

Bipolar Bozukluk ve Diyabetes Mellitus

Bipolar Disorder and Diabetes Mellitus

Sermin Kesebir ¹, A. Görkem Gençer ²

¹ Doç. Dr., Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

² Dr., Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Bipolar bozukluk tanısı alan hastalarda görülen endokrin ve kardiyovasküler durumlar bipolar bozukluğun kendinden ya da sağaltımından kaynaklanmaktadır. Alışkanlıklar, yaşam tarzı, genetik yatkınlık ve tedavi yan etkileri ile bu tablolar kimi zaman giderek ağırlaşır. Bipolar bozukluğu olan olguların bir alt grubu diyabet geliştirmeye yatkındır. Öte yandan, bipolar olgular arasında diyabet sıklığı genel popülasyondakinden üç kat daha fazladır. Diyabetes mellitus eştanısı bipolar bozukluğu olan olguların nörobiyolojik ağlarında patofizyolojik olarak bir üst üste binmişlik yaratmaktadır. Glukokortikoid/insülin sinyal mekanizmaları ve immünoinflamatuvar efektör sistemler bipolar bozukluk ile stres duyarlı genel tıbbi durumlar arasındaki patofizyolojiye işaret eden kesişim noktalarıdır. Glikojen sentetaz kinaz (GSK-3) bir serin/treonin kinaz olup insülinin uyardığı glukoz taşınımını baskılamaktadır. Bu enzim, diyabetes mellitus, kanser, inflamasyon, Alzheimer hastalığı ve bipolar bozuklukta etkilenir. Örneğin; bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan lityum hipoglisemik etkisini GSK-3'ü inhibe ederek gösterir. Öte yandan, diyabetes mellitus birlikte bulunduğu diğer hastalığın -örneğin bipolar bozukluk, özellikle akut manik dönemleri- sürecini yaşam boyu etkileyen önemli bir durumdur. Tedavi seçimi ve tedavi uyumu ise bu iki hastalık arasında bir diğer önemli etkileşim alanıdır. Bu yazının amacı diyabetes mellitus ve bipolar bozukluk birlikteliğini etiyolojik, klinik ve tedavi özellikleri yönünden tartışmak ve gözden geçirmektir.

Anahtar Sözcükler: Bipolar Bozukluk, Diyabetes Mellitus, Geç Başlangıç, Komorbidite

ABSTRACT

Comorbid endocrine and cardiovascular situations with bipolar disorder usually result from the bipolar disorder itself or as a consequence of its treatment. With habits and lifestyle, genetic tendency and side effects, this situation is becoming more striking. Subpopulations of bipolar disorders patients should be considered at high risk for diabetes mellitus. The prevalence of diabetes mellitus in bipolar disorder may be three times greater than in the general population. Comorbidity of diabetes causes a pathophysiological overlapping in the neurobiological webs of bipolar cases. Signal mechanisms of glycocorticoid/insulin and immunoinflammatory effector systems are junction points that point out the pathophysiology between bipolar disorder and general medical cases susceptible to stress. Glycogen synthetase kinase (GSK-3) is a serine/treonine kinase and inhibits the transport of glucose stimulated by insulin. It is affected in diabetes, cancer, inflammation, Alzheimer disease and bipolar disorder. Hypoglycemic effect of lithium occurs via inhibiting glycogen synthetase kinase. When comorbid with diabetes, the other disease -for example bipolar disorder, especially during its acute manic episodes-

causes a serious situation that presents its influences for a lifetime. Choosing pharmacological treatment and treatment adherence are another important interrelated areas. The aim of this article is to discuss and review the etiological, clinical and therapeutic properties of diabetes mellitus and bipolar disorder comorbidity.
Keywords: Bipolar Disorder, Diabetes Mellitus, Late Onset, Comorbidity

*(Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2010; 2(1):66-74)
Çevrimiçi adresi/ Available online at: www.cappsy.org/archives/vol2/no1/
Çevrimiçi yayım tarihi / Online publication date: 22 Aralık 2009 / December 22, 2009*

