Gestion du risque cardiovasculaire en cas de troubles mentaux graves

Bruno Müller[a], Dan Baciu[b], Hugo Saner[c]

[a] Praxis für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie, Bern; [b] Universitäre Psychiatrische Dienste, Bern; [c] Kardiale Rehabilitation, Inselspital, Bern

Quintessence

- La mortalité totale est 2 à 3 fois plus élevée chez les personnes souffrant de troubles mentaux graves comme la dépression, le trouble bipolaire et la schizophrénie que dans l'ensemble de la population.
- Les données sur la dépression, le trouble bipolaire et la schizophrénie s'accordent pour montrer que la mortalité cardiovasculaire est accrue.
- Le fait que la mortalité cardiovasculaire soit supérieure à la moyenne s'explique entre autres par la prévalence accrue de facteurs de risque modifiables comme l'hypertension, le diabète sucré, les dyslipidémies, l'obésité et le tabagisme.
- Ces facteurs de risque sont d'abord associés à la maladie, et peuvent en outre être influencés négativement par un traitement dirigé contre la maladie.
- Jusqu'à présent, la mise en garde de la FDA et les recommandations de grandes sociétés de discipline médicale compétentes n'ont guère réussi à modifier le comportement clinique. Aujourd'hui encore, il est bien trop rare qu'un patient atteint de troubles mentaux graves fasse l'objet d'examens et de traitements en rapport avec les facteurs de risque cardiovasculaire.
- Une prise de position publiée en 2009 par les trois sociétés de discipline médicale européennes compétentes (European Psychiatric Association, European Association for the Study of Diabetes, European Society of Cardiology) permet de gérer les risques de façon plus cohérente chez les patients souffrant de troubles mentaux graves.

Introduction

La mortalité des personnes souffrant de troubles psychiques sévères comme la dépression, le trouble bipolaire et la schizophrénie est 2 à 3 fois plus élevée que celle de l'ensemble de la population [1], en raison principalement des maladies associées parmi lesquelles les comorbidités vasculaires figurent en tête [2–12].

Au sein du groupe de population atteint des maladies mentales évoquées ci-dessus, les facteurs de risque cardiovasculaire comme le diabète, l'hypertension, la dyslipidémie, le tabagisme et l'obésité affichent une prévalence nettement plus élevée [13–20]. Le tableau 1 donne les valeurs de cet accroissement pour la schizophrénie et le trouble bipolaire. De plus, un nombre croissant de sources indiquent que les traitements par neuroleptiques, antidépresseurs et thymorégulateurs peuvent détériorer le profil de risque cardiovasculaire; pour les deux dernières de ces classes de traitement, on ne dispose cependant que d'une base d'observations plus restreinte [2, 18, 19, 21–35].

Bien que le risque de maladie cardiovasculaire soit notoirement bien plus élevé chez les malades atteints de troubles mentaux graves, on examine moins fréquemment les facteurs de risque cardiovasculaire chez ces patients [8, 36–39], et on prescrit plus rarement des traitements contre les maladies comme l'hypertension, les dyslipidémies et le diabète sucré au sein de ce groupe [40].

L'objectif de cet article est de sensibiliser les psychiatres, les généralistes et les internistes, de les motiver à la cohérence dans la surveillance et le traitement des facteurs de risque cardiovasculaire de leurs patients souffrant de troubles mentaux graves, et de les inciter au dépistage régulier du diabète.

En 2009, les trois sociétés de discipline médicale européennes compétentes en la matière (European Psychiatric Association, European Association for the Study of Diabetes, European Society of Cardiology) ont publié le papier de position intitulé «Maladies cardiovasculaires et diabète chez les personnes atteintes de troubles mentaux graves» [41]. Ce document sert de fil conducteur au présent article qui s'en inspire également pour les recommandations cliniques.

Bruno Müller

Conflit d'intérêts: cet article a bénéficié du soutien de l'entreprise Bristol-Myers Squibb.

Les patients souffrant de troubles mentaux graves comme la dépression, le trouble bipolaire et la schizophrénie sont des personnes à risque cardiovasculaire

Nous avons déjà évoqué le fait que les patients atteints de dépression, de trouble bipolaire ou de schizophrénie présentent une mortalité cardiovasculaire plus élevée [41]. La cause en est multifactorielle et comprend des facteurs génétiques, liés à la pathologie ou au traitement, ou alors des aspects liés au style de vie.

