

Jolanta Rabe-Jabłońska

Klinika Zaburzeń Afektywnych, Psychotycznych i Psychiatrii Młodzi

Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

# Występowanie, chorobowość i śmiertelność z powodu zespołu metabolicznego u chorych na schizofrenię. Ograniczenia terapeutyczne i wybór właściwego leku przeciwpsychotycznego\*

## *Metabolic syndrome prevalence, morbidity and mortality in patients with schizophrenia. Therapeutic restrictions and choice of adequate antipsychotic*

### Abstract

The aim of this article was the presentation of recent data regarding morbidity, mortality, their causes, and prevalence of metabolic syndrome in schizophrenic patients. Metabolic syndrome is connected with high risk of cardiovascular diseases development. Early diagnose of this syndrome is especially important in population of people with mental disorders, because some disorders, such as schizophrenia, are associated with presence of some symptoms of metabolic syndrome, probably previous to pharmacotherapy. Some drugs used in treatment of mental disorders (among others antipsychotics: both typical and atypical) have unfavourable influence on weight gain, lipids profile and glucose metabolism disorders. In this article I present information about influence of antipsychotic treatment on the risk of metabolic syndrome development, can help to choose adequate, save pharmacotherapy for each patient, especially for patients with single symptoms of metabolic syndrome.

**key words:** schizophrenia, morbidity, mortality, metabolic syndrome, therapeutic restriction, choice of antipsychotic treatment

### Wstęp

Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat chorobowości, śmiertelności oraz częstości rozpoznawania zespołu metabolicznego u chorych na schizofrenię, a także informacji o wpływie terapii lekami przeciwpsychotycznymi na stan zdrowia leczonych. Dane te mogą być pomocne w wyborze

odpowiedniej, najbezpieczniejszej farmakoterapii dla pojedynczego pacjenta, głównie pod kątem prewencji rozwoju zespołu metabolicznego i jego konsekwencji lub właściwego postępowania, gdy składowe tego zespołu lub zespół ten występują u danego pacjenta. Wiele przyczyn prowadzi do złego stanu zdrowia somatycznego chorych na schizofrenię. Jedną z nich jest zbyt rzadkie i późne korzystanie z opieki medycznej z powodu utrzymujących się objawów choroby: zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych oraz zaburzeń poznawczych, na przykład: omamów, omamów rzekomych, urojeń, dezorganizacji myślenia i zachowania, zubożenia mowy, dziwacznej werbalizacji

Adres do korespondencji:  
prof. dr hab. med. Jolanta Rabe-Jabłońska  
Klinika Zaburzeń Afektywnych, Psychotycznych i Psychiatrii Młodzi  
Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź  
tel.: (0 42) 675 73 71, faks: (0 42) 675 74 03  
e-mail: jabl@csk.am.lodz.pl

\* Wykład wygłoszony na I Konferencji Dydaktycznej czasopisma Psychiatria (Warszawa, 8-9 grudnia 2006 r.)

skarg somatycznych, wycofania społecznego oraz braku współpracy w leczeniu. Prawdopodobnie właśnie z tych powodów większość chorych na schizofrenię nie potrafiła podać nawet jednego swojego somatycznego problemu [1–3].

Innymi, ważnymi i powszechnie znanymi przyczynami jest prowadzony przez wielu chorych niehigieniczny tryb życia: słaba aktywność fizyczna, zła dieta, palenie tytoniu (70–80% chorych to osoby uzależnione od nikotyny), a także używanie substancji psychoaktywnych (szczególnie przez młodszych pacjentów), w tym alkoholu [4, 5]. Znaczenie ma również stan zdrowia fizycznego tej grupy pacjentów jeszcze przed początkiem psychozy i podjęciem jej leczenia. Niektóre badania wskazują, że w populacji chorych na schizofrenię otyłość i cukrzyca typu 2 występują częściej niż w populacji ogólnej, nawet przed rozpoczęciem stosowania leków przeciwpsychotycznych [6, 7].

