

Mogelijk een samenhang tussen diabetes mellitus en obesitas tijdens de zwangerschap en schizofrenie bij het kind

J.P. DE JONG, H.C. KLEIN

ACHTERGROND Er zijn aanwijzingen dat diabetes mellitus en/of overgewicht tijdens de zwangerschap samenhangen met een vergrote kans op schizofrenie.

DOEL Op basis van literatuur inzicht krijgen in de samenhang tussen diabetes mellitus en overgewicht tijdens de zwangerschap en het ontstaan van schizofrenie.

METHODE Publicaties van 1985 tot heden werden met behulp van PubMed verzameld met de zoekwoorden: 'schizophrenia' of 'psychotic disorders' en 'gestational diabetes', 'obesity', 'pregnancy', 'offspring' of 'congenital abnormalities'.

RESULTATEN Diabetes mellitus en overgewicht bij de moeder zijn geassocieerd met ontwikkelingsdefecten en een vergrote kans op schizofrenie. Diabetes komt vaker voor bij patiënten met schizofrenie en waarschijnlijk ook bij familieleden. Onder een specifieke groep in de Nederlandse samenleving, te weten migranten, heerst meer diabetes en overgewicht en ontstaat vaker schizofrenie.

CONCLUSIE Uit etiologisch en preventief oogpunt is het belangrijk verder onderzoek te verrichten naar de samenhang van diabetes en/of overgewicht en het later ontstaan van schizofrenie. Dit lijkt in het bijzonder te gelden voor migranten.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)10, 679-686]

TREFWOORDEN diabetes mellitus, obesitas, ontwikkelingsstoornissen, schizofrenie, zwangerschap

Uit onderzoeksgegevens van familie-, tweeling- en adoptieonderzoeken komt naar voren dat de oorzaak van schizofrenie gezocht moet worden in een complexe interactie van zowel genetische factoren als omgevingsfactoren. Psychosociale factoren en perinatale complicaties zijn van belang wat betreft omgevingsfactoren voor de ontwikkeling van schizofrenie (Tsuang e.a. 2001). Diabetes mellitus of obesitas bij de moeder tijdens de zwangerschap als mogelijke risicofactor voor de ontwikkeling van schizofrenie bij het kind is beschreven, maar het is niet bekend of er een direct verband is

of dat er sprake is van een gedeelde etiologie. Over de associatie tussen schizofrenie en diabetes mellitus is daarentegen wel veel bekend (Dixon e.a. 2000; Cohen 2004; Gough & Peveler 2004) evenals over de associatie tussen overgewicht en diabetes mellitus (type 2). In dit artikel wordt de samenhang van diabetes mellitus en/of overgewicht tijdens de zwangerschap met schizofrenie besproken.

METHODE

Relevante publicaties werden gezocht met behulp van PubMed met combinaties van de volgende trefwoorden: 'schizophrenia' of 'psychotic disorders' en 'diabetes mellitus', 'gestational diabetes', 'obesity', 'pregnancy', 'offspring' 'congenital abnormalities' uit de periode 1985 tot en met mei 2004. Dit gaf in totaal 1819 treffers. Er waren vooraf geen striktere in- en exclusiecriteria geformuleerd daar het een explorerend onderzoek betrof. De artikelen werden geselecteerd op basis van titel en samenvatting waaruit moest blijken dat het onderwerp zwangerschapscomplicaties betrof dan wel ontwikkelingsstoornissen in samenhang met schizofrenie of psychotische stoornissen. Het betrof zowel patiëntenonderzoek als proefdieronderzoek. Aanvullend werden publicaties verkregen via referenties bij de gevonden artikelen en werd er gebruikgemaakt van een recent verschenen handboek over de epidemiologie van schizofrenie (Murray e.a. 2003) en een proefschrift over zwangerschap bij mensen met diabetes mellitus type I (Evers 2002).

Veel literatuur bleek zich te richten op het ontstaan van diabetes tijdens antipsychoticagebruik en hier werden enkele overzichtsartikelen over opgezocht.