Ainsi un essai états-unien sur 689 patients souffrant de schizophrénie (étude CATIE) a mis en évidence un taux de tabagisme presque deux fois plus élevé chez ces patients que dans le groupe de contrôle (68% contre 35%) [42]. La prévalence du diabète se situait à 13%, contre 3% dans le groupe de contrôle. La proportion d'hypertendus (27%) était elle aussi nettement plus élevée que dans le groupe de contrôle (17%). Le taux de cholestérol HDL était significativement plus bas chez les patients schizophrènes.

Dans une méta-analyse réunissant 23 essais sur l'hypertension ou la dyslipidémie, la moyenne globale du risque relatif d'hypertension se situait à 1,11 chez les patients atteints de maladie psychiatrique grave [10].

Différentes études ont montré que les troubles affectifs étaient liés à un risque accru de diabète, de surpoids et d'obésité [2, 32, 33, 43–48].

Malgré le potentiel de modification de ces facteurs de risque et leur prévalence élevée, il semble qu'ils ne soient pas gérés de façon cohérente. Ainsi 88% des patients dyslipidémiques de l'étude CATIE mentionnée plus haut n'avaient pas reçu de traitement approprié [40]. Il en al-

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 678 ou sur Internet sous www.smf-cme.ch.

Tableau 1. Estimation de la prévalence et risque relatif (RR) des facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients atteints de schizophrénie ou de trouble bipolaire en comparaison avec la population générale [82, 83].

Facteurs de risque	Schizophrénie		Trouble bipolaire	
	Prévalence estimée (%)	RR par rapport à la population générale	Prévalence estimée (%)	RR par rapport à la population générale
Diabète	10–15	2	8–17	1,5–2
Hypertension	19–58	2–3	35–61	2–3
Dyslipidémie	25–69	≤5	23–38	≤3
Syndrome métabolique	37–63	2–3	30–49	1,5–2
Obésité	45–55	1,5–2	21–49	1–2
Tabagisme	50–80	2–3	54–68	2–3

lait de même pour 68% des patients hypertendus et pour 38% des patients diabétiques. Une vaste étude prospective portant sur plus de 2400 patients schizophréniques a confirmé ce constat peu réjouissant [15].

Chez les patients atteints de maladies psychiatriques, c'est le manque d'hygiène alimentaire et d'activité physique qui contribue à détériorer le profil de risque. Il est difficile d'estimer quelle part de risque est liée à ces facteurs ou au traitement [18, 19, 21, 25–27, 49]. A noter aussi que lors de la première manifestation de la maladie, de nombreux patients schizophrènes présentent des hyperlipidémies, une répartition défavorable de la masse adipeuse avec une proportion accrue de graisses viscérales ainsi que d'autres facteurs de risque [50]. Il semble que les troubles métaboliques fassent partie intégrante de la maladie [19, 25–27, 49].

La prévalence et le risque de diabète sont plus élevés chez les patients schizophrènes ou dépressifs que dans la population de référence [51–54]. Les données sur les troubles bipolaires sont moins complètes, mais elles indiquent elles aussi que la prévalence du diabète est accrue [33]. Dans l'ensemble de ces maladies, la prévalence et le risque de diabète sont 2 à 3 fois plus élevés.

Risques complémentaires associés au traitement

Le traitement diminue la mortalité, le risque de suicide et le taux d'hospitalisation chez les patients atteints des maladies psychiatriques que nous avons évoquées plus haut [55]. Mais certains traitements ciblés entraînent des effets indésirables qui peuvent accroître encore davantage le risque cardiovasculaire associé à ces maladies.

Nous sommes bien renseignés sur le risque de prise pondérale sous neuroleptiques, antidépresseurs et thymorégulateurs [21–23, 25, 26, 31, 47, 49, 56–61]. Cependant l'intensité du risque ne paraît pas être la même pour tous les neuroleptiques. Alors que la clozapine et l'olanzapine ont tendance à faire augmenter le poids corporel, d'autres molécules comme l'aripiprazole, l'amisulpride, et la ziprasidone présentent un profil plus avantageux [56]. On ne peut pas prédire le risque individuel de prise pondérale [41]. Toutefois, il existe des facteurs favorisant la prise de poids (tab. 2), et il faut en tenir compte dans la planification du traitement. Les principaux antidépresseurs pouvant entraîner une augmentation de poids sont les tricycliques, la mirtazapine et la paroxétine [33, 34, 62].