Bipolar bozukluğu olan bazı hastalarda görülen endokrin ve kardiyovasküler durumlar bipolar bozukluğun kendinden ya da sağaltımından kaynaklanabilmektedir.[1] Giderek artan sayıda çalışmanın bulguları ve saptanan biyolojik mekanizmalar, duygudurum bozuklukları ile bazı bedensel hastalıklar arasında çift yönlü bir bağlantının mevcut olduğunu göstermektedir.[2,3] Bu bozukluklar arasında en önemlilerden biri diyabetes mellitus'tur (DM). Bipolar bozukluğu olan olgularda saptanan DM sıklığı genel popülasyona göre oldukça fazladır. Bu durumun bipolar bozukluğundan mı yoksa uygulanan tedavinin bir sonucu mu olduğu henüz tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Bipolar bozukluk ve DM'un yüksek birliktelik oranları ve diyabetin bipolar bozukluk sürecini olumsuz etkilediğini dair bazı çalışma bulguları, bu iki bozukluğun patogenezinin örtüştüğünü düşündürmektedir. Bu yazının amacı DM ve bipolar bozukluk birlikteliğini etiyolojik, klinik ve tedavi özellikleri yönünden tartışmak ve gözden geçirmektir.

Epidemiyoloji

Bipolar bozukluk gibi ciddi ve süregelen hastalıkları olan insanların ömrü tedavi edilmemiş bedensel hastalıklarından dolayı %30 oranında kısalmaktadır.[4] Bipolar bozukluk tanısı alan olguların bir alt grubunun diyabet geliştirme yönünden risk altında olduğu düşünülmektedir.[5] Alışkanlıkları, yaşam tarzları, genetik yatkınlıkları ve uygulanan tedaviler bu alt grubu belirleyen değişkenlerdir. Metabolik sendrom ve glukoz anormallikleri bipolar bozukluk tanısı alan olgular arasında %18 ile 30 arasında görülmektedir.[6] Bunlardan %7'si DM, %23'ü diyabet öncesi anormallikler şeklinde ortaya çıkmaktadır. Genel olarak bakıldığında; bipolar bozuklukta DM yaygınlığı genel toplumda olduğundan üç kat daha fazladır.[7] Yakın tarihli bir çalışmada; 1997 ve 2002 yılları arasında diyabetik olmayan 381 bipolar olgudan tedaviye başlamadan önce ve sonra iki kez kan alınarak hipergliseminin önemli bir göstergesi olan glikolize hemoglobin (HbA1c)

düzeyleri incelenmiştir.[8] Çalışmada olguların % 52'sinde ilk ölçümde yani ilaçsız dönemde HbA1c düzeyleri yüksek bulunmuştur.

Öte yandan diyabetli olgular arasında bipolar bozukluk yaygınlığı ve sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Levitt ve arkadaşları,[9] 237 çocukluk çağı tip 2 diyabetli olgu arasında nöropsikiyatrik hastalık sıklığını %63 olarak bildirmişlerdir.[9] Bu sonuç diyabetik hastalarda olası psikiyatrik sorunların çok erken dönemlerde başladığının bir göstergesi olabilir. Diyabeti olan bir hastanın metabolizması yani hem periferik hem santral sinir sistemi, herhangi bir akut metabolik olay olmadan da zarar görebilir.[10] Süreç içerisinde gelişen periferik nöropati ve diyabetik ensefalopati bunun klinik kanıtlardır. Diğer nörolojik ve psikiyatrik tanıların böyle bir süreçten geçebileceği, kendiliğinden bir ilerleme süreci yaşayabilecekleri hep akılda tutulmalı, ve bu hastalıklar sürekli olarak değerlendirilmelidir. Bu yaklaşım sayesinde nöropsikiyatrik hastalıkların ilerleme sürecine erken müdahale ve erken dönemde tedavi mümkün olabilecektir.

