

Doença Cardiovascular e Diabetes nas Pessoas com Doença Mental Grave – “Position Statement” da “European Psychiatric Association” (EPA), apoiado pela “European Association for the Study of Diabetes” (EASD) e pela “European Society of Cardiology” (ESC)*

C. Pina e Brito, R. Duarte

I - INTRODUÇÃO

As pessoas com perturbações mentais graves (PMG), tais como esquizofrenia, depressão ou doença bipolar, têm, comparativamente à população geral, pior saúde física e uma expectativa de vida reduzida^(58,82,84,124). As evidências mostram que as pessoas com PMG têm uma taxa de mortalidade 2 a 3 vezes maior do que a população geral e que esse fosso, a nível da mortalidade, tem aumentado nas últimas décadas⁽¹¹³⁾. Esse excesso de mortalidade não é apenas causado por um aumento da taxa de suicídios; as pessoas com PMG têm um risco de morte aumentado associado à doença física, sendo a causa mais comum de morte a doença cardiovascular (DCV)^(15-17,25,26,65,82,103,104,106,107). A etiologia desse excesso de DCV é multifactorial e inclui factores genéticos e de estilo de vida, bem como efeitos específicos da doença e do seu tratamento. As pessoas com PMG têm maior probabilidade de terem excesso de peso, de fumarem e de terem diabetes, hipertensão arterial (HTA) e dislipidemia^(31,39,45,46,93,99,100,121). Têm também maior probabilidade de terem uma história familiar de diabetes e a doença é acompanhada de elevações crónicas das hormonas de “stress”. A medicação anti-psicótica pode induzir ganho de peso ou piorar outros factores metabólicos de risco CV^(5,51,61,64,99,100,116,117,119,129,134,136). Existe evidência emergente de que, nos doentes bipolares e nos doentes com história de depressão ou que estão a tomar anti-depressivos, se encontram também aumentados factores modificáveis de risco CV^(8,12,13,15,16,25,27,38,67,71,72,75,91,92,112,114,135). A literatura científica relativa aos efeitos dos fármacos utilizados para tratar a depressão, unipolar e bipolar, tais como os anti-depressivos e os estabilizadores do humor, é menos abrangente do que a relativa aos anti-psicóticos^(11,12,15,91,92,141). Apesar do risco aumentado de diabetes e DCV, muitos doentes com PMG têm acesso limitado aos cuidados de saúde gerais, com menor oportunidade de rastreio do risco CV e de prevenção do que numa população não psiquiátrica^(49,58,82,84,87). Nos doentes esquizofrénicos têm sido reportadas baixas taxas de tratamento da HTA, dislipidemia e diabetes⁽⁹⁶⁾. A ausência de consenso relativamente a quem deverá ser res-

ponsável pelos cuidados de saúde gerais das pessoas com perturbações mentais tem resultado num insucesso contínuo no acesso aos serviços apropriados.

Os psiquiatras e os médicos de cuidados primários deverão desempenhar um papel activo no assegurar que os doentes com perturbações mentais não sejam colocados em desvantagem. As medidas a tomar deverão incluir a avaliação e o tratamento dos factores de risco CV e da diabetes, como parte integrante dos cuidados a prestar aos doentes psiquiátricos. Quando indicado, deverá ser implementado um sistema de cuidados partilhados com os cardiologistas, os diabetologistas, a enfermagem especializada e outros especialistas.

O objectivo desta declaração conjunta da “European Psychiatric Association” (EPA), da “European Association for the Study of Diabetes” (EASD) e da “European Society of Cardiology” (ESC) é reduzir o risco CV e melhorar os cuidados da diabetes nas pessoas com PMG, bem como melhorar a sua saúde geral e o seu bem estar. Cumprir este objectivo deverá reduzir o fardo de doença física destes doentes, das suas famílias e dos serviços de saúde.

Este documento foi desenvolvido pela EPA, em conjunto com a EASD e a ESC, com base numa revisão da evidência de que as pessoas com PMG se encontram em risco aumentado de DCV e diabetes nas recomendações da ESC e da EASD⁽⁵⁹⁾.

II - QUEM SE ENCONTRA EM RISCO E PORQUÊ?

II.1 – Doença Cardiovascular

Os estudos epidemiológicos mostraram, de forma consistente, um excesso de mortalidade por DCV em pessoas com esquizofrenia, perturbação bipolar e depressão^(8,15,17,18,24,26,35,82,83,106,107,113,124). Numa recente meta-análise de 37 estudos efectuados em 25 países, com um total estimado de quase 23.000 mortes, as pessoas com esquizofrenia tinham uma taxa média padronizada de mortalidade total de 2.58 (2.41 relativamente a todas as causas naturais de morte e 7,5 relativamente a todas as causas não naturais de morte)⁽¹¹³⁾. A ta-

* Tradução e adaptação: Carlos Pina e Brito (Médico. Membro do Grupo de Stress Psicossocial da Fundação Portuguesa de Cardiologia). Revisão científica: Rui Duarte (Médico Internista/Diabetologista da Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal). Versão integral, disponível em língua inglesa, em www.easd.org. (item “statements”).

xa média padronizada de mortalidade devida a DCV era de 1.79. A taxa média padronizada de mortalidade total das pessoas com esquizofrenia durante as décadas de 70, 80 e 90 do século XX foi, respectivamente, de 1.84, 2.98 e 3.20, demonstrando progressivas desigualdades a nível de saúde com aumento progressivo do fosso a nível da mortalidade.

Achados semelhantes foram reportados em grandes estudos de pessoas com perturbações afectivas, com uma taxa média padronizada de mortalidade total entre 1.23 e 2.50 (8). Num subgrupo de 400 indivíduos com depressão unipolar ou doença bipolar, seguido durante um período de 34 a 38 anos, a taxa média padronizada de mortalidade devida a doença coronária (DC) foi de 1.61. Comparativamente às mulheres saudáveis, as mulheres com depressão encontravam-se particularmente em risco de morte devida a DC (taxa média padronizada de mortalidade devida a doença coronária: 1.7), enquanto que os homens com depressão evidenciavam mortalidade cerebrovascular e vascular aumentadas (taxa média padronizada de mortalidade devida a DCV: 2.21). O “Baltimore Maryland Epidemiological Catchment Area Study”, que foi um estudo de seguimento (durante 13 anos) de uma amostra representativa da comunidade dos EUA, avaliada relativamente às doenças psiquiátricas comuns, reportou um aumento de 4.5 vezes da probabilidade da ocorrência de enfarte do miocárdio em doentes com depressão (57,109).

A etiologia desse excesso de DCV é multifactorial e inclui factores genéticos e de estilo de vida, bem como efeitos específicos da doença e do seu tratamento. O excesso de mortalidade por DCV associado à esquizofrenia e à doença unipolar e bipolar é largamente atribuído a um risco relativo 1 a 5 vezes maior do que o da população geral, na incidência de factores de risco de DCV modificáveis (obesidade, tabagismo, diabetes, HTA e dislipidemia) (Quadro I) (5,9,13-16,33,39,41,43,47,64,65,74,88,94,99,100,116,117,119,121,129,133,135,136).

Nos EUA, 68% dos doentes esquizofrénicos que participaram no estudo CATIE (acrónimo de “Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness”) eram fumadores; nos controlos do mesmo espectro etário, a taxa de fumadores era de 35%. Relativamente a outros factores de risco de DCV, 13% desses doentes eram diabéticos (contra 3% dos controlos) e 27% tinham HTA (contra 17% dos controlos) (60). Os doentes esquizofrénicos tinham também níveis de C-HDL significativamente mais baixos (do que os controlos). Aproximadamente um terço dos doentes do CATIE apresentavam, na linha de base, uma constelação de factores de risco metabólico e de DCV (93).

