

سندرم متابولیک در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا

الهام فقیه ایمانی^۱، مسعود امینی^۱، غلامرضا بارانی^۲، پروین مرادمند^۳، پیمان ادیبی^{۳*}

چکیده

مقدمه: اسکیزوفرنیا یک بیماری روانی است که ۴/۶-۱/۴ از هر ۱۰۰۰ نفر جمعیت را مبتلا می‌سازد. برخی مطالعات به شیوع بیشتر سندرم متابولیک در این بیماران اشاره کرده‌اند. در مطالعه حاضر به بررسی شیوع این سندرم در نمونه‌ای از بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا در ایران پرداخته‌ایم.

روش‌ها: مطالعه به صورت مورد-شاهد بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا و ۱۰۰ فرد سالم انجام شد. شیوع کلی سندرم متابولیک و تک تک عوامل سندرم متابولیک (چاقی، پرفشاری خون و دیس لیپیدمی) مورد بررسی قرار گرفت. آنالیز اطلاعات با استفاده از آزمون‌های ANCOVA، Chi-Square و نرم افزار SPSS انجام شد.

یافته‌ها: شیوع کلی سندرم متابولیک در بیماران مورد مطالعه ۱۸٪ و در افراد شاهد ۵/۶٪ بود ($P < ۰/۰۵$). در رابطه با دیابت اختلاف معنی‌داری بدست نیامد. ولی قند خون ناشتا در افراد بیمار به طور معنی‌داری بالاتر از افراد شاهد بود. همچنین متوسط دور کمر در بیماران بیش از افراد شاهد گزارش شد ($P < ۰/۰۰۱$) ولی در مورد سایر عوامل سندرم متابولیک نتایج معنی‌داری بدست نیامد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که شیوع سندرم متابولیک به عنوان عامل خطر بیماری‌های قلبی - عروقی در بیماران اسکیزوفرنیا بیشتر است و این یافته با مطالعات قبلی همخوانی دارد. لازم است قبل از شروع و حین درمان، بررسی‌هایی از این نظر بر روی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا انجام شود.

واژگان کلیدی: سندرم متابولیک، اسکیزوفرنی، بیماری‌های قلبی عروقی

۱- مرکز تحقیقات غدد، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲- بیمارستان فارابی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۳- گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

مقدمه

اسکیزوفرنیا یک بیماری روانی است که ۴/۶-۱/۴ از هر ۱۰۰۰ نفر جمعیت را مبتلا می‌سازد. [۱] هر چند شیوع خودکشی و تصادفات در اسکیزوفرنیا زیاد است، ولی کاهش طول عمر این افراد را نمی‌توان تنها با عوامل رفتاری توجیه کرد. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که شیوع بیماری‌های قلبی - عروقی در افراد اسکیزوفرنیا بیشتر است [۲]. بر اساس برخی گزارش‌ها، سندرم متابولیک که شامل گروهی از عوامل خطر ساز بیماری‌های قلبی - عروقی مثل چاقی، پرفشاری خون، مقاومت به انسولین و دیس‌لیپیدمی است؛ در افراد مبتلا به اسکیزوفرنیا بیشتر دیده می‌شود [۳و۴]. اطلاعات موجود نشان می‌دهند که اصلاً عوامل مختلف ژنتیکی، محیطی و داروها در ایجاد سندرم متابولیک در این بیماران مؤثرند [۵].

با توجه به این مسأله که سندرم متابولیک در این بیماران منجر به افزایش مورتالیتی، موربیدیتی و حتی هزینه‌های درمانی می‌شود و تا کنون مطالعه‌ای در این زمینه در کشورمان انجام نشده است، در این مطالعه بر آن شدیم تا شیوع سندرم متابولیک و عوامل دخیل در آن را در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا بستری در یکی از مراکز درمانی استان اصفهان بررسی کنیم.

روش‌ها

این مطالعه به صورت مورد-شاهد برای بررسی شیوع سندرم متابولیک در بیماران اسکیزوفرنیا انجام شده است. جمعیت مورد مطالعه تعداد ۱۰۰ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا بستری در یکی از بیمارستان‌های آموزشی شهر اصفهان بوده است. بیماران به ترتیب زمان بستری از شروع مطالعه انتخاب شدند. تشخیص اسکیزوفرنیا توسط متخصصان روانپزشکی و بر اساس آخرین معیارهای تشخیص اسکیزوفرنیا منطبق بر DSM-IV صورت گرفت.