Dans un essai portant sur 5209 participants de l'étude Framingham, Fontaine et ses collègues ont évalué l'influence de la prise pondérale après traitement antipsychotique sur l'état de santé et la mortalité, ainsi que sur l'apparition d'hypertension ou d'anomalies de la tolérance au glucose. Les auteurs ont conclu que la clozapine peut prévenir le suicide de 492 patients schizophrènes sur 100000. En revanche, l'augmentation de poids consécutive au traitement antipsychotique entraîne 416 décès supplémentaires, ce qui remet en cause la pertinence du traitement.

Parmi les symptômes bien étudiés, on trouve également les modifications indésirables du profil lipidique sanguin sous neuroleptiques (cholestérol total, cholestérol LDL, cholestérol HDL, triglycérides) [17, 42, 64–66]. Il semble que les différents neuroleptiques n'exercent pas tous la même influence sur le cholestérol total, le cholestérol HDL et les triglycérides. Par exemple, ce sont les substances généralement associées à la prise pondérale (olanzapine, clozapine) qui exercent l'influence la plus forte sur les triglycérides [17, 29, 42, 64, 67–69].

Par ailleurs, certains neuroleptiques atypiques peuvent augmenter le risque de diabète chez les patients souffrant de troubles mentaux graves. C'est pourquoi la Food and Drug Administration (FDA) avait déjà lancé un avertissement à ce sujet en 2003 [70]. En parallèle, l'American Diabetes Association et l'American Psychiatric Association ont émis la recommandation de contrôler la glycémie et les valeurs lipidiques chez tous les patients au début d'un traitement avec des neuroleptiques atypiques.

Gestion du risque cardiovasculaire: quels ont été les effets de l'avertissement de la FDA et des recommandations des sociétés de discipline médicale?

Une publication toute récente portant sur les données de 109451 patients (cohorte de référence: n = 203527) a étudié les effets de l'avertissement de la FDA et des recommandations des comités d'experts sur la gestion du risque cardiovasculaire chez les patients sous traitement de neuroleptiques atypiques [70].

Malgré ces avertissements et recommandations, la fréquence des contrôles de glycémie et de lipides est restée faible (glycémie: 27%, valeurs lipidiques: 10%), et sans augmentation significative. Par contre, un changement s'est opéré dans le traitement: pendant les campagnes d'avertissement relatives au diabète, la fréquence des traitements par aripiprazole a augmenté nettement alors qu'en parallèle celle des traitements par olanzapine a diminué de plus en plus rapidement.

Tableau 2. Facteurs prédictifs pouvant entraîner une augmentation du poids [41].

Facteurs cliniques	Facteurs démographiques
Choix du neuroleptique	Age plutôt jeune
Premier épisode psychotique	IMC initial plutôt faible
Cycle lent	Surcharge pondérale dans l'anamnèse personnelle/familiale
Traits psychotiques	Groupes ethniques non blancs
	Tendance à exagérer la consommation alimentaire en situation de stress
	Consommation de cannabis

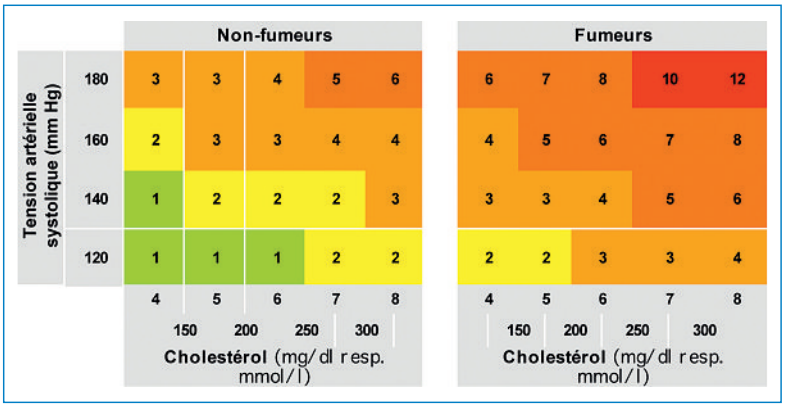

Figure 1
Risques relatifs d'une évolution cardiovasculaire mortelle en fonction de la tension artérielle et du taux de cholestérol chez des fumeurs et des non-fumeurs (après: Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil. 2007;14[Suppl.2]:F1–40).

