

Zespół metaboliczny u pacjentów ze schizofrenią

Metabolic syndrome in patients with schizophrenia

STRESZCZENIE

Osoby z rozpoznaniem schizofrenii stanowią grupę szczególnie podatną na schorzenia somatyczne. Jednym z głównych problemów zdrowotnych w tej populacji jest zespół metaboliczny i jego składowe: otyłość, cukrzyca, dyslipidemia. Problemy somatyczne pacjentów psychiatrycznych pozostają często nierozpoznane, a więc i nieleczone. Ze zwiększoną chorobowością i nieadekwatną opieką medyczną u chorych na schizofrenię wiąże się większa śmiertelność. Przewidywana długość życia tych osób jest o 20% krótsza w stosunku do populacji ogólnej. Na psychiatrze spoczywa szczególna odpowiedzialność za zdrowie pacjenta, która powinna się wyrażać podjęciem w razie konieczności współpracy z innymi lekarzami i specjalistycznym postępowaniem diagnostycznym i terapeutycznym. W codziennej praktyce niezbędne jest monitorowanie podstawowych parametrów metabolicznych (masa ciała, obwód talii, BMI, stężenie glukozy, profil lipidowy). Powinny temu towarzyszyć edukacja pacjentów na temat prawidłowej diety, aktywności fizycznej, kontroli masy ciała, objawów cukrzycy oraz motywowanie chorych do podjęcia współpracy w zakresie dbałości o swoje zdrowie. Stosowanie leków przeciwpsychotycznych, zwłaszcza atypowych, które w zróżnicowanym stopniu są obciążone ryzykiem metabolicznych działań niepożądanych, wymaga znajomości standardów leczenia oraz przestrzegania zaleceń konsultanta krajowego. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, tom 1, nr 3, 123–130)

słowa kluczowe: schizofrenia, zespół metaboliczny, atypowe leki przeciwpsychotyczne

ABSTRACT

People with diagnosis of schizophrenia are especially prone to somatic diseases. Metabolic syndrome and its components (obesity, diabetes and dyslipidaemia) are among the key medical problems in this population. Somatic problems of psychiatric patients often remain undiagnosed and therefore untreated. Increased morbidity and inadequate medical care among schizophrenic individuals are associated with increased mortality. Their estimated life expectancy is by 20% shorter compared with the general population. The psychiatrist is especially responsible for the patient's health and this responsibility should be represented by the readiness to cooperate with other physicians, as well as to imply specialist diagno-

Dominika Dudek

Klinika Psychiatrii Dorosłych *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego
Instytut Farmakologii Państwowej Akademii Nauk

Adres do korespondencji:

dr hab. n med. Dominika Dudek
Klinika Psychiatrii dorosłych CMUJ
ul. Koperika 21 a, 31–501 Kraków
tel. (12) 424 87 03, faks (12) 424 87 45

Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 2081–2450

stic and therapeutic actions (if there is such need). Monitoring of the basic metabolic parameters (body mass, waist circumference, BMI, glucose concentration, lipid profile) is essential in the everyday psychiatric practice. This should be accompanied by the patient education about the rules of correct diet, physical activity, body mass control, symptoms of diabetes, as well as by motivating the patient to cooperate in the process of care taking of his or her health. Using antipsychotics — especially the atypical ones — which have diverse profile of metabolic adverse events risk require knowledge of standards of treatment and obeying the guidelines of the National Consultant for Psychiatry. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, vol. 1, no 3, 123–130)

key words: schizophrenia, metabolic syndrome, atypical antipsychotics

WSTĘP

Pojęcie „schizofrenia” obejmuje grupę zaburzeń psychotycznych, rozpoczynających się zazwyczaj we wczesnej dorosłości, mających przebieg przewlekły, z zaostrzeniami, upośledzających funkcjonowanie i charakteryzujących się występowaniem objawów pozytywnych (urojenia, omamy, dezorganizacja, dziwaczne zachowania, formalne zaburzenia myślenia, niedostosowany afekt) oraz negatywnych (bładość afektywna, alogia, apatia, awolicja, anhedonia). Istnieje kilka podtypów choroby, o zróżnicowanych objawach, przebiegu klinicznym i rokowaniu (postać paranoidalna, katatoniczna, hebefreniczna, niezróżnicowana, rezydualna). Ryzyko zachorowania na schizofrenię w ciągu całego życia wynosi około 1%, a roczna zapadalność — 7–40/100 000 osób [1] (tab. 1).