Numa meta-análise, que incluiu 12 estudos de HTA e 11 de dislipidemia, constatou-se um rácio de risco de HTA de 1.11 (0.91 a 1.35). Embora o colesterol total não estivesse mais elevado nas pessoas com PMG [diferença média padronizada = -0.10 (-0.55 a 0.36)], alguns dos estudos (mas não todos) reportaram níveis baixos de C-HDL e níveis aumentados de triglicéridos (104).

Foi também encontrado um risco aumentado de excesso de peso, obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2 em populações clínicas com doenças afectivas (12,15,27,38,67,75,88,91,94).

Quadro I - Prevalência estimada e risco relativo de factores de risco modificáveis de DCV na esquizofrenia e na doença bipolar, comparativamente à população geral (39,47).

Prevalência estimada e risco relativo		
Factores de risco modificáveis	Esquizofrenia	Doença Bipolar
Obesidade	45–55% RR: 1.5–2	21–49% RR: 1–2
Tabagismo	50–80% RR: 2–3	54–68% RR: 2–3
Diabetes	10–15% RR: 2	8–17% RR: 1.5–2
HTA	19–58% RR: 2–3	35–61% RR: 2–3
Dislipidemia	25–69% RR: ≤ 5	23–38% RR: ≤ 3
Síndrome Metabólica	37–63% RR: 2–3	30–49% RR: 1.5–2

RR = *risco relativo*

Apesar da elevada prevalência de factores de risco de DCV, existe evidência de subtratamento desses factores de risco modificáveis. No estudo CATIE, 88% dos doentes com dislipidemia, 62% dos doentes com HTA e 38% dos doentes com diabetes, não estavam a ser tratados (96). A elevada prevalência de subtratamento dos factores de risco de DCV, em pessoas com PMG, foi recentemente confirmada num estudo que incluiu 2.463 indivíduos esquizofrénicos de 12 países europeus (45). Globalmente, 10.9% destes doentes estavam a fazer terapêutica anti-hipertensiva, 7,1% terapêutica anti-dislipidémica e 3.5% terapêutica antidiabética (da sua diabetes *mellitus* tipo 2). Todavia, foi encontrada evidência bioquímica de hiperglicémia e de dislipidemia em, respectivamente 26% e 70% destes doentes e 39% tinham HTA não tratada, na linha de base.

Um estilo de vida não saudável, incluindo dieta inadequada e sedentarismo, contribui, muito provavelmente, para o perfil de risco adverso das pessoas com PMG. Contudo, dado o ganho de peso, e outras anomalias metabólicas, que se associam a alguns dos anti-psicóticos de segunda geração, tem sido difícil diferenciar entre a contribuição da patologia psiquiátrica e a da sua terapêutica para o aumento do risco de DCV (5,99,100,116,117,119,130).

Um grande estudo prospectivo, actualmente a decorrer, confirmou que muitos indivíduos com um primeiro episódio de esquizofrenia já têm anomalias metabólicas significativas na altura desse primeiro episódio da doença (43). Aquando do primeiro episódio, 27% dos doentes já tinham o colesterol total elevado, valor que sobe para 61% quando a doença já é de longa duração. Para além disso, os doentes com um primeiro episódio psicótico têm uma alteração da composição corporal com deposição aumentada de gordura intra-abdominal (*versus* deposição de gordura na região subcutânea), deposição essa que demonstrou constituir um factor de risco forte e independente para o desenvolvimento de DCV (77,108,126,127). Estes achados sublinham a importância de possíveis alterações metabólicas ocorridas antes da influência da terapêutica psicofarmacológica e vêm apoiar a hipótese de que as anomalias metabólicas constituem uma parte inerente da doença esquizofrénica, associando-se a factores sócio-económicos e, possivelmente, factores genéticos ou biológicos subjacentes (100,116,117,119,130).

Na depressão e na psicose surgem, com frequência, desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (13,15,28,66) e al-

terações imunológicas, tais como expressão alterada das citocinas ⁽¹¹¹⁾. Esses achados poderão estar envolvidos na fisiopatologia da DCV e ajudar ao esclarecimento sobre os mecanismos pelos quais a doença psiquiátrica “per se” poderá contribuir para a patogénese do risco CV aumentado. Para além disso, parece existir um efeito directo da medicação anti-psicótica sobre o desenvolvimento dos factores de risco de DCV ^(96,116,117,130).

II.2 Diabetes

Vários estudos mostraram que a prevalência de diabetes é 2 a 3 vezes mais elevada nos doentes esquizofrénicos, comparativamente à população geral. Vários estudos transversais indicaram que a prevalência de diabetes em populações de esquizofrénicos é de cerca de 10 a 15%, ou seja, 2 a 3 vezes mais elevada do que na população geral ⁽⁶⁸⁾.

Dados do “Baltimore Maryland Epidemiological Catchment Area Study” reportaram, nos doentes com depressão, rácios de probabilidade (RP) - “odd-ratios” (OR) aumentados relativamente à diabetes tipo 2 (RP=2.2) e ao enfarte do miocárdio (RP=4.5) ^(50,57,109).

Um grande estudo prospectivo, a decorrer na Bélgica, confirmou que um número significativo de indivíduos esquizofrénicos tinham já diabetes na altura do seu primeiro episódio da doença ⁽⁴³⁾, aumentando a prevalência de diabetes de 3%, aquando do primeiro episódio ou até 2 anos de tratamento da doença, para 16.5% após uma duração da doença superior a 20 anos. Nesse estudo, a prevalência de diabetes, na faixa etária dos 15-25 anos, era 5 vezes mais comum nos doentes esquizofrénicos (comparativamente à população geral).

Embora os dados disponíveis a esse respeito sejam menos abundantes, a prevalência de diabetes é também mais elevada nas pessoas com doença bipolar. Uma revisão sistemática de McIntyre e col., de todos os trabalhos publicados em língua inglesa entre 1966 e 2004, mostrou que a prevalência de diabetes nos doentes bipolares era até 3 vezes superior à da população geral ⁽⁹¹⁾.

Tal como para os factores de risco de DCV, a razão para uma incidência e prevalência aumentadas de diabetes em pessoas com esquizofrenia ou doença bipolar é multifactorial e inclui factores genéticos e de estilo de vida, bem como efeitos específicos da doença e do tratamento. Muito do risco aumentado de diabetes é provavelmente explicável por um aumento de factores de risco tradicionais de diabetes: história familiar de diabetes, obesidade e sedentarismo. Parece verosímil que, nas pessoas com PMG, esses factores de risco operem de uma maneira semelhante ao da população geral, como foi ilustrado por um estudo que mostrou que, em doentes esquizofrénicos, a incidência de diabetes aumentava com a idade e que a presença de uma história familiar de diabetes aumentava 3 vezes o risco de desenvolverem diabetes ⁽⁸¹⁾. Contudo, nenhum estudo avaliou o risco atribuível aos factores de risco tradicionais de diabetes nas pessoas alvo de medicação anti-psicótica. Os efeitos da medicação anti-psicótica são discutidos na próxima secção.

A associação entre depressão e diabetes é complexa e existe evidência de que será bidireccional ^(16,67,112); as pessoas com diabetes declarada têm taxas mais elevadas de depressão do que a população geral e a depressão constitui um factor de risco estabelecido de diabetes. Existem vários mecanismos explicativos da associação referida, desde o “stress” psicológico resultante do diagnóstico e tratamento da diabetes à desregulação metabólica conduzindo a perturbação do humor e a alterações das citocinas e das hormonas de “stress”.