Analiza bazy danych, obejmująca 175 653 pacjentów pozostających pod opieką medyczną *Veterans Affairs* w Południowej Kalifornii i Newadzie w 2000 roku, umożliwiła u 2/3 chorych na schizofrenię rozpoznanie więcej niż dwóch zaburzeń somatycznych. Wysokie rozpowszechnienie dotyczyło przede wszystkim nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i obturacyjnej choroby płuc [8].

Na podstawie oceny zgłaszania się do opieki medycznej po hospitalizacji z przyczyn pozapsychiatrycznych 44 533 pacjentów leczonych w *Veterans Affairs* wykazano, że diagnoza schizofrenii wiąże się ze zmniejszeniem o 31% prawdopodobieństwa wizyty poszpitalnej w zaleconym terminie 30 dni, natomiast pierwsza wizyta odbywa się średnio o 8 dni później, przy czym 12% pacjentów nie zgłasza się na taką wizytę w ciągu 6 miesięcy po hospitalizacji [9].

Zmienił się również rodzaj zaburzeń somatycznych, które obecnie najczęściej rozpoznaje się u chorych na schizofrenię. W latach 90. XX wieku i w XXI wieku stwierdzono istotny spadek zachorowań na gruźlicę

i infekcje przewodu pokarmowego — stany powszechne w tej grupie pacjentów we wcześniejszym okresie — natomiast udowodniono istotny wzrost chorób układu krążenia, cukrzycy, otyłości, a nawet pełnego zespołu metabolicznego oraz chorób układu oddechowego [7, 10–14].

Większość chorych na schizofrenię przewlekłe przyjmuje leki przeciwpsychotyczne, co może prowadzić do różnych, czasem poważnych konsekwencji zdrowotnych.

Wielu chorych uprawia przypadkowy seks bez zabezpieczenia, czego konsekwencją jest wysokie rozpowszechnienie chorób infekcyjnych, takich jak zapalenie wątroby typu C i HIV [2].

Należy dodać, że w Polsce nie istnieją żadne dane na temat rozpowszechnienia u chorych na schizofrenię tych dwóch chorób infekcyjnych.

Dodatkowym istotnym problemem jest poziom wykształcenia psychiatrów w zakresie opieki somatycznej, ograniczenie środków na diagnostykę schorzeń somatycznych, nierfundowanie przez Narodowy Fundusz Zdrowia tak zwanych procedur somatycznych wykonanych u chorych leczonych z powodu zaburzeń psychicznych, a także izolacja wielu ośrodków psychiatrycznych od innych oddziałów somatycznych. Z większości dotychczas przeprowadzonych badań obejmujących duże populacje wynika, że u 35–50% chorych na schizofrenię występuje również jedna lub więcej chorób somatycznych, ale u ponad 1/3 z nich nie są one zdiagnozowane i nie są leczone [15]. Za najważniejsze czynniki zagrażające zdrowiu u chorych na schizofrenię uważa się te, które wymieniono w tabeli 1.

### Śmiertelność w schizofrenii

Od wieków uważano, że zaburzenia psychiczne łączy się z przedwczesną śmiercią.

W badaniu przeprowadzonym w 1841 roku potwierdzono, że u „lunatyków” — *lunatics* (wg Browna 25%

**Tabela 1.** Specyficzne czynniki zagrażające zdrowiu chorych na schizofrenię

**Table 1.** Specific factors threatening for health of schizophrenic patients

Czynnik	Rozpowszechnienie w schizofrenii	Rozpowszechnienie w populacji ogólnej
Nikotynizm	75%	25%
Otyłość	50%	33%
Cukrzyca	14%	7%
HIV	3%	0,3%
Zapalenie wątroby typu C	20%	1,8%

z nich to chorzy na schizofrenię) występuje 3–14 razy wyższa śmiertelność niż w populacji ogólnej [16].

Eugen Bleuler stwierdził, że śmiertelność w tej grupie chorych jest 1,4 razy wyższa (z powodu odmowy jedzenia, wypadków, samobójstw, infekcji i innych chorób spowodowanych zaniedbaniem higieny) niż w populacji ogólnej. Podobne dane podał Kraepelin, wymieniając jako dodatkowe powody tego zjawiska: dietę, negatywizm, słabą współpracę w leczeniu [16]. Obecnie przyjmuje się, że u chorych na schizofrenię występuje o 50% wyższe ryzyko śmierci z powodów somatycznych i o 20% krótszy czas przeżycia w stosunku do populacji ogólnej [17–22].

