, vol. 100, no. 1–3, pp. 70–85, Mar. 2008.
- [150] H. J. Lee, S. H. Kim, E. Y. Kim, N. Y. Lee, H. Y. Yu, Y. S. Kim, and Y. M. Ahn, "Leptin Is Associated with Mood Status and Metabolic Homeostasis in Patients with Bipolar Disorder," *Neuropsychobiology*, vol. 70, no. 4, pp. 203–209, 2014.
- [151] G. Rosso, A. Cattaneo, R. Zanardini, M. Gennarelli, G. Maina, and L. Bocchio-Chiavetto, "Glucose metabolism alterations in patients with bipolar disorder," *J. Affect. Disord.*, vol. 184, pp. 293–298, 2015.
- [152] J. L. Elmslie, R. J. Porter, P. R. Joyce, P. J. Hunt, B. I. Shand, and R. S. Scott, "Comparison of insulin resistance, metabolic syndrome and

- adiponectin in overweight bipolar patients taking sodium valproate and controls," *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, vol. 43, pp. 53–60, 2009.
- [153] P. Cervantes, S. Gelber, F. N. Kin, V. N. Nair, and G. Schwartz, "Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder.," *J. Psychiatry Neurosci.*, vol. 26, no. 5, pp. 411–416, Nov. 2001.
- [154] J. K. Rybakowski and K. Twardowska, "The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness.," *J. Psychiatr. Res.*, vol. 33, no. 5, pp. 363–370, 1999.
- [155] K. M. Oltmanns, B. Dodt, B. Schultes, H. H. Raspe, U. Schweiger, J. Born, H. L. Fehm, and A. Peters, "Cortisol correlates with metabolic disturbances in a population study of type 2 diabetic patients.," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 154, no. 2, pp. 325–531, 2006.
- [156] R. Rosmond, "Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome," *Psychoneuroendocrinology*, vol. 30, no. 1, pp. 1–10, 2005.
- [157] R. Rosmond and P. Björntorp, "The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke.," *J. Intern. Med.*, vol. 247, no. 2, pp. 188–197, Feb. 2000.
- [158] F. Haenisch, J. D. Cooper, A. Reif, S. Kittel-schneider, J. Steiner, F. M. Leweke, M. Rothermundt, N. J. M. Van Beveren, B. Crespo-facorro, D. W. Niebuhr, D. N. Cowan, N. S. Weber, R. H. Yolken, B. W. J. H. Penninx, and S. Bahn, "Towards a blood-based diagnostic panel for bipolar disorder," *Brain Behav. Immun.*, vol. 52, pp. 49–57, 2016.
- [159] Z. Ayorech, D. K. Tracy, D. Baumeister, and G. Giaroli, "Taking the fuel out of the fire : Evidence for the use of anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar disorders," *J. Affect. Disord.*, vol. 174, pp. 467–478, 2015.
- [160] A. N. Sharma, I. E. Bauer, M. Sanches, J. F. Galvez, G. B. Zunta-Soares, J.

- Quevedo, F. Kapczinski, and J. C. Soares, "Common biological mechanisms between bipolar disorder and type 2 diabetes: Focus on inflammation.," *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, vol. 54C, pp. 289–298, Jun. 2014.
- [161] J. C. Pickup and M. A. Crook, "Is Type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system?," *Diabetologia*, vol. 41, pp. 1241–1248, 1998.
- [162] J. Spranger, A. Kroke, M. Mo, K. Hoffmann, and M. M. Bergmann, "Inflammatory Cytokines and the Risk to Develop Type 2 Diabetes," *Diabetes*, vol. 52, no. March, pp. 812–817, 2003.
- [163] S. Guloksuz, K. Altinbas, E. Aktas Cetin, G. Kenis, S. Bilgic Gazioglu, G. Deniz, E. T. Oral, and J. van Os, "Evidence for an association between tumor necrosis factor-alpha levels and lithium response.," *J. Affect. Disord.*, vol. 143, no. 1–3, pp. 148–152, Dec. 2012.
- [164] A. Chakraborty, S. Chowdhury, and M. Bhattacharyya, "Effect of metformin on oxidative stress, nitrosative stress and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes patients.," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 93, no. 1, pp. 56–62, Jul. 2011.
- [165] M. L. Wahlqvist, M. Lee, S. Chuang, C. Hsu, H. Tsai, and S. Yu, "Increased risk of affective disorders in type 2 diabetes is minimized by sulfonylurea and metformin combination : a population-based cohort study," *BMC Med.*, vol. 10, pp. 1741–7015, 2012.
- [166] S. L. McElroy, S. Crow, J. M. Biernacka, S. Winham, J. Geske, A. B. Cuellar Barboza, M. L. Prieto, M. Chauhan, L. R. Seymour, N. Mori, and M. a Frye, "Clinical phenotype of bipolar disorder with comorbid binge eating disorder.," *J. Affect. Disord.*, vol. 150, no. 3, pp. 981–986, Sep. 2013.
- [167] C. E. Ramacciotti, R. A. Paoli, G. Marcacci, A. Piccinni, A. Buralassi, L. Dell'Osso, and P. E. Garfinkel, "Relationship between bipolar illness and