RESULTATEN

Diabetes en overgewicht tijdens de zwangerschap en stoornissen in de ontwikkeling

Vrouwen met diabetes tijdens de zwangerschap hebben een verhoogde kans op het krijgen van een kind met geboortedefecten. De geboortedefecten die optreden betreffen vooral het centraal zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem (Becerra e.a. 1990). De incidentie van congenitale malformaties is, in ieder geval voor een deel, gerelateerd aan de mate van glucosecontrole in de vroege zwangerschap, de cruciale periode van de vorming van de organen. Het blijkt dat niet alle congenitale afwijkingen kunnen worden voorkomen door

een optimale glucoseregulatie (Evers 2002). Niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus is een risicofactor voor neuralebuisdefecten zoals anencefalie, spina bifida en encefalokèle. Hendricks e.a. (2001) bevestigden dat dit ook geldt voor obesitas bij de moeder in de zwangerschap.

Diabetes tijdens de zwangerschap is ook geassocieerd met lichtere afwijkingen, te weten een verhoogd risico van verstoorde intellectuele en psychomotorische ontwikkeling, een verhoogd aantal *soft neurological signs* en het vaker voorkomen van kleine morfologische afwijkingen (Ewart-Toland e.a. 2000; Ornoy e.a. 2001; Rizzo e.a. 1997). Bij ratten die prenataal werden blootgesteld aan hogere glucosewaarden werden gedragsafwijkingen gevonden. In dit onderzoek bleek een duidelijke invloed van diabetes bij de moeder en niet van diabetes bij de vader (Ramanathan e.a. 2000). Dabelea & Pettitt (2001) vonden dat kinderen van moeders met diabetes mellitus type 2 vaker diabetes mellitus type 2, slechtere glucosetolerantie en obesitas op jeugdige leeftijd ontwikkelen dan kinderen met een vader met deze stoornis. Dit bevestigt een grote intra-uteriene invloed van de moeder.

Schizofrenie lijkt een stoornis in de ontwikkeling te zijn: schizofrenie gaat samen met het later ontwikkelen van ontwikkelingsmijlpalen (verbale en motorische), het vinden van ongebruikelijke morfologische kenmerken, problemen in sociale aanpassing, en slechtere schoolprestaties en cognitieve vaardigheden (Niemi e.a. 2003). Kortom: er bestaat een associatie tussen diabetes (en obesitas) en ontwikkelingsdefecten. Daarnaast bestaat er mogelijk ook een associatie tussen een stoornis in de hersenontwikkeling en het ontstaan van schizofrenie.

Zwangerschapsvariabelen en schizofrenie Cannon e.a. (2002) verrichtten een meta-analyse op de resultaten van tientallen jaren wereldwijd onderzoek naar het verband tussen geboortecomplicaties en schizofrenie. Er bleek een verband met een aantal variabelen. In volgorde van gevonden effectgrootte werden onder meer genoemd: dia-

betes tijdens de zwangerschap, geboortegewicht minder dan 2000 gram, spoedkeizersnee, congenitale malformaties, uterusatonie, resusafwijkingen en asfyxie. Als effectgrootte voor diabetes tijdens de zwangerschap werd een odds ratio (OR) gevonden van 7,76 met een 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) van 1,37-43,90. Ook Gunnell e.a. (2003) denken dat foetale beïnvloeding, waaronder diabetes tijdens de zwangerschap, belangrijk is voor de ontwikkeling van schizofrenie. Zij deden een incidentieonderzoek met 246.655 mannelijke, in Zweden geboren dienstplichtigen. De primaire vraag was de relatie van geboortegewicht, geboortelengte en lengte op volwassen leeftijd met de ontwikkeling van psychose. Tachtig van deze kinderen ontwikkelden vanaf hun 18de levensjaar in de follow-upperiode (gemiddeld 3,4 jaar) schizofrenie. Het bleek dat kinderen met een laag geboortegewicht ($< 2,5$ kg) een 7 maal zo grote kans hadden om schizofrenie te ontwikkelen (hazard ratio 7,03; 95%-BI 1,59-31,10) en kinderen met een hoog geboortegewicht (> 4 kg) een 3 maal zo grote kans hadden (hazard ratio 3,37; 95%-BI 1,68-6,74) ten opzichte van kinderen met een normaal geboortegewicht. Een hoog geboortegewicht is geassocieerd met diabetes mellitus tijdens de zwangerschap. Van geen enkele moeder van de kinderen die schizofrenie ontwikkelden in de follow-upperiode was echter bekend dat er sprake was van diabetes mellitus tijdens de zwangerschap, maar in het onderzoek was slechts een zeer gering percentage moeders (0,3%) bekend met diabetes mellitus. Schaefer e.a. (2000) onderzochten de gegevens van een cohort met 12.094 moeders en hun kinderen. Hiervan bleken 71 kinderen een diagnose in het schizofreniespectrum te hebben. Het bleek dat een hoge body mass index (BMI) van ≥ 30 kg/m² vóór de zwangerschap gepaard ging met een verhoogde kans dat het kind later een diagnose uit het schizofreniespectrum zou krijgen ten opzichte van moeders met een gemiddelde BMI (20,0-26,9 kg/m²) (relatief risico 2,9; 95%-BI 1,3-6,6). Dit onderzoek bevestigde de vermoedens van Jones e.a. (1998), die eerder op basis van hun uitkomsten concludeerden dat een