W badaniach przeprowadzonych w II połowie XX i XXI wieku wykazywano, że wystandaryzowany wskaźnik śmiertelności (SMR, *standardized mortality ratio*) wynosi 210–400, co oznacza 2–4 razy wyższą śmiertelność wśród chorych na schizofrenię w porównaniu z odpowiednią grupą wiekową i płciową w populacji ogólnej [16, 17].

Oceniając SMR, od lat 90. XX wieku do początku XXI wieku w dużych populacjach chorych na schizofrenię wykazano, że SMR rosło w obu grupach płciowych, od ponad 2 do nieco poniżej 4 dla kobiet i do około 5 dla mężczyzn. Ta prawidłowość — wyższe SMR dla mężczyzn niż dla kobiet — powtarza się we wszystkich przeprowadzonych badaniach [15, 18, 21, 22].

W większości badań przeprowadzonych w latach 90. XX wieku samobójstwa stanowiły ponad 1/3 przyczyn zgonów chorych na schizofrenię i nie wyjaśniają wzrostu SMR, jaki nastąpił w ciągu ostatnich kilkunastu lat [17, 19, 21]. Niektórzy badacze uważają, że prawdopodobnie są to konsekwencje masowego długotrwałego leczenia przeciwpsychotycznego [23–26].

W szczegółowych analizach przyczyn wzrostu śmiertelności wśród chorych na schizofrenię wykazano przede wszystkim, że w ostatnich latach nastąpił wzrost ryzyka zgonu z powodu następujących zaburzeń somatycznych: zaburzeń krążenia (SMR dla mężczyzn — od 1,7 w latach 1976–1980 do 8,3 w latach 90. XX wieku; dla kobiet — od 1,7 do 5,0), chorób układu oddechowego (SMR > 2–3), zaburzeń endokrynologicznych (SMR = 1,2–2,7, w tym cukrzyca). U chorych na schizofrenię cukrzyca wiąże się z ponad 2 razy wyższym ryzykiem zgonu niż w populacji ogólnej (2, 3 razy) [21].

Interesujące jest wykrycie, że w przypadku nowotworów SMR jest podobny lub nieznacznie podwyższony w stosunku do populacji ogólnej, natomiast wystąpiła zmiana rodzaju rozpoznawanych nowotworów. Zaobserwowano spadek odsetka nowotworów płuc u mężczyzn, lecz wzrost innych typów, w tym

wzrost liczby nowotworów sutka u kobiet chorych na schizofrenię [26–28]. To ostatnie zjawisko niektórzy autorzy tłumaczą między innymi długotrwałą hiperprolaktynemią wywołaną przez niektóre leki przeciwpsychotyczne, zarówno klasyczne neuroleptyki, jak i leki przeciwpsychotyczne II generacji, a także niektóre leki przeciwdepresyjne. Hiperprolaktynemia, mimo wyraźnych objawów klinicznych (mlekokot, zaburzenia miesiączkowania u kobiet, ginekomastia, zaburzenia seksualne u mężczyzn), często nierozpoznawana i nieleczone, może być niezależnym czynnikiem wzrostu ryzyka nowotworów sutka.

### Zespół metaboliczny

Analiza chorobowości wśród chorych na schizofrenię u niektórych z nich wykazuje od początku psychozy obecność różnych składowych zespołu metabolicznego, na przykład otyłości, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej, których częstość występowania zwiększa się wraz z wiekiem chorych, czasem trwania zaburzeń psychicznych i latami leczenia przeciwpsychotycznego [12, 29].

