Kardiovaskuläres Risikomanagement bei schweren psychischen Störungen

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

Quintessenz

- Menschen mit schweren psychischen Störungen wie Depression, bipolare Störung und Schizophrenie weisen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine 2- bis 3fach erhöhte Gesamtmortalität auf.
- Die Daten bei Depression, bipolarer Störung und Schizophrenie belegen dabei übereinstimmend eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität.
- Die überdurchschnittliche kardiovaskuläre Mortalität beruht unter anderem auf einer höheren Prävalenz modifizierbarer Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämien, Adipositas und Rauchen.
- Diese Risikofaktoren sind dabei zum einen krankheitsassoziiert, zusätzlich können sie durch krankheitsgerichtete Therapie ungünstig beeinflusst werden.
- Bis heute haben FDA-Warnung und die Empfehlungen zuständiger grosser Fachgesellschaften kaum eine klinische Verhaltensänderung bewirkt. Patienten mit schweren psychischen Störungen werden auch heute noch deutlich zu selten hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren untersucht und behandelt.
- Ein 2009 von den drei zuständigen europäischen Fachgesellschaften (European Psychiatric Association, European Association for the Study of Diabetes, European Society of Cardiology) veröffentlichtes Positionspapier erlaubt ein konsequenteres Risikomanagement bei Patienten mit schweren psychischen Störungen.

Einführung

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung weisen Menschen mit schweren psychischen Störungen wie Depression, bipolarer Störung und Schizophrenie eine 2- bis 3fach erhöhte Gesamtmortalität auf [1]. Die höhere Mortalität ist dabei zur Hauptsache auf Begleiterkrankungen zurückzuführen, wobei eine kardiovaskuläre Komorbidität im Vordergrund steht [2–12].

Die Prävalenz der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes, Hypertonie, Dyslipidämie, Rauchen und Adipositas ist in der Population mit den genannten psychiatrischen Erkrankungen deutlich erhöht [13–20]. Für Schizophrenie oder bipolare Störungen findet sich eine Zusammenstellung in Tabelle 1. Zudem gibt es zunehmend Hinweise, dass Therapien mit Neuroleptika, Antidepressiva oder Mood-Stabilizern ihrerseits zu einer Verschlechterung des kardiovaskulären Risikoprofils führen können, wobei die Datenlage für die beiden letztgenannten Therapieklassen weniger umfassend ist [2, 18, 19, 21–35].

Trotz des bekannten, signifikant höheren Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen werden Patienten mit schweren psychischen Störungen weniger häufig auf kardiovaskuläre Risikofaktoren hin untersucht [8, 36–39], und Krankheiten wie Hypertonie, Dyslipidämien und Diabetes mellitus werden in der genannten Population auch seltener behandelt [40].

Diese Arbeit bezweckt, Psychiater, Allgemeinmediziner und Internisten zu sensibilisieren und zu motivieren, ihre Patienten mit schweren psychischen Störungen in Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren konsequent zu überwachen/behandeln und hinsichtlich Diabetes regelmässig zu screenen.

2009 wurde in dieser Sache von den drei zuständigen europäischen Fachgesellschaften (European Psychiatric Association, European Association for the Study of Diabetes, European Society of Cardiology) ein Positionspapier «Kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes bei Menschen mit schweren psychischen Störungen» veröffentlicht [41]. Der vorliegende Artikel orientiert sich an dieser Publikation, auch was die klinischen Empfehlungen anbelangt.

Bruno Müller

Die Erstellung des Manuskripts wurde von Bristol-Myers Squibb unterstützt.

Patienten mit schweren psychischen Störungen (Depression, bipolare Störung und Schizophrenie) sind kardiovaskuläre Risikopersonen

Wie erwähnt, weisen Patienten mit Depression, bipolarer Störung oder Schizophrenie eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität auf [41]. Die Ursache dafür ist multifaktoriell und umfasst genetische, krankheitsbedingte und behandlungsassoziierte Faktoren sowie Lifestyle-Aspekte.