hoge BMI vóór de zwangerschap een risicofactor van schizofrenie bij het kind zou kunnen zijn. Zij vonden een OR van 2,1 bij moeders met een BMI van ≥ 29 kg/m². Deze resultaten waren niet significant, maar gaven wel een trend aan (95%-BI 0,9-4,6; $p = 0,07$).

Gezien de bekende relatie van obesitas met diabetes mellitus (met name niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus) is het belangrijk om eventuele beïnvloeding van elkaar ook te onderzoeken. Cannon e.a. (2002) meenden dat de relatie tussen een hoge BMI vóór de zwangerschap en schizofrenie later bij het kind een indirect bewijs is voor de associatie tussen diabetes in de zwangerschap en een latere schizofrenieontwikkeling bij het kind. Verder onderzoek naar deze mogelijke beïnvloeding is nog niet gedaan voor zover wij hebben kunnen nagaan.

Er blijkt dus een associatie te zijn tussen schizofrenie en een aantal zwangerschaps- en geboortecomplicaties, waarvan diabetes tijdens de zwangerschap er één is. Daarnaast lijkt er een associatie te zijn met overgewicht, te weten een hoge BMI (in de orde van 30 kg/m² of meer) van de moeder vóór de zwangerschap.

Vaker diabetes bij patiënten met schizofrenie

Reeds voor de introductie van antipsychotica werd gevonden dat mensen met schizofrenie vaker endocriene stoornissen hadden (Wilson e.a. 2003). Ook andere onderzoeken hebben aangetoond dat diabetes mellitus vaker voorkomt in samenhang met schizofrenie (Bushe & Holt 2004; Dixon e.a. 2000; Mukherjee e.a. 1996). Medicatiënaïeve patiënten met schizofrenie hebben een grotere insulineresistentie en na 12 uur vasten een hogere glucosespiegel en insulinespiegel dan gematchte controles (Ryan e.a. 2003). Verder valt op dat patiënten met schizofrenie vaker familieleden hebben met diabetes mellitus (zowel type 1 als type 2) dan mensen die geen schizofrenie hebben (Bushe & Leonard 2004; Gilvarry e.a. 1996; Mukherjee e.a. 1989). Het feit dat deze relatie blijkbaar niet altijd gelegd kan worden, ligt mogelijk aan onderdia-

gnostiek van diabetes mellitus, wat bijvoorbeeld blijkt uit het onderzoek van Henderson e.a. (2000).

Uit bovenstaande komt een associatie naar voren tussen diabetes mellitus en schizofrenie en deze associatie lijkt onafhankelijk te zijn van antipsychoticagebruik. Mogelijk zijn dezelfde genen betrokken bij zowel de ontwikkeling van schizofrenie als diabetes.

Gedeelde genetica Betreffende de pathogenese van diabetes mellitus type 1 en 2 en van schizofrenie speelt naast een onopgehelderde genetische component ook de omgeving een rol (Hyttinen e.a. 2003; Poulsen e.a. 1999; Tsuang e.a. 2001). Het is bekend dat de keuze van de omgeving voor een deel weer onder genetische invloed staat door de aanwezigheid van erfelijke persoonlijke eigenschappen (Cardno & Murray 2003; Van Os & Sham 2003). In de afgelopen jaren is geprobeerd een genetische associatie te vinden tussen allelen van humane leukocytenantigenen (HLA) en schizofrenie. Uit dit onderzoek kwam onder meer naar voren dat er sterke aanwijzingen zijn dat een bepaald allel (DQB1*0602 en/of DRB1*04) 'bescherm' tegen schizofrenie. Dit is gevonden bij zowel 'Afrikaanse Amerikanen' als Aziaten, maar niet bij Kaukasiërs. Het opvallende hieraan is dat het HLA-DQB1*0602-allel ook geassocieerd wordt met bescherming tegen insulineafhankelijke diabetes mellitus (Wright e.a. 2001). Andere voorbeelden van mogelijk gedeelde genetica zijn ons niet bekend.