Dans l'ensemble, l'avertissement de la FDA et les recommandations des grandes sociétés de discipline médicale n'ont guère entraîné de modification du comportement clinique. Aujourd'hui encore, et pour de multiples raisons, il est bien trop rare que les patients souffrant de troubles psychiques graves fassent l'objet d'un examen des facteurs de risque cardiovasculaire et d'un traitement approprié. Les données disponibles semblent suggérer que les personnes atteintes de maladie mentale grave sont discriminées sur le plan de la gestion des facteurs de risque cardiovasculaire. Mais nous sommes plutôt d'avis que certains résultats connus depuis plusieurs années n'ont pas encore été complètement intégrés par tous les médecins, et que les algorithmes diagnostiques et thérapeutiques présentés jusqu'ici étaient inutilisables ou alors mal communiqués. Le présent article vise à y remédier.

La gestion des facteurs de risque cardiovasculaire

Nous avons déjà vu que les directives existantes sur le dépistage et la surveillance de patients schizophrènes, dépressifs ou bipolaires ne sont pas appliquées en pratique de routine [18, 39, 71, 72].
En principe, il faut délibérément évaluer le risque cardiovasculaire chez tous les patients souffrant des maladies psychiatriques évoquées plus haut, et le gérer en conséquence des résultats. L'évaluation des risques recommandée par de Hert et al. [41, 73] (fig. 1) offre une assistance utile à cet effet; on peut également consulter le papier de position publié en 2009 par les sociétés de discipline médicale européennes et dont il a déjà été question à plusieurs reprises.

Dépistage

Le dépistage et la gestion des facteurs de risque cardiovasculaire sont assurés par le psychiatre. Ce dernier collabore avec des médecins généralistes et, dans certains cas particuliers, avec des spécialistes (internistes, endocrinologues/diabétologues) [41]. Il est très important de dépister les facteurs de risque dès le premier contact avec le patient, encore avant d'initier le traitement médicamenteux (fig. 2). Ainsi pourra-t-on enregistrer suffisamment tôt les modifications de poids, de pression sanguine, de lipides sanguins et de glycémie, et juger plus facilement le risque cardiovasculaire dans la suite du traitement. La saisie des facteurs énumérés dans la figure 2 doit faire partie de l'anamnèse et de l'examen du patient.
Lorsque les premiers résultats de laboratoire ne révèlent rien de particulier, il est recommandé de répéter les examens et analyses 6 et 12 semaines après le début du traitement, et ensuite au moins une fois par an [41]. Au début d'un traitement par neuroleptiques, il faut contrôler le poids une fois par semaine pour identifier les personnes dont le poids augmente dès le début du traitement. Cette précocité est un indicateur bien connu du risque de forte prise pondérale sous neuroleptiques. Si un patient est ou devient diabétique, il est recommandé de contrôler l'HbA1c tous les 3 mois.

Gestion des facteurs de risque

La figure 2 présente un tableau synoptique de la procédure recommandée pour évaluer les risques cardiovasculaires chez les patients atteints de maladies psychiatriques, ainsi que des mesures à prendre en présence des différents facteurs de risque cardiovasculaire.
Une alimentation saine et des exercices physiques réguliers permettent de conserver un poids corporel normal [41]. En cas de surcharge pondérale ou de prise de poids après le début du traitement neuroleptique, il est nécessaire d'intervenir immédiatement, l'objectif étant un IMC ≤25 ainsi qu'un périmètre abdominal ≤88 cm chez la femme et ≤102 cm chez l'homme. Une méta-analyse comprenant 482 patients sous neuroleptiques a montré qu'une modification du style de vie permettait d'atteindre de bons résultats concernant la perte de poids [74]. Cette conclusion est particulièrement intéressante, car il n'est pas rare de rencontrer l'opinion erronée selon laquelle les malades mentaux sévères ne sont pas capables de changer radicalement leur style de vie en raison d'un manque de ressources. En conséquence, nous conseillons de faire appel à des nutritionnistes et à des kinésithérapeutes ou physiothérapeutes ayant des compétences spécifiques dans le traitement de malades psychiques dès que l'IMC et le pourtour abdominal sont trop élevés ou que le traitement provoque dès le début une augmentation de poids ou une détérioration des indices métaboliques. Lorsque le neuroleptique induit une prise de poids importante en dépit des efforts thérapeutiques, il faut absolument penser à le changer [41].
Il est évident qu'il faut encourager les fumeurs à cesser de fumer [41]. Si les patients y consentent, il faut réfléchir à la gestion active du sevrage tabagique (programme d'arrêt tabagique avec entraînement comportemental, palliatifs nicotiniques ou intervention médicamenteuse).