III. TERAPÊUTICA PSICOFARMACOLÓGICA E RISCO DE DCV

A terapêutica psicofarmacológica, com anti-psicóticos, anti-depressivos e estabilizadores do humor, constitui uma componente eficaz e necessária do tratamento das PMG, como a esquizofrenia e as doença afectivas. Dado que está bem estabelecido que as pessoas com PMG que não tomam medicação psicofarmacológica têm um risco mais elevado de morte, suicídio e admissão hospitalar do que as que a tomam regularmente ⁽¹²⁸⁾, qualquer efeito adverso metabólico necessita de ser colocado neste contexto. Embora a relação entre anti-depressivos, estabilizadores do humor e ganho de peso esteja bem descrita, a literatura científica sobre a associação entre anti-depressivos, estabilizadores do humor e risco CV é escassa. Todavia, existe literatura considerável sobre os efeitos adversos dos anti-psicóticos.

Evidência crescente sugere que as crianças e adolescentes que tomam medicação anti-psicótica se encontram em risco mais elevado de ganharem peso e desenvolverem anomalias metabólicas do que os adultos que tomam a mesma medicação ^(32,36,79,80,103).

III.1. Ganho de Peso

O ganho de peso durante o tratamento da fase aguda e de manutenção da esquizofrenia e das doenças afectivas constitui um efeito secundário bem estabelecido dos anti-psicóticos e que afecta entre 15 a 72% dos doentes ^(1,2,5,11,29,51,61,71,85,88,101,116,117,130). Os anti-depressivos e os fármacos estabilizadores do humor, como o lítio e o valproato, poderão também induzir um ganho de peso significativo.

Existe uma diferença marcada entre os diferentes anti-psicóticos relativamente ao risco de peso aumento ponderal. Uma meta-análise de estudos clínicos mostrou que, após 10 semanas de tratamento, o aumento de peso era maior com a clozapina (4.45 kg) e a olanzapina (4.15 kg), enquanto que com a quetiapina e a risperidona era intermédio (2.1 kg) e com o aripiprazol, o amisulpride e a ziprasidona era pouco o efeito sobre o peso (< 1kg). Todavia, nenhum fármaco anti-psicótico deve ser considerado verdadeiramente neutro em termos de ganho de peso, dado que a percentagem de indivíduos que experimentam um ganho de peso > 7% é maior com os anti-psicóticos atípicos do que com o placebo ⁽²⁹⁾. Deve ser sublinhado que na meta-análise de Allison et al. ⁽¹⁾ alguns dos anti-psicóticos de primeira geração (anti-psicóticos típicos ou neurolépticos), como a clorpromazina,

Quadro II - Factores de risco predictivos de ganho de peso.

Clínicos	Demográficos
Escolha do anti-psicótico	Idade mais jovem
Primeiro episódio de psicose	IMC inicial baixo
Ciclos não rápidos	História pessoal de obesidade
Características psicóticas	História familiar de obesidade
	Ascendência étnica não caucasiana
	Tendência para comer em excesso em alturas de "stress"
	Uso de "cannabis"

mostraram também um risco elevado comparável de indução de ganho de peso. Essa hierarquia de risco de ganho de peso foi confirmada no mais recente estudo CATIE, nos estudos europeus EUFEST e numa meta-análise ^(41,60,73,85,86).

Relativamente a cada anti-psicótico, existe uma marcada variação inter-individual a nível do ganho de peso que poderá ir de um ganho de peso dramático a uma perda de peso. Embora o ganho de peso seja imprevisível a nível individual, existem várias características demográficas e clínicas que estão associadas a uma maior propensão para aumento ponderal e deverão ajudar na tomada de decisão clínica (Quadro II). Em particular, as crianças e os adolescentes encontram-se em risco elevado de ganho de peso significativo. O ganho de peso precoce (> 7% do peso corporal base durante as primeiras 6 semanas de tratamento com a olanzapina) parece constituir um bom factor de previsão de ganho de peso subsequente ⁽⁷⁶⁾. Contudo, uma revisão abrangente da literatura não encontrou evidência de uma relação dose-resposta relativamente à maioria dos anti-psicóticos (com excepção da clozapina e da olanzapina), nas doses usadas para tratar as doenças psicóticas ⁽¹¹⁸⁾.

No que diz respeito aos anti-depressivos, os tricíclicos (sobretudo a amitriptilina e a doxepina), a mirtazapina e a paroxetina parecem estar associados a um risco maior de ganho de peso ^(9,12,123).

Os mecanismos que levam ao ganho de peso induzido pelos anti-psicóticos são complexos e não estão completamente compreendidos. O principal mecanismo parece ser a estimulação do apetite, mas poderão estar envolvidos mecanismos menos específicos tais como os relacionados com o consumo energético. Os anti-psicóticos interagem com muitos receptores cerebrais diferentes envolvidos na regulação do apetite dos quais os mais importantes são o receptor H1 da histamina, o receptor 5-HT_{2c} e os receptores adrenérgicos beta 3 e alfa I ^(5,71,96,99,100,116,117,130).

III.2. Dislipidemia

Os estudos prospectivos mostram que o uso dos anti-psicóticos se associa a um aumento do C-LDL e a uma diminuição do C-HDL ^(41,60,69,70,93). Para além disso, alguns estudos comparativos indicaram que o efeito sobre o colesterol total e o C-HDL é diferente consoante o anti-psicótico considerado. Actualmente, é incerto se essas alterações de curto prazo se irão traduzir em diferenças clinicamente relevantes a longo prazo ^(41,60,73,93,122,134,139).

O efeito global sobre os triglicéridos é mais marcado e a esse nível existem diferenças claras entre os diversos anti-psicóticos. Os fármacos associados a maior ganho de peso (clozapina, olanzapina) associam-se ao maior aumento dos triglicéridos séricos ^(41,60,73,93,122,134,139). As diferenças mais marcadas entre fármacos observam-se na fase precoce de tratamento, quando o ganho de peso ocorre mais rapidamente. Num estudo recente de diferentes factores de risco de DCV em doentes diagnosticados com esquizofrenia entre 2000-2006, comparativamente a doentes diagnosticados entre 1984 e 1995, os tratados com anti-psicóticos atípicos durante 3 anos ganharam 2 vezes mais peso e mostraram maior deterioração do perfil de triglicéridos do que os tratados com anti-psicóticos típicos durante 3 anos ⁽⁴⁶⁾.

A maioria dos estudos reportaram uma avaliação do perfil lipídico após curtos períodos de tratamento (2 a 3 meses), havendo necessidade de avaliar quais são os efeitos a longo prazo sobre os triglicéridos após a estabilização do peso.

III.3. HTA

A literatura não mostra uma associação consistente entre PMG e HTA. Os fármacos anti-psicóticos poderão piorar a HTA através do ganho de peso, mas esse efeito poderá ser contrabalançado pelo seu efeito hipotensivo via bloqueio adrenérgico.

III.4. Diabetes

A avaliação dos dados relativos à relação entre terapêutica com anti-psicóticos e diabetes torna-se um desafio, porque nas pessoas com PMG existe um risco aumentado de diabetes. É também complicada pelas frequentes alterações da terapêutica anti-psicótica das pessoas com PMG, em contraste com a longa história natural da diabetes. As fontes de informação abrangem histórias clínicas individuais, estudos fármaco-epidemiológicos e estudos aleatorizados e controlados. Muitos desses estudos têm defeitos significativos e, em consequência, não é possível tirar conclusões sólidas acerca do risco de diabetes associado à terapêutica anti-psicótica.