Etiyoloji ve Patogenez

Giderek artan sayıda kanıt, duygudurum bozuklukları ile bazı bedensel hastalıklar arasında çift yönlü bir bağlantının mevcut olduğunu, biyolojik mekanizmalarını da vurgulayarak göstermektedir.[2,3]. DM eştanısı bipolar olguların nörobiyolojik ağlarında patofizyolojik olarak bir üst üste binişiklik yaratmaktadır.[7] Glukokortikoid/insülin sinyal mekanizmaları ve immünoinflamatuvar efektör sistemler bipolar bozukluk ile stres duyarlı genel tıbbi durumlar arasındaki patofizyolojiye işaret eden kesişim noktalarıdır. Bu süreçte rol oynayan; glikojen sentetaz kinaz (GSK-3) bir serin/treonin kinaz olup hücrenin döngüsel mekanizmaları, gen ekspresyonu, onkogenezi, ve nöronal korunmadan sorumlu bir enzimdir.[11] Bu enzim, DM, kanser, inflamasyon, Alzheimer hastalığı ve bipolar bozuklukta etkilenir. İnsülin aracılı glikojen sentez ve glukoz dengesinin negatif düzenleyicisidir. Başka bir deyişle insülinin uyardığı glukoz taşınımını baskılar.[12] Ekspresyonu ve aktivitesi tip 2 diyabet ve obesitede artmaktadır. GSK-3 inhibitörlerinin anti-diyabetik olduğu hayvan modellerinde gösterilmiştir. Aynı zamanda onkogenezi uyarmaktadırlar. GSK-3 inhibitörlerinin nörodejeneratif hastalıklar, inme, kanser, kronik inflamatuvar hastalıklar, tip II diyabet ve bipolar bozukluk tedavisinde kullanılmak üzere üretim çabaları sürmektedir. Lityum ve valproik asit GSK-3 inhibitörleri olması, GSK-3 disregülasyonunun hem bipolar bozukluk hemde diyabet patofizyolojisi ile ilişkili olduğunu telkin etmektedir.[24]

Diyabetik ve psikiyatrik belirtiler sıklıkla Wolfram Sendromu olarak adlandırılan durumda birarada görülür.[13] Bu sendrom nadir görülen, otozomal resesif olarak kalıtılan nörodejeneratif bir hastalıktır. İlk tanımlandığında ailesel, ergenlik dönemi başlangıçlı DM ve optik atrofiden ibaret olduğu düşünülmüştür. "Wolframın geni" olarak da adlandırılan Wolfram Sendromu Geni-1 (WFS1) taşıyıcılarında, diyabet ve özellikle yatış gerektirecek kadar ağır şiddette bipolar bozukluk yaygınlığı, genel popülasyonda olduğundan yüksek bulunmuştur. Japon toplumunda yapılan bir çalışmada diyabet ve duygudurum bozukluğu için ayrı ayrı gösterilmiş olan bu genin 8 yeni polimorfizmi ve 42 varyasyonu bulunmuşken,[14] İtalyan örnekleminde duygudurum bozuklukları için bu geni destekleyen bir sonuç elde edilememiştir.[15] Bu hastaların % 88'inde mevcut olan ekson 8'deki bir mutasyon, 119 şizofren, 12 bipolar ve 15 unipolar bozukluğu olan olguda taranmış ve hiçbirinde gösterilememiştir. Diyabet ve bipolar bozukluk birlikteliğine ilişkin ilk çalışmalar olan ve 90'lı yıllarda bipolar bozukluk ile bağlantısı öne sürülen 11. kromozom kısa kolu -ki insülin, insülin benzeri büyüme faktörü ve tirozin hidroksilaz genlerinin lokalize olduğu bölgedir- üzerine çalışmalar daha sonra başarısızlığa uğramıştır.[16] Oysa bu üç peptidin reseptörlerinde protein kinazlar tarafından bir fosforilasyon gereklidir ki nöronda katekolaminerjik transmisyon ve glial hücrede enerji akışı gerçekleşebilsin. Bunun engellenmesi depresyon kadar nörotoksik hasara da yol açacaktır. Bu aynı zamanda sitozolde oluşan magnezyum hipometabolizması ve yetmezliğinden kaynaklanacaktır. Yatkın bireyler yani kalıtsal olarak protein kinaz fosforilasyonu defektif olanlar nörotoksinlerin, hücre bazında heterosiklik aminlerin süregen baskınına maruz kalacaktır. Gelişmiş ülkelerde artan unipolar depresyon ve DM birlikteliği sıklığının heterosiklik aminlerin aşırı yoğunluğuna bağlı olabileceği ileri sürülmektedir.