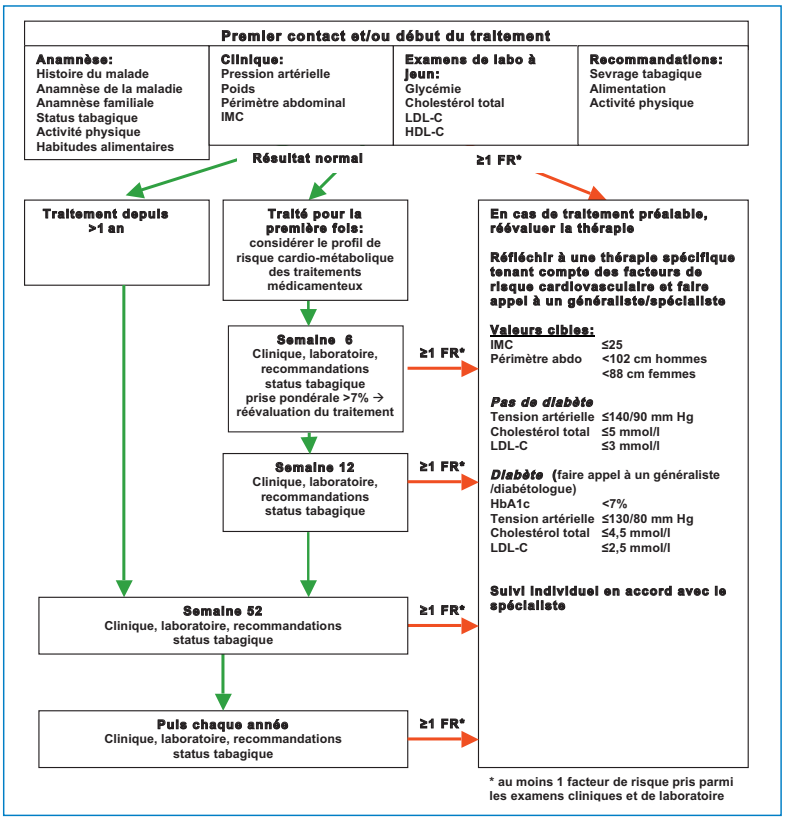

Figure 2
Gestion du risque cardiovasculaire chez les malades psychotiques (adapté selon Eur Psychiatry. 2006;86[1–3]:15–22).

Chez les patients atteints de maladies psychiatriques et de diabète, il faut suivre les directives générales concernant le diabète [75, 76]. Ces directives ont récemment été adaptées pour la Suisse également [77]. Il faut cependant prendre en considération certaines particularités. Le traitement de première intention est la metformine – comme dans le reste de la population diabétique – car cette substance exerce un léger effet réducteur sur le poids. Déjà au stade du trouble de la tolérance au glucose, il faudrait discuter du recours à la metformine en collaboration avec un diabétologue ou le médecin généraliste concerné, car ces patients présentent un risque nettement plus élevé de progression vers un diabète manifeste. Autrement, les recommandations générales en usage dans la prévention du diabète prévalent également chez les patients atteints de maladies psychiatriques. Ces recommandations comprennent la reconversion alimentaire, la réduction de poids et l'encouragement à l'activité physique [78, 79]. Au cas où la metformine ne suffit pas au traitement du diabète, il faut faire recours aux sulfonylurées ou à l'insuline, qui sont les traitements les mieux validés. Toutefois, dans chaque cas individuel, il faudrait vérifier également l'effet d'autres substances telles que les gliptines (sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine), neutres en regard de la modification pondérale, et dont l'utilisation pourrait s'avérer avantageuse dans les cas d'obésité. Il vaudrait mieux renoncer à la pioglitazone, qui peut contribuer à la prise de poids. Les exénatides et les liraglutides sont des options valables qui se prennent sous forme d'injections, comme l'insuline. Ces derniers traitements sont donc quelque peu compliqués, mais ils peuvent exercer un effet réducteur sur le poids; comme ils ne sont pas encore très bien étudiés au niveau des critères d'évaluation à long terme et de leurs effets indésirables éventuels, il faut en discuter avec des spécialistes.

Il est indiqué de traiter les dyslipidémies en appréciant le risque cardiovasculaire (fig. 1) [41]. Si les taux de cholestérol total sont légèrement surélevés, on peut normaliser les taux lipidiques par des mesures diététiques uniquement. Dans les autres cas, le traitement par statines est d'une efficacité éprouvée chez les patients psychiatriques présentant des dyslipidémies [80, 81]. Les valeurs cibles recommandées pour le cholestérol total et le cholestérol LDL sont indiquées en figure 2.