Urbanisatie, migratie en het risico van diabetes mellitus en schizofrenie

Urbanisatie en migratie worden geassocieerd met een verhoogde frequentie van diabetes mellitus. Deze verhoogde frequentie valt samen met een andere levensstijl waarbij toename van gewicht en stress, minder beweging, een ander voedingspatroon en genetische predispositie een rol spelen (Fujimoto 1996; Middelkoop 2002). In Nederland is door Weijers e.a. (1998) bij migranten

een verhoogde frequentie van diabetes mellitus aangetoond. Zij vonden in de binnenstad van Amsterdam voor diabetes mellitus een leeftijds- en seksegecorrigeerde prevalentie van 10,9% bij Turkse, 12,4% bij Marokkaanse en 17,3% bij Surinaamse migranten. Bij autochtonen bleek de prevalentie 3,6%. In dit onderzoek was de gevonden prevalentie van zwangerschapsdiabetes 2,59% bij vrouwen van niet-Nederlandse afkomst en 0,62% bij vrouwen van Nederlandse afkomst.

Wijers e.a. (2002) vonden in een onderzoek bij zwangere vrouwen die verwezen waren naar een polikliniek obstetrie voor tweedelijnszorg (waaronder verdenking op zwangerschapsdiabetes) een prevalentie van 6,9% voor zwangerschapsdiabetes en 7,9% voor alle typen diabetes mellitus. Ook zij vonden een hogere prevalentie bij niet-Kaukasische vrouwen dan bij Kaukasische vrouwen (OR = 2,47; 95%-BI 1,33-4,60). De opvallende verschillen tussen autochtonen en allochtonen betreffende diabetes mellitus, maar ook overgewicht, komen overeen met ander Nederlands onderzoek (Dijkshoorn e.a. 2003; Middelkoop 2001), maar ook met Brits onderzoek (Cappuccio e.a. 1997).

Deze data zijn in dit kader relevant, omdat ook schizofrenie in verband gebracht wordt met urbanisatie en migratie (Boydell & Murray 2003). In Nederland is aangetoond dat bij bepaalde migrantengroepen het risico op schizofrenie behoorlijk vergroot is. De mate van verhoging verschilt per migrantengroep en er zijn waarschijnlijk verschillen in voorkomen afhankelijk van het van de eerste of tweede generatie zijn en van de sekse (Selten 2002). In een onderzoek in Den Haag (Selten 2002) bleek dat het relatieve risico (RR) van een eerste contact met een arts wegens een schizofreniestoornis voor iemand van Surinaamse afkomst (gecombineerd eerste en tweede generatie) 3,6 is ten opzichte van dat van autochtone patiënten (95%-BI 2,0-6,5). Voor iemand met een Marokkaanse etniciteit is het RR 3,5 (95%-BI 1,6-7,6). De resultaten bleken overeen te komen met eerdere resultaten, te weten: bij Turken geen verhoogde incidentie, bij Marokkaanse vrouwen ook niet. Wel bleek de incidentie verhoogd bij migranten uit

andere niet-westerse landen, namelijk 2,4 (95%-BI 1,3-4,7) en in het onderzoek in Den Haag bleek de incidentie bij mensen van de tweede generatie zelfs sterk verhoogd te zijn, te weten bij Surinamers een RR van 5,5 (95%-BI 2,5-11,9) en bij Marokkanen een RR van 8,0 (95%-BI 2,6-24,5).