Choroba ta stanowi prawdopodobnie główną przyczynę upośledzenia funkcjonowania osób z zaburzeniami psychicznymi i wymaga przewlekłej, wieloletniej terapii, a zaostrzenia powodują niekiedy konieczność powtarzających się hospitalizacji. Pacjenci są zmuszeni do korzystania ze świadczeń zdrowotnych przez większość swojego życia, w ciągu którego obok choroby psychicznej pojawiają się również inne, nieraz poważne problemy zdrowotne. W związku z tym prowadzący lekarz psychiatra jest odpowiedzialny nie tylko za stan psychiczny

i funkcjonowanie społeczne chorego, ale i za stan jego zdrowia somatycznego, co wielokrotnie wymaga współpracy z lekarzami innych specjalności.

ZDROWIE SOMATYCZNE PACJENTÓW ZE SCHIZOFRENIA

Osoby z rozpoznaniem schizofrenii stanowią grupę szczególnie podatną na schorzenia somatyczne. W kilku analizach wykazano, że 35–70% pacjentów ze schizofrenią cierpi równocześnie na poważną chorobę somatyczną [2]. Jak dowiodły wyniki badania *Patient Outcomes Research Team* (PORT), obejmującego grupę 719 osób, u 36% można rozpoznać więcej niż jedną chorobę somatyczną, a u 48% schorzenie jest aktualnie obecne i aktywne [3]. W ostatnich dekadach zmienił się profil problemów zdrowotnych pacjentów. O ile dawniej dominowały gruźlica i infekcje przewodu pokarmowego, o tyle od lat 90. XX wieku istotnie dominują choroby układu krążenia, cukrzyca, otyłość, zespół metaboliczny [4]. Obecnie szacuje się, że wystąpienie niektórych schorzeń somatycznych u chorych na schizofrenię jest istotnie wyższe niż w populacji ogólnej: 3,6-krotnie chorób sercowo-naczyniowych, 1,5–3,5-krotnie cukrzycy, 2,6-krotnie niedoczynności tarczycy, 1,9-krotnie choroby obturacyjnej płuc, 7-krotnie WZW typu C, 4-krotnie zaburzeń elektrolitowych [6].

Tabela 1

Ogólne kryteria diagnostyczne schizofrenii według ICD-10 [5]

Co najmniej 1 z zespołów, objawów lub przejawów wymienionych niżej w punkcie 1., albo co najmniej 2 z objawów i przejawów wymienionych w punkcie 2. — jeżeli występują przez większość czasu trwania epizodu choroby psychiatrycznej utrzymującego się przez co najmniej 1 miesiąc (lub okresowo w ciągu większości dni tego okresu)

1. Co najmniej jedno z następujących:
 - a. Echo myśli, nasylanie i zabieranie myśli oraz odsłonięcie myśli
 - b. Urojenia oddziaływania, wpływu lub owładnięcia wyraźnie odnoszone do ruchów ciała lub kończyn albo do określonych myśli, działań czy odczuć; spostrzeżenie urojeniowe
 - c. Głosy omamowe, komentujące na bieżąco zachowanie pacjenta albo dyskutujące o nim między sobą lub innego typu głosy omamowe, pochodzące z jakiejś części ciała
 - d. Utrwalone urojenia innego rodzaju, których treść jest niedostosowana kulturowo i całkowicie niemożliwa do zaistnienia
2. Lub co najmniej dwa z następujących:
 - e. Utrwalone omamy z zakresu jakiegokolwiek zmysłu, jeżeli występują każdego dnia w ciągu co najmniej jednego miesiąca i towarzyszą im urojenia (mogą być zwiewne) bez wyraźnej treści afektywnej lub utrwalone myśli nadwartościowe
 - f. Neologizmy, przerwy lub wstawki w toku myślenia, prowadzące do rozkojarzenia lub niedostosowania wypowiedzi
 - g. Zachowania katatoniczne, takie jak: pobudzenia, zastyganie lub giętkość woskowa, negatywizm, mutyzm i osłupienie
 - h. Objawy „negatywne”, takie jak: apatia, zubożenie wypowiedzi, spłylenie afektu, niespójność reakcji emocjonalnych (o ile nie są spowodowane depresją lub działaniem leków neuroleptycznych)