Zespół metaboliczny (zwany również syndromem X, śmiertelnym kwartetem, zespołem insulinoporności) jest uważany powszechnie za epidemię naszych czasów. Najnowsze kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego zostały zaproponowane przez *International Diabetes Federation* w 2005 roku i przedstawione w tabeli 2 [30]. Należy zwrócić uwagę, że dla jego rozpoznania należy bezwzględnie stwierdzić nieprawidłowe wymiary talii, świadczące o tak zwanej otyłości brzusznej, a pośrednio o otyłości trzewnej (odkładaniu się tłuszczu w narządach jamy brzusznej) oraz co najmniej obecność dwóch składowych wymienionych w tabeli 2. Warto przypomnieć, że otyłość brzuszna można rozpoznać nawet przy prawidłowym wskaźniku masy ciała (BMI, *body mass index*) (tab. 2).

Amerykańskie przewodniki prezentują szersze rozumienie zespołu metabolicznego, uznając otyłość brzuszna i insulinoporność za jednakowo ważne przyczyny, co odzwierciedlono w kryteriach diagnostycznych dla tego zespołu przyjętych przez *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEPATPIII) [31].

W badaniu *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) zespół metaboliczny rozpoznawano według kryteriów *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel* (NCEP/ATP) z 2001 roku, mniej rygorystycznych niż te pochodzące z 2005 roku (np. obwody talii były wyższe o 4 cm dla obydwu płci, podobnie stężenie glukozy na czczo — 110 mg/dl). W badaniu tym zespół meta-

**Tabela 2.** Nowe kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego według International Diabetes Federation z 2005 roku**Table 2.** New metabolic syndrome diagnostic criteria (International Diabetes Federation, 2005)

Czynniki ryzyka	Kryterium (wartość)
Warunek niezbędny do rozpoznania:	
Otyłość centralna	Obwód talii (Europa)
Kobiety	> 80 cm
Mężczyźni	> 94 cm
Oraz 2 spośród 4 następujących czynników:	
Triglicerydy	> 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
Cholesterol frakcji HDL	
Kobiety	< 50 mg/dl
Mężczyźni	< 40 mg/dl
Ciśnienie tętnicze	Ciśnienie skurczowe > 130 mm Hg lub/i rozkurczowe > 85 mm Hg
Stężenie glukozy na czczo	> 100 mg/dl

boliczny stwierdzono u 36% mężczyzn i 33% kobiet białej ludności amerykańskiej [32]. W większości badań europejskich rozpoznano go u 20–25% populacji osób dorosłych. Rozpowszechnienie zespołu metabolicznego wzrasta z wiekiem; między 20 a 29 rokiem życia dotyczy 7% populacji ogólnej, a po 60 roku życia — ponad 40% [33].

Z badań wynika, że nieznaczna nadwaga (2–4 kg) u co czwartej osoby powoduje wystąpienie zespołu metabolicznego. Podstawowym objawem zespołu jest otyłość brzuszna, a głównie trzewna, w większości przypadków będąca skutkiem nadmiernego przyjmowania pokarmów i zmniejszonej aktywności fizycznej. Aktywacja szlaków metabolicznych podczas przekarmiania powoduje rozwój zjawiska insulinooporności i dysfunkcji komórek śródbłonna, cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego i w końcu chorób układu krążenia. U osób z zespołem metabolicznym, bez cukrzycy, ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia zwiększa się proporcjonalnie do liczby składowych zespołu, szczególnie u kobiet, u których 3–5,5 razy częściej stwierdza się zgon sercowo-naczyniowy i 3-krotnie częściej udar mózgu niż w populacji ogólnej [32, 33].

Otyłość trzewna — główny objaw zespołu metabolicznego — zwiększa ryzyko cukrzycy i zawału serca kilkadziesiąt razy (szczególnie u kobiet) [33].

Podsumowując, przy wyborze rodzaju leków przeciwpsychotycznych stosowanych w długoterminowej terapii u chorych na schizofrenię należy się skoncentrować na tych, które potencjalnie nie zaburzają gospodarki węglowodanowej, lipidowej i nie powodują istot-

nego przyrostu masy ciała, szczególnie u osób, które w tym zakresie posiadają odchylenia od normy.