Mogelijke pathogenese

Een verklaring voor hoe diabetes mellitus of overgewicht bij de moeder tijdens de zwangerschap kan bijdragen aan de ontwikkeling van schizofrenie bij het kind is slechts hypothetisch. Mogelijke hypothesen betreffen in het bijzonder gevolgen van disregulatie van insulinesecretie en abnormale glucosewaarden en zijn vooral gebaseerd op onderzoek naar neuralebuisdefecten. In het eerder genoemde onderzoek van Hendricks e.a. (2001) werd geopperd dat als mogelijke verklaring voor beïnvloeding een overdracht van moeder naar foetus van een molecuul als glucose zou kunnen gelden. Insuline zou te groot zijn voor een eventuele overdracht van moeder naar kind. Het is bekend dat glucosespiegels van moeder en kind sterk overeenkomen en zowel hyper- als hypoglykemie kunnen leiden tot congenitale afwijkingen (Evers 2002). Fine e.a. (1999) veronderstelden op basis van dierexperimenteel onderzoek dat de verhoogde glucosespiegel leidt tot verminderde expressie van een gen (Pax-3) dat de neuralebuisontwikkeling reguleert. Bij verminderde expressie ontstaat overmatige neuro-epitheliale geprogrammeerde celdood. Diabetes mellitus induceert volgens Chang e.a. (2003) oxidatieve stress en dit leidt tot verminderde expressie van het Pax-3-gen. Wellicht zouden door inhibitie van de expressie van genen andere afwijkingen, zoals afwijkende migratie van neuronen, kunnen ontstaan, die uiteindelijk leiden tot een grotere kwetsbaarheid voor het krijgen van schizofrenie.

CONCLUSIE

Er blijkt een associatie te bestaan tussen diabetes (en obesitas) tijdens de zwangerschap en ontwikkelingsdefecten. Daarnaast bestaat er mogelijk ook een associatie tussen een stoornis in de hersenontwikkeling en het ontstaan van schizofrenie.

Ook is gevonden dat er een associatie is tussen schizofrenie en een aantal zwangerschaps- en geboortecomplicaties, waarvan diabetes tijdens de zwangerschap er één is, maar ook overgewicht bij de moeder (BMI van 30 kg/m² of meer). Urbanisatie en migratie zijn geassocieerd met zowel het voorkomen van overgewicht en diabetes mellitus als met schizofrenie. Mogelijk hebben deze ziektebeelden een gedeelde etiologie. Vooral de verhoogde incidentie van diabetes mellitus en schizofrenie bij migranten is opvallend. Dit onderstreept het belang van verder wetenschappelijk onderzoek naar de gezamenlijke etiologische factoren van schizofrenie, diabetes en overgewicht, in het bijzonder bij deze groep. Dit belang komt voort uit het oogpunt van mogelijke preventie. Op basis van onderzoek naar neuralebuisafwijkingen kan als verklaring gedacht worden aan de overdracht van een boodschapper, bijvoorbeeld het glucosemolecuul dat over zou kunnen gaan van moeder op kind en zo in utero schade veroorzaakt aan het zich ontwikkelende kind of leidt tot verminderde genetische expressie door toegenomen oxidatieve stress.

✍ Wij danken de heer dr. J.-P. Selten en mevrouw dr. P.M.J. Haffmans voor hun constructieve bijdrage aan de totstandkoming van dit artikel.

LITERATUUR

- Becerra, J.E., Khoury, M.J., Cordero, J.F., e.a. (1990). Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics*, 85, 1-9.
- Boydell, J., & Murray, R.M. (2003). Urbanization, migration and risk of schizophrenia. In R.M. Murray, P.B. Jones, E. Susser, e.a. (Red.), *The epidemiology of schizophrenia*. (pp. 49-67). Cambridge: Cambridge University Press.