- binge-eating disorders,” in *Psychiatry Research*, 2005, vol. 135, no. 2, pp. 165–170.
- [168] S. Krüger, G. Shugar, and R. G. Cooke, “Comorbidity of binge eating disorder and the partial binge eating syndrome with bipolar disorder,” *Int. J. Eat. Disord.*, vol. 19, no. 1, pp. 45–52, 1996.
- [169] R. C. Kessler, P. A. Berglund, W. T. Chiu, A. C. Deitz, J. I. Hudson, V. Shahly, S. Aguilar-Gaxiola, J. Alonso, M. C. Angermeyer, C. Benjet, R. Bruffaerts, G. de Girolamo, R. de Graaf, J. Maria Haro, V. Kovess-Masfety, S. O’Neill, J. Posada-Villa, C. Sasu, K. Scott, M. C. Viana, and M. Xavier, “The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys.,” *Biol. Psychiatry*, vol. 73, no. 9, pp. 904–914, May 2013.
- [170] A. M. Kilbourne, J. R. Cornelius, X. Han, H. a Pincus, M. Shad, I. Salloum, J. Conigliaro, and G. L. Haas, “Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder.,” *Bipolar Disord.*, vol. 6, no. 5, pp. 368–373, Oct. 2004.
- [171] H. A. Swartz and A. Fagiolini, “Cardiovascular disease and bipolar disorder: risk and clinical implications.,” *J. Clin. Psychiatry*, vol. 73, no. December, pp. 1563–1565, 2012.
- [172] Y. Vinogradova, C. Coupland, J. Hippisley-Cox, S. Whyte, and C. Penny, “Effects of severe mental illness on survival of people with diabetes.,” *Br. J. Psychiatry*, vol. 197, no. 4, pp. 272–277, Oct. 2010.
- [173] C. V. Calkin, D. M. Gardner, T. Ransom, and M. Alda, “The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: More than just co-morbid disorders,” *Ann. Med.*, vol. 45, no. 2, pp. 171–181, Feb. 2013.
- [174] M. Ruzickova, C. Slaney, J. Garnham, and M. Alda, “Clinical features of

- bipolar disorder with and without comorbid diabetes mellitus.," *Can. J. Psychiatry.*, vol. 48, no. 7, pp. 458–461, Aug. 2003.
- [175] S. L. McElroy, M. A. Frye, T. Suppes, D. Dhavale, P. E. Keck, G. S. Leverich, L. Altshuler, K. D. Denicoff, W. A. Nolen, R. Kupka, H. Grunze, J. Walden, and R. M. Post, "Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder.," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 63, no. 3, pp. 207–213, Mar. 2002.
- [176] A. Fagiolini, D. J. Kupfer, P. R. Houck, D. M. Novick, and E. Frank, "Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder.," *Am. J. Psychiatry*, vol. 160, no. 1, pp. 112–117, Jan. 2003.
- [177] J. Wildes, M. D. Marcus, and A. Fagiolini, "Obesity in Patients With Bipolar Disorder :," *J. Clin. Psychiatry*, no. June, pp. 905–916, 2006.
- [178] D. Vancampfort, A. J. Mitchell, M. De Hert, P. Sienaert, M. Probst, R. Buys, and B. Stubbs, "Prevalence and predictors of type 2 diabetes mellitus in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis.," *J. Clin. Psychiatry*, 2015.
- [179] World Health Organization International Diabetes Federation, *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation, Geneva, World Health Organization*. 2006.
- [180] J. Ware, M. Kosinski, and S. D. Keller, "A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity.," *Med. Care*, vol. 34, no. 3, pp. 220–233, Mar. 1996.
- [181] C. W. Topp, S. D. Østergaard, S. Søndergaard, and P. Bech, "The WHO-5 well-being index: A systematic review of the literature," *Psychother. Psychosom.*, vol. 84, no. 3, pp. 167–176, 2015.
- [182] T. R. S. Hajos, F. Pouwer, S. E. Skovlund, B. L. Den Oudsten, P. H. L. M. Geelhoed-Duijvestijn, C. J. Tack, and F. J. Snoek, "Psychometric and

screening properties of the WHO-5 well-being index in adult outpatients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus.," *Diabet. Med.*, vol. 30, no. 2, pp. e63-69, Feb. 2013.

