

Enfermedades asociadas e indicadores metabólicos en personas con esquizofrenia

Associated Diseases and Metabolic Indicators in Schizophrenic Individuals

Milagros Marot Casañas <https://orcid.org/0000-0003-4677-6560>

¹Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: caridad.chao@infomed.sld.cu

RESUMEN

La esquizofrenia es una enfermedad que está caracterizada por su complejidad psicopatológica agravada por una frecuente asociación de enfermedades físicas como la obesidad, la intolerancia a la glucosa, la diabetes y la dislipidemia. Además, indicadores metabólicos como la glucemia, el colesterol y los triglicéridos en sangre, así como la obesidad, tienen relevancia en estos pacientes, según lo planteado en la literatura especializada sobre el tema.

Por otra parte, las enfermedades físicas asociadas como los indicadores metabólicos, tienen su impacto en el sistema nervioso central con independencia de la esquizofrenia.

La suma de los trastornos mentales y físicos implica la necesidad de atender ambos problemas simultáneamente y se recomienda la intervención interdisciplinaria. El protocolo de actuación para la atención de los pacientes con esquizofrenia y psicosis relacionadas en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” es un ejemplo del abordaje señalado.

Palabras clave: esquizofrenia; obesidad; intolerancia a la glucosa, diabetes; dislipidemia.

ABSTRACT

Schizophrenia is a disease characterized by a psychopathological complexity, aggravated by frequent association of physical diseases such as obesity, glucose intolerance, diabetes and dyslipidemia. In addition, there are other metabolic indicators such as blood glucose, cholesterol and triglycerides which are relevant in these patients, and the international literature has been suggested so. On the other hand, both associated physical diseases and metabolic indicators have their impact on the central nervous system in addition to schizophrenia.

The sum of mental and physical disorders implies the need to address both problems simultaneously, which is why interdisciplinary intervention is recommended.

Hermanos Ameijeiras Clinical Surgical Hospital is an example of the action protocol for patients with schizophrenia and psychosis.

Keywords: schizophrenia; obesity; impaired glucose tolerance; diabetes; dyslipidemia.

Recibido: 13/06/2023

Aceptado: 03/10/2023

Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad de curso crónico caracterizada por alucinaciones, delirios, pensamientos y conductas desorganizadas, alogia, anhedonia, abulia, retraimiento social, embotamiento afectivo y déficits cognitivos.⁽¹⁾ La complejidad psicopatológica se agrava por las frecuentes enfermedades físicas asociadas y la mortalidad debido a un predominio de la enfermedad cardiovascular, por tanto, determina que sea un grupo de la población vulnerable para las enfermedades crónicas no transmisibles.⁽¹⁾

Esquizofrenia y enfermedades físicas asociadas

A pesar del reconocimiento que se ha hecho acerca de la mala salud física de los pacientes con este diagnóstico, repercute en su calidad de vida como las complicaciones asociadas e inclusive la mortalidad precoz, por lo que no se ha logrado obtener la merecida vigilancia del problema en los diferentes países del mundo^(2,3) en el cual viven al menos de 26 millones de personas con la enfermedad.

En Gran Bretaña las personas con esquizofrenia mueren de 15 a 20 años antes que la población general, como resultado de los múltiples factores entre los cuales se identifican el estilo de vida no saludable y las dificultades para el acceso a los servicios de salud.⁽⁴⁾ En este país, a pesar de tener una mejoría en la vigilancia de la salud física de los pacientes con esquizofrenia y una creciente coordinación entre los profesionales de la salud mental y otros perfiles de atención a la salud, todavía persisten deficiencias para lograr un tratamiento justo y equitativo.

Shiers y otros⁽⁵⁾ plantearon que “*The National Audit of Schizophrenia (NAS)* ha examinado el cuidado de cerca de 5000 personas que asistieron a los servicios comunitarios mentales de Inglaterra y Gales, el estudio reveló que el inadecuado monitoreo de la salud física de los pacientes y una deficiente intervención, reconoció el riesgo de la salud de estos enfermos.