- bridge University Press.
- Bushe, C., & Holt, R. (2004). Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 181(Suppl.), S67-S71.
- Bushe, C., & Leonard, B. (2004). Association between atypical antipsychotic agents and type 2 diabetes: review of prospective clinical data. *The British Journal of Psychiatry*, 181(Suppl.), S87-S93.
- Cannon, M., Jones, P.B., & Murray, R.M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 1080-1092.
- Cappuccio, F.P., Cook, D.G., Atkinson, R.W., e.a. (1997). Prevalence, detection, and management of cardiovascular risk factors in different ethnic groups in south London. *Heart*, 78, 555-563.
- Cardno, A., & Murray, R.M. (2003). 'Classical' genetic epidemiology of schizophrenia. In R.M. Murray, P.B. Jones, E. Susser, e.a. (Red.), *The epidemiology of schizophrenia* (pp. 195-219). Cambridge: Cambridge University Press.
- Chang, T.I., Horal, M., Jain, S.K., e.a. (2003). Oxidant regulation of gene expression and neural tube development: insights gained from diabetic pregnancy on molecular causes of neural tube defects. *Diabetologia*, 46, 538-545.
- Cohen, D. (2004). Atypical antipsychotics and new onset diabetes mellitus. An overview of the literature. *Pharmacopsychiatry*, 37, 1-11.
- Dabelea, D., & Pettitt, D.J. (2001). Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity in the offspring, in addition to genetic susceptibility. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 14, 1085-1091.
- Dijkshoorn, H., Uitenbroek, D.G., & Middelkoop, B.J. (2003). Prevalentie van diabetes mellitus en hart- en vaatziekten onder Turkse, Marokkaanse en autochtone Nederlanders. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 147, 1362-1366.
- Dixon, L., Weiden, P., Delahanty, J., e.a. (2000). Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophrenia Bulletin*, 26, 903-912.
- Evers, I.M. (2002). Pregnancy outcome in women with type 1 diabetes mellitus: a nationwide study in the Netherlands. Proefschrift. Utrecht: Utrecht University.
- Ewart-Toland, A., Yankowitz, J., Winder, A., e.a. (2000). Oculoauriculovertebral abnormalities in children of diabetic mothers. *American Journal of Medical Genetics*, 90, 303-309.
- Fine, E.L., Horal, M., Chang, T.I., e.a. (1999). Evidence that elevated glucose causes altered gene expression, apoptosis, and neural tube defects in a mouse model of diabetic pregnancy. *Diabetes*, 48, 2454-2462.
- Fujimoto, W.Y. (1996). Overview of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) in different population groups. *Diabetic Medicine*, 13(Suppl. 6), S7-S10.
- Gilvarry, C.M., Sham, P.C., Jones, P.B., e.a. (1996). Family history of autoimmune diseases in psychosis. *Schizophrenia Research*, 19, 33-40.
- Gough, S., & Peveler, R. (2004). Diabetes and its prevention: pragmatic solutions for people with schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 181(Suppl.), S106-S111.
- Gunnell, D., Rasmussen, F., Fouskakis, D., e.a. (2003). Patterns of fetal and childhood growth and the development of psychosis in young males: a cohort study. *American Journal of Epidemiology*, 158, 291-300.
- Henderson, D.C., Cagliero, E., Gray, C., e.a. (2000). Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *The American Journal of Psychiatry*, 157, 975-981.
- Hendricks, K.A., Nuno, O.M., Suarez, L., e.a. (2001). Effects of hyperinsulinemia and obesity on risk of neural tube defects among Mexican Americans. *Epidemiology*, 12, 630-635.
- Hyttinen, V., Kaprio, J., Kinnunen, L., e.a. (2003). Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22,650 young Finnish twin pairs: a nationwide follow-up study. *Diabetes*, 52, 1052-1055.
- Jones, P.B., Rantakallio, P., Hartikainen, A.L., e.a. (1998). Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. *The American Journal of Psychiatry*, 155, 355-364.
- Middelkoop, B. (2002). Diabetes mellitus type 2 onder Hindostanen. *Huisarts en Wetenschap*, 45, 529-533.
- Middelkoop, B. (2001). Diabetes: a true trouble. Studies on cardiovascular risk, ethnicity, socioeconomic position and intervention possibilities. Proefschrift. Amsterdam: Vrije Universiteit.
- Mukherjee, S., Decina, P., Bocola, V., e.a. (1996). Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Comprehensive Psychiatry*, 37, 68-73.
- Mukherjee, S., Schnur, D.B., & Reddy, R. (1989). Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. *Lancet*, 1, 495.
- Murray, R.M., Jones, P.B., Susser, E., e.a. (Red.). (2003). *The epidemiology of schizophrenia*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Niemi, L.T., Suvisaari, J.M., Tuulio-Henriksson, A., e.a. (2003). Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophrenia Research*, 60, 239-258.
- Ornø, A., Ratzon, N., Greenbaum, C., e.a. (2001). School-age children born to diabetic mothers and to mothers with gestational diabetes exhibit a high rate of inattention and fine and gross motor