Os estudos de observação sugerem que nas pessoas tratadas com medicação anti-psicótica existe um risco aumentado de diabetes. Todavia, esses estudos podem ser confundidos pelo prévio risco aumentado de diabetes que existe nas pessoas com PMG. Uma recente meta-análise do risco de diabetes em pessoas com esquizofrenia tratadas com anti-psicóticos mostrou um risco 1,32 (IC 95%=1,15-1,51) vezes superior nos tratados com anti-psicóticos atípicos (anti-psicóticos de segunda geração) versus os tratados com anti-psicóticos típicos (convencionais) ⁽¹¹⁹⁾. Nesse estudo, não foi encontrada uma diferença entre diferentes anti-psicóticos atípicos relativamente ao risco de diabetes. Numa revisão sistemática de estudos de observação de coortes, o risco individual atribuível aos anti-psicóticos atípicos, versus anti-psicóticos típicos (convencionais), variou entre 53 novos casos a mais de diabetes por 1000 doentes e 46 novos casos a menos de diabetes por 1000 doentes, com pequena dife-

rença observável entre o anti-psicótico atípico considerado e os anti-psicóticos típicos (convencionais) ⁽³⁰⁾. Para além disso, uma revisão sistemática de 22 estudos aleatorizados e controlados não encontrou anomalias consistentes e significativas ao nível da glicemia entre qualquer anti-psicótico comparador e o placebo, em qualquer dos estudos ⁽²¹⁾.

Embora estes estudos possam sugerir que o risco de diabetes associado à medicação anti-psicótica atípica é baixa, é necessário encarar os seus resultados com precaução. Existem claramente alguns casos de diabetes e de cetoadicose diabética que ocorreram após tratamento com medicação anti-psicótica. A diabetes poderá também entrar em remissão após a descontinuação do tratamento.

Para além disso, em vários estudos aleatorizados e controlados foram observadas diferenças a nível da glicemia. Por exemplo, no estudo CATIE ocorreu um aumento significativamente maior da HbA1c com a olanzapina (0.4%), comparativamente à quetiapina (0.04%), à risperidona (0.075%), a fenazina (0.09%) e à ziprasidona (0.11%). Se essas alterações persistirem durante o tratamento a longo prazo, poderão traduzir-se em diferenças clinicamente significativas ao nível da diabetes entre os diversos anti-psicóticos ⁽⁸⁶⁾.

O mecanismo através do qual os anti-psicóticos induzem diabetes não é claro e, mais uma vez, envolve, provavelmente, vários sistemas diferentes. Para lá de um efeito diabetogénico indirecto, via ganho de peso, os estudos animais e “in vitro” demonstraram que os antipsicóticos poderão ter um efeito sobre a secreção de insulina e a resistência à insulina ^(99,105,116,117,130).

Globalmente, existe evidência clara de que o uso de anti-psicóticos está associado a um risco aumentado de diabetes, mas esse risco é pequeno quando comparado ao associado a outros factores de risco tradicionais de diabetes. A evidência relativa a um efeito diabetogénico diferenciado dos diferentes anti-psicóticos é menos conclusiva. Dada a nossa compreensão da relação entre obesidade e diabetes, é provável que se houver ganho de peso significativo induzido pelos anti-psicóticos, conduzindo a obesidade durante um período de tratamento prolongado, isso possa contribuir para o desenvolvimento de diabetes. Nesse sentido, poderão existir diferenças entre os anti-psicóticos relativamente ao grau de risco de desencadear diabetes.

III.5. Eventos Cardiovasculares

Um grande estudo realizado no Reino Unido, que envolveu 46.136 pessoas com PMG e 300.426 controlos saudáveis demonstrou que os rácios de probabilidade de morte devida a DC nas pessoas com PMG, *versus* controlos, eram de 3.22 (IC 95%=1.99-5.21) nos doentes com idades compreendidas entre os 18 e os 49 anos, de 1.86 (IC 95%=1.63-2.21) nos doentes com idades compreendidas entre os 50 e os 75 anos e de 1.05 (IC 95%=0.92-1.19) nos doentes com mais de 75 anos. Relativamente à morte devida a acidente vascular cerebral (AVC), os rácios de probabilidade foram de 2.53 (IC 95%=0.99-6.47) nos doentes com menos de 50 anos, de 1.89 (IC 95%=1.50-2.38) nos indivíduos com 50 a

75 anos e de 1.34 (IC 95%=1.17-1.54) nos doentes com mais de 75 anos. Comparativamente aos controlos saudáveis, as pessoas com PMG a quem não tinham sido prescritos quaisquer anti-psicóticos encontravam-se em risco aumentado de DC ou AVC. Esse risco era ainda maior naquelas a quem tinham sido prescritos anti-psicóticos; neste grupo os doentes tratados com doses mais altas de anti-psicóticos tinham o maior risco de morte, quer devida a DC quer devida a AVC. No entanto, a exposição aos anti-psicóticos atípicos não estava relacionada com a mortalidade por DC. Comparativamente ao grupo de controlo, o rácio de probabilidade, totalmente ajustado, relativo à morte por DC nos subgrupos com PMG foi o seguinte: 1.38 (IC 95%=1.08-1.76) no grupo a que não foram prescritos quaisquer anti-psicóticos; 0.86 (IC 95%=0.52-1.41) no grupo a que foram prescritos anti-psicóticos atípicos e 2.12 (IC 95%=1.82-2.47) nos doentes que foram apenas tratados com anti-psicóticos típicos (convencionais) ⁽¹⁰⁴⁾.

Um estudo fármaco-epidemiológico retrospectivo bem conduzido, que incluiu mais de 90.000 doentes tratados com anti-psicóticos, reportou uma taxa de morte súbita de causa cardíaca 1.99 a 2.26 vezes superior nos utilizadores correntes de anti-psicóticos, típicos ou atípicos ⁽¹¹⁰⁾. O risco aumentava com as doses mais elevadas e não foi detectado em antigos utilizadores de anti-psicóticos. Não existiam diferenças entre anti-psicóticos típicos e atípicos. A razão subjacente a estes achados não foi totalmente estabelecida.

Actualmente, não existem resultados de estudos que tenham avaliado o impacto das diferenças a nível de ganho de peso e de risco associado de diabetes e dislipidemia dos anti-psicóticos atípicos sobre “endpoints” finais (por exemplo, DCV fatal e não fatal e mortalidade total).

IV. RECOMENDAÇÕES PARA O RASTREIO E MONITORIZAÇÃO DOS FACTORES DE RISCO DE DCV E DA DIABETES

Nos últimos anos, grupos nacionais e internacionais desenvolveram recomendações para rastreio e monitorização dos factores de risco CV e da diabetes ^(5,10,22,31,34,42,48,90,115,133,137) mas estas não estão a ser implementadas por rotina nos cuidados clínicos prestados aos doentes ^(20,63,87,99), embora pareçam ser válidas em termos de custo-eficácia ⁽¹⁹⁾. As mais recentes recomendações do NICE (do Reino Unido) relativas à esquizofrenia incluem a necessidade de uma monitorização abrangente da saúde física destes doentes e o envolvimento dos médicos de cuidados primários ⁽¹⁰²⁾. Algumas recomendações recentes relativas à diabetes definiram um diagnóstico de esquizofrenia e o uso de anti-psicóticos como factores de risco de diabetes ^(4,23).