So zeigte eine Untersuchung von 689 Patienten mit Schizophrenie in den USA (CATIE-Studie), dass die Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe beinahe doppelt so häufig Raucher waren (68 vs. 35%) [42]. Die Diabetes-Prävalenz lag bei 13 gegenüber 3% in der Kontrollgruppe. Auch die Hypertonie war mit 27% deutlich häufiger als in der Kontrollgruppe (17%). Die HDL-Cholesterin-Werte lagen bei den Schizophreniepatienten signifikant tiefer.

In einer Metaanalyse von insgesamt 23 Studien zu Hypertonie oder Dyslipidämie lag das gepoolte relative Risiko für Hypertonie bei Patienten mit schweren psychiatrischen Erkrankungen bei 1,11 [10].

Diverse Studien zeigten bei Patienten mit affektiven Störungen ein erhöhtes Risiko für Diabetes, Übergewicht und Adipositas [2, 32, 33, 43–48].

Das Management dieser beeinflussbaren Risikofaktoren scheint trotz der hohen Prävalenz zu wenig konsequent gehandhabt zu werden. So erhielten 88% der Patienten mit Dyslipidämie in der oben erwähnten CATIE-Studie keine entsprechende Behandlung [40]. Gleiches galt für

Tabelle 1. Geschätzte Prävalenz und relatives Risiko (RR) kardiovaskulärer Risikofaktoren im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [82, 83].

	Schizophrenie		Bipolare Störung	
Risikofaktoren	**Geschätzte Prävalenz (%)**	**RR vs. Allgemeinbevölkerung**	**Geschätzte Prävalenz (%)**	**RR vs. Allgemeinbevölkerung**
Diabetes	10–15	2	8–17	1,5–2
Hypertonie	19–58	2–3	35–61	2–3
Dyslipidämie	25–69	≤5	23–38	≤3
Metabolisches Syndrom	37–63	2–3	30–49	1,5–2
Adipositas	45–55	1,5–2	21–49	1–2
Rauchen	50–80	2–3	54–68	2–3

68% der Patienten mit Hypertonie und 38% der Patienten mit Diabetes. Diese unbefriedigende Erkenntnis wurde im Rahmen einer gross angelegten prospektiven Studie mit über 2400 Schizophreniepatienten bestätigt [15].
Bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen trägt ein ungesunder Lebenswandel in Bezug auf Ernährung und körperliche Aktivität zum ungünstigen Risikoprofil bei. Eine Gewichtung dieser Risikofaktoren gegenüber behandlungsbedingten Risiken ist schwierig [18, 19, 21, 25–27, 49]. Zu beachten gilt auch, dass viele Schizophreniepatienten bei Ersterkrankung Hyperlipidämien, ungünstige Körperfettverteilung mit erhöhtem Anteil an viszeralem Fett und andere Risikofaktoren aufweisen [50]. Metabolische Störungen scheinen Teil der Erkrankung zu sein [19, 25–27, 49].
Die Prävalenz bzw. das Diabetesrisiko ist bei Patienten mit Schizophrenie oder Depression höher als in der Vergleichspopulation [51–54]. Weniger umfassende Daten existieren für bipolare Störungen, die jedoch auch auf eine erhöhte Diabetes-Prävalenz hinweisen [33]. Insgesamt ist die Diabetes-Prävalenz bzw. das Diabetes-Risiko bei diesen Erkrankungen um den Faktor 2 bis 3 erhöht.