- tor impairment. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 14(Suppl. 1), 681-689.
- Os, J. van, & Sham, P. (2003). Gene-environment interaction in schizophrenia. In R.M. Murray, P.B. Jones, E. Susser, e.a. (Red.), *The epidemiology of schizophrenia* (pp. 235-253). Cambridge: Cambridge University Press.
- Poulsen, P., Kyvik, K.O., Vaag, A., e.a. (1999). Heritability of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance -- a population-based twin study. *Diabetologia*, 42, 139-145.
- Ramanathan, M., Jaiswal, A.K., & Bhattacharya, S.K. (2000). Hyperglycaemia in pregnancy: effects on the offspring behaviour with special reference to anxiety paradigms. *Indian Journal of Experimental Biology*, 38, 231-236.
- Rizzo, T.A., Silverman, B.L., Metzger, B.E., e.a. (1997). Behavioral adjustment in children of diabetic mothers. *Acta Paediatrica*, 86, 969-974.
- Ryan, M.C., Collins, P., & Thakore, J.H. (2003). Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 284-289.
- Schaefer, C.A., Brown, A.S., Wyatt, R.J., e.a. (2000). Maternal prepregnant body mass and risk of schizophrenia in adult offspring. *Schizophrenia Bulletin*, 26, 275-286.
- Selten, J.P. (2002). Epidemiologie van schizofrenie bij migranten in Nederland. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 44, 665-675.
- Tsuang, M.T., Stone, W.S., & Faraone, S.V. (2001). Genes, environment and schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 40(Suppl.), S18-S24.
- Weijers, R.N., Bekedam, D.J., & Oosting, H. (1998). The prevalence of type 2 diabetes and gestational diabetes mellitus in an inner city multi-ethnic population. *European Journal of Epidemiology*, 14, 693-699.
- Weijers, R.N., Bekedam, D.J., & Smulders, Y.M. (2002). Determinants of mild gestational hyperglycemia and gestational diabetes mellitus in a large dutch multiethnic cohort. *Diabetes Care*, 25, 72-77.
- Wilson, D.R., D'Souza, L., Sarkar, N., e.a. (2003). New-onset diabetes and ketoacidosis with atypical antipsychotics. *Schizophrenia Research*, 59, 1-6.
- Wright, P., Nimgaonkar, V.L., Donaldson, P.T., e.a. (2001). Schizophrenia and HLA: a review. *Schizophrenia Research*, 47, 1-12.

AUTEURS

J.P. DE JONG is als psychiater verbonden aan Parnassia, psycho-medisch centrum te Den Haag.

H.C. KLEIN is psychiater en wetenschappelijk medewerker bij de instelling voor Geestelijke Gezondheidszorg Winschoten, onderdeel van GGZ Groningen

Correspondentieadres: J.P. de Jong, Parnassia, afd. APA, Mangostraat 15, 2552 KS Den Haag.

E-mail: j.de.jong@parnassia.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 24-5-2005.

SUMMARY

Possible increased risk of schizophrenia as a result of diabetes mellitus and/or obesity in pregnancy – J.P. de Jong, H.C. Klein –

BACKGROUND The current literature points to an increased risk of schizophrenia after diabetes mellitus and/or obesity in pregnancy.

AIM By studying the literature, to obtain more insight into a possible link between diabetes mellitus and obesity in pregnancy and the development of schizophrenia.

METHOD With help of PubMed, and on the basis of the search terms 'schizophrenia' or 'psychotic disorders', 'gestational diabetes', 'obesity', 'pregnancy', 'offspring of congenital abnormalities', we located articles published between 1985 and the present day.

RESULTS Diabetes mellitus and obesity during pregnancy are associated with developmental disorders and an increased risk of schizophrenia. Diabetes mellitus is more prevalent in patients with schizophrenia and probably also in members of their families. Diabetes mellitus is more prevalent and schizophrenia develops more frequently among a specific group of persons residing in the Netherlands, namely among immigrants.

CONCLUSION From an aetiological and preventive point of view it is important that more research is done, particularly among immigrants, into the apparent link between diabetes mellitus and/or obesity and the subsequent development of schizophrenia.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)10, 679-686]

KEY WORDS developmental disorders, diabetes mellitus, obesity, pregnancy, schizophrenia