El problema de la salud física también se observa en Australia, donde hay un estimado de 300,000 adultos con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar y depresión psicótica, que tienen una marcada reducción de la expectativa de vida comparado con la población en general.⁽⁶⁾

En un estudio realizado recientemente sobre australianos con trastornos psicóticos confirmó, el elevado índice de los factores de riesgos cardiovasculares con el 76 % de la muestra arrojó la presencia del sobrepeso y la obesidad, y la realización del análisis de sangre en ayunas identificó alrededor del 50 % de cifras anormales de HDL colesterol y triglicéridos y el 33 % de la glucemia elevada.⁽⁶⁾

Con el objetivo de solucionar el grave problema de la salud física en los pacientes con esquizofrenia en el mundo se incluyó una investigación en los países de África Subsahariana para conocer el estado del problema en esta región.

Las conclusiones del estudio arrojaron insuficiencia en la supervisión y control de la salud física de los pacientes con una deficiente integración entre los servicios de atención y salud

física y mental, así como un pobre control de indicadores de riesgo como IMC, glucosa y lípidos en sangre.

El grupo de trabajo recomendó la necesidad de incrementar el monitoreo de los factores de riesgo para la salud física, así como integrar los programas desarrollados por la Organización Mundial de la Salud según las necesidades de los pacientes con enfermedades mentales.⁽⁷⁾

En España se reconoció el problema y se desarrolló un documento de Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica en el cual se ratificó la pobre salud física de los pacientes con esquizofrenia en comparación a la población general, entre otras enfermedades señalaron la frecuente presentación de las enfermedades endocrinometabólicas y cardiovasculares.⁽⁷⁾

La valoración realizada por un panel de expertos definieron entre otros planteamientos de consenso que los pacientes con esquizofrenia comparados con la población en general tienen una mayor prevalencia de trastornos metabólicos como es: la diabetes, la intolerancia a la glucosa y el síndrome metabólico; independiente del tratamiento farmacológico.⁽⁸⁾ Los expertos recomendaron la realización sistemática de los indicadores metabólicos como las mediciones antropométricas, el perfil lipídico y el glucídico.

Los artículos publicados en el 2011 por acceso wifi protegido (WPA, por sus siglas en inglés) destacaron la importancia del problema de salud física en las personas con esquizofrenia, y definen la frecuencia de presentación de las enfermedades nutricionales y metabólicas como es la obesidad, la intolerancia a la glucosa, la diabetes y la dislipidemia que son además, factores de riesgos en la mortalidad causadas por las enfermedades cardiovasculares.^(2,3)

Según varios autores, las enfermedades más frecuentes relacionadas con estos pacientes pudiera tener una relación con la fisiopatología y con la etiopatogenia del trastorno, como es la hipótesis inflamatoria el común denominador.^(9,10,11)

La relación entre los marcadores inflamatorios y metabólicos en la esquizofrenia y la psicosis en la actualidad es un tema de investigación. *Khandaker*⁽¹²⁾ comentó sobre la relación entre la inflamación y la disfunción metabólica, con respecto a los riesgos de padecer diabetes en las personas con esquizofrenia. Analizó, además, sobre la importancia de la bidireccionalidad entre estos dos factores: metabólicos e inflamatorios.

Esquizofrenia e indicadores metabólicos

Existe evidencia sobre la presencia de alteraciones de los indicadores metabólicos y la frecuencia de las enfermedades endocrinometabólicas y nutricionales en pacientes con esquizofrenia. Estudios realizados por diferentes autores lo confirman,^(13,14,15,16,17,18) los resultados encontrados en un estudio de cohorte con primeros episodios psicóticos en un seguimiento de cinco años mostraron que los niveles elevados de triglicéridos al inicio pudieran ser marcadores pronósticos de una tórpida evolución.⁽¹⁹⁾

Stubbs y otros⁽²⁰⁾ demostraron la presencia de más de dos padecimientos físicos simultáneos en una población de pacientes con psicosis clínica y subclínica. En tanto un estudio *De Hert* y otros⁽¹³⁾ “la asociación entre trastornos mentales y enfermedades coronarias está con frecuencia complicada debido a condiciones como la obesidad, hipertensión, dislipidemia (con elevados triglicéridos y disminución de HDL colesterol), intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina”.