Chez les personnes avec maladies psychiatriques sévères, on prête souvent trop peu d'attention à l'hypertension [41]. C'est pourquoi il faut inclure la mesure de la tension artérielle dans la routine. Si l'hypertension est légère, il suffit parfois de prendre des mesures telles que la modification du style de vie, le sevrage tabagique, la restriction de sel, la réduction pondérale et une activité physique régulière pour rétablir une tension normale. Dans les autres cas, un traitement médicamenteux s'impose. Il faut alors donner la préférence aux substances dont l'effet sur le métabolisme est neutre, tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, car il est connu que ces substances exercent un certain effet préventif sur le diabète. On peut conclure de ces réflexions que les bêtabloquants sont moins indiqués.

Pour prévenir une dégradation du profil de risque cardiovasculaire, il faut reprendre en considération le choix du traitement contre la maladie psychique [41]. Dans les traitements entrant en ligne de compte, il faut être attentif aux différents profils d'effets indésirables et aux effets désirés sur le plan des facteurs de risque cardiovasculaire comme la surcharge pondérale, les lipides et la glycémie. Cela est d'autant plus important chez les patients présentant déjà au préalable une surcharge pondérale, un diabète ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Conclusion

Chez les patients souffrant de dépression, de troubles bipolaires ou de schizophrénie, les facteurs de risque cardiovasculaire sont surreprésentés par rapport à l'ensemble de la population. Les médecins de premier recours et les psychiatres devraient par conséquent en tenir compte, rechercher activement les facteurs connus de risque cardiovasculaire et de diabète chez ces patients, assurer la surveillance selon les directives en vigueur, et entreprendre le traitement avec la pertinence nécessaire.

Correspondance:
Dr Bruno Müller
Praxis
Thunstrasse 13
CH-3005 Bern
b.mueller@hin.ch

Références recommandées

– De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). Eur Psychiatry. 2009;24:412–24.

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.

Kardiovaskuläres Risikomanagement bei schweren psychischen Störungen /

Gestion du risque cardiovasculaire en cas de troubles mentaux graves

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

1 Saha S, Chant D, McGrath J. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2007;64:1123–31.
2 Brown AD, Barton DA, Lambert GW. Cardiovascular abnormalities in patients with major depressive disorder: autonomic mechanisms and implications for treatment. CNS Drugs. 2009;23(7):583–602.
3 Brown LC, Majumdar SR, Newman SC, Johnson JA. History of depression increases risk of type 2 diabetes in younger adults. Diabetes Care. 2005;28:1063–7.
4 Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. Br J Psychiatry. 1997;171:502–8.
5 Carnethon MR, Biggs ML, Barzilay JI, Smith NL, Vaccarino V, Bertoni AG, et al. Longitudinal association between depressive symptoms and incident type 2 diabetes mellitus in older adults. The Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med. 2007;167:801–8.
6 Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M, et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2004;65(Suppl.7):4–18.
7 Hennekens CH. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. Am Heart J. 2005;151(3):598–603.
8 Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E, Gasse C, Mortensen PB. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. Arch Gen Psychiatry. 2009;66(7):713–20.
9 Nicol G, Haupt D, Flavin K, Schweiger J, Hessler M, Hessler E, et al. Preliminary results of the MEAC study: metabolic effects of antipsychotics in children. Schizophr Bull. 2009;35(Suppl.1):32.
10 Osborn DP, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, King MB. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Rsearch Database. Arch Gen Psychiatry. 2007;64(2):242–9.
11 Ösby U, Correia N, Brandt L, Ekbom A, Sparen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. Schizophr Res. 2000;45(1–2):21–8.
12 Ösby U, Correia N, Brandt L, Ekbom A, Sparen P. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm County, Sweden: cohort study. BMJ. 2000;321(7259):483–4.
13 Citrome L, Yeomans D. Do guidelines for severe mental illness promote physical health and well-being? J Psychopharmacol. 2005;19(6):102–9.
14 Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second generation antipsychotic drugs. J Clin Psychiatry. 2006;67(4):575–83.
15 De Hert M, Falissard B, Mauri M, Shaw K, Wetterling T. Epidemiological study for the evaluation of metabolic disorders in patients with schizophrenia: The METEOR Study. Eur Neuropsychopharmacol. 2008;18(Suppl. 4):S444.
16 De Hert M, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, Šinko S, et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. Schizophr Res. 2008;101(1–3):295–303.
17 Meyer JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy J, Nasrallah H, Davis S, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. Schizophr Res. 2008;101(1–3):273–86.
18 Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. The atypical antipsychotic therapy and metabolic issues national survey. J Clin Psychopharmacol. 2004;24:1–6.
19 Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects. A comprehensive literature review. CNS Drugs. 2005;19(Suppl.1):1–93.
20 Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? Acta Psychiatr Scand. 2009;119(3):171–9.
21 American Diabetes Association. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care. 2004;27:596–601.
22 Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthoj B, Gattaz WF, Möller HJ, et al. Guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 1: acute treatment of schizophrenia. World J Biol Psychiatry. 2005;6(3):132–91.
23 Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics; Differential risk and clinical implications. CNS Drugs. 2007;21:911–36.
24 Henderson DC. Schizophrenia and comorbid metabolic disorders. J Clin Psychiatry. 2005;66(Suppl. 6):11–20.
25 Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. Diabetes Metab. 2007;33:169–75.
26 Scheen A, van Winkel R, De Hert M. Traitement neuroleptique et troubles metabolic. Med Mal Metabol. 2008;2(6):593–9.
27 SmithM, HokinsD, Peveler R, Holt R, WoodwardM, IsmailK. First- versus second generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2008;192(6):406–11.
28 The international expert committee. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2009;32:L1327–34. doi: 10.2337/dc09-9033.
29 Van Winkel R, De Hert M, Wampers M, Van Eyck D, Hanssens L, Scheen A, et al. Major changes in glucose metabolism including new-onset diabetes within 3 months after initiation or switch of atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. J Clin Psychiatry. 2008;69:472–9.