مدت زمان ابتلا به بیماری در تمام بیماران بیش از یک سال بود و همگی تحت درمان دارویی قرار داشتند. افراد گروه شاهد، پرسنل شاغل در بیمارستان بودند که هیچگونه بیماری روانپزشکی شناخته شده‌ای نداشتند. این افراد از

نظر تعداد، سن و جنس با گروه مورد، همسان سازی شدند.

مشخصات بیماران شامل سن، جنس، مدت بیماری، وزن، قد، دور کمر (WC)، سیگار کشیدن (استعمال یا عدم استعمال)، نوشیدن الکل (استعمال یا عدم استعمال)، مصرف مواد مخدر، فشار خون (BP)، قند خون ناشتا (FBS)، وضعیت چربی‌های خون شامل کلسترول تام (TC)، تری‌گلیسرید (TG) و HDL و داروهای مصرفی در پرسشنامه‌ها ثبت شد. جمع‌آوری اطلاعات برای کلیه افراد مورد مطالعه به صورت یکسان انجام شد. وزن همه افراد با یک ترازوی اهرمی سنجیده شد. قد بوسیله یک‌متر فلزی اندازه‌گیری شد.

دور کمر با متر پارچه‌ای و در محل گودترین قسمت، اندازه‌گیری شد. فشار خون کلیه افراد در حالت نشسته و پس از ۳ دقیقه استراحت با فشار سنج جیوه‌ای استاندارد گرفته شد. آزمایش‌های قند خون و چربی خون در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و با روش اسپکتروفتومتری انجام شد.

سندرم متابولیک بر اساس آخرین معیارهای NHLBI (ATP III) و بصورت وجود سه یا تعداد بیشتر موارد زیر تعریف شد: $WC < 94 \text{ cm}$ در مردان و $< 82 \text{ cm}$ در زنان، $BP - 3, 150 \text{ mg/dl} < TG - 4$ - $100 \text{ mg/dl} < FBS$ و $5 - HDL > 40 \text{ mg/dl}$ در مردان و $> 50 \text{ mg/dl}$ در زنان.

در صورتی که فرد دیابت شناخته شده تحت درمان یا هیپرلیپیدمی اثبات شده تحت درمان داشت نیز بر اساس بررسی اندازه‌های قبل از درمان با این معیارها سنجیده شد. شیوع کلی سندرم متابولیک و ارتباط آن با اسکیزوفرنیا در دو گروه بررسی و مقایسه شد. تک تک عوامل سندرم متابولیک نیز مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین ارتباط بین مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک و سندرم متابولیک بررسی شد. برای آنالیز اطلاعات از آزمون‌های ANCOVA و χ^2 ، و نرم افزار SPSS استفاده شد.

یافته‌ها

در گروه بیماران بیش از افراد شاهد بود. ($7/16 \text{ cm} \pm$ در مقابل $13/23 \pm 8/25 \text{ cm}$)، ($P < 0/001$). در مورد سایر عوامل مثل HDL، TG، فشار خون، نمایه توده بدن، وزن بدن؛ اختلاف معنی‌داری بین دو گروه به دست نیامد (جدول ۲). ۲۸ درصد از بیماران سیگاری بودند که در مقایسه با گروه شاهد (۱۵٪) این آمار به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P < 0/05$). در رابطه با مصرف الکل یا مواد مخدر اختلاف معنی‌داری بین دو گروه بدست نیامد. از نکات دیگری که در این مطالعه دیده شد، ارتباط میان مدت بیماری با سندرم متابولیک بود. به طوری که هر چه سنوات بیشتری از ابتلا به بیماری اسکیزوفرنیا می‌گذشت شیوع سندرم متابولیک در بیماران افزایش می‌یافت ($P < 0/05$). در مجموع ۵۶ درصد از بیماران از بنزودیازپین‌ها و ۹۸ درصد از آنها از انواع داروهای آنتی سایکوتیک استفاده می‌کردند. ارتباط معنی‌داری بین سندرم متابولیک یا عوامل آن و مصرف داروی خاصی به دست نیامد.