Antes del advenimiento de los psicofármacos se identificaban alteraciones del metabolismo de la glucosa y la insulina, asociadas estas a las enfermedades mentales. La potencialidad de los indicadores metabólicos cerebrales y periféricos como marcadores de la esquizofrenia y psicosis relacionadas fueron planteadas por *Meduna*⁽²¹⁾ y es respaldada además, por diferentes investigaciones^(22,23) en la actualidad *García-Álvarez* y otros⁽²⁴⁾ hacen una revisión sobre la utilidad de las mediciones de la glucosa, triglicéridos y colesterol en sangre, e incluyen el índice de masa corporal (IMC), indicador antropométrico, como los biomarcadores sanguíneos diferenciales de las dimensiones psicopatológicas de la esquizofrenia, a partir de estudios realizados por diferentes autores.

En esta revisión se describen trabajos que definen las alteraciones de la glucosa en sangre de los pacientes en un primer episodio esquizofrénico,^(24,25,26) donde se relacionan las características clínicas con la fisiopatología del metabolismo lipídico^(27,28) y el aumento de peso.⁽²⁹⁾

Desde un punto de vista novedoso lo señalan *Pillinger* y otros⁽¹⁴⁾ quienes sugieren el valor de los indicadores cardiometabólicos dentro del conjunto de alteraciones presentes en los pacientes con un primer episodio psicótico, libres estos de medicación. Han sido hipótesis desarrolladas sobre las psicosis como enfermedades multisistémicas, y no solamente para la esquizofrenia.^(11,29)

Enfermedades físicas, indicadores metabólicos y sistema nervioso central

La elevada incidencia de la diabetes, la dislipidemia, la obesidad, la intolerancia a la glucosa, el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares en los pacientes con esquizofrenia implica el efecto deletéreo, son afecciones que pueden tener sobre la estructura y la función del sistema nervioso central y agravar aún más el complicado metabolismo celular de las neuronas y las neuroglías.

Simopoulos⁽³⁰⁾ identificó el efecto nocivo del consumo elevado de carbohidratos refinados y la disminución de los ácidos grasos omega tres contribuyen al desarrollo del síndrome metabólico, la esteatosis hepática no alcohólica, genera la resistencia insulínica cerebral e incrementa la vulnerabilidad para la disfunción cognitiva. Este autor añade que “la resistencia insulínica es la perturbación central del síndrome metabólico” y “que múltiples dominios cognitivos son afectados en adultos y adolescentes obesos, con pérdida de volumen del hipocampo y lóbulo frontal”.

La obesidad es un factor de riesgo modificable para otras enfermedades como la diabetes, la dislipidemia, el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares y también una enfermedad cuando se le añaden entre otros elementos patológicos como los indicadores metabólicos de hiperglucemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.^(31,32,33,34)

Estos tienen consecuencias perjudiciales sobre la estructura y las funciones cerebrales, expresadas en un déficit neuropsicológico que puede recuperarse después de una cirugía metabólica exitosa.⁽³²⁾ *Kolenic* y otros⁽³⁴⁾ muestran la relación inversa entre un elevado IMC y el volumen disminuido de la sustancia gris cerebral en pacientes con un primer episodio psicótico.

Existe información sobre la función de los esfingolípidos y el colesterol en el cerebro,⁽³⁵⁾ es un complejo e importante subsistema del cuerpo humano, altamente enriquecido con el contenido de dichos lípidos, que constituyen cerca del 50-60 % de su peso seco. Estos lípidos

están implicados en el desarrollo y mantenimiento del cerebro y en muchas otras funciones celulares.⁽³⁵⁾

El colesterol tiene una función fundamental en la protección de la salud cerebral, ya que es el constituyente esencial de la mielina para su funcionalidad.⁽³⁵⁾ Los esfingolípidos son una parte importante en las membranas celulares y contribuyen estructuralmente a su funcionamiento.⁽³⁴⁾ Cualquier cambio que ocurra con estas moléculas en el sistema nervioso central está relacionado con la salud y la enfermedad mental.

Los triglicéridos, otro grupo de lípidos fueron propuestos por *Solberg* y otros⁽³⁶⁾ como posibles marcadores de rasgo para la esquizofrenia en un estudio de seguimiento por cinco años de pacientes con este diagnóstico. Los autores consideraron que los elevados niveles de triglicéridos encontrados en el suero sugieren que dicha dislipidemia puede ser asociada a la enfermedad propiamente y no solo al resultado de la medicación.