- [183] A. Schuppenies, H. Jacobey, S. Bornstein, and P. E. H. Schwarz, "FINDRISK - Finde das risiko! Entwicklung eines Fragebogens zur Einschätzung des Diabetesrisikos," *Ernährungs- Umschau*, vol. 53, no. 10, pp. 386–389, 2006.
- [184] S. A. Montgomery and M. Asberg, "A new depression scale designed to be sensitive to change.," *Br. J. Psychiatry*, vol. 134, pp. 382–389, Apr. 1979.
- [185] R. C. Young, J. T. Biggs, V. E. Ziegler, and D. A. Meyer, "A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity.," *Br. J. Psychiatry*, vol. 133, pp. 429–435, Nov. 1978.
- [186] M. K. Spearing, R. M. Post, G. S. Leverich, D. Brandt, and W. Nolen, "Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP.," *Psychiatry Res.*, vol. 73, no. 3, pp. 159–171, Dec. 1997.
- [187] H. Völzke, T. Ittermann, C. O. Schmidt, S. E. Baumeister, S. Schipf, D. Alte, R. Biffar, U. John, and W. Hoffmann, "Prävalenztrend lebensstilabhängiger Risikofaktoren," *Dtsch. Arztebl.*, vol. 112, pp. 185–192, 2015.
- [188] H. Völzke, D. Alte, C. O. Schmidt, D. Radke, R. Lorbeer, N. Friedrich, N. Aumann, K. Lau, M. Piontek, G. Born, C. Havemann, T. Ittermann, S. Schipf, R. Haring, S. E. Baumeister, H. Wallaschofski, M. Nauck, S. Frick, A. Arnold, M. Jünger, J. Mayerle, M. Kraft, M. M. Lerch, M. Dörr, T. Reffemann, K. Empen, S. B. Felix, A. Obst, B. Koch, S. Gläser, R. Ewert, I. Fietze, T. Penzel, M. Dören, W. Rathmann, J. Haerting, M. Hannemann, J. Röpcke, U. Schminke, C. Jürgens, F. Tost, R. Rettig, J. a Kors, S. Ungerer, K. Hegenscheid, J.-P. Kühn, J. Kühn, N. Hosten, R. Puls, J. Henke, O. Gloger,

- A. Teumer, G. Homuth, U. Völker, C. Schwahn, B. Holtfreter, I. Polzer, T. Kohlmann, H. J. Grabe, D. Roszkopf, H. K. Kroemer, T. Kocher, R. Biffar, U. John, and W. Hoffmann, "Cohort profile: the study of health in Pomerania.," *Int. J. Epidemiol.*, vol. 40, no. 2, pp. 294–307, Apr. 2011.
- [189] F. Cassidy, E. Ahearn, and B. J. Carroll, "Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients.," *Am. J. Psychiatry*, vol. 156, no. 9, pp. 1417–1420, Sep. 1999.
- [190] L. Lilliker, "Prevalence of Diabetes in a Manic-Depressive Population," *Compr. Psychiatry*, vol. 21, no. 4, pp. 270–275, 1980.
- [191] W. T. Regenold, R. K. Thapar, C. Marano, S. Gavirneni, and P. V Kondapavuluru, "Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use.," *J. Affect. Disord.*, vol. 70, no. 1, pp. 19–26, Jun. 2002.
- [192] R. van Winkel, M. De Hert, D. Van Eyck, L. Hanssens, M. Wampers, A. Scheen, and J. Peuskens, "Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder.," *Bipolar Disord.*, vol. 10, no. 2, pp. 342–348, Mar. 2008.
- [193] K. Leopold, A. Reif, S. Haack, M. Bauer, D. Bury, A. Löffler, S. Kittelschneider, C. Sauer, P. Schwarz, and A. Pfennig, "Type 2 diabetes and pre-diabetic abnormalities in patients with bipolar disorders," *J. Affect. Disord.*, vol. 189, pp. 240–245, 2016.
- [194] P. Kathleen R. Merikangas, PhD; Hagop S. Akiskal, MD; Jules Angst, MD; Paul E. Greenberg, MA; Robert M. A. Hirschfeld, MD; Maria Petukhova, PhD; Ronald C. Kessler, "Lifetime and 12-Month Prevalence of Bipolar Spectrum Disorder in the National Comorbidity Survey Replication," *Arch Gen Psychiatry*, vol. 64, no. 5, pp. 543–552, 2007.

- [195] M. Hung Chi, H. Hua Chang, N.-S. Tzeng, S.-Y. Huang, K.-R. Chou, H. Chun Tsai, Y. Kuang Yang, R.-B. Lu, and P. See Chen, "The prevalence of metabolic syndrome in drug-naïve bipolar II disorder patients before and after twelve week pharmacological intervention.," *J. Affect. Disord.*, vol. 146, no. 1, pp. 79–83, 2013.
- [196] S. L. McElroy, L. L. Altshuler, T. Suppes, P. E. Keck, M. a Frye, K. D. Denicoff, W. a Nolen, R. W. Kupka, G. S. Leverich, J. R. Rochussen, a J. Rush, and R. M. Post, "Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder.," *Am. J. Psychiatry*, vol. 158, no. 3, pp. 420–426, Mar. 2001.
- [197] American Psychiatric Association, "Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 159, no. 4, pp. 4–50, 2002.
- [198] A. Spengler, "Psychiatrische Institutsambulanzen: Leistungsfähig, bedarfsgerecht und innovativ," *Dtsch. Arztebl.*, vol. 109, no. 40, pp. A1981–A1983, 2012.
- [199] C. Meisinger, K. Strassburger, M. Heier, B. Thorand, S. E. Baumeister, G. Giani, and W. Rathmann, "Prevalence of undiagnosed diabetes and impaired glucose regulation in 35-59-year-old individuals in Southern Germany: The KORA F4 study," *Diabet. Med.*, vol. 27, pp. 360–362, 2010.
- [200] J. Beagley, L. Guariguata, C. Weil, and A. A. Motala, "Global estimates of undiagnosed diabetes in adults.," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 103, no. 2, pp. 150–160, Feb. 2014.
- [201] C. Heidemann, Y. Du, I. Schubert, W. Rathmann, and C. Scheidt-Nave, "Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)," *Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung*.