Zusätzliche behandlungsassoziierte Risiken

Die Behandlung von Patienten mit den diskutierten psychiatrischen Erkrankungen senkt Mortalität, Suizidrisiko und Hospitalisationsrate [55]. Gerichtete Behandlungen weisen jedoch auch unerwünschte Wirkungen auf, die das krankheitsassoziierte erhöhte kardiovaskuläre Risiko zusätzlich verschlimmern können.
Gut dokumentiert und bekannt ist das Risiko einer Gewichtszunahme unter Neuroleptika, Antidepressiva und Mood-Stabilizern [21–23, 25, 26, 31, 47, 49, 56–61]. Das Risiko scheint jedoch nicht für alle Neuroleptika gleich zu sein. Während Clozapin und Olanzapin eher zu einer Gewichtszunahme führen, zeigen andere Vertreter dahingehend ein günstigeres Profil (Aripiprazol, Amisulprid, Ziprasidon) [56]. Das Risiko einer Gewichtszunahme kann individuell nicht vorhergesagt werden [41]. Allerdings gibt es Faktoren, die eine Gewichtszunahme begünstigen (Tab. 2). Sie sollten bei der Therapieplanung mitberücksichtigt werden. Bei den Antidepressiva sind es vor allem die Trizyklika, Mirtazapin und Paroxetin, die zur Gewichtszunahme führen können [33, 34, 62].
In einer Arbeit von Fontaine und Kollegen wurde der Einfluss einer Antipsychotika-bedingten Gewichtszunahme auf den Gesundheitszustand, die Mortalität, das Auftreten einer gestörten Glukosetoleranz oder einer Hypertonie bei 5209 Teilnehmern der Framingham-Studie untersucht. Die Autoren kamen zum Schluss, dass Clozapin pro 100 000 Schizophreniepatienten 492 Suizide verhindern kann. Demgegenüber stehen jedoch 416 zusätzliche Todesfälle aufgrund der Antipsychotika-bedingten Gewichtszunahme, was den Nutzen der Therapie aufheben könnte.
Ebenfalls dokumentiert sind unerwünschte Veränderungen der Blutfettwerte unter Neuroleptika (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride) [17, 42, 64–66]. Hinsichtlich Einfluss auf Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyzeride scheint es Unterschiede zwischen den einzelnen Neuroleptika-Vertretern zu geben. Triglyzeride beispielsweise werden am stärksten durch Substanzen beeinflusst, die am ehesten mit Gewichtszunahme assoziiert werden (Olanzapin, Clozapin) [17, 29, 42, 64, 67–69].
Atypische Neuroleptika können zudem das Diabetes-Risiko für Patienten mit schweren psychischen Störungen erhöhen. Bereits 2003 erliess deshalb die Food and Drug Administration (FDA) eine Warnung in dieser Sache [70]. Gleichzeitig gaben die American Diabetes Association und die American Psychiatric Association die Empfehlung ab, bei Therapiebeginn mit atypischen Neuroleptika alle Patienten in Bezug auf Blutzucker und Lipidwerte zu testen.

Tabelle 2. Negative Prädiktoren für Gewichtszunahme [41].

Klinisch	Demografisch
Wahl des Neuroleptikums	Jüngeres Alter
Erste psychotische Episode	Initial eher tiefer BMI
Non-rapid Cycling	Übergewicht in der persönlichen/familiären Anamnese
Psychotische Merkmale	Nicht weisse ethnische Zugehörigkeit
	Neigung, in Stresssituationen zu viel zu essen
	Cannabiskonsum

Kardiovaskuläres Risikomanagement: Was haben FDA-Warnung und Empfehlungen von Fachgesellschaften bewirkt?

Wie sich die FDA-Warnung und die Empfehlungen der Fachgremien auf das kardiovaskuläre Risikomanagement bei Patienten unter Therapie mit atypischen Neuroleptika ausgewirkt haben, wurde in einer aktuellen

Publikation anhand der Daten von 109 451 Patienten analysiert (Kontrollkohorte: n = 203 527) [70].
Wie sich herausstellte, blieb die Testhäufigkeit für Blutzucker und Lipide auch nach den entsprechenden Warnungen bzw. Empfehlungen niedrig (Blutzucker: 27%, Lipide: 10%). Ein signifikanter Anstieg an empfohlenen Kontrollen war nicht zu verzeichnen. Zu beobachten war allerdings eine Veränderung in Sachen Behandlung. So zeigte sich eine deutlichere Zunahme der Aripiprazol-Verschreibungen während der Zeit, als die Diabetes-Warnungen kursierten. Olanzapin zeigte in der gleichen Zeitspanne eine akzelerierte Verschreibungsabnahme.
Insgesamt haben FDA-Warnung und die Empfehlungen zuständiger grosser Fachgesellschaften kaum eine klinische Verhaltensänderung bewirkt. Patienten mit schweren psychischen Störungen werden auch heute noch deutlich zu selten hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren untersucht und behandelt. Die Gründe hierfür sind vielfältig. Natürlich suggeriert das vorhandene Datenmaterial, dass schwer psychisch Kranke in Sachen Management kardiovaskulärer Risikofaktoren diskriminiert werden. Wir gehen allerdings eher davon aus, dass die seit mehreren Jahren vorliegenden Erkenntnisse noch nicht vollumfänglich bei uns allen angelangt sind, dass Abklärungs- und Behandlungsalgorithmen bis anhin entweder nicht brauchbar ausgefallen oder aber dass diese zu wenig gut kommuniziert worden sind. Bei allen diesen Punkten möchte unsere Publikation korrigierend einwirken.