El metabolismo de la glucosa está ligado directamente a la nutrición del sistema nervioso, y específicamente del cerebro, ya que es su fuente fundamental para el mantenimiento de la homeostasis cerebral. Cualquier compromiso en los nutrientes de biodisponibilidad de la glucosa, complica el metabolismo energético y el metabolismo cerebral en su totalidad.

Las investigaciones realizadas acerca de los primeros episodios psicóticos indican la presencia de intolerancia a la glucosa en el debut de la enfermedad,^(24,37,38,39) lo cual apunta hacia un alto riesgo de desarrollar diabetes en el curso de la enfermedad,⁽³⁸⁾ asociación que se estudiada desde la era preneuroleptica⁽²¹⁾ y actualmente, se proponen diferentes factores, hasta la posibilidad de compartir elementos etiopatogénicos y fisiopatológicos.^(37,38,39,40,41)

Se ha determinado la asociación entre la intolerancia a la glucosa, la diabetes y las enfermedades mentales graves, entre ellas, la esquizofrenia y otras psicosis relacionadas.⁽³⁷⁾

El compromiso del metabolismo de la glucosa provoca efectos nocivos sobre el cerebro, se ha llegado a sugerir la denominación de la demencia de Alzheimer como diabetes tipo 3.⁽⁴²⁾ En la diabetes tipo 2 se han reportado alteraciones estructurales del cerebro como atrofia de los hipocampos y de la desconectividad, que puede ser asociada a los daños microvasculares de la enfermedad con su expresión neuropsicológica con déficit en varios dominio,^(43,45) aunque también puede presentarse sin la evidencia de la alteración cognitiva.⁽⁴⁴⁾

La conocida coincidencia de la diabetes tipo 2 con la obesidad ha motivado la valoración de su estudio en forma conjunta, denominando la presencia de ambos trastornos como diabetesidad, lo cual permite, según *Ortega* y otros⁽⁴⁶⁾ aprovechar los conocimientos sobre ambos trastornos y aplicarlos de forma consecuente para maximizar los resultados favorables. Esta recomendación se ajusta a la reconocida relación de la esquizofrenia con la obesidad, la diabetes, la intolerancia a la glucosa y la dislipidemia, por ser un trastorno con factores de riesgo para enfermedades endocrinometabólicas y cardiovasculares, entre los cuales se cuenta la obesidad medida por el IMC o por la circunferencia de la cintura y niveles elevados de glicemia y triglicéridos.⁽³⁾

Un enfoque interdisciplinario acerca de los trastornos que coexisten simultáneamente con una frecuencia no relacionada con el azar, como sucede con la esquizofrenia, es el objetivo de los estudios realizados por *Pillinger* y otros⁽¹⁴⁾ y *Penninx* y otros⁽⁴⁷⁾ que representan una valiosa estrategia para la integración del conocimiento acumulado durante más de 100 años sobre la esquizofrenia y las enfermedades físicas asociadas.

En el Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” el protocolo de actuación para la atención de personas con esquizofrenia y psicosis relacionadas, ha sido diseñado desde una perspectiva integradora, con un enfoque interdisciplinario. A partir del año 2008 los especialistas identifican los síntomas y signos de la enfermedad mental, así como los indicadores metabólicos glucídicos, lipídicos e índice de masa corporal con un diagnóstico y un tratamiento a estos pacientes.

La aplicación de dicho protocolo, por más de diez años, ha permitido reconocer la importancia de la vinculación de los profesionales de diferentes perfiles como estilo de trabajo, para así obtener resultados favorables en el orden asistencial, en el proceso docente educativo y en el desarrollo de las investigaciones sobre las informaciones obtenidas durante la experiencia, se ha divulgado, además, en diferentes escenarios de intercambio académico.⁽⁴⁸⁾

Se concluye que la información sobre las enfermedades físicas asociadas a la esquizofrenia y la relevancia de los indicadores metabólicos en estos pacientes, permite recomendar el enfoque interdisciplinario para elevar el cuidado y la atención de las personas con esquizofrenia. La práctica del protocolo de actuación para estos pacientes con esquizofrenia y psicosis relacionadas en el Servicio de Psiquiatría del Hospital “Hermanos Ameijeiras” es una muestra del abordaje indicado.