Gesundheitsschutz, vol. 56, no. 5–6, pp. 668–677, May 2013.

- [202] Rathmann W. Tamayo T. Schulze M. Scheidt-Nave C. Rothe U.,
“Stellungnahme der AG Epidemiologie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft
zum IDF Diabetes Atlas : Wie häufig ist Typ 2-Diabetes in Deutschland ?,”
2011.
- [203] S. Schipf, a. Werner, T. Tamayo, R. Holle, M. Schunk, W. Maier, C.
Meisinger, B. Thorand, K. Berger, G. Mueller, S. Moebus, B. Bokhof, a.
Kluttig, K. H. Greiser, H. Neuhauser, U. Ellert, a. Icks, W. Rathmann, and H.
Völzke, “Regional differences in the prevalence of known Type 2 diabetes
mellitus in 45-74years old individuals: Results from six population-based
studies in Germany (DIAB-CORE Consortium),” *Diabet. Med.*, vol. 29, no. 7,
pp. 88–95, 2012.
- [204] H. Hauner, P. Bramlage, C. Lössch, H. Schunkert, J. Wasem, K.-H. Jöckel,
and S. Moebus, “Overweight, Obesity and High Waist Circumference,”
Dtsch. Arztebl., vol. 105, no. 48, pp. 827–833, 2008.
- [205] S. Moebus, J. Hanisch, P. Bramlage, C. Lössch, H. Hauner, J. Wasem, and
K.-H. Jöckel, “Regional Differences in the Prevalence of the Metabolic
Syndrome in Primary Care Practices in Germany,” *Dtsch. Arztebl. Int.*, vol.
105, no. 12, pp. 207–213, 2008.
- [206] W. Maier, R. Holle, M. Hunger, a. Peters, C. Meisinger, K. H. Greiser, a.
Kluttig, H. Völzke, S. Schipf, S. Moebus, B. Bokhof, K. Berger, G. Mueller, W.
Rathmann, T. Tamayo, and a. Mielck, “The impact of regional deprivation
and individual socio-economic status on the prevalence of Type 2 diabetes in
Germany. A pooled analysis of five population-based studies,” *Diabet. Med.*,
vol. 30, pp. 78–86, 2013.
- [207] G. Muller, A. Kluttig, K. H. Greiser, S. Moebus, U. Slomiany, S. Schipf, H.
Völzke, W. Maier, C. Meisinger, T. Tamayo, W. Rathmann, and K. Berger,

- “Regional and Neighborhood Disparities in the Odds of Type 2 Diabetes: Results From 5 Population-Based Studies in Germany (DIAB-CORE Consortium),” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 178, no. 2, pp. 221–230, 2013.
- [208] Robert Koch Institut, “Diabetes mellitus. Faktenblatt zu GEDA 2012 : Ergebnisse der Studie » Gesundheit in Deutschland aktuell 2012 «,” RKI, Berlin, 2014.
- [209] J. Hoebel, M. Richter, and T. Lampert, “Social status and participation in health checks in men and women in Germany — results from the German Health Update (GEDA), 2009 and 2010,” *Dtsch. Arztebl. Int.*, vol. 110, no. 41, pp. 679–685, 2013.
- [210] B. Kim, S. Kim, R. S. McIntyre, H. J. Park, S. Y. Kim, and Y. H. Joo, “Correlates of metabolic abnormalities in bipolar I disorder at initiation of acute phase treatment.,” *Psychiatry Investig.*, vol. 6, no. 2, pp. 78–84, Jun. 2009.
- [211] A. B. Birkenaes, S. Opjordsmoen, C. Brunborg, J. A. Engh, H. Jonsdottir, P. A. Ringen, C. Simonsen, A. Vaskinn, K. I. Birkeland, S. Friis, K. Sundet, and O. A. Andreassen, “The level of cardiovascular risk factors in bipolar disorder equals that of schizophrenia: A comparative study,” *J. Clin. Psychiatry*, vol. 68, no. 6, pp. 917–923, 2007.
- [212] N. Lackner, H. Mangge, E. Z. Reininghaus, R. S. McIntyre, S. A. Bengesser, A. Birner, B. Reininghaus, H. P. Kapfhammer, and S. J. Wallner-Liebmann, “Body fat distribution and associations with metabolic and clinical characteristics in bipolar individuals,” *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 265, no. 4, pp. 313–319, 2014.
- [213] G. B. M. Mensink, A. Schienkiewitz, M. Haftenberger, T. Lampert, T. Ziese, and C. Scheidt-Nave, “Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland

- (DEGS1),” *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz*, vol. 56, pp. 786–794, 2013.
- [214] World Health Organization, “Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894,” Geneva: WHO, 2000.
- [215] M. A. Cornier, D. Dabelea, T. L. Hernandez, R. C. Lindstrom, A. J. Steig, N. R. Stob, R. E. Van Pelt, H. Wang, and R. H. Eckel, “The metabolic syndrome,” *Endocr. Rev.*, vol. 29, no. January, pp. 777–822, 2008.
- [216] S. Czernichow, A. Kengne, R. R. Huxley, G. D. Batty, and H. Bichat-claude, “Europe PMC Funders Group Comparison of waist-to-hip ratio and other obesity indices as predictors of cardiovascular disease risk in people with type 2 diabetes : a prospective cohort study from ADVANCE,” *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.*, vol. 18, no. 2, pp. 312–319, 2014.
- [217] F. Ng, O. K. Mammen, I. Wilting, G. S. Sachs, I. N. Ferrier, F. Cassidy, S. Beaulieu, L. N. Yatham, and M. Berk, “The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments.,” *Bipolar Disord.*, vol. 11, no. 6, pp. 559–595, Sep. 2009.
- [218] M. Ashwell, P. Gunn, and S. Gibson, “Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis,” *Obes. Rev.*, vol. 13, no. 3, pp. 275–286, 2012.
- [219] Q. Zhu, F. Shen, T. Ye, Q. Zhou, H. Deng, and X. Gu, “Waist-to-height ratio is an appropriate index for identifying cardiometabolic risk in Chinese individuals with normal body mass index and waist circumference,” *J. Diabetes*, vol. 6, no. 6, pp. 527–534, Nov. 2014.
- [220] Z. Xu, X. Qi, A. K. Dahl, and W. Xu, “Waist-to-height ratio is the best

- indicator for undiagnosed Type 2 diabetes," *Diabet. Med.*, vol. 30, no. 6, pp. 201–207, 2013.
- [221] D. E. Kemp, K. Gao, P. Chan, S. J. Ganocy, and R. L. Findling, "Medical comorbidity in bipolar disorder: relationship between illnesses of the endocrine/metabolic system and treatment outcome," *Bipolar Disord.*, vol. 12, no. 4, pp. 404–413, 2010.
- [222] C. Calkin, C. van de Velde, M. Růzicková, C. Slaney, J. Garnham, T. Hajek, C. O'Donovan, and M. Alda, "Can body mass index help predict outcome in patients with bipolar disorder?," *Bipolar Disord.*, vol. 11, no. 6, pp. 650–656, 2009.
- [223] R. L. Kolotkin, P. K. Corey-lisle, R. D. Crosby, J. M. Swanson, A. V Tuomari, G. J. L. Italian, and J. E. Mitchell, "Impact of Obesity on Health-related Quality of Life in Schizophrenia and Bipolar Disorder," *Obesity*, vol. 16, no. 4, pp. 749–754, 2008.
- [224] G. Lahera, S. Ruiz-Murugarren, P. Iglesias, C. Ruiz-Bennasar, E. Herrería, J. M. Montes, and A. Fernández-Liria, "Social cognition and global functioning in bipolar disorder.," *J. Nerv. Ment. Dis.*, vol. 200, no. 2, pp. 135–141, Feb. 2012.
- [225] a Martínez-Arán, E. Vieta, F. Colom, C. Torrent, J. Sánchez-Moreno, M. Reinares, a Benabarre, J. M. Goikolea, E. Brugué, C. Daban, and M. Salamero, "Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome.," *Bipolar Disord.*, vol. 6, no. 3, pp. 224–32, Jun. 2004.
- [226] J. H. Fergenbaum, S. Bruce, W. Lou, A. J. G. Hanley, C. Greenwood, and T. K. Young, "Obesity and lowered cognitive performance in a Canadian First Nations population.," *Obesity*, vol. 17, no. 10, pp. 1957–1963, Oct. 2009.

- [227] J. Gunstad, R. H. Paul, R. a. Cohen, D. F. Tate, M. B. Spitznagel, and E. Gordon, "Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults," *Compr. Psychiatry*, vol. 48, pp. 57–61, 2007.
- [228] S.-K. Jeong, H.-S. Nam, M.-H. Son, E.-J. Son, and K.-H. Cho, "Interactive effect of obesity indexes on cognition.," *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, vol. 19, no. 2–3, pp. 91–96, Jan. 2005.
- [229] C. Y. Yim, J. K. Soczynska, S. H. Kennedy, H. O. Woldeyohannes, E. Brietzke, and R. S. McIntyre, "The effect of overweight/obesity on cognitive function in euthymic individuals with bipolar disorder.," *Eur. Psychiatry*, vol. 27, no. 3, pp. 223–228, Apr. 2012.
- [230] C. a. Depp, M. Strassnig, B. T. Mausbach, C. R. Bowie, P. Wolyniec, M. H. Thornquist, J. R. Luke, J. a. Mcgrath, A. E. Pulver, T. L. Patterson, and P. D. Harvey, "Association of obesity and treated hypertension and diabetes with cognitive ability in bipolar disorder and schizophrenia," *Bipolar Disord.*, vol. 16, pp. 422–431, 2014.
- [231] R. S. McIntyre, M. Danilewitz, S. S. Liauw, D. E. Kemp, H. T. T. Nguyen, L. S. Kahn, A. Kucyi, J. K. Soczynska, H. O. Woldeyohannes, A. Lachowski, B. Kim, J. Nathanson, M. Alsuwaidan, and V. H. Taylor, "Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective.," *J. Affect. Disord.*, vol. 126, no. 3, pp. 366–387, Nov. 2010.
- [232] D. Vancampfort, K. Vansteelandt, C. U. Correll, A. J. Mitchell, A. De Herdt, P. Sienaert, M. Probst, and M. De Hert, "Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators.," *Am. J. Psychiatry*, vol. 170, no. 3, pp. 265–274, Mar. 2013.
- [233] T. Bschor, B. Müller-Oerlinghausen, G. Stoppe, and C. Hiemke, "Neue Fakten zur Phasenprophylaxe der bipolar affektiven Erkrankung," *Nervenarzt*, vol. 85, no. 9, pp. 1166–1170, 2014.