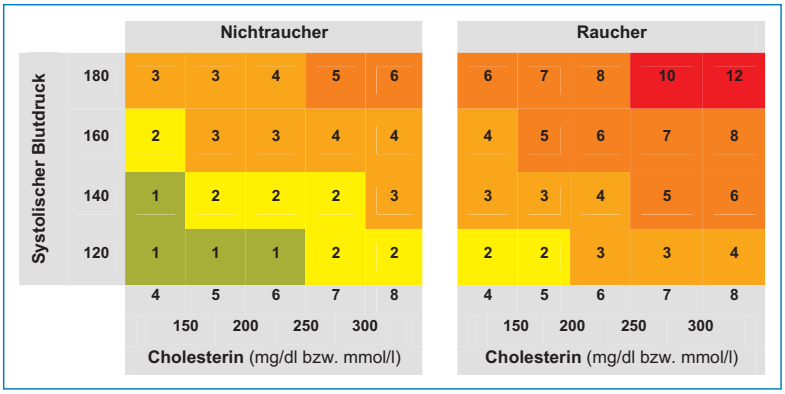

Abbildung 1
Relatives Risiko für tödlich verlaufende Herz-Kreislauf-Erkrankung (nach: Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil. 2007;14[Suppl.2]:F1–40).

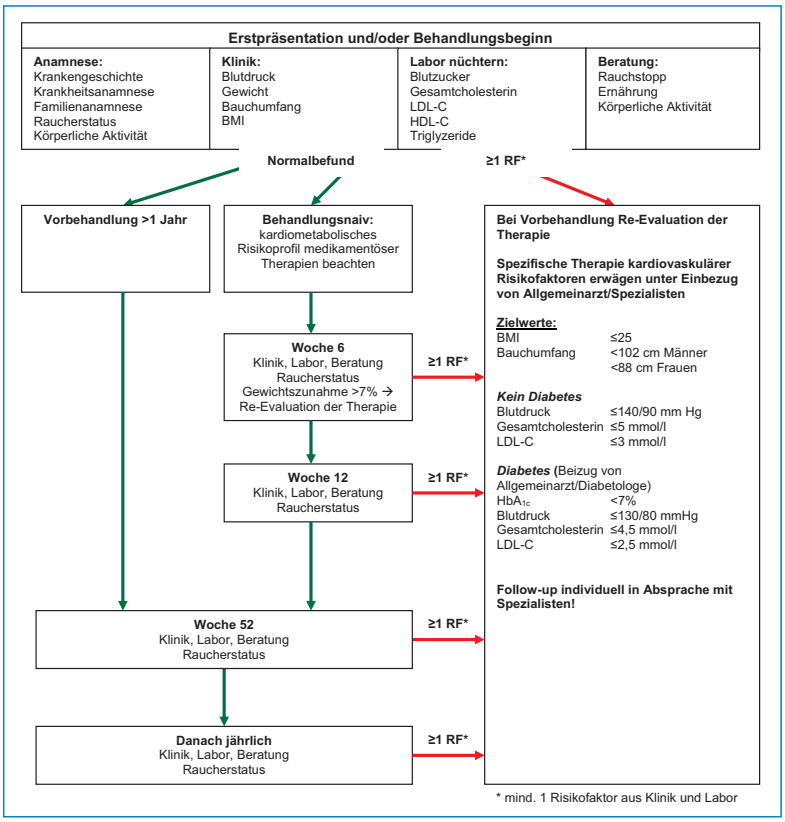

Abbildung 2
Kardiovaskuläres Risikomanagement bei Patienten mit psychotischen Erkrankungen (adaptiert nach Eur Psychiatry. 2006;86[1–3]:15–22).