Referencias bibliográficas

1. Reed GM, First MB, Kogan CS, Hyman SE, Gureje O, Gaebel W, *et al.* Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry.* 2019;18(1):3-19. DOI: <https://org.doi/10.1002/wps.20611>
2. De Hert M, Correll ChU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Leucht S, *et al.* Physical illness in patients with severe mental disorders I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry.* 2011;10(1):52-77. DOI: <https://org.doi/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x>
3. De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovich Bakmas M, Leucht L, Correll ChU, *et al.* 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.* 2011;10(2):138-51. DOI: <https://org.doi/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00036.x>
4. Fleischhacker W, Arango C, Arteel P, Barnes TRE, Carpenter W, Duckworth K, *et al.* Schizophrenia—time to commit to policy change. *Schizophr Bull.* 2014;40(Suppl 3):S165-94. DOI: <https://org.doi/10.1093/schbul/sbu006>
5. Shiers D, Bradshaw T, Campion J. Health inequalities and psychosis: time for action. *Br J Psychiatry.* 2015;207(6):471-3. DOI: <https://org.doi/10.1192/bjp.bp.114.152595>
6. Battersby M, Kidd MR, Licinio J, Aylward P, Baker A, Ratcliffe J, *et al.* Improving cardiovascular health and quality of life in people with severe mental. Illness: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018;19(1):366. DOI: <https://org.doi/10.1186/s13063-018-2748-7>.

7. Mugisha J, De Hert M, Stubbs B, Basangwa D, Vancampfort D. Physical health policies and metabolic screening in mental health care systems of sub-Saharan African countries: a systematic review. *Int J Ment Health Syst.* 2017;11:31. DOI: <https://org.doi/10.1186/s13033-017-0141-7>
8. Saiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago MP, García Portilla MP. Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. *Actas Esp Psiquiatr.* 2008 [acceso 10/02/2022];36:251-64. Disponible en: https://www.1decada4.es/pluginfile.php/716/mod_label/intro/Consenso_salud_fisica
9. Kirkpatrick B, Miller B, García Rizo C, Fernández Egea E. Schizophrenia: asystemic disorder. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2014;8(2):73-9. DOI: <https://org.doi/10.3371/CSRP.KIMI.031513>
10. Mitchell AJ, Dinan TG. Schizophrenia: a multisystem disease? *J Psychopharmacol.* 2010;24(4 suppl):5-7. DOI: <https://org.doi/10.1177/1359786810382059>
11. Kirkpatrick B. Schizophrenia as asystemic disease. *Schizophr Bull.* 2009;35(2):381-2. DOI: <https://org.doi/10.1093/schbul/sbn183>
12. Khandaker GM. Commentary: causal associations between inflammation, cardiometabolic markers and schizophrenia: the known unknowns. *Int J Epidemiol.* 2019;48(5):1516-8. DOI: <https://org.doi/10.1093/ije/dyz201>
13. De Hert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(1):31-40. DOI: <https://org.doi/10.31887/DCNS.2018.20.1/mdehert>
14. Pillinger T, D'Ambrosio E, McCutcheon R, Howes OD. Is psychosis a multisystem disorder? A meta-review of central nervous system, immune, cardiometabolic, and endocrine alterations in first-episode psychosis and perspective on potential models. *Mol Psychiatry.* 2019;24(6):776-94. DOI: <https://org.doi/10.1038/s41380-018-0058-9>
15. Maj M, Van Os J, De Hert M, Gaebel W, Galderisi S, Green MF, *et al.* The clinical characterization of the patient with primary psychosis aimed at personalization of management. *World Psychiatry.* 2021;20(1):4-33. DOI: <https://org.doi/10.1002/wps.20809>
16. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward P, *et al.* Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry.* 2015;14(3):339-47. DOI: <https://org.doi/10.1002/wps.20252>
17. Orellana G, Rodríguez M, González N, Durán E. Esquizofrenia y su asociación con enfermedades médicas crónicas. *Rev Méd Chile.* 2017 [acceso 10/02/2022];145(8):1047-53. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v145n8/0034-9887-rmc-145-08-1047.pdf>
18. Olsson E, Westman J, SudicHukic D, Eriksson SV, Edman G, Bodén R, *et al.* Diabetes and glucose disturbances in patients with psychosis in Sweden. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2015;3(1):e000120. DOI: <https://org.doi/10.1136/bmjdr-2015-000120>
19. Osimo EF, Perry EI, Cardinal RN, Lynall ML, Lewis J, Kudchadkar A, *et al.* Inflammatory and cardiometabolic markers at presentation with first episode psychosis and long-term clinical outcomes: a longitudinal study using electronic health records. *Brain Behav Immun.* 2021;91:117-27. DOI: <https://org.doi/10.1016/j.bbi.2020.09.011>