- [234] C. L. Bowden, "Valproate," *Bipolar Disord.*, vol. 5, pp. 189–202, 2003.
- [235] M. E. Ozcan, B. Kaya, and R. Polat, "Weight gain and improvement with quetiapine in bipolar I disorder A case report," *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, vol. 28, pp. 413–415, 2004.
- [236] G. S. Sachs and C. Guille, "Weight gain associated with use of psychotropic medications.," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 60 Suppl 2, pp. 16–19, Jan. 1999.
- [237] R. Mojtabai and M. Olfson, "National trends in psychotropic medication polypharmacy in office-based psychiatry.," *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 67, no. 1, pp. 26–36, 2010.
- [238] J. F. Goldberg, J. O. Brooks, K. Kurita, J. C. Hoblyn, S. N. Ghaemi, R. H. Perlis, D. J. Miklowitz, T. A. Ketter, G. S. Sachs, and M. E. Thase, "Depressive illness burden associated with complex polypharmacy in patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD.," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 70, no. 2, pp. 155–162, Feb. 2009.
- [239] K. L. Teff, M. R. Rickels, J. Grudziak, C. Fuller, H. L. Nguyen, and K. Rickels, "Antipsychotic-induced insulin resistance and postprandial hormonal dysregulation independent of weight gain or psychiatric disease," *Diabetes*, vol. 62, no. September, pp. 3232–3240, 2013.
- [240] E. Kretschmer, "Physique and Character," 2nd ed. New York, NY Harcourt, Brace, Co., 1936.
- [241] G. Maina, V. Salvi, A. Vitalucci, V. D'Ambrosio, and F. Bogetto, "Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder.," *J. Affect. Disord.*, vol. 110, no. 1–2, pp. 149–155, Sep. 2008.
- [242] A. Gonzalez-Pinto, M. Gutierrez, J. Ezcurra, F. Aizpuru, F. Mosquera, P. Lopez, and J. de Leon, "Tobacco smoking and bipolar disorder.," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 59, no. 5, pp. 225–228, May 1998.

- [243] F. J. Diaz, D. James, S. Botts, L. Maw, M. T. Susce, and J. de Leon, "Tobacco Smoking Behaviors in Bipolar Disorder: A Comparison of the General Population, Schizophrenia, and Major Depression," *Bipolar Disord.*, vol. 11, no. 2, pp. 154–165, 2009.
- [244] M. J. Bly, S. F. Taylor, G. Dalack, R. Pop-Busui, K. J. Burghardt, S. J. Evans, M. I. McInnis, T. B. Grove, R. D. Brook, S. K. Zöllner, and V. L. Ellingrod, "Metabolic syndrome in bipolar disorder and schizophrenia: dietary and lifestyle factors compared to the general population.," *Bipolar Disord.*, pp. 1–12, Dec. 2013.
- [245] L. L. Judd, H. S. Akiskal, P. J. Schettler, J. Endicott, J. Maser, D. a Solomon, A. C. Leon, J. a Rice, and M. B. Keller, "The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder.," *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 59, no. 6, pp. 530–537, Jun. 2002.
- [246] DPP Research Group, "10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study," *Lancet*, vol. 374, no. 9702, pp. 1677–1686, 2009.
- [247] S. Ligthart, T. T. W. van Herpt, M. J. G. Leening, M. Kavousi, A. Hofman, B. H. C. Stricker, M. van Hoek, E. J. G. Sijbrands, O. H. Franco, and A. Dehghan, "Lifetime risk of developing impaired glucose metabolism and eventual progression from prediabetes to type 2 diabetes: a prospective cohort study," *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 4, no. 1, pp. 44–51, Nov. 2015.
- [248] C. V Calkin, M. Ruzickova, R. Uher, T. Hajek, C. M. Slaney, J. S. Garnham, M. C. O'Donovan, and M. Alda, "Insulin resistance and outcome in bipolar disorder," *Br. J. Psychiatry*, vol. 206, no. 1, pp. 52–57, 2015.
- [249] K. Færch, N. B. Johansen, D. R. Witte, T. Lauritzen, M. E. Jørgensen, and D. Vistisen, "Relationship Between Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction in