Wiadomo, że prawie wszystkie, oprócz molindonu, ziprazidonu i aripirazolu, klasyczne neuroleptyki i leki przeciwpsychotyczne II generacji powodują przyrost masy ciała [26, 34–40]. Największy przyrost (powyżej 4 kg) po 10 tygodniach leczenia obserwowano po stosowaniu klozapiny i olanzapiny. Przeprowadzone badania dotyczące aripirazolu wykazały, że powoduje on obniżenie masy ciała o około 1 kg w badaniu krótkoterminowym (26 tyg.) i wzrost o około 1 kg w badaniu długoterminowym (52 tyg.) [41].

Jeśli rozpatrzy się tradycyjne czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 wymienione poniżej: otyłość powyżej 20% ponad idealną masę ciała, krewni I stopnia z rozpoznaniem cukrzycy, grupa etniczna, nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi na czczo i/lub nieprawidłowa tolerancja glukozy, urodzenie płodu z nadwagą lub gestoza w ciąży, nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia, to staje się oczywiste, że niektóre z nich mogą powstać lub nasilać się w wyniku leczenia przeciwpsychotycznego [30].

W większości przeprowadzonych badań wynika, że w różnych przedziałach wiekowych chorych na schizofrenię, leczonych przeciwpsychotycznie, częstość występowania cukrzycy jest podobna i ponad 2-krotnie wyższa niż w populacji ogólnej, ale w przypadku pacjentów otyłych rozpoznaje się ją 5-krotnie częściej, a u bardzo otyłych — 10-krotnie częściej [42].

Istnieją dowody, że stężenia glukozy oraz insuliny mierzone na czczo u chorych na schizofrenię zmieniają się istotnie już po pierwszej kuracji przeciwpsychotycznej, zarówno klasycznymi neuroleptykami, jak i nie-

którymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji [25, 37, 41, 43–46].

Aripirazol i ziprazidon pod tym względem wydają się bezpieczne. Spośród klasycznych neuroleptyków największe ryzyko występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej łączy się z kuracją za pomocą chloropromazyny, a wśród leków przeciwpsychotycznych II generacji — z leczeniem klozapiną i olanzapiną.

Wiele leków przeciwpsychotycznych powoduje zaburzenia w zakresie gospodarki lipidowej.

Występowanie dyslipidemii powoduje wzrost ryzyka chorób układu krążenia.

Wzrost stężenia triglicerydów jest niezależnym czynnikiem ryzyka tych chorób. Wykazano, że obniżenie stężenia lipidów o 10% prowadzi do spadku ryzyka o 20–30%. Podczas terapii przeciwpsychotycznej istotny wzrost stężeń triglicerydów oraz cholesterolu frakcji HDL obserwowano u pacjentów leczonych klozapiną i olanzapiną, natomiast terapie krótko- i długoterminowe za pomocą ziprazidonu i aripirazolu prowadziły do normalizacji profilu lipidowego [24, 35, 37, 39, 41, 44, 46, 47].

Wyniki wielokrotnie cytowanego, słynnego badania — *Framingham Heart Study* — wykazały jednoznacznie, że względne ryzyko chorób układu krążenia podobnie jak i ryzyko udarów mózgowych rośnie wraz z kumulacją czynników ryzyka tych chorób: podwyż-

szony wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) nikotynizm, nieprawidłowe stężenia triglicerydów, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, jest więc szczególnie wysokie u chorych z zespołem metabolicznym [48].

### Podsumowanie

Zespół metaboliczny wiąże się z wysokim ryzykiem rozwoju chorób układu krążenia. Wczesne rozpoznawanie tego zespołu jest szczególnie ważne w populacji chorych psychicznie, ponieważ niektóre zaburzenia psychiczne, w tym schizofrenia, wiążą się z obecnością wielu składowych zespołu metabolicznego, a ponadto niektóre leki stosowane w leczeniu zaburzeń psychicznych (w tym leki przeciwpsychotyczne) wpływają niekorzystnie na masę ciała, zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej.