Fosfor manyetik rezonans spektroskopisi çalışmaları bipolar bozuklukta beyin enerji metabolizmasının değiştiğini ortaya koymuştur.[17] Beyin enerji metabolizmasının azaldığı hastalıkların prototipi olan "kronik progresif eksternal oftalmopleji"nin (CPEO) ailesel formunda duygudurum bozukluğu karakteristik bulgulardan biridir. Moleküler genetik analizler; bu birliktelikte mitokondriyal DNA mutasyon ve polimorfizmleri (ANT1, Twinkle ve POLG genleri) bulunabileceğini göstermiştir. Bu durum postmortem beyin araştırmalarında da saptanmıştır. Mitokondrinin, nöroplastisite ve apoptoz sinyallerini örgütleyen hücre içi kalsiyum dengesi üzerinde önemli bir rolü vardır. Mitokondriyal bir işlev bozukluğu, bu yolağı etkileyerek bipolar bozukluğa neden olması olasıdır. Yine moleküler genetik çalışmaları bipolar bozuklukta mitokondri ve endoplazmik retikulumun stres durumundaki

sinyalleme düzeninin diyabet ve parkinsonda da yaygın olarak izlendiğini göstermektedir. Bipolar bozukluk, bazı nöronal hücrelerin ilerleyici işlev kaybından dolayı tetiklenebilir. Beyin enerji metabolizmasındaki değişime işaret eden ve 10 bipolar, 10 unipolar ve 10 kontrol olgusuyla yapılan başka bir çalışmada beyin omurilik sıvısındaki (BOS) sorbitol (glukoz yıkım ürünü) düzeyleri bipolarlarda unipolarlardan ve unipolarlarda kontrollerden daha yüksek bulunmuştur.[18] Bir diğer çalışmada; hem diyabet hem de derin beyaz cevher hiperintensiteleri bipolar olgularda kontrollerden daha sık bulunmuştur.[19] Periventriküler alandakilerin aksine bu derin yapılarıdaki oluşumların kötü seyir ve tedaviye dirençle ilişkili oldukları düşünülmektedir. DM'un aynı zamanda bir sinir doku hastalığı olduğundan yola çıkan Regenold ve arkadaşlarının bu çalışmasında,[19] beyin glukoz metabolizmasının bu yapılarla ilişkili olup olmadığı sorusuna yanıt aranmıştır. Nörolojik bir hastalığı bulunan kontrol olguları ile karşılaştırıldığı zaman derin beyaz cevher hiperintensitelerinin bipolar olgularda daha fazla yer kapladığı ortaya konmuştur. Bu olguların BOS'larında sorbitol ve fruktoz düzeyleri de yüksek bulunmuştur. Daha da önemlisi bu iki değişken arasındaki doğrusal ilişki sadece bipolar olgularda gösterilebilmiştir. Benzer ilişkiyi tedaviye direnç indeksi ile de kuran yazarlar beyin glukoz metabolizmasının bipolar bozuklukta patofizyolojik önemi olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Birlikteliğin Klinik Görünüme Etkisi