Wśród schorzeń somatycznych pacjentów ze schizofrenią szczególne miejsce zajmuje zespół metaboliczny, którego rozpowszechnienie jest bardzo wysokie i wynosi 37–63% [7]. Jest ono zatem 2–3 razy większe niż w populacji ogólnej, gdzie występuje w 20–25%. Warto również zwrócić uwagę na współistnienie ze schizofrenią schorzeń, będących składowymi zespołu metabolicznego: otyłości (45–55%), nadciśnienia (19–58%), cukrzycy (10–15%), dyslipidemii (25–69%). Do tego dochodzi kolejny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, jakim jest palenie tytoniu (50–80%) [8].

Mimo tak dużego rozpowszechnienia, problemy somatyczne pacjentów psychiatrycznych pozostają często nierozpoznane, a w konsekwencji — nieleczone. Przyczyny tego zjawiska są złożone. Należy pamiętać, że schizofrenia i towarzyszące jej objawy psychopatologiczne mogą determinować zachowanie chorego: jego

wycofanie, brak zainteresowania własnym zdrowiem, zaburzenia komunikacji, dziwaczny i pozornie niewiarygodny sposób relacjonowania objawów. Istotnym problemem jest niski poziom edukacji psychiatrów w zakresie opieki somatycznej, ograniczenie środków na diagnostykę, izolacja wielu ośrodków psychiatrycznych od oddziałów somatycznych [4]. Lekarz psychiatra, nieraz przeciążony liczbą pacjentów, często nie dopytuje o inne, pozapsychiatryczne dolegliwości, a badanie przedmiotowe w gabinecie psychiatrycznym należy do rzadkości. Z drugiej strony chory z „etykietką” choroby psychicznej, a zwłaszcza schizofrenii, bywa traktowany przez niepsychiatryczne instytucje medyczne „po macoszemu” — i dotyczy to nie tylko polskiej rzeczywistości. Wykazano na przykład, że u chorych ze schizofrenią zastosowanie nowoczesnych metod kardiologii inwazyjnej jest o ponad 40% mniejsze w porównaniu z popu-

►►Wśród schorzeń somatycznych pacjentów ze schizofrenią szczególne miejsce zajmuje zespół metaboliczny◄◄

Tabela 2

Schorzenia somatyczne związane ze zwiększoną śmiertelnością w schizofrenii [9]

- Choroby sercowo-naczyniowe
- Cukrzyca
- Choroby układu oddechowego
- Choroby układu pokarmowego
- Choroby ośrodkowego układu nerwowego
- Infekcje
- Choroby nowotworowe (?)

lacją ogólną. Również tylko nieznaczny odsetek pacjentów leczonych psychiatrycznie z hiperlipidemią otrzymuje statyny. Zdecydowanie gorsza jest ponadto opieka poszpitalna w przypadku hospitalizacji na oddziale somatycznym [10].

W jednym z najważniejszych badań ostatnich lat dotyczących leczenia schizofrenii — CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness*) — także pokazano zjawisko niedostatecznej opieki zdrowotnej wśród chorych na schizofrenię. Ujawniono, że większość pacjentów nie otrzymywała leczenia współistniejących schorzeń somatycznych. Dotyczyło to 88% przypadków dyslipidemii, 62% — nadciśnienia tętniczego i 38% — cukrzycy [11].