V. AVALIAÇÃO DO RISCO DE DCV

As Recomendações Europeias sobre Prevenção da DCV recomendam que as pessoas com DCV diagnosticada, diabetes tipo 2 ou diabetes tipo 1 com microalbuminúria ou com níveis muito elevados de factores de risco CV individuais de-

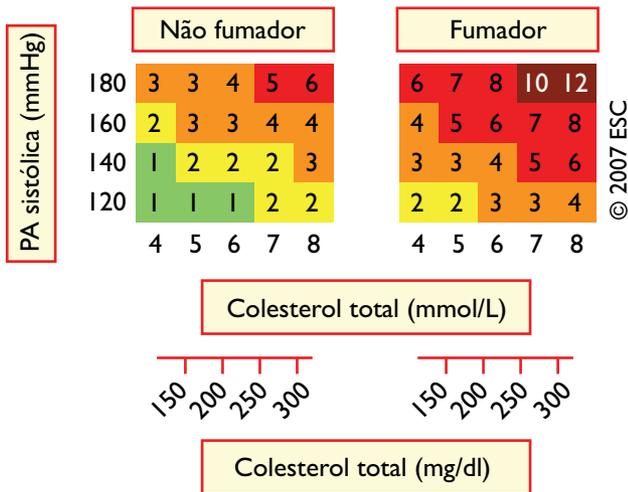


Figura I - Risco relativo de DCV fatal (59).

vem ser alvo de tratamento activo de todos os seus factores de risco CV (59).

Em relação às outras pessoas, as recomendações referidas preconizam que os seus factores de risco sejam tratados de acordo com o seu risco CV global, avaliado com as tabelas de SCORE de risco que calculam esse risco utilizando os parâmetros idade, sexo, hábitos tabágicos, pressão arterial (PA) sistólica e colesterol total (ou rácio colesterol total/C-HDL) (59).

Evidências recentes sugerem que as pessoas com PMG são tipicamente mais novas, têm uma PA mais elevada e maior probabilidade de ser fumadoras do que as populações utilizadas para construir os sistemas de avaliação do risco CV, tais como o Framingham e o SCORE, pelo que existe uma necessidade de validar um algoritmo de cálculo de risco para essa população específica de doentes mentais (9,19,37,41,60,125).

Para assegurar que indivíduos mais novos com risco elevado de DCV (comparativamente a outros da mesma idade) não sejam subtratados, as Recomendações Europeias incluem uma tabela de risco relativo que avalia este último com base nos hábitos tabágicos, PA sistólica e colesterol total (Figura I). Na ausência (actual) de um sistema de avaliação do risco CV específico para as pessoas com PMG (125) e dado o excesso de mortalidade por DCV que nelas ocorre, conforme foi explanado anteriormente, recomendamos que a decisão de tratar os factores de risco de DCV neste grupo de doentes deverá basear-se no risco relativo, conforme a tabela da Figura I.

Dado que nas crianças e adolescentes tratados com antipsicóticos surgem também obesidade e anomalias metabólicas (32,36,79,80,103), recomendamos, neste grupo, monitorização apertada de factores de risco CV, como o peso e o perfil lipídico, e intervenções dietéticas, sobre o estilo de vida e farmacológica adequadas, em linha com as recentes orientações pediátricas (40).

V.1. Que Testes e Quando?

Na população geral, a avaliação do risco de DCV é geralmente conduzida no contexto dos cuidados primários. To-

davia, com frequência, muitas das pessoas com PMG têm acesso limitado aos serviços de saúde gerais. No entanto, nessas pessoas, um rastreio anual dos factores de risco de DCV e das anomalias metabólicas poderá ser válido em termos de custo-eficácia, sobretudo devido à redução dos custos relativos ao tratamento das complicações da diabetes (19,59). Com frequência, os psiquiatras estão melhor posicionados para coordenar a avaliação e o tratamento do risco de DCV, idealmente como parte integrante de um sistema de cuidados partilhados com serviços de saúde de cuidados primários e de cuidados especializados.

É particularmente importante avaliar o risco de DCV das pessoas com PMG na linha de base, ou seja logo quando do primeiro episódio, para que qualquer alteração subsequente durante a terapêutica psiquiátrica possa ser monitorizada.

Em consequência, a história clínica e o exame físico desses doentes deverá incluir:

- História prévia de DCV, diabetes ou outras doenças relacionadas;
- História familiar de DCV prematura, diabetes outras doenças relacionadas;
- Hábitos tabágicos;
- Peso e altura (para calcular o índice de massa corporal) e perímetro abdominal;
- Glicemia em jejum;
- Perfil lipídico em jejum: colesterol total, triglicéridos, C-LDL (por cálculo) e C-HDL;
- PA (medir duas vezes e fazer a média), frequência cardíaca, auscultação cardíaca e pulmonar, pulsos pediosos;
- ECG.

Os valores normais e anormais da glicemia em jejum, do perfil lipídico em jejum e da PA são os que se apresentam no Quadro III.

Recomenda-se que a avaliação física e laboratorial descrita seja feita na consulta inicial (primeiro episódio) e antes da primeira prescrição de medicação anti-psicótica (Figura 2). A frequência das avaliações seguintes dependerá da história clínica do doente e da prevalência dos factores de risco na linha de base.

Nos doentes com valores normais na linha de base, recomenda-se a repetição da avaliação bioquímica às 6 e 12 semanas após o início da terapêutica anti-psicótica e daí em

Quadro III - Valores anormais dos principais factores de risco de DCV (59,138).

	Valor anormal
Glicemia em jejum	Anomalia da glicemia em jejum: 6.1 a 7 mmol/l (110 a 125 mg/dl) Diabetes: ≥ 7.0 mmol/l (≥ 126 mg/dl)
Lípidos	
Colesterol total	Sem diabetes: > 5 mmol/l (> 190 mg/dl) Com diabetes: > 4.5 mmol/l (> 175 mg/dl)
C-LDL	Sem diabetes: > 3 mmol/l (> 115 mg/dl) Com diabetes: > 2.5 mmol/l (> 100 mg/dl)
PA	Sem diabetes: > 140/90 mm Com diabetes: > 130/80 mg/dl