20. Stubbs B, Koyanagi A, Veronese N, Vancampfort D, Solmi M, Correll C, *et al.* Physical multimorbidity and psychosis comprehensive cross sectional analysis including 242,952 people across 48 low and middle-income countries. *BMC Med.* 2016;14(1):189. DOI: <https://org.doi/10.1186/s12916-016-0734-z>
21. Meduna LJ. *Oneirophrenia: The Confusional State.* Urbana. The University of Illinois Press Urbana. 1950 [acceso 10/02/2022]. Disponible en: <https://www.bionity.com/en/encyclopedia/Oneirophrenia.html>
22. Kirkpatrick B, Fernández Egea E, García Rizo C, Bernardo M. Differences in glucose tolerance between deficit and non deficit schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009;107(2-3):122-7. DOI: <https://org.doi/10.1016/j.schres.2008.09.023>
23. Horga G, Parellada E, Lomeña F, Fernández Egea E, Mané A, Fon MT, *et al.* Differential brain glucose metabolic patterns in antipsychotic-naïve first episode schizophrenia with and without auditory verbal hallucinations. *J Psychiatry Neurosci.* 2011;36(5):312-21. DOI: <https://org.doi/10.1503/jpn.100085>
24. García Álvarez L, García Portilla L, González Blanco L, Saiz Martínez PA, Iglesias C, Bobes J, *et al.* Biomarcadores sanguíneos diferenciales de las dimensiones psicopatológicas de la esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2016;9(4):219-27. DOI: <https://org.doi/10.1016/j.rpsm.2016.04.003>
25. Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med.* 2007;24(5):481-5. DOI: <https://org.doi/10.1111/j.1464-5491.2007.02092.x>
26. Zhang XY, Chen DC, Tan YL, An HM, Zunta Soares GB, Huang XF, *et al.* Glucose disturbances in first-episode drug-naïve schizophrenia: relationship to psychopathology. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;62:376-80. DOI: <https://org.doi/10.1016/j.psyneuen.2015.09.005>
27. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003;160:284-9. DOI: <https://org.doi/10.1176/appi.ajp.160.2.284>
28. Chen SF, Hu TM, Lan TH, Chiu HJ, Sheen LY, Loh EW. Severity of psychosis syndrome and change of metabolic abnormality in chronic schizophrenia patients: Severe negative syndrome may be related to a distinct lipid pathophysiology. *Eur Psychiatry.* 2014;29:167-71. DOI: <https://org.doi/10.1016/j.eurpsy.2013.04.003>
29. Solberg DK, Bentsen H, Refsum H, Andreassen OA. Association between serum lipids and membrane fatty acids and clinical characteristics in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;132:293-300. DOI: <https://org.doi/10.1111/acps.12388>
30. Simopoulos AP. Dietary omega-3 fatty acid deficiency and high fructose in the development of metabolic syndrome, brain metabolic abnormalities, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2013;5(8):2901-23. DOI: <https://org.doi/10.3390/nu5082901>
31. Aguilera C, Labbé T, Busquets J, Venegas P, Neira C, Valenzuela A. Obesidad ¿Factor de riesgo o enfermedad? *Rev Med Chile.* 2019;147(4):470-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019000400470>