Ze zwiększoną chorobowością i nieadekwatną opieką medyczną u chorych na schizofrenię wiąże się zwiększona śmiertelność. Przewidywana długość życia tych pacjentów jest o 20% krótsza w stosunku do populacji ogólnej. Oznacza to, że osoba z rozpoznaniem schizofrenii żyje średnio o 10–15 lat mniej niż osoba bez takiego rozpoznania [12]. Często, w obiegowej opinii, przedwczesną umieralność pacjentów psychiatrycznych przypisuje się samobójstwom i wypadkom, wynikającym z zachowań ryzykownych, agresywnych i niedostosowanych. Analiza przyczyn zgonów skłania jednak do uznania takiego stanowiska za jeden z mitów narastających wokół osób

chorych psychicznie. W schizofrenii samobójstwa stanowią około 5% wszystkich zgonów, a większa śmiertelność w co najmniej 60% jest spowodowana przyczynami naturalnymi [6] (tab. 2).

Warto wymienić kilka najważniejszych przyczyn tak złej kondycji zdrowotnej osób chorujących na schizofrenię. Niewątpliwie wpływa na to ich styl życia: mała aktywność fizyczna, zła dieta, palenie tytoniu, brak zainteresowania swoim zdrowiem fizycznym, nieprzestrzeganie zasad higieny, bezdomność. Zaburzone relacje społeczne przyczyniają się do przygodnych kontaktów seksualnych, zwykle bez zabezpieczenia. Poważnym problemem jest nadużywanie substancji psychoaktywnych — narkotyków i alkoholu — prowadzące do uzależnień, ze wszystkimi tego konsekwencjami. Na występowanie schorzeń somatycznych ma wpływ sam fakt psychozy. Może to wynikać bezpośrednio ze wspólnych uwarunkowań genetycznych bądź pośrednio ze stwierdzanych w przebiegu choroby psychicznej zmian immunologicznych i hormonalnych.

Kolejną przyczyną, wymagającą głębszej refleksji i — co istotniejsze — możliwą do zmiany, jest niedostateczne zainteresowanie instytucji psychiatrycznych problemami zdrowotnymi pacjentów, zaniedbywanie nawet podstawowych badań kontrolnych i profilaktycznych, brak monitorowania stanu somatycznego w ramach prowadzonego leczenia psychiatrycznego.

Ważną przyczyną jest ponadto długotrwałe stosowanie leków przeciwpsychoetycznych.

ZESPÓŁ METABOLICZNY I OTYŁOŚĆ

Zespół metaboliczny to zbiór wzajemnie powiązanych czynników zwiększających istotnie ryzyko rozwoju miażdżycy i cukrzycy typu 2 oraz ich powikłań naczyniowych [13]. W ostatnich latach opublikowano kilka definicji zespołu metabolicznego, starając się dostosować je do praktyki kli-

Tabela 3

Definicja zespołu metabolicznego według NCEP ATP III

Do rozpoznania konieczne jest stwierdzenie co najmniej 3 z poniższych nieprawidłowości:

- otyłość brzuszna określana jako obwód talii
 - ≥ 88 cm u kobiet
 - ≥ 102 cm u mężczyzn
- glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub terapia hipoglikemizująca
- ciśnienie tętnicze
 - ≥ 130 mm Hg skurczowe
 - lub ≥ 85 mm Hg rozkurczowe
 - lub terapia hipotensyjna u chorych na nadciśnienie tętnicze
- triglicerydy ≥ 150 mg/dl lub terapia hipertriglicydemii
- cholesterol frakcji HDL
 - < 40 mg/dl u mężczyzn
 - < 50 mg/dl u kobiet
 - lub odpowiednia terapia

nicznej i badań naukowych. Aktualnie za obowiązujące i równolegle funkcjonujące w piśmiennictwie uważa się kryteria *International Diabetes Federation (IDF)* [14] oraz zmodyfikowane kryteria *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII)* [15, 16] (tab. 3 i 4).