30 Van Winkel R, van Os J, Celic I, Van Eyck D, Wampers M, Scheen A, et al. Psychiatric diagnosis as an independent risk factor for metabolic disturbance. Results from a comprehensive, naturalistic screening program. J Clin Psychiatry. 2008;69(8):1319–27.
31 Bech P, Vendsborg PJ, Rafaelson OJ. Lithium maintenance treatment of manic-melancholic patients: its role in the daily routine. Acta Psychiatr Scand. 1976;53:70–81.
32 Berken GH, Weinstein DO, Stern WC. Weight gain: a side effect of tricyclic antidepressants. J Affect Disord. 1984;7:133–8.
33 McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. Ann Clin Psychiatry. 2005;17(2):83–93.
34 McIntyre RS, Sozcynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. Expert Opin Drug Saf. 2006;5:157–68.
35 Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmächer T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. J Psychiatr Res. 2003;37:193–220.
36 Druss BG. Improving medical care for persons with serious mental illness: challenges and solutions. J Clin Psych. 2007;68(Suppl.4):40–4.
37 Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, Hennekens C, Lambert M, Leucht S, et al. Cormorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy and research challenges. J Clin Psychiatry. 2008;69:514–9.
38 Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. 2007;116(5):317–33.
39 Mackin P, Bishop D, Watkinson H. A prospective study of monitoring practices for metabolic disease in antipsychotic-treated community psychiatric patients. BMC Psychiatry. 2007;25:7–28.
40 Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, McEvoy JP, Davis SM, Stroup TS, et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. Schizophr Res. 2006;86(1–3):15–22.
41 De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). Eur Psychiatry. 2009;24:412–24.
42 Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer J, Nasrallah H, Daumit G, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. Schizophr Res. 2005;80(1):45–53.
43 Cassidy F, Ahearn E, Carroll BJ. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. Am J Psychiatry. 1999;156:1417–20.
44 Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics. Bipolar Disord. 2008;10:788–97.
45 Hill Golden S, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, Schreiner PJ, Dieze Roux A, et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. JAMA. 2008;299(23):2751–9.
46 Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC, Fortmann SP. Depression and the metabolic syndrome in young adults: Findings from the Third National Health and nutrition Examination Survey. Psychosom Med. 2004;66:316–22.
47 Maina G, Salvi V, Vitalucci A, D'Ambrosio V, Bogetto F. Prevalence and correlates of overweight in drug-naive patients with bipolar disorders. J Affect Disord. 2008;110:149–55.
48 Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. 2009;119(1):4–14.
49 Tschoner A, Engl J, Laimer MS, Rettenbacher M, Fleischhacker W, et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. Int J Clin Pract. 2007;61(8):1356–70.
50 De Hert M, vanWinkel R, Van Eyck D, Hanssens L,Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a crosssectional study. Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2006;2:14. doi: 10.1186/1745-0179-2-14.online.
51 Holt RIG, Bushe C, Citrome L. Diabetes and schizophrenia 2005: are we any closer to understanding the link? J Psychopharmacol. 2005;19(6):56–65.
52 Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE. Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. Diabetes Care. 1996;19(10):1097–102.
53 Fenton WS, Stover ES. Mood disorders: cardiovascular and diabetes comorbidity. Curr Opin Psychiatry. 2006;19:421–7.
54 Pratt L, Ford D, Crum R, Armenian H, Gallo J, Eaton W. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Circulation. 1996;94:3123–9.
55 Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JP, Volavka J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. BMJ. 2006;333(7561):224 [Epub 2006 Jul 6].
56 Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. Am J Psychiatry. 1999;156(11):1686–96.
57 Allison DB, Newcomer JW, Dunn AL, Blumenthal JA, Fabricatore AN, Daumit GL, et al. Obesity among those with mental disorders: a National Institute of Mental Health meeting report. Am J Prev Med. 2009;36(4):341–50.
58 Citrome L. Risk-Benefit Analysis of Available Treatments for Schizophrenia. Psychiatric Times. 2007;1:27–30.
59 Holt R, Peveler R. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs. Diabetes Obes Metab. 2009;11(7):665–79.
60 Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Secondgeneration versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet. 2009;373(9657):31–41.
61 Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. J Clin Psychiatry. 2007;68(Suppl.4):8–13.
62 Stunkard AJ, Myles MS, Allison KC. Depression and obesity. Biol Psychiatry. 2003;54:330–7.
63 Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP et al. Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. Psychiatry Res. 2001;101(3):277–88.
64 Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, Davis VG, Nasrallah HA, McEvoy JP, et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. Schizophr Res. 2008;105:175–87.
65 Holt RIG. Severe mental illness, antipsychotic drugs and the metabolic syndrome. Br J Diab Vasc Disease. 2006;6(5):199–204.