Wykrycie któregośkolwiek składnika zespołu metabolicznego jest wskazaniem do dalszej diagnostyki w celu rozpoznania lub wykluczenia pozostałych składowych oraz zapobiegania ich wystąpieniu lub nasileniu objawów. W każdym przypadku należy wybrać właściwy, bezpieczny lek do długoterminowego leczenia tych osób, ocenić towarzyszącą farmakoterapię, edukować pacjenta na temat właściwej diety, znaczenia aktywności fizycznej oraz kontrolować składowe zespołu metabolicznego. Następnym problemem jest właściwe leczenie objawów zespołu metabolicznego, wymagające specjalistycznych działań.

### Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie aktualnych danych na temat chorobowości, śmiertelności oraz ich przyczyn, a także częstości rozpoznawania zespołu metabolicznego u chorych na schizofrenię. Zespół metaboliczny wiąże się z wysokim ryzykiem rozwoju chorób układu krążenia. Wczesne rozpoznawanie tego zespołu jest szczególnie ważne w populacji chorych psychicznie, ponieważ niektóre zaburzenia psychiczne, w tym schizofrenia, wiążą się z obecnością składowych zespołu metabolicznego (prawdopodobnie jeszcze przed podjęciem farmakoterapii). Niektóre leki stosowane w leczeniu zaburzeń psychicznych (w tym leki przeciwpsychotyczne, zarówno klasyczne neuroleptyki, jak i leki przeciwpsychotyczne II generacji) wpływają niekorzystnie na masę ciała, zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej. W niniejszym artykule przedstawiono najważniejsze informacje o wpływie terapii lekami przeciwpsychotycznymi na ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego. Dane te mogą być pomocne w wyborze odpowiedniej, najbezpieczniejszej farmakoterapii dla pojedynczego pacjenta, głównie pod kątem prewencji rozwoju zespołu metabolicznego i jego konsekwencji lub właściwego postępowania, gdy składowe tego zespołu lub zespół ten już występują u danego pacjenta.

**słowa kluczowe:** schizofrenia, chorobowość, śmiertelność, zespół metaboliczny, ograniczenia terapeutyczne, wybór leczenia przeciwpsychotycznego