- Subphenotypes of Prediabetes and Type 2 Diabetes.,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 100, no. 2, pp. 707–716, 2015.
- [250] N. Bansal, “Prediabetes diagnosis and treatment: A review,” *World J. Diabetes*, vol. 6, no. 2, p. 296, 2015.
- [251] P. Manu, C. U. Correll, R. Van Winkel, M. Wampers, and M. De Hert, “Prediabetes in patients treated with antipsychotic drugs,” *J. Clin. Psychiatry*, vol. 73, no. 4, pp. 460–466, 2012.
- [252] A. Romain, E. Letendre, Z. Akross, A. Avignon, A. Karelis, A. Sultan, and A. Abdel-Baki, “Can HbA1c be Used to Screen for Glucose Abnormalities Among Adults with Severe Mental Illness?,” *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, Jan. 2017.
- [253] A. Di Pino, F. Urbano, S. Piro, F. Purrello, and A. M. Rabuazzo, “Update on pre-diabetes: Focus on diagnostic criteria and cardiovascular risk,” *World J. Diabetes*, vol. 7, no. 18, p. 423, 2016.
- [254] P.M.J. Steylen F.M.M.A. van der Heijden W.J.G. Hoogendijk W.M.A. Verhoeven, “Glycosylated hemoglobin as a screening test for hyperglycemia in antipsychotic-treated patients : a follow-up study,” *Diabetes, Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.*, vol. 8, pp. 57–63, 2015.
- [255] P. Lustman, R. Anderson, K. Freedland, M. De Groot, and R. Carney, “Depression and poor glycaemic control: a meta-analytic review of the literature.,” *Diabetes Care*, vol. 23, no. April, pp. 934–942, 2000.
- [256] Ciechanowski PS Katon WJ Russo JE, “Depression and Diabetes,” *Arch Intern Med.*, vol. 160, pp. 3278–3285, 2000.
- [257] Black S. A. Markides K. S. Ray L. A., “Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 26, no. 10, pp. 2822–2828, 2003.

- [258] R. Kohn, S. Saxena, I. Levav, and B. Saraceno, "The treatment gap in mental health care.," *Bull. World Health Organ.*, vol. 82, no. 11, pp. 858–866, Nov. 2004.
- [259] A. J. Mitchell and S. A. Hardy, "Screening for metabolic risk among patients with severe mental illness and diabetes: a national comparison.," *Psychiatr. Serv.*, vol. 64, no. 10, pp. 1060–1063, 2013.
- [260] M. DE Hert, C. U. Correll, J. Bobes, M. Cetkovich-Bakmas, D. Cohen, I. Asai, J. Detraux, S. Gautam, H.-J. Möller, D. M. Ndeti, J. W. Newcomer, R. Uwakwe, and S. Leucht, "Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care.," *World Psychiatry*, vol. 10, no. 1, pp. 52–77, Feb. 2011.
- [261] S. Frayne, J. H. Halanych, R. Miller, Donald, F. Wang, H. Lin, L. Pogach, E. J. Sharkansky, T. M. Keane, K. M. Skinner, C. S. Rosen, and D. R. Berlowitz, "Disparities in Diabetes Care," *Arch. Intern. Med.*, vol. 165, pp. 2631–2638, 2005.
- [262] T. M. Laursen, T. Munk-Olsen, and C. Gasse, "Chronic somatic comorbidity and excess mortality due to natural causes in persons with schizophrenia or bipolar affective disorder," *PLoS One*, vol. 6, no. 9, p. e24597, 2011.
- [263] Kreyenbuhl J Dickerson FB Medoff DR Brown CH Goldberg RW Fang L Wohlheiter K Mittal LP Dixon LB, "Extent and Management of Cardiovascular Risk Factors in Patients With Type 2 Diabetes and Serious Mental Illness," *J Nerv Ment Dis*, vol. 149, no. 6, pp. 404–410, 2006.
- [264] J. Pendlebury and R. I. G. Holt, "Managing diabetes in people with severe mental illness," *J. Diabetes Nurs.*, vol. 14, no. 9, pp. 328–339, 2010.
- [265] Julie Cradock-O'Leary Alexander S. Young Elizabeth M. Yano Mingming Wang and Martin L. Lee, "Use of general medical services by VA patients

- with psychiatric disorders,” *Psychiatr. Serv.*, vol. 53, no. 7, pp. 874–878, 2002.
- [266] A. J. Mitchell, D. Malone, and C. C. Doebbeling, “Quality of medical care for people with and without comorbid mental illness and substance misuse: systematic review of comparative studies.,” *Br. J. Psychiatry*, vol. 194, no. 6, pp. 491–499, 2009.
- [267] M. De Hert, D. Cohen, J. Bobes, M. Cetkovich-Bakmas, S. Leucht, D. M. Ndeti, J. W. Newcomer, R. Uwakwe, I. Asai, H.-J. Möller, S. Gautam, J. Detraux, and C. U. Correll, “Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level.,” *World Psychiatry*, vol. 10, no. 2, pp. 138–151, 2011.
- [268] C. Crump, K. Sundquist, M. a Winkleby, and J. Sundquist, “Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study.,” *JAMA psychiatry*, vol. 70, no. 9, pp. 931–939, Sep. 2013.
- [269] B. G. Druss, S. A. von Esenwein, M. T. Compton, K. J. Rask, L. Zhao, and R. M. Parker, “A randomized trial of medical care management for community mental health settings: the Primary Care Access, Referral, and Evaluation (PCARE) study.,” *Am. J. Psychiatry*, vol. 167, no. 2, pp. 151–159, 2010.
- [270] A. Bergmann, J. Li, L. Wang, J. Schulze, S. R. Bornstein, and P. E. H. Schwarz, “A simplified Finnish diabetes risk score to predict type 2 diabetes risk and disease evolution in a German population.,” *Horm. Metab. Res.*, vol. 39, no. 9, pp. 677–682, Sep. 2007.
- [271] P. E. H. Schwarz, J. Li, M. Reimann, A. E. Schutte, A. Bergmann, M. Hanefeld, S. R. Bornstein, J. Schulze, and J. Tuomilehto, “The Finnish Diabetes Risk Score Is Associated with Insulin Resistance and Progression towards Type 2 Diabetes,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 94, no. November,

pp. 920–926, 2015.