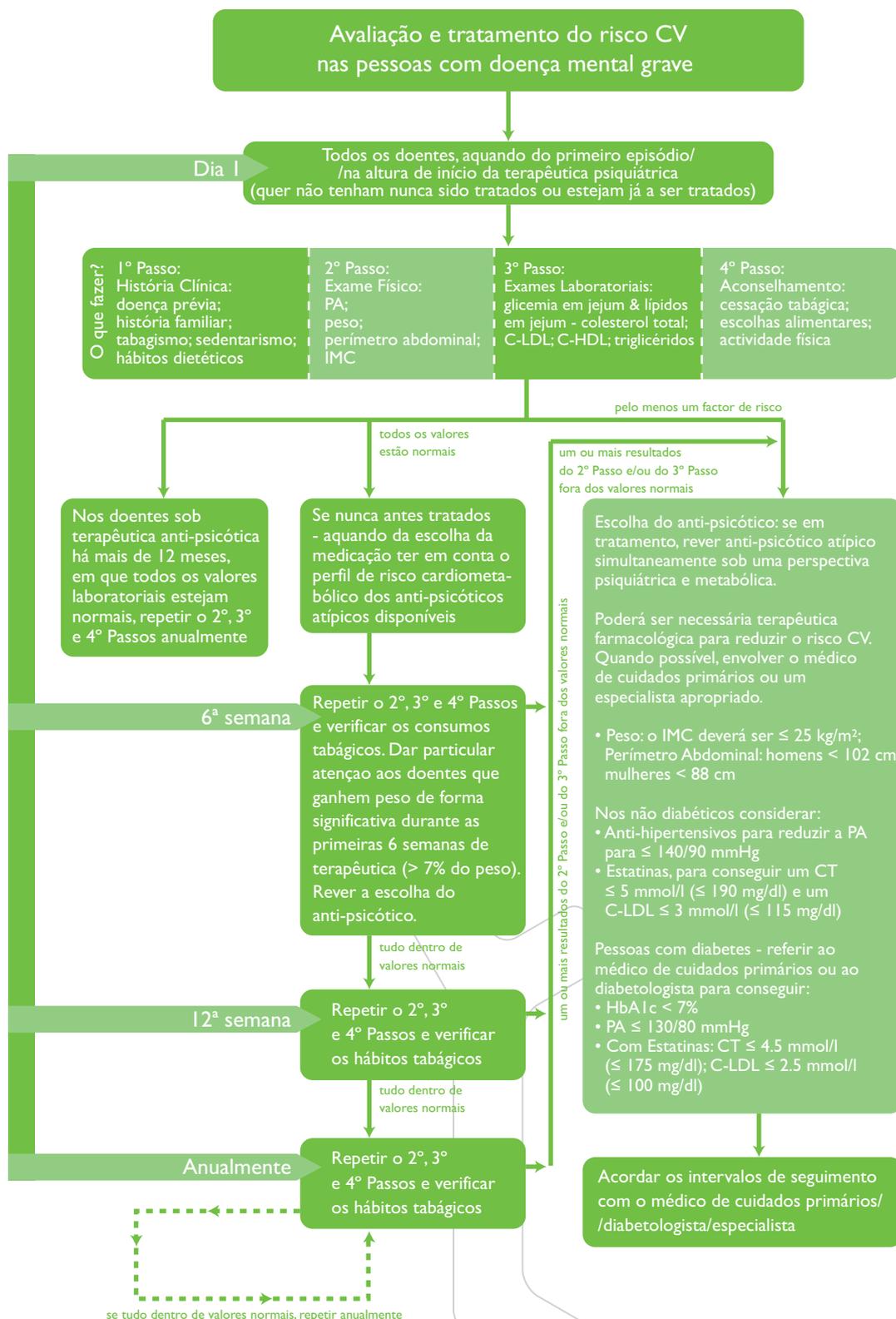


Figura 2 - Avaliação e tratamento dos factores de risco CV nas pessoas com doença mental grave.

diante pelo menos anualmente. A frequência desta avaliação dependerá da presença de factores de risco e anomalias detectadas. Durante a fase inicial do tratamento é importante avaliar o peso semanalmente, para identificar os indivíduos que ganham peso rapidamente sob terapêutica anti-psicótica.

VI.2. Peso Corporal

Manter um peso corporal e uma forma saudáveis, por meio de uma alimentação saudável e de actividade física regular, constitui uma componente chave da redução do risco de

Nos doentes com diabetes deverá avaliar-se regularmente o controlo glicémico, por meio da HbA1c (de 3 em 3 meses, aproximadamente) ⁽⁶⁾.

VI. TRATAMENTO DOS FACTORES DE RISCO DE DCV

As intervenções recomendadas para o tratamento dos factores de risco de DCV estão resumidas na Figura 2.

VI.1. Hábitos Tabágicos

Os fumadores deverão ser encorajados a deixarem de fumar qualquer tipo de tabaco. Os que demonstrem predisposição para deixarem de fumar deverão ser enviados para uma consulta de cessação tabágica que possa oferecer aconselhamento comportamental, terapêutica de substituição da nicotina ou outras intervenções farmacológicas. A experiência prática mostrou que desencorajar os doentes e o pessoal de saúde de fumarem nas enfermarias e clínicas psiquiátricas constitui um primeiro passo útil para a cessação tabágica ^(56,129,132).

DCV sendo necessária uma acção imediata nos doentes que na avaliação inicial tenham já excesso de peso ou mostrem sinais de ganho de peso precoce com a medicação anti-psicótica.

Os doentes devem ser aconselhados a perder peso se tiverem:

- IMC > 25 kg/m² (especialmente se > 30 kg/m²);
- Perímetro abdominal > 88 cm no sexo feminino ou > 102 cm no sexo masculino.

Uma meta-análise recente de 10 estudos aleatorizados, que envolveram 482 doentes tratados com anti-psicóticos, avaliou a eficácia da modificação do estilo de vida. Esses estudos, que tiveram uma duração de 2 a 6 meses e incluíram a prevenção do ganho de peso emergente com a terapêutica, bem como o tratamento da obesidade estabelecida, evidenciaram uma redução estatisticamente significativa do peso corporal médio de cerca de 2.5 kg com a modificação do estilo de vida, comparativamente ao tratamento habitual⁽³⁾.

Deverá ser considerada a referência destes doentes a um nutricionista/dietista/treinador pessoal ou a um programa de modificação de estilo de vida^(53,54-56). O aconselhamento sobre estilo de vida deverá incluir informação acerca da importância da alimentação saudável e do exercício regular⁽⁵⁹⁾. Os doentes deverão ser aconselhados a praticar 30 minutos de actividade física moderadamente vigorosa (pelo menos marcha rápida) na maioria dos dias da semana.

Caso ocorra um ganho de peso significativo, deverá considerar-se a hipótese de mudar de anti-psicótico – em particular, quando a resposta terapêutica seja limitada.

Têm sido testados vários fármacos com o intuito de reverter ou evitar o ganho de peso associado aos anti-psicóticos. Nenhum deles se revelou particularmente eficaz, mas uma recente revisão sistemática mostrou existir evidência preliminar de que a metformina poderá atenuar o ganho de peso, quer nos doentes adolescentes, quer nos doentes adultos em tratamento com anti-psicóticos atípicos^(95,140). Embora sejam necessários estudos de maior dimensão e duração, a metformina poderá ser considerada nos doentes com factores de risco adicionais, tais como uma história pessoal ou familiar de disfunção metabólica.

VI.3. Diabetes e Glicemia em Jejum

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define diabetes como uma glicemia plasmática em jejum ≥ 7 mmol/L (≥ 126 mg/dl)^(7,23,52,138). Num indivíduo assintomático, o diagnóstico deverá ser confirmado com uma segunda avaliação da glicemia em jejum efectuada noutro dia. No futuro, a avaliação da HbA1c poderá ser usada para diagnosticar a diabetes⁽¹²⁹⁾. Em todas as formas de diabetes, o controlo inadequado da glicemia resultará em complicações. Essas complicações incluem neuropatia diabética, retinopatia diabética, nefropatia diabética e risco aumentado de infecção. O objectivo a nível de controlo metabólico deverá ser um nível de HbA1c < 7%. As pessoas com PMG e diabetes tipo 2 irão necessitar de

terapêutica farmacológica adicional (antidiabética e de outros factores de risco CV), para lá da psiquiátrica, mas essa terapêutica não deverá ser diferente da preconizada para a população diabética sem PMG pelas recomendações da EASD e da “American Diabetes Association” (ADA)⁽⁶⁾.

Os centros de psiquiatria deverão cooperar com os centros de diabetologia na partilha de cuidados das pessoas com doença mental e diabetes. Para os doentes mentais diabéticos das unidades psiquiátricas que necessitem de insulinoterapia deverá estar disponível apoio de enfermagem especializada em educação do diabético, proveniente de um centro de diabetes.

As pessoas com PMG e diabetes diagnosticada deverão ser seguidas regularmente e quando necessário, dependendo da terapêutica em curso, por um diabetologista ou um enfermeiro(a) especializado(a) em diabetes. A glicemia em jejum e a HbA1c deverão ser avaliadas com regularidade (aproximadamente cada 3 a 6 meses). Um exame anual deverá incluir uma avaliação dos factores de risco de DCV, da albuminúria e da creatinina sérica, um exame dos fundos oculares (idealmente, incluindo fotografia do fundos oculares) e um exame do pé, para diagnosticar sinais precoces de complicações micro e macrovasculares⁽⁶⁾.