Występowanie zespołu metabolicznego można uznać za swoistą epidemię naszych czasów. W badaniach przeprowadzanych

w Stanach Zjednoczonych i Europie wykazano jego obecność u 24–36% kobiet i 24–38% mężczyzn [17]. W polskim badaniu NATPOL PLUS kryteria zespołu metabolicznego spełniało 26,2% społeczeństwa [18].

Należy zwrócić uwagę, że podstawową składową zespołu metabolicznego stanowi otyłość brzuszna (trzewna), mierzona jako obwód talii (otyłość brzuszną można rozpoznać nawet przy prawidłowym BMI). Odkładanie się tłuszczu w narządach jamy brzusznej związane z tym typem otyłości jest pierwszym krokiem kaskady, prowadzącej do rozwoju zespołu metabolicznego i wiąże się z ryzykiem wystąpienia nietolerancji glukozy, insulinooporności, cukrzycy, nadciśnienia i dyslipidemii [19].

W porównaniu z populacją ogólną u osób ze schizofrenią częściej stwierdza się otyłość trzewną (40–60%), czego następstwem jest 2,5-krotnie częstsze występowanie zespołu metabolicznego u kobiet oraz 1,5-krotnie częstsze — u mężczyzn.

Warto pamiętać, że otyłość u pacjenta psychiatrycznego nie tylko wiąże się z większym ryzykiem chorób somatycznych (zwłaszcza układu sercowo-naczyniowego), ale też wpływa na jakość życia, współpracę w zakresie leczenia psychozy. Jeszcze bardziej stygmatyzuje chorego, obniża jego samoocenę, przyczynia się do wycofania społecznego, utrudnia

►► Podstawową składową zespołu metabolicznego stanowi otyłość brzuszna (trzewna), mierzona jako obwód talii ◀◀

Tabela 4

Definicja zespołu metabolicznego według Międzynarodowego Towarzystwa Diabetologicznego (IDF)

- otyłość brzuszna (obwód talii u pochodzących z Europy mężczyzn ≥ 94 cm, natomiast u kobiet ≥ 80 cm) i dodatkowo współistnienie co najmniej 2 z poniższych odchyleń:
 - triglicerydy ≥ 150 mg/dl lub leczenie dyslipidemii
 - cholesterol frakcji HDL
 - a) < 40 mg/dl u mężczyzn
 - b) < 50 mg/dl u kobiet
 - c) lub leczenie dyslipidemii
 - ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mm Hg lub leczenie nadciśnienia tętniczego
 - glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub leczenie cukrzycy typu 2

znalezienie zatrudnienia i satysfakcjonującej relacji partnerskiej, a zatem — dodatkowo zwiększa wszystkie poważne problemy psychologiczno-społeczne, jakie wiążą się z diagnozą schizofrenii.

LEKI PRZECIWPASYCHOTYCZNE A ZESPÓŁ METABOLICZNY

Jak już wspomniano powyżej, problemy somatyczne pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii mają złożoną genezę. Nie należy zapominać o konsekwencjach niezbędnej u tych chorych długoterminowej farmakoterapii.

Leki przeciwpsychotyczne różnią się między sobą w zakresie profilu działań niepożądanych i nasilenia wywoływanych przez nie zaburzeń metabolicznych, a zwłaszcza przyrostu masy ciała, zmian gospodarki węglowodanowej i dyslipidemii. Można jednak zauważyć, że szerokie stosowanie leków przeciwpsychotycznych spowodowało w ciągu ostatnich kilkunastu lat zwiększenie rozpowszechnienia zespołu metabolicznego wśród pacjentów leczonych psychiatrycznie. Szczególne znaczenie miało tu wprowadzenie i upowszechnienie atypowych leków przeciwpsychotycznych.