- [272] Tuomilehto J. Indstrom J. Eriksson J. Valle T. Hamalainen E. & Uusitupa M., “Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus By Changes in Lifestyle Among Subjects With Impaired Glucose Tolerance,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 344, no. 18, pp. 1343–1350, 2001.
- [273] E Sumamo Schellenberg DM Dryden B Vandermeer C Ha and C Korownyk, “Annals of Internal Medicine Review Lifestyle Interventions for Patients With and at Risk for Type 2 Diabetes,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 159, no. October, pp. 543–551, 2013.
- [274] B. Kulzer, N. Hermanns, D. Gorges, P. Schwarz, and T. Haak, “Prevention of diabetes self-management program (PREDIAS): Effects on weight, metabolic risk factors, and behavioral outcomes,” *Diabetes Care*, vol. 32, no. 7, pp. 1143–1146, 2009.
- [275] T. Yates, S. M. Haffner, P. J. Schulte, L. Thomas, K. M. Huffman, C. W. Bales, R. M. Califf, R. R. Holman, J. J. V McMurray, M. A. Bethel, J. Tuomilehto, M. J. Davies, and W. E. Kraus, “Association between change in daily ambulatory activity and cardiovascular events in people with impaired glucose tolerance (NAVIGATOR trial): A cohort analysis,” *Lancet*, vol. 383, no. 9922, pp. 1059–1066, 2014.
- [276] L. G. Sylvia, S. Salcedo, E. E. Bernstein, J. H. Baek, A. a Nierenberg, and T. Deckersbach, “Nutrition, Exercise, and Wellness Treatment in bipolar disorder: proof of concept for a consolidated intervention.,” *Int. J. bipolar Disord.*, vol. 1, no. 1, p. 24, 2013.
- [277] Morrato EH Newcomer JW Kamat S Baser O Harnett J Cuffel B, “Metabolic Screening After the American Diabetes Association’ s Consensus Statement on Antipsychotic Drugs and Diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 32, no. 6, pp. 1037–1042, 2009.

- [278] a J. Mitchell, V. Delaffon, D. Vancampfort, C. U. Correll, and M. De Hert, "Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices," *Psychol. Med.*, vol. 42, no. 1, pp. 125–47, Jan. 2012.
- [279] M. De Hert, J. M. Dekker, D. Wood, K. G. Kahl, R. I. G. Holt, and H. J. Möller, "Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC)," *Eur. Psychiatry*, vol. 24, no. 6, pp. 412–424, 2009.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. A. Reif und meiner Betreuerin Frau Dr. med. S. Kittel-Schneider für die Überlassung des Themas und die stets hervorragende Betreuung bedanken.

Frau Dr. J. Kopf möchte ich für ihre jederzeit große Hilfe bei der Datenauswertung und Frau T. Töpner für die gute Einarbeitung im Labor danken.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. H. Grabe (Universität Greifswald) für die freundliche Kooperation und Bereitstellung der SHIP-Trend- Daten.

Bei Frau Prof. Dr. med. Pfennig und Frau A. Löffler (Universität Dresden) möchte ich mich für die Zusammenarbeit im Rahmen der BiDi-Studie bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. med. J. Weigl für die schöne Zusammenarbeit bei der Rekrutierung der Probanden für die BiDi-Studie bedanken.

Mein Dank gilt außerdem allen Studienteilnehmern, die z.T. lange Wege und viel Zeit für die Datenerhebungen auf sich genommen haben.

Lebenslauf

Name: Daniel Bury
Geburtsdatum: 19. Juni 1986
Geburtsort: Frankfurt am Main

Schulbildung

07/2005 Allgemeine Hochschulreife (Note: 1,1)
1996 – 2005 Leibnizgymnasium Offenbach am Main

Hochschulausbildung

2006 – 2013 Studium der Humanmedizin
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
08/2008 1. Staatsexamen (Note: 1,5)
05/2013 2. Staatsexamen (Note: 1,5)

Promotion

10/2010 – 07/2018 Thema der Doktorarbeit: Die Prävalenz von Diabetes Mellitus Typ 2 und diabetischen Vorstufen bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung. Doktorvater: Prof. Dr. Reif, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universität Würzburg

Berufsausbildung

01/2014 – 10/2017 Assistenzarzt in Weiterbildung zum Facharzt, Klinikum Fünfseenland Gauting, Fachklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
seit 11/2017 Assistenzarzt in Weiterbildung zum Facharzt, Klinik für forensische Psychiatrie und Psychotherapie, kbo-Isar-Amper-Klinikum München-Ost

Würzburg, den 30/07/2018

Daniel Bury