DM ve bipolar bozukluk birbirlerinin hastalık süreçlerini ve gidişatlarını da etkilemektedir. DM birlikte bulunduğu diğer hastalığı -örneğin bipolar bozukluğu özellikle akut manik dönemleri- yaşam boyu etkileyen önemli bir durumdur.[20] Ruzickova ve arkadaşlarının 26 diyabetik ve 196 diyabetik olmayan olguyu karşılaştırdıkları bir çalışmalarında, diyabetik bipolar olguların yaş ortalamasının daha yüksek, hızlı döngülülük, süregen gidiş ve antipsikotik kullanımının daha sık, işlevsellik puanlarının ise daha düşük olduğu bulunmuştur.[2] Bipolar-1 ve bipolar-2 bozukluk olgularında hızlı döngülülüğün ele alındığı bir çalışmada; hızlı döngülü bipolar-2 tanılı olgular arasında DM'un daha sık görüldüğü bildirilmiştir.[21] Aynı çalışmada diyabetik hızlı döngülü olgularda mani ya da hipomaninin daha erken yaşlarda ortaya çıktığı saptanmıştır.

Langevin ve arkadaşları,[22] 915 fiziksel ve cinsel şiddet içeren davranış gösteren olgu üzerinde yürüttükleri çalışmada; bu örneklem grubunda diyabet yaygınlığının genel popülasyonda görülen oranın iki katından fazla olduğu bulunmuştur. Şiddet uygulayanların özellikle çocukluk öykülerinde

kurban rolünde olanlarında, bu yaygınlık oranları daha da artmaktadır. Bu durumun manik dönemler ya da bipolar bozuklukla nasıl ilişkilendirilebileceği henüz net olmamakla birlikte, önemli bir araştırma konusu olabileceği düşünülmektedir. Yaşlı diyabetikler çoğunlukla bilişsel bozukluklar sergilerken, genç diyabetik olgular manik ve psikotik bulgu sergilemektedirler. Yaşlı diyabetik ve yaşlı diyabetik olmayan şiddet uygulayıcılar ile karşılaştırıldıklarında genç diyabetikler daha sık olarak güç ya da çeşitli silahlar kullanarak insanları yaralamaktadırlar.[22] Söz konusu çalışmanın sonuçlarından biri bu olguların dörtte birinden fazlasında diyabet tanısının atlandığıdır. Bu durumun diyabet ile olan olası ilişkisine dikkat çekilerek agresif ve şiddet içerikli davranışla gelen tüm bireylerde rutin endokrinolojik inceleme önerilmiştir.

Bipolar Bozukluk Tedavi Seçeneklerinin Diyabete Etkisi

Psikotrop ilaçlar glukoz metabolizmasının düzenlenişini işlevsel olarak bozarlar.[20] Yapılan bir çalışmada, 1997 ve 2002 yılları arasında diyabetik olmayan 381 bipolar olgudan tedaviye başlamadan önce ve sonra iki kez kan alınarak HbA1c düzeyleri incelenmiştir.[8] Olguların % 52'sinde ilk ölçümde yani ilaçsız dönemde HbA1c düzeyleri yüksek bulunmuştur. Olguların 116'sında kombinasyon ilaç tedavisi, 30'unda antipsikotik, 24'ünde antikonvülzan, 10'unda lityum ve 5'inde antidepresan ilaç tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrası yapılan değerlendirmelerde; duygudurum dengeleyicilerin HbA1c düzeylerini düşürdüğü, antipsikotik ilaçların anlamlı düzeyde olmamakla birlikte yükselttiği gösterilmiştir. Bipolar bozuklukta ilaca bağlı olarak ya da olmayarak, tip 2 diyabet riskinin arttığına dikkat çekilmektedir. Lityumun diyabet hastalarında güvenli kullanımını sağlayan hipoglisemik etkisinin yanında, bipolar hastalarda uzun süreli kullanımında diyabet oluşturmadığı yönünde sonuç veren bir izlem çalışması da bulunmaktadır.[23] Vestergaard ve Schou, ilaç başladıktan sonra 6 yıllık bir süreçte izlenen olgularda anlamlı bir kilo artışı olduğunu, ancak kan şekeri düzeylerinin başlangıca göre farklılık göstermediğini bulmuşlardır.[23] Bu, aynı zamanda daha önceki yıllarda bildirilmiş olan lityumun glukagon salınımını arttırıcı etkisi ile açıklanan paradoksik yanıtın da sık izlenmediğini göstermektedir.[24]