Przyrost masy ciała może wystąpić po większości leków przeciwpsychotycznych, zarówno klasycznych (zwłaszcza tych o słabej sile działania, np. lewomepromazyne), jak i atypowych [20]. W większości przypadków tycie następuje głównie w początkowym okresie leczenia i paradoksalnie jest bardziej zaznaczone u chorych z niższym wyjściowym BMI. Szybki przyrost masy ciała (> 7% masy wyjściowej) może być predyktorem dalszego rozwoju otyłości [21]. Wyniki najważniejszych metaanaliz [22, 23] oraz dużych wieloośrodkowych badań, na przykład *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE) [24], *The European First Episode Schizophrenia Trial* (EUFEST) [25], wskazują, że atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi charakteryzującymi się największym potencjałem generowania wzrostu masy ciała są olanzapina i kłozapina. Pozycję pośrednią zajmują kwetiapina, risperidon i sertindol, na-

tomiaś najbezpieczniejsze pod tym względem są arypiprazol, amisulpryd i ziprazidon. Pojawiły się ponadto doniesienia, że leczenie ziprazidonem lub arypiprazolem może obniżać masę ciała u chorych z nadwagą, którzy wcześniej otrzymywali atypowy lek przeciwpsychotyczny powodujący przyrost masy ciała.

W trakcie stosowania niektórych leków przeciwpsychotycznych mogą się pojawić **zaburzenia gospodarki węglowodanowej** (hiperglikemia, nietolerancja glukozy, cukrzyca typu 2). Ryzyko tego powikłania dotyczy przede wszystkim chorych po 40. rż., wcześniej otyłych, z cukrzycą w wywiadzie, z rodzinnym obciążeniem cukrzycą i zespołem metabolicznym. U takich pacjentów jest wskazany wybór leku o najmniejszym działaniu diabetogennym (arypiprazol, ziprazidon, amisulpryd). Największym ryzykiem wywoływania zaburzeń gospodarki węglowodanowej są obarczone olanzapina i kłozapina, natomiast pozycję pośrednią zajmują kwetiapina i risperidon. Stwierdzono, że odstawienie leku o działaniu diabetogennym powoduje normalizację wskaźników [6, 21].

Kolejnym elementem zespołu metabolicznego, na który mogą wpływać stosowane leki, jest stężenie lipidów. Efekt negatywny wykazują olanzapina, kłozapina oraz stosowana w wysokich dawkach kwetiapina. Neutralne dla gospodarki lipidowej są: arypiprazol, ziprazidon i risperidon. To właśnie te leki należy wybierać u chorych, u których istnieje ryzyko dyslipidemii, a zatem wcześniej otyłych, z osobniczym lub rodzinnym wywiadem w kierunku zespołu metabolicznego, hipercholesterolemii i dyslipidemii.

IMPLIKACJE PRAKTYCZNE

Pacjenci z rozpoznaniem schizofrenii stanowią szczególnie trudną populację korzystającą z świadczeń zdrowotnych. Problem ich zdrowia fizycznego jest często spychany na margines, co skutkuje wzrostem śmiertelności, skróceniem czasu przeżycia i występowa-

▶▶ Przyrost masy ciała może wystąpić po większości leków przeciwpsychotycznych, zarówno klasycznych, jak i atypowych ◀◀

niem poważnych powikłań somatycznych. Ze względu na objawy psychopatologiczne i trudności w radzeniu sobie w codziennym życiu chorzy mają ograniczony dostęp do opieki medycznej. Oddział lub poradnia psychiatryczna to często jedyne miejsca odwiedzane przez chorego, a zatem na lekarzu psychiatrze spoczywa szczególnie odpowiedzialność za zdrowie pacjenta. Również psychiatra powinien w razie konieczności podjąć współpracę z innymi lekarzami i pokierować adekwatnym specjalistycznym postępowaniem diagnostycznym i terapeutycznym.

W codziennej praktyce niezbędne jest monitorowanie podstawowych parametrów metabolicznych (masa ciała, obwód talii, BMI, stężenie glukozy, profil lipidowy). Powinna temu towarzyszyć edukacja pacjentów na temat prawidłowej diety, aktywności fizycznej, kontroli masy ciała, objawów cukrzycy oraz motywowanie chorych do podjęcia współpracy w zakresie dbałości o swoje zdrowie.