66 Holt RIG, Peveler RC. Antipsychotic drugs and diabetes – an application of the Austin Bradford Hill criteria. Diabetologia. 2006;49(7):1467–76.
67 Kahn RS, FleischhackerWW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet I, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. Lancet. 2008;371:1085–97.
68 Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. Am J Psychiatry. 2006;163(4):611–22.
69 Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, Zhai JG, Guo XF, Guo WB, et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. Psychopharmacology. 2006;186(4):572–8.
70 Morrato EH, Druss B, Hartung DM, Valuck RJ, Allen R, Campagna E, et al. Metabolic Testing Rates in 3 State Medicaid Programs After FDA Warnings and ADA/APA Recommendations for Second-Generation Antipsychotic Drugs. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(1):17–24
71 Buckley PF, Miller DD, Singer B. Clinicians' recognition of the metabolic adverse effects of antipsychotic medications. Schizophr Res. 2005;79:281–8.
72 Haupt DW, Rosenblatt LC, Kim E, Baker RA, Whitehead R, Newcomer JW. Prevalence and predictors of lipid and glucose monitoring in commercially insured patients treated with second-generation antipsychotic agents. Am J Psychiatry. 2009;166(3):345–53.
73 Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil. 2007;14(Suppl.2):E1–40.
74 Álvarez-Jiménez M, Hetrick S, González-Blanch C, Gleeson J, McGorry P. Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Psychiatry 2008;193:101–7.
75 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2009. Diabetes Care 2009;32(Suppl.1):S13–61.
76 Nathan DM. Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus:a consensus algorithm for the initiation and adjustement of therapy. Update regarding thiazolidinediones. Diabetes Care. 2008;1:173–175.
77 Massnahmen zur Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus. Consensus Statement der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und der Diabetologie (SGED). Schweiz Med Forum. 2009;9(3):50–55.
78 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346(6):393–403.
79 Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001;344(18):1343–50.
80 De Hert M, Kalnicka D, van Winkel RM, Hanssens L, Van Eyck D, Wampers M, et al. Treatment with rosuvastatin for severe dyslipidemia in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. J Clin Psychiatry. 2006;67(12):1889–96.
81 Hanssens L, De Hert M, Kalnicka D, van Winkel R, Wampers M, Van Eyck D, et al. Pharmacological treatment of severe dyslipidaemia in patients with schizophrenia. Int Clin Psychopharmaco.l 2007;22:43–9.
82 Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with secondgeneration antipsychotic drugs. J Clin Psychiatry. 2006;67(4):575–83.
83 De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. World Psychiatry. 2009;8(1):15–22.