Zum Management der kardiovaskulären Risikofaktoren

Wie erwähnt, werden die vorhandenen Richtlinien zum Screening sowie zur Überwachung bei Patienten mit Schizophrenie, Depression oder bipolarer Störung in der Praxis nicht routinemässig umgesetzt [18, 39, 71, 72].
Grundsätzlich sollte das kardiovaskuläre Risiko bei allen Patienten mit den genannten psychiatrischen Erkrankungen gezielt untersucht und entsprechend gemanagt werden. Hilfsmittel hierzu sind eine in Abbildung 1 aufgezeigte Risikobeurteilung nach den Empfehlungen von de Hert et al. [41, 73] sowie das mehrfach erwähnte, 2009 von den drei zuständigen europäischen Fachgesellschaften veröffentlichte Positionspapier.

Screening

Das Screening und das Management von kardiovaskulären Risikofaktoren erfolgt durch Psychiater in Zusammenarbeit mit Allgemeinärzten, in ausgewählten Fällen auch in Kooperation mit Spezialisten (Internisten, Endokrinologen/Diabetologen) [41]. Von grosser Bedeutung ist ein Screening der Risikofaktoren bereits beim Erstkontakt mit betroffenen Patienten und vor Beginn einer medikamentösen Behandlung (Abb. 2). Dies erlaubt, Veränderungen bei Gewicht, Blutdruck, Lipiden und Glukosehomöostase frühzeitig zu erfassen und somit auch das kardiovaskuläre Risiko im weiteren Behandlungsverlauf konsequenter zu beurteilen. Die Anamnese und Untersuchung der Patienten sollte die in Abbildung 2 aufgeführten Faktoren erfassen.
Bei Patienten mit normalen Ausgangslaborwerten wird empfohlen, die Messungen 6 und 12 Wochen nach Therapiebeginn und danach mindestens jährlich zu wiederholen [41]. Bei Behandlungsbeginn mit Neuroleptika sollte das Gewicht einmal wöchentlich überprüft werden, um Personen zu identifizieren, die eine frühe Gewichtszunahme aufweisen. Eine frühe Zunahme ist ein anerkannter Indikator für eine ausgeprägte Neuroleptika-bedingte Gewichtszunahme. Ist oder wird ein Patient diabetisch, so empfiehlt sich eine HbA_{1c}-Kontrolle alle 3 Monate.

Management von Risikofaktoren

Abbildung 2 zeigt zusammenfassend das empfohlene Vorgehen bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen bezüglich der kardiovaskulären Risikobeurteilung und die Massnahmen, die bei Vorliegen der verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren angezeigt sind.

Normales Körpergewicht lässt sich mit gesunder Ernährung und regelmässiger körperlicher Aktivität erhalten [41]. Bei vorbestehendem Übergewicht oder Gewichtszunahme nach Beginn einer neuroleptischen Behandlung ist ein unmittelbares Eingreifen notwendig. Ziel ist ein BMI ≤25 und ein Bauchumfang ≤88 cm bei Frauen und ≤102 cm bei Männern. Eine Metaanalyse mit 482 Patienten unter Neuroleptika hat gezeigt, dass eine Lifestyle-Modifikation bezüglich Gewichtsabnahme erfolgreich sein kann [74]. Dies ist von besonderem Interesse, da nicht selten die falsche Meinung vorherrscht, psychisch schwer Kranke seien aufgrund fehlender Ressourcen zu umfassenden Lifestyle-Veränderungen nicht in der Lage. Wir raten zum konsequenten Beizug von Ernährungsberatern und auch von Bewegungstherapeuten (Physiotherapeuten mit Spezialkompetenz in der Behandlung psychisch kranker Patienten), sofern BMI und Bauchumfang zu hoch sind oder der frühe Behandlungsverlauf eine Gewichtszunahme und eine Verschlechterung der metabolischen Werte zeigt. Bei einer bedeutenden Gewichtszunahme unter Neuroleptika trotz therapeutischen Bemühungen sollte ein Wechsel des Neuroleptikums unbedingt in Betracht gezogen werden [41].

Es ist klar, dass Raucher zu einem Rauchstopp ermutigt werden sollen [41]. Bei Bereitschaft der Betroffenen ist ein aktives Management (Rauchstoppprogramm mit Verhaltenstraining, Nikotinersatz oder medikamentöse Intervention) in Erwägung zu ziehen.

Bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen und Diabetes sollten die allgemeinen Diabetes-Richtlinien befolgt werden [75, 76]. Die entsprechenden Empfehlungen wurden jüngst auch für die Schweiz adaptiert [77]. Dabei gilt es, einige Besonderheiten zu beachten. Therapie der ersten Wahl ist – wie übrigens auch bei der «normalen» Diabetes-Population – Metformin, da es leicht gewichtsreduzierend wirken kann. Metformin sollte in Zusammenarbeit mit einem Diabetologen oder interessierten Allgemeinarzt bereits im Stadium der gestörten Glukosetoleranz erwogen werden, da ein deutlich höheres Risiko für die Progression zu einem manifesten Diabetes besteht. Für die Prävention von Diabetes bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen gelten ansonsten die allgemeinen Empfehlungen zu Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion und Förderung der körperlichen Aktivität [78, 79]. Ist in der Therapie eines Diabetes Metformin allein nicht ausreichend, so gelangen Sulfonylharnstoffe oder Insulin zum Einsatz. Diese Therapien sind am besten validiert. Allerdings sollte in jedem individuellen Fall alternativ auch der Einsatz weiterer Substanzen geprüft werden. Gliptine (Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin) sind gewichtsneutral, was im Falle von Adipositas von Vorteil sein kann. Pioglitazon sollte eher gemieden werden, da es zur weiteren Gewichtssteigerung beitragen kann. Exenatide und Liraglutide sind weitere mögliche Optionen. Diese Substanzen müssen gespritzt werden, vergleichbar mit Insulin. Die entsprechenden Therapien sind daher aufwendiger, können aber gewichtsreduzierend wirken. Da die letztgenannten Behandlungen weniger gut hinsichtlich längerfristiger Endpunkte und möglicher Nebenwirkungen untersucht sind, sollten sie mit Spezialisten abgesprochen werden.

Die Behandlung von Dyslipidämien sollte unter Einschätzung des kardiovaskulären Risikos (Abb. 1) erfolgen [41]. Bei leicht erhöhten Gesamtcholesterinwerten ist eine Normalisierung der Lipidwerte allein mit diätetischen Massnahmen möglich. Ansonsten ist die Wirksamkeit einer Statintherapie bei psychiatrischen Patienten mit Dyslipidämien belegt [80, 81]. Die empfohlenen Zielwerte für Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin sind in Abbildung 2 ersichtlich.

Eine Hypertonie wird bei Menschen mit schweren psychiatrischen Erkrankungen häufig verpasst [41]. Blutdruckmessungen sollten deshalb routinemässig zum Einsatz kommen. Bei leichter Hypertonie können Massnahmen wie Lifestyle-Änderung, Rauchstopp, Salzrestriktion, Gewichtsreduktion und Ausbau der körperlichen Aktivität den Blutdruck normalisieren. Ansonsten ist eine medikamentöse Behandlung notwendig. Dabei ist sogenannt stoffwechselneutralen Substanzen der Vorzug zu geben. Ideal sind z.B. ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker, da bekannt ist, dass sie einen gewissen präventiven Effekt hinsichtlich Diabetes haben. Ausgehend von diesen Überlegungen, sind Betablocker ungünstiger.

Um einer Verschlechterung des kardiovaskulären Risikoprofils vorzubeugen, ist nicht zuletzt die Wahl der gegen die psychische Krankheit gerichteten Therapie mitentscheidend [41]. Dabei sind die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der in Frage kommenden Therapien bzw. ihr Einfluss auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Gewicht, Lipide und Blutzucker zu berücksichtigen. Im Speziellen gilt dies bei Patienten mit vorbestehendem Übergewicht, Diabetes oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren.

Konklusion

Kardiovaskuläre Risikofaktoren sind bei Patienten mit Depression, bipolarer Störung oder Schizophrenie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung überproportional vertreten. Deshalb sollten Grundversorger und Psychiater sensibilisiert sein, bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen die bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren und Diabetes aktiv zu suchen und entsprechend den geltenden Richtlinien zu überwachen und gezielt auch zu behandeln.

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

Empfohlene Literatur

– 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.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

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.