Stosowanie leków przeciwpsychotycznych, zwłaszcza atypowych, wymaga znajomości standardów leczenia [20] oraz przestrzegania zaleceń konsultanta krajowego [26].

PIŚMIENNICTWO

1. Wright P. Schizofrenia i inne zaburzenia psychotyczne. W: Wright P., Stern J., Phelan M. (red.). *Sedno psychiatrii*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2008; 257–286.
2. Casey D.E., Hansen T.E. Excessive morbidity and mortality in schizophrenia. W: Meyer J.M., Nasrallah H.A. (red.). *Medical Illness and Schizophrenia*. American Psychiatric Publishing, Washington DC 2003; 13–34.
3. Dixon L., Postrado L., Delahanty J. i wsp. The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1999; 187: 496–502.
4. Rabe-Jabłońska J. Występowanie, chorobowość i śmiertelność z powodu zespołu metabolicznego u chorych na schizofrenię. Ograniczenia terapeutyczne i wybór właściwego leku przeciwpsychotycznego. *Psychiatria* 2006; 3: 148–153.
5. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Badawcze kryteria diagnostyczne. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne Vesalius, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Kraków–Warszawa 1998.
6. Landowski J. Somatyczne aspekty zdrowia chorych na schizofrenię. *Edukacyjne Forum Psychiatryczne „Zrozumieć schizofrenię”*, 2009.
7. Łoza B. Problemy metaboliczne chorych na schizofrenię i zaburzenie dwubiegunowe. W: Mamcarz A. (red.). *Zespół metaboliczny*. Medical Education, Warszawa 2010: 587–602.
8. Correll C.U. Balancing efficacy and safety in treatment with antipsychotics. *CSN Spectr.* 2007; 12 (supl. 17): 12–20.
9. Meyer J.M., Nasrallah H.A. *Medical Illness and Schizophrenia*. American Psychiatric Publishing, Washington DC 2009.
10. Druss B.G., Rosenheck R.A. Use of medical services by veterans with mental disorders. *Psychosomatics* 1997; 38: 451–458.
11. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. i wsp. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N. Eng. J. Med.* 2005; 353: 1209–1223.
12. Harris E.C., Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *British Journal of Psychiatry* 1998; 173: 11–53.
13. Wyrzykowski B. Zespół metaboliczny — rozpoznawanie i leczenie. *α Medica Press* 2006; 27.
14. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. (IDF Epidemiology Task Force Consensus Group). The metabolic syndrome — a new world-wide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–1062.
15. 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; 9 (285): 2486–2497.
16. Grundy S.M., Brewer H.B., Cleeman J.I., Smith S.C., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2004; 2 (24): e13.
17. Grzeszczak W. Zespół metaboliczny — definicja, rys historyczny, epidemiologia. W: Mamcarz A. (red.). *Zespół metaboliczny*. Medical Education, Warszawa 2010; 11–23.
18. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badań NATPOL PLUS. *Kardiol. Pol.* 2004; 61 (supl. IV): IV1–IV26.
19. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415–1428.
20. Jarema M., Kiejna A., Landowski J., Meder J., Rabe-Jabłońska J., Rybakowski J. Standardy leczenia farmakologicznego schizofrenii. *Psychiatria Polska* 2006; 40: 1171–1205.

21. De Hert M., Schreurs V., Vancampfort D., Van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009; 8: 15–22.
22. Allison D.B., Mentore J.L., Heo M. i wsp. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156 (11): 1686–1696.
23. Leucht S., Corves C., Arbter D., Engel R.R., Li C., Davies J.M. Second-generation versus first-generation antipsychotic for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 31–41.
24. Meyer J.M., Davies V.G., Goff D.C. i wsp. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: Prospective data from phase 1. *Schizophrenia Res.* 2008; 101: 273–286.
25. Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Boter H. i wsp. EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371: 1085–1097.
26. Jarema M. Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji. *Psychiatria Polska* 2008; 42: 969–977.