32. Nota MHC, Vreeken D, Wiesmann M, Aarts EO, Hazebroek EJ, Kiliaan AJ. Obesity affects brain structure and function- rescue by bariatric surgery? *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;108:646-57. DOI: <https://org.doi/10.1016/j.neubiorev.2019.11.025>
33. Fuente E, Mellado JM, Cobo N, Martín A, Romero SY, Díaz I, *et al.* Dissecting the brain/islet axis in metabesity. (Basel). 2019;10(5):350. DOI: <https://org.doi/10.3390/genes10050350>
34. Kolenic M, Spaniel P, Hlinka J, Matejka M, Knytl P, Sebela A, *et al.* Higher body-mass index and lower gray matter volumes in first episode of psychosis. *Front Psychiatry.* 2020;11. DOI: <https://org.doi/10.3389/fpsy.2020.556759>
35. Hussain G, Wang J, Rasul A, Anwar H, Imran A, Qasim M, *et al.* Role of cholesterol and sphingolipids in brain development and neurological diseases. *Lipids Health Dis.* 2019;18:26. DOI: <https://org.doi/10.1186/s12944-019-0965-z>
36. Solberg DK, Bentsen H, Refsum H, Andreassen OA. Lipid profiles in schizophrenia associated with clinical traits: a five year follow-up study. *BMC Psychiatry.* 2016;16(1):299. DOI: <https://org.doi/10.1186/s12888-016-1006-3>.
37. Garcia Rizo C, Kirkpatrick B, Fernández Egea E, Oliveira C, Bernardo M. Abnormal glycemic homeostasis at the onset of serious mental illnesses: a common pathway. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;67:70-5. DOI: <https://org.doi/10.1016/j.psyneuen.2016.02.001>
38. Greenhalgh AM, González Blanco L, García Rizo C, Fernández Egea E, Miller B, Bernardo Arroyo M, *et al.* Meta-analysis of glucose tolerance, insulin, and insulin resistance in antipsychotic-naïve patients with non-affective psychosis. *Schizophr Res.* 2017; 179: 57–63. DOI: <https://org.doi/10.1016/j.schres.2016.09.026>
39. Pillinger T, Beck K, Gobjila C, Donocik J, Jauhar S, Howes O. Impaired glucose homeostasis in first-episode schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(3):261-9. DOI: <https://org.doi/10.1001/jamapsychiatry.2016.3803>
40. Holden R, Money P. Schizophrenia is a diabetic brain state: a elucidation of impaired neurometabolism. *Med Hypotheses.* 1994;43(6):420-35. DOI: [https://org.doi/10.1016/0306-9877\(94\)90020-5](https://org.doi/10.1016/0306-9877(94)90020-5)
41. De Silva PN. Does the association with diabetes say more about schizophrenia and its treatment? --The GLUT hypothesis. *Med Hypotheses.* 2011;77(4):529-31. DOI: <https://org.doi/10.1016/j.mehy.2011.06.022>
42. Calvo Ochoa E, Heras Sandoval D, Arias C. Diabetes tipo 3: resistencia a insulina y enfermedad de Alzheimer. *Arch Neurocienc.* 2016 [acceso 10/02/2022];21(Supl-especial-I):83-7. Disponible en: <file:///C:/Users/biblio1/Downloads/calvo-ochoaarchneuroc2016.pdf>.
43. Milne NT, Bucks R, Davis WA, Davis TME, Pierson R, Starkstein S, *et al.* Hippocampal atrophy, asymmetry and cognition in type 2 diabetes *mellitus*. *Brain Behav.* 2018;8:e00741. DOI: <https://org.doi/10.1002/brb3.741>
44. Zhuo Y, Fang F, Lu L, Li T, Lian J, Xiong Y, *et al.* White matter impairment in type 2 diabetes *mellitus* with and without microvascular disease. *Neuroimage Clin.* 2019;24. DOI: <https://org.doi/10.1016/j.nicl.2019.101945>

45. Li Y, Liang Y, Tan X, Chen Y, Yang J, Zeng H, *et al.* Altered functional hubs and connectivity in type 2 diabetes mellitus without mild cognitive impairment. *Front Neurol.* 2020;11:1016. DOI: <https://org.doi/10.3389/fneur.2020.01016>
46. Ortega MA, Fraile Martínez O, Naya I, García Honduvilla N, Álvarez Mon M, Buján J, *et al.* Type 2 diabetes *mellitus* associated with obesity (Diabesity). The central role of gut microbiota and its translational applications. *Nutrients.* 2020;12(9):2749. DOI: <https://org.doi/10.3390/nu12092749>
47. Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(1):63-72. DOI: <https://org.doi/10.31887/DCNS.2018.20.1/bpenninx>
48. Marot Casañas M, Padrón García AI, Acosta Enríquez C, Finalé Sabater A, Sánchez Gravié C, Barreto Penié J, *et al.* Atención integral del paciente psicótico. En: Protocolización de la asistencia médica en el Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana: Ecimed; 2012. p.1177-85.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.