تعداد ۱۰۰ بیمار اسکیزوفرنیا بستری در بیمارستان با ۱۰۰ نفر گروه شاهد مقایسه شدند (جدول ۱). سن بیماران از ۲۰ سال تا ۶۰ سال بود. ۶۵٪ مرد و ۳۵٪ زن بودند. شیوع کلی سندرم متابولیک (MS) در بیماران مورد مطالعه ۱۸٪ و در افراد شاهد ۵/۶٪ بود. ($P < 0/05$ ، $CI = 0/08 - 0/83$ ، $OR = 0/27$ ، 95%). وقتی همین بررسی در بیماران بالای ۴۰ سال صورت گرفت. شیوع سندرم متابولیک به ۲۹/۲٪ در مردان و ۱۵/۸٪ در زنان محاسبه گردید. که باز هم اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد داشت ($P < 0/05$). در رابطه با اجزای سندرم متابولیک، قند خون ناشتا بالاتر از 100 mg/dl (Impaired fasting glucose) در ۲۰٪ از افراد بیمار و ۶/۹٪ از افراد شاهد گزارش شد که این اختلاف در دو گروه معنی‌دار بود ($P < 0/05$). در رابطه با دیابت آشکار، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه به دست نیامد. از دیگر عواملی که به طور واضح بین دو گروه اختلاف داشت، اندازه دور کمر بود؛ به طوری که متوسط دور کمر

جدول ۱ - مقایسه متغیرهای بالینی، تن سنجی و بیوشیمیای بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا با افراد غیر مبتلا

افراد بیمار	افراد غیر بیمار	
38 ± 9	$42 \pm 9^*$	سن (سال)
$67 \pm 13/7$	$71/1 \pm 10/1^{**}$	وزن (kg)
$25/2 \pm 6/3$	$25/6 \pm 3/9^*$	BMI (kg/m^2)
$86/2 \pm 13/2$	$78/1 \pm 7/1^{**}$	دور کمر (cm)
$86/1 \pm 12/8$	$83/9 \pm 26/7^*$	قند خون ناشتا (mg/dl)
$150/7 \pm 72/2$	$141/4 \pm 71/6^*$	تری گلیسرید (mg/dl)
$174/9 \pm 38/7$	$184/9 \pm 40/9^*$	کلسترول تام (mg/dl)
$42/2 \pm 11/3$	$43/5 \pm 21/8^*$	HDL (mg/dl)
112 ± 13	$111 \pm 11^*$	فشار خون سیستولیک (mmHg)
70 ± 8	$70 \pm 11^*$	فشار خون دیاستولیک (mmHg)
۲۸	۱۵ ^{**}	استعمال سیگار (%)

BMI: Body mass index, HDL: High density lipoprotein

* اختلاف معنی‌دار نبود ($P \geq 0/05$)* اختلاف معنی‌دار بود ($P < 0/05$)مقادیر \pm نشانگر Mean \pm SD است.

جدول ۲ - مقایسه شیوع سندرم متابولیک و عوامل خطر بیماری‌های کرونر در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و افراد غیر مبتلا

افراد غیرمبتلا	افراد مبتلا	
۵/۶**	۱۸	MS (%)
۶/۹*	۱۹	IFG (%)
۴/۲**	۲۵	چاقی دور کمر (%)
۱۵/۳**	۲۸	مصرف سیگار (%)
۲/۸*	۸/۲	پرفشاری خون (%)
۴۰/۳*	۴۱	HDL پایین (%)
۳۴/۷*	۴۳	TG بالا (%)

MS: Metabolic syndrome, IFG: Impaired fasting glucose, BP: Blood pressure, HDL: High density lipoprotein, TG: triglyceride

* اختلاف معنی‌دار نبود ($P \geq 0.05$)

* اختلاف معنی‌دار بود ($P < 0.001$)

مقادیر \pm نشانگر Mean \pm SD است.

بحث

این مطالعه به بررسی ارتباط بین اختلال اسکیزوفرنیا و گروهی از عوامل خطر ساز بیماری‌های قلبی-عروقی که باعث ایجاد سندرم متابولیک می‌شوند پرداخته است. نتایج بدست آمده از این مطالعه حاکی از آن است که بیماری اسکیزوفرنیا هر چند یک اختلال روانپزشکی است، ولی می‌تواند عوارض ارگانیک نیز داشته باشد. به طوری که در بیماران مورد مطالعه، سندرم متابولیک شایع‌تر از افراد گروه شاهد بود. در مورد عواملی مثل TG, BP و HDL ارتباط معنی‌داری در این مطالعه بدست نیامد که می‌تواند ناشی از کمبود حجم نمونه باشد. از طرفی با توجه به این که جمعیت مورد مطالعه ما بیماران بستری بودند و دوزهای بالای داروهای آنتی سایکوتیک دریافت می‌کردند، شاید پایین بودن فشار خون این بیماران ناشی از عوارض این داروها باشد. در هر صورت در سایر مطالعات نیز ارتباط مشخصی بین اسکیزوفرنیا و پرفشاری خون بدست نیامده است [۶]. مطالعات مختلف، علل متعددی را برای ارتباط سندرم متابولیک با اختلالات روانپزشکی از جمله اسکیزوفرنیا مطرح کرده‌اند. این علل شامل عوامل مختلف محیطی و ژنتیکی می‌باشند [۳]. نزدیک به ۳۰٪ از بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا یک سابقه خانوادگی مثبت از دیابت