**PIŚMIENICTWO**

1. Dalmau A., Bergman B., Brismar B. Somatic morbidity in schizophrenia: a case control study. *Public. Health* 1997; 111: 393–397.
2. Goldman L.S. Medical illness in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 1999; (supl. 21): 10–15.
3. Adler L.E., Griffith J.M. Concurrent medical illness in the schizophrenic patient: epidemiology, diagnosis, and management. *Schizophr. Res.* 1991; 4: 91–107.
4. Cantor-Graae E., Nordstrom L.G., McNeil T.F. Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. *Schizophr. Res.* 2001; 48: 69–82.
5. McCreddie R.G. Diet, smoking, and cardiovascular risk in people with schizophrenia: descriptive study. *Br. J. Psychiatry* 2003; 183: 534–539.
6. Dixon L., Postrado L., Delahanty J. The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1999; 187: 496–502.
7. Jeste D.V., Gladsjo J.A., Lindamer L.A. i wsp. Medical comorbidity in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1996; 22: 413–430.
8. Craddock-O’Leary J., Young A.S., Yano E.M. i wsp. Use of medical general services by VA patients with psychiatric disorders. *Psychiatr. Serv.* 2002; 53: 874–878.
9. Druss B.G., Rosenheck R.A. Use of medical services by veterans with mental disorders. *Psychosomatics* 1997; 38: 451–458.
10. Thakore J.H. Metabolic disturbance on first-episode schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 2004; 47 (supl.): S76–S79.
11. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683–689.
12. Heiskanen T., Niskanen L., Lyytikäinen R. i wsp. Metabolic syndrome in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 64: 575–579.
13. Dixon L., Weiden P., Delahanty J. i wsp. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr. Bull.* 2000; 26: 903–912.
14. Stanton J.M. Weight gain associated with neuroleptic medication: a review. *Schizophr. Bull.* 1995; 21: 463–472.
15. Joukamaa M., Heliövaara M., Knekt P. i wsp. Mental disorders and cause — specific mortality. *Br. J. Psychiatry* 2001; 179: 498–502.
16. Brown A.S., Birthwhistle J. Excess mortality of mental illness. *Br. J. Psychiatry* 1996; 169: 383–384.
17. Brown A.S. Excess mortality of schizophrenia: a meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 1997; 171: 502–508.
18. Brown S., Inskip H., Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 2000; 177: 212–217.
19. Harris E.C., Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br. J. Psychiatry* 1998; 173: 11–53.
20. Newman S.C., Bland R.C. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can. J. Psychiatry* 1991; 36: 239–245.
21. Osby U., Correia N., Brandt L. i wsp. Mortality and Causes of Health in Schizophrenia In Stockholm County, Sweden. *Schizophr. Res.* 2000; 45: 21–28.
22. Allebeck P. Schizophrenia: a lifeshortening disease. *Schizophr. Bull.* 1989; 15: 81–89.
23. Wirshing D.E. Schizophrenia an Obesity: Impact of Antipsychotic Medication. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65 (supl. 18): 13–26.
24. Casey D.E. Dyslipidemia and Atypical Antipsychotic Drugs. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65 (supl. 18): 27–35.
25. Newcomer J.W. Abnormalities of glucose metabolism associated with atypical antipsychotic drugs. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65 (supl. 18): 36–45.
26. Fontaine K.R., Heo M., Harrigan E.P. i wsp. Estimating the consequences of antipsychotic — induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res.* 2001; 101: 277–288.
27. Gulbinat W., Dupont A., Jablensky A. Cancer incidence of schizophrenic patients: results of record linkage studies in the tree countries. *Br. J. Psychiatry* 1992; (supl.): 75–83.
28. Halbreich U., Shen J., Panaro V. Are chronic psychiatric patients at increased risk for developing breast cancer? *Am. J. Psychiatry* 1996; 153: 559–560.
29. Sacks F.M. Metabolic syndrome: Epidemiology and Consequences. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65 (supl. 18): 3–12.
30. American Diabetes Association. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendation 2005. *Diabetes Care* 2005; 25 (supl. 1): S1–S14.
31. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III), Executive Summary of the third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
32. Alexander C.M., Landsman P.B., Teutsch S.M. i wsp. NCEP — defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210–1214.
33. Park Y.-W., Zhu S., Palaniappan L. i wsp. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 427–436.
34. Allison D.B., Casey D.E. Antipsychotic — induced weight gain: a review on the literature. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62 (supl. 7): 22–31.
35. Osser D.N., Najrarion D.M., Dufresne R.L. Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels. *J. Clin. Psychiatry* 1999; 60: 767–770.
36. Tran P.V., Hamilton S.H., Kuntz A.J. i wsp. Double-blind comparison of olanzapine vs risperidone in the treatment of schizophrenia and related psychoses. *Br. J. Psychiatry* 1998; 172: 499–505.
37. Marder S.R., McQuade R.D., Stock E. i wsp. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo controlled trials. *Schizophr. Res.* 2003; 61: 123–136.
38. Pigott T.A., Carson W.H., Saha A.R. i wsp. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo controlled study. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64: 1048–1056.
39. Romano S., Cutler N., Weiden P.J. i wsp. Ziprasidone’s effects on weight and lipids in patients with schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2002; 5: S171.
40. McQuade R.D., Stock E., Marcus R. i wsp. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized double-blind study. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65 (supl. 18): 46–56.
41. Cornblatt B., Kern R.S., Carson W.H. i wsp. Neurocognitive effects of aripiprazole vs olanzapine in stable psychosis (abstract). *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2002; 5 (supl. 1): S 185, poster CINP 2002.
42. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 596–601.
43. Ryan M.C., Collins P., Thakore J.H. Impaired fasting glucose tolerance in first — episode, drug — naive patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 284–289.
44. Wirshing D.A., Boyd J.A., Meng L.R. i wsp. The levels of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 63: 856–865.
45. Hedenmalm K., Hagg S., Stahl M. i wsp. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug Saf.* 2002; 25: 1107–1116.
46. Lindenmayer J.P., Czobor P., Volavka J. i wsp. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 290–296.
47. Meyer J.M. Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipids. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 62: 425–433.
48. Castelli W.P. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 3H–9H.