Sodyum valproat ve karbamazepin de GSK-3 enzimini baskırlarlar.[20] Diğer yandan valproat, karbamazepin, klorpromazin ve haloperidole bağlı ortaya çıkan çok sayıda akut pankreatit ve diyabetik ketoasidoz olgusu bildirilmiştir.[20] Risperidon, klozapin, olanzapin ve ketiyapin ile de benzer durumlar ve hiperglisemi gelişimi gösteren olgular literatürde yer

almaktadır. Bu ilaçların önemli bir kısmının diyabetik bipolar bozukluğu olan hastalarda dikkatli biçimde kullanılması gerekmektedir.

Bir olgu sunumunda; 55 yaşında, 11 yaşından beri diyabet tanısı ve şiddetli göz ve böbrek komplikasyonları olan ve pankreas hücre transplan-tasyonu için bekleyen ve ani olarak bir manik döneme giren bir hasta aktarılmıştır. Bu olguya böbrek sorunları nedeniyle lityum, immünosupresif tedavi nedeniyle valproat ve karbamazepin uygulanamamış, glukoz düzeyine etkilerinden dolayı atipik antipsikotik ilaçlar başlanamamıştır. Hastaya başlanan 1800 mg/gün okskarbamazepin tedavisi ile 3 haftanın sonunda mani değerlendirme ölçeğinde ve belirtilerde %70'lik bir azalma görülmüştür. Hastanın 1200 mg/gün doz ile 6 aylık bir dönemdir ötimide olduğu ve koruyucu tedavisinin başarı ile sürmekte olduğu bildirilmiştir.[20] Bu olgu sunumu bipolar bozukluğu olan ve diğer duygudurum düzenleyici ilaçların çeşitli nedenlerle uygulanmadığı bireylerde okskarbamazepinin de bir seçenek olabileceği mesajını vermiştir.[20]

Tablo.1. Diyabetes Mellitus tanı ölçütleri (ADA ölçütleri) [25]

	Normal	IFG- IGT	DM
APG	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	≥126 mg/dL
TPG (2.saat)	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	≥200 mg/dL
Rastgele ölçüm			DM bulguları ile birlikte ≥200 mg/dL

APG: Açık plazma glukozu; TPG:Tokluk plazma glukozu; IFG:Bozulmuş plazma glukozu; IGT:Bozulmuş glukoz toleransı; DM:Diyabetes mellitus; ADA: Amerikan Diyabet Birliği

Sonuç

Klinik uygulamada DM ve bipolar bozukluk tanılarının her biri diğerinin tanısallık değerlendirilmesinde de akla getirilmeli ve araştırılmalıdır.(DM tanı ölçütleri için Tablo.1'e bakınız) Bu iki hastalık arasında henüz tam olarak anlaşılmamış olan bir ilişki vardır. Bu olası ilişki üzerinde metabolik sendromun ötesinde, etiyoopatogenetik açıdan da durulması gerekmektedir. Bu yöndeki bir yaklaşım hastaların hastalık sürecini önemli bir biçimde olumlu etkileyecek ve yaşam kalitelerini artıracaktır.

Kaynaklar

1. Fagiolini A. Medical monitoring in patients with bipolar disorder: a review of data. J Clin Psychiatry 2008; 69:16-18.
2. Ruzickova M, Slaney C, Garnham J, Alda M. Clinical features of bipolar disorder with and without comorbid diabetes mellitus. Can J Psychiatry 2003; 48:458-461.

3. Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan KR et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry* 2005; 158:175-189.
4. Fagiolini A., Goracci A. The effects of undertreated chronic medical illnesses in patients with severe mental disorders. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:22-29.
5. McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry* 2005; 17:83-93.
6. Van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A et al. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008; 10: 342-348.
7. McIntyre RS, Nguyen HT, Soczynska JK, Lourenco MT, Woldeyohannes HO, Konarski JZ. Medical and substance-related comorbidity in bipolar disorder: translational research and treatment opportunities. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10:203-213.
8. Castilla-Puentes R. Effects of psychotropics on glycosylated hemoglobin (HbA1c) in a cohort of bipolar patients. *Bipolar Disord* 2007; 9:772-778.
9. Levitt KLE, Swami SA, Murphy M, Murphy KM, Jawad AF, McKnight-Menci H et al. Neuropsychiatric disorders at the presentation of type 2 diabetes mellitus in children. *Pediatr Diabetes* 2005; 6:84-89.
10. Glasner H. [Diseases of the central nervous system in diabetes mellitus]. *Fortschr Med* 1977; 95:931-935.
11. Rayasam GV, Tulasi VK, Sodhi R, Davis JA, Ray A. Glycogen synthase kinase 3: more than a namesake. *Br J Pharmacol* 2009; 156:885-898.
12. Patel DS, Dessalew N, Iqbal P, Bharatam PV. Structure-based approaches in the design of GSK-3 selective inhibitors. *Curr Protein Pept Sci* 2007; 8:352-364.
13. Torres RE, Leroy XH, Katrivanou A, Katrivanou A, Gourzis P, Papachatzopoulou A et al. Mutation screening of the Wolfram syndrome gene in psychiatric patients. *Mol Psychiatry* 2001; 6:39-43.
14. Kavamoto T, Horikawa Y, Tanaka T, Kabe N, Takeda J, Mikuni M. Genetic variations in the WFS1 gene in Japanese with type 2 diabetes and bipolar disorder. *Mol Genet Metab* 2004; 82:238-245.
15. Serretti A, Cusin C, Lorenzi C, Lorenzi C, Lilli R, Lattuada E et al. Multicentre Italian family-based association study on tyrosine hydroxylase, catechol-O-methyl transferase and Wolfram syndrome 1 polymorphisms in mood disorders. *Psychiatr Genet* 2003; 13:121-126.
16. Newman JC, Holden RJ. The 'cerebral diabetes' paradigm for unipolar depression. *Med Hypotheses* 1993; 41:391-408.
17. Kato T. [Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2005; 25:61-72.
18. Regenold WT, Kling AM, Hauser P. Elevated sorbitol concentration in the cerebrospinal fluid of patients with mood disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25:593-606.
19. Regenold WT, Hisley KC, Phatak P, Marano CM, Obuchowski A, Lefkowitz DM et al. Relationship of cerebrospinal fluid glucose metabolites to MRI deep white matter hyperintensities and treatment resistance in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord* 2008; 10:753-764.

20. Oulis P, Karapoulos E, Kouzoupis V, Masdrakis VG, Kontoangelos KA, Makrilakis K et al. Oxcarbazepine as monotherapy of acute mania in insufficiently controlled type-1 diabetes mellitus: a case-report. *Ann Gen Psychiatry* 2007; 6:25.
21. Hajek T, Hahn M, Slaney C, Garnham J, Green J, Ruzickova M et al. Rapid cycling bipolar disorders in primary and tertiary care treated patients. *Bipolar Disord* 2008; 10:495-502.
22. Langevin R, Langevin M, Curnoe S, Bain J. The prevalence of diabetes among sexual and violent offenders and its co-occurrence with cognitive impairment, mania, psychotic symptoms and aggressive behavior. *Int J Prison Health* 2008; 4:83-95.
23. Vestergaard P, Schou M. Does long-term lithium treatment induce diabetes mellitus? *Neuropsychobiology* 1987; 17:130-132.
24. Waziri R, Nelson J. Lithium in diabetes mellitus: a paradoxical response. *J Clin Psychiatry* 1978; 39:623-625.
25. American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1):S11-S14.