نوع ۲ دارند [۷]. عوامل ژنتیکی تقریباً به اندازه دیابت و فشار خون در اتیولوژی بیماری اسکیزوفرنیا مؤثرند [۸]. مطالعات نشان داده اند که یک همپوشانی ژنتیکی بین ناحیه کروموزومی مرتبط با دیابت و ناحیه مرتبط با اسکیزوفرنیا دیده می‌شود [۹]. در مطالعه حاضر، شیوع IFG در افراد مبتلا به اسکیزوفرنیا بیشتر از افراد غیر مبتلا بود. از طرفی شرایط محیطی و نوع زندگی این افراد نیز آنها را مستعد افزایش وزن و سندرم متابولیک می‌کند؛ به طوری که یک زندگی کم‌تحرک همراه با بی‌تفاوتی (Apathy) و همچنین تغذیه نامناسب در این بیماران شایع است [۱۰]. در مطالعه‌ای که در آمریکا در سال ۲۰۰۳ بر روی ۱۲۵ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا انجام شد، شیوع سندرم متابولیک در بیماران بستری ۲۲/۲٪ و در بیماران سرپایی ۵۱٪ بدست آمد. همچنین مطالعه دیگری در آمریکا بر روی ۳۸۶۳۲ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا انجام شد که نشان می‌دهد سندرم متابولیک و اختلال تحمل گلوکز در بیماران شایع‌تر است و همچنین با افزایش سن افزایش می‌یابد. به طوری که شیوع دیابت از ۷٪ در زیر ۴۰ سال به ۲۴٪ در بالای ۷۰ سال افزایش می‌یابد [۱۲] که ما نیز در این مطالعه، ارتباط معنی‌داری بین افزایش سن و شیوع سندرم متابولیک بدست آوردیم. همچنین در مطالعه‌ای که در سوئد بر روی

ارتباط نوع داروی آنتی سایکوتیک و سندرم متابولیک کاملاً شناخته شده نیست. برخی داروها مثل کلوزاپین اثر بیشتری در افزایش وزن و ایجاد دیابت دارند [۲۲]. گرچه همه مطالعات این موضوع را تأیید نکرده‌اند و معتقدند ارتباط معنی‌داری بین ایجاد دیابت و سندرم متابولیک و نوع داروی مصرفی وجود ندارد [۲۳]. در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین سندرم متابولیک یا عوامل آن و مصرف داروی خاصی به دست نیامد.

در هر صورت آنچه که مهم است، شیوع بیشتر سندرم متابولیک در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا می‌باشد. که به ما هشدار می‌دهد تا بررسی‌هایی از این نظر قبل از شروع درمان و حین درمان برای این بیماران انجام شود. وزن ایشان به طور مستمر پایش و عواملی چون فشار خون، قند خون ناشتا و پروفایل چربی‌های خون، تحت نظر باشند.

سپاسگزاری

بر خود لازم می‌دانیم از کلیه شرکت کنندگان در طرح حاضر تشکر نماییم.

۱۵۰ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا انجام شد، شیوع IFG ۱۳٪ بدست آمد. در مطالعه ما نیز حدود ۲۰٪ افراد قند خون ناشتای بالای ۱۰۰mg/dl داشتند. مطالعات دیگری که به بررسی علت افزایش دیابت در بین بیماران پرداخته‌اند، نشان داده‌اند که اختلالات روانپزشکی و سایکوز می‌توانند منجر به اختلال عملکرد سلول β و مقاومت به انسولین شود [۱۳].

هر چند بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا چاق‌تر از افراد طبیعی نیستند، ولی افزایش دور کمر در این بیماران به وضوح دیده می‌شود [۱۵ و ۱۴]؛ به طوری که وقتی با استفاده از CT Scan، وضعیت بدن این افراد مورد بررسی قرار می‌گیرد، افزایش توده چربی مرکزی و در نتیجه افزایش نسبت کمر به هیپ دیده می‌شود [۱۶]، که این موضوع در مطالعه ما نیز به وضوح دیده شد.

در مطالعات مختلف نشان داده شد که کلسترول HDL در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا که تحت درمان دارویی می‌باشند، تا ۲۴٪ کاهش می‌یابد. ولی TG و کلسترول تام تغییر چندانی نمی‌کند [۱۷]. در مطالعه حاضر تفاوت معنی‌داری بین TG، کلسترول تام و HDL میان دو گروه بدست نیامد.

سیگار کشیدن به عنوان یکی دیگر از عوامل خطر ساز قلبی عروقی در بیماران اسکیزوفرنیا با شیوع بیشتر دیده می‌شود [۱۸] که در این مطالعه نیز ما شیوع بیشتر استعمال سیگار را در بین بیماران مشاهده کردیم.

یکی از علل عمده ای که برای افزایش شیوع سندرم متابولیک در برخی بیماران روانپزشکی مطرح است، استفاده از داروهای آنتی سایکوتیک می‌باشد. سازوکارهای مختلفی در این رابطه ذکر شده است و آنچه که بیش از همه مورد تأیید است اثر این داروها در افزایش وزن بیماران می‌باشد که خود منجر به ایجاد سندرم متابولیک می‌شود [۱۹]. ساز و کار اصلی افزایش وزن بدنبال مصرف این داروها ناشناخته است. احتمالاً این داروها با اثر بر هیپوتالاموس، خمودگی^۱ و کاهش فعالیت فیزیکی و اثر بر غلظت لپتین می‌توانند چنین نقشی داشته باشند [۲۱ و ۲۰].

ماخذ

1. Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62:5-12.
2. Bellnier J, Kashinath P, Ortega T, Decatur A. The prevalence of metabolic disturbances in schizophrenic and bipolar I patients prior to antipsychotics use. Meeting of the American psychiatry Association, San Francisco, USA, 2003, PH 747.
3. Subramaniam M, Chang SA, Pek E. Diabetes Mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Can J psychiatr* 2003; 48:345-7.
4. Dixon L, Weiden P, Delahantry J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A, et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 2000; 26:903-12.
5. Lund BC, Perry PJ, Brooks JM, Arndt S. Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension. A claims-based approach. *Arch General Psychiatry* 2001; 58:1172-6.
6. Musherjee S, Schnur DB, Reddy R. Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. *Lancet* 1989; 1:495.
7. Kendler KS, Robinette CD. Schizophrenia in the National Academy of Science – National Research Council Twin Registry: a 16-year update. *Am J Psychiatry* 1983; 140:1551-63.
8. Van Tilberg J, van Haeften TW, Pearson P, Wijmenga C. Defining the genetic contribution of type 2 diabetes mellitus. *J Med Genet* 2001; 38:569-78.
9. Fiscella K, Campbell TL. Association of perceived family criticism with health behaviors. *J Form Prac* 1999; 48:128-34.
10. Littrell K, Petty R, Hilligoss N, Kirshner C, Johnson C, Ortega T, et al. Insulin resistance and metabolic syndrome among schizophrenia patients. Meeting of the American Psychiatry Association, San Francisco, USA, 2003: NR 550.
11. Sernyak MJ, heslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159:561-6.
12. Shiloah E, Witz S, Abramovitch Y, Cohen O, Buchs A, Ramot Y, et al. Effect of acute psychotic stress in nondiabetic subjects on beta-cell function and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2003; 26:1462-7.
13. Allison DB, Fontaine KR, Heo M, Mentore JL, Cappelleri JC, Chandler LP, et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin psychiatry* 1999; 60:215-20.
14. Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med* 1999; 297-701.
15. Thaleore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznick R. Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *Int Jobs Relate Metab Disord* 2002; 26:137-41.
16. Sasaki J, Kumagai G, sata T, Kuramitsu M, Arakawa K. Decreased concentration of high density lipoprotein cholesterol in schizophrenia patients treated with phenothiazines. *Atherosclerosis* 1984; 51:163-9.
17. Tahtinen TM, Vamhala MJ, oikarinen JA. Effect of smoking on the Prevalence of insulin resistance-associated cardiovascular risk factors among finish men in military service. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5:319-23.
18. Sowell MO, Mukhopadhyay N, Cavazzoni P, Shankar S, Steinberg HO, Breier A, et al. Hyperglycemic clamp assessment of insulin secretory responses in normal subjects treated with olanzapine, risperidon or placebo. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2918-23.
19. Parada MA, Hernandez L, Puig de Parada M, Paez X, Hoebel BG. Dopamine in the lateral hypothalamus may be involved in the inhibition of locomotion related to food and water seeking. *Brain Res Bull* 1990; 25:961-8.
20. Batista T, Hernandez L, Hoebel BG. Systemic sulpiride increases dopamine metabolites in the lateral hypothalamus. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 37:227-9.
21. Allison, DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:22-31.
22. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavlea J, Citrome L, Sheitman B, Me Evoy JP, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003; 160:290-6.
- 23- Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: The global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250:274-85.