A insulinoterapia deve ser iniciada e monitorizada por profissionais de saúde com competências específicas em diabetologia. Nos doentes insulinotratados deve ser dada especial atenção à prevenção das hipoglicemias. Conseguem-se evitar melhor as hipoglicemias envolvendo a família e os prestadores de cuidados no processo de educação do doente sobre os riscos e consequências das mesmas. A educação dos doentes insulinotratados deverá incluir monitorização da glicemia e regulação das doses de insulina de acordo com os valores desta.

Os indivíduos com glicemia de jejum alterada, definidos pela OMS como tendo uma glicemia de jejum entre 6.1 e 7 mmol/l (110-125 mg/dl), têm um risco elevado de diabetes e também de DCV e, em consequência, é necessário assegurar que sejam monitorizados anualmente relativamente a níveis de glicemia e perfil de risco de DCV^(6,52,138). Nas pessoas com PMG em que estejam presentes diferentes factores de risco de DCV deverá ter-se em consideração uma monitorização mais apertada.

Vários estudos mostraram que a intervenção sobre o estilo de vida é eficaz na prevenção da diabetes tipo 2^(78,131). Esses programas envolveram modificação da dieta, perda de peso e aumento da actividade física. Os princípios desses programas são semelhantes aos utilizados na modificação do estilo de vida das pessoas com PMG, descritos acima. Em consequência, espera-se que sejam benéficos na prevenção da diabetes nas pessoas com PMG, embora ainda não tenham sido formalmente avaliados nessas pessoas.

O “Diabetes Prevention Program” demonstrou também que a terapêutica com metformina se associa a uma redução da incidência de diabetes. Para a prevenção da diabetes, um Painel de Consenso recomendou a utilização da metformina apenas em indivíduos em risco muito elevado de diabetes

(indivíduos com anomalia da glicemia em jejum e tolerância diminuída à glicose, que sejam obesos, tenham <60 anos de idade e pelo menos mais um outro factor de risco de diabetes). Para além disso, o Painel sublinhou que no “Diabetes Prevention Program” a metformina foi mais eficaz, comparativamente à alteração do estilo de vida, nos indivíduos com um IMC de pelo menos 35 kg/m² e nos indivíduos com idade < 60 anos ⁽⁹⁸⁾.

Existe evidência preliminar de que, nas pessoas com PMG, a metformina melhora a sensibilidade à insulina, a glicemia e a HbA1c ^(95,140). Na ausência de estudos de longo prazo da terapêutica combinada com anti-psicóticos e metformina, deverá considerar-se a utilização da metformina nos doentes em risco elevado.

VI.4. Perfil Lipídico em Jejum

O diagnóstico e tratamento da dislipidemia (perfil lipídico em jejum) deverá ser conduzido no contexto da avaliação do risco CV global (Figura 1).

Os níveis alvo de colesterol total (CT) e C-LDL são, respectivamente, < 5 mmol/l (< 190 mg/dl) e < 3 mmol/l (< 115 mg/dl). Nos indivíduos com DCV estabelecida ou diabetes são propostos níveis alvo mais rigorosos: < 4.5 mmol/l (< 175 mg/dl) e 2.5 mmol/l (< 100 mg/dl) (Quadro III).

Os doentes devem ser encorajados a comer carne magra, peixe e produtos lácteos com baixo conteúdo de gorduras e a substituírem a gordura saturada por gordura mono-insaturada e poli-insaturada de origem vegetal e marinha ⁽⁵⁹⁾. Os indivíduos com níveis de colesterol ligeiramente elevados poderão alcançar os níveis alvo apenas alterando a dieta, enquanto que os com níveis de colesterol moderadamente elevados ou muito elevados irão precisar de terapêutica hipolipemiante, geralmente com uma estatina.

O tratamento com estatinas demonstrou ser eficaz nas pessoas com PMG e dislipidemia ^(44,62). Os psiquiatras envolvidos no tratamento da dislipidemia deverão estar cientes da necessidade de avaliar a função hepática e a creatinina-cinase (CK) nestes doentes.

Se o risco global de DCV for elevado (risco a 10 anos de DCV fatal, avaliado com o SCORE, ≥ 5%), o CT deverá ser reduzido para < 5.0 mmol/l ou < 4.5 mmol/l (nos doentes com DCV estabelecida ou diabetes).

VI.5. Pressão Arterial

Com frequência, nas pessoas com PMG, a HTA não é diagnosticada. Os níveis alvo recomendados de PA são < 140/90 mmHg. As alterações do estilo de vida, incluindo parar de fumar, reduzir a ingestão de sal, reduzir o peso e aumentar o exercício, poderão ser suficientes para reduzir uma PA ligeiramente elevada embora alguns desses doentes possam necessitar de terapêutica farmacológica.

As Recomendações Europeias, recentemente actualizadas, salientam a importância de escolher os fármacos anti-hipertensivos mais adaptados às necessidades de cada doente ^(59,89).

VI.6. Tratamento dos Efeitos sobre os Factores de Risco de DCV dos Efeitos Adversos Relacionados com os Fármacos

Na escolha da medicação psicotrópica deve ter-se em consideração os potenciais efeitos dos diversos fármacos sobre os factores de risco de DCV, tais como peso, níveis de glicemia ou perfil lipídico, em especial nos doentes com PMG que tenham excesso de peso, diabetes ou um total elevado de factores de risco CV. O processo de decisão clínica é sempre complexo e tem de ter também em conta os aspectos da eficácia. Poderá colocar-se um dilema com a clozapina, que é considerada por muitas Recomendações como o anti-psicótico de escolha para o tratamento da esquizofrenia refractária, já que a clozapina é o anti-psicótico que se associa ao risco mais elevado de ganho de peso e de factores de risco de DCV com ele relacionados.

VII. RESUMO E CONCLUSÃO

A EPA, com o apoio da EASD e da ESC, publicou este documento com o objectivo de melhorar os cuidados prestados às pessoas com PMG. A intenção é iniciar a cooperação e partilha de cuidados entre os diferentes profissionais de saúde e aumentar a consciência, entre psiquiatras e médicos de cuidados primários que prestam cuidados às pessoas com PMG, da necessidade de rastrear e tratar os factores de risco de DCV e a diabetes.

Para além disso, as associações académicas envolvidas neste documento salientam que é necessária mais investigação sobre os problemas CV das pessoas com PMG e o seu tratamento.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. American Association of Clinical Endocrinologists 2007. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Management of Diabetes Mellitus. *AACE Diabetes Mellitus Guidelines*. *Endocr Pract*. 2007; 13(Suppl. 1): 3-68.
5. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 596-601.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2009. *Diabetes Care*. 2009; 32 (Suppl. 1): S13-61.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2009; 32 (Suppl. 1): S63-7.

8. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord.* 2002; 68(2-3): 167-81.
9. Arango C, Bobes J, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J, et al. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: Findings from the CLAMORS study. *Schizophr Res.* 2008; 104(1-3): 1-12.
10. Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, Farooqi A, Gadsby R, Heald A, et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2007; 21(4): 357-73.
11. 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.
12. Berken GH, Weinstein DO, Stern WC. Weight gain: a side effect of tricyclic antidepressants. *J Affect Disord.* 1984; 7: 133-8.
13. Bjorntorp P. Stress and cardiovascular disease. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1997; 640: 144-8.
14. Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J, et al. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res.* 2007; 90(1-3): 162-73.
15. 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.
16. 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.
17. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 1997; 171: 502-8.
18. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2000; 177: 212-7.
19. Bruggeman R, Schorr S, Van der Elst K, Postma M, Taxis K. Cost-effectiveness of screening for diabetes in a cohort of patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008; 102(1-3): 161-2.
20. Buckley PF, Miller DD, Singer B. Clinicians' recognition of the metabolic adverse effects of antipsychotic medications. *Schizophr Res.* 2005; 79: 281-8.
21. Bushe CJ, Leonard BE. Blood glucose and schizophrenia: a systematic review of prospective randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68(11): 1682-90.
22. Cahn W, Ramlal D, Bruggeman R, de Haan L, Scheepers FE, van Soest MM, et al. Prevention and treatment of somatic complications arising from the use of antipsychotics. *Tijdschr Psychiatr.* 2008; 50(9): 579-91.
23. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2008; 32(Suppl. 1): S1-20.
24. Capasso RM, Lineberry TW, Bostwick JM, Decker PA, St Sauver J. Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: An Olmsted County, Minnesota cohort: 1950-2005. *Schizophr Res.* 2008; 98(1-3): 287-94.
25. 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.
26. 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.
27. Cassidy F, Ahearn E, Carroll BJ. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *Am J Psychiatry.* 1999; 156: 1417-20.
28. Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuroendocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes.* 2000; 24: S50-55.
29. Citrome L. Risk-Benefit Analysis of Available Treatments for Schizophrenia. *Psychiatric Times.* 2007; 1: 27-30.
30. Citrome L, Holt RIG, Zachry WM, Clewell JD, Orth PA, Karagianis JL, et al. Risk of treatment-emergent diabetes mellitus in patients receiving antipsychotics. *Ann Pharmacother.* 2007; 41: 1593-603.
31. Citrome L, Yeomans D. Do guidelines for severe mental illness promote physical health and well-being? *J Psychopharmacol.* 2005; 19(6): 102-9.
32. Cohen D, Huinink S. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus in child and adolescent psychiatry. *CNS Drugs.* 2007; 21(12): 1035-8.
33. Cohen D, Stolk RP, Grobbee DE, Gispen-de Wied CC. Hyperglycemia and diabetes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Diabetes Care.* 2006; 29(4): 786-91.
34. Cohn TA, Sernyak MJ. Metabolic monitoring for patients treated with antipsychotic medications. *Can J Psychiatry.* 2006; 51: 492-501.
35. Colton CW, Manderscheid RW. Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Prev Chronic Dis.* 2006; 3:A42.
36. Correll CU. Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents. *J Clin Psychiatry.* 2008; 69(Suppl. 4): 26-36.
37. Correll CU. Balancing efficacy and safety in the treatment with antipsychotics. *CNS Spectr.* 2007; 12(Suppl. 17): 12-20.
38. 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.
39. 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.
40. Daniels SR, Greer FR, the Committee on Nutrition. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics.* 2008; 122: 198-208.
41. 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.
42. De Hert M, van Eyck D, De Nayer A. Metabolic abnormalities associated with second generation antipsychotics: fact or fiction? Development of guidelines for screening and monitoring. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006; 21(Suppl. 2): 11-5.
43. De Hert M, van Winkel 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 cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2006; 2: 14. doi:10.1186/1745-0179-2-14. online.
44. 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.
45. 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.
 46. De Hert M, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, S'inko 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.
 47. 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.
 48. De Nayer A, De Hert M, Scheen A, Van Gaal L, Peuskens J. Belgian consensus on metabolic problems associated with atypical antipsychotics. *Int J Clin Pract*. 2005; 9: 130–7.
 49. Druss BG. Improving medical care for persons with serious mental illness: challenges and solutions. *J Clin Psych*. 2007; 68(Suppl. 4): 40–4.
 50. 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.
 51. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ, et al. Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part I: Acute treatment of Schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2005; 6(3): 132–91.
 52. Farouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glumer C, Qiao Q, et al. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetologia*. 2006; 49: 822–7.
 53. Faulkner G, Soundy AA, Lloyd K. Schizophrenia and weight management: a systematic review of interventions to control weight. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2003; 108: 324–32.
 54. Faulkner G, Cohn TA. Pharmacologic and nonpharmacologic strategies for weight gain and metabolic disturbance in patients treated with antipsychotic medications. *Can J Psychiatry*. 2006; 51(8): 502–11.
 55. Faulkner G, Cohn T, Remington G. Interventions to reduce weight gain in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2007; 33(3): 654–6.
 56. Faulkner G, Taylor A, Munro S, Selby P, Gee C. The acceptability of physical activity programming within a smoking cessation service for individuals with severe mental illness. *Patient Educ Couns*. 2007; 66(1): 123–6.
 57. Fenton WS, Stover ES. Mood disorders: cardiovascular and diabetes comorbidity. *Curr Opin Psychiatry*. 2006; 19: 421–7.
 58. Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, Hennekens C, Lambert M, Leucht S, et al. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy and research challenges. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69: 514–9.
 59. 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.
 60. 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.
 61. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics; Differential Risk and Clinical Implications. *CNS Drugs*. 2007; 21: 911–36.
 62. 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 Psychopharmacol*. 2007; 22: 43–9.
 63. 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.
 64. Henderson DC. Schizophrenia and comorbid metabolic disorders. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(Suppl. 6): 11–20.
 65. Hennekens CH. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005; 151(3): 598–603.
 66. Heuser I. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in depression. *Pharmacopsychiatry*. 1998; 31: 10–3.
 67. 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.
 68. 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.
 69. Holt RIG. Severe mental illness, antipsychotic drugs and the metabolic syndrome. *Br J Diab Vasc Disease*. 2006; 6(5): 199–204.
 70. Holt RIG, Peveler RC. Antipsychotic drugs and diabetes - an application of the Austin Bradford Hill criteria. *Diabetologia*. 2006; 49(7): 1467–76.
 71. Holt R, Peveler R. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs. *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11(7): 665–79.
 72. Kahl KG, Bester M, Greggerson W, Rudolf S, Dibbelt L, Stoeckelhuber BM, et al. Visceral fat disposition and insulin sensitivity in depressed women with and without borderline personality disorder. *Psychosom Med*. 2005; 67: 407–12.
 73. Kahn RS, Fleischhacker WW, 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.
 74. Katon WJ. The comorbidity of diabetes and depression. *Am J Med*. 2008; 121(11 Suppl. 2): S8–15.
 75. 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.
 76. Kinon BJ, Kaiser CJ, Ahmed S, Roteli M, Kolloack-Walker S. Association between early and rapid weight gain and change in weight over one year of olanzapine therapy in patients with schizophrenia and related disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2005; 25(3): 255–8.
 77. Kissebah AH. Intra-abdominal fat: is it a major factor in developing diabetes and coronary artery disease? *Diab Res Clin Pract*. 1996; 30: 25–30.
 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. Kryzhanovskaya LA, Robertson-Plouch CK, Xu W, Carlson JL, Merida KM, Dittmann RW. The safety of olanzapine in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder: a pooled analysis of 4 clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70(2): 247–58.
 80. Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, Findling R, McClellan J, Vinogradoc S, et al. Efficacy and Tolerability of Second-Generation Antipsychotics in Children and Adolescents With Schizophre-

- nia. *Schizophr Bull.* 2008; 34: 60–71.
81. Lamberti JS, Crilly JF, Maharaj K, Olson D, Wiener K, Dvorin S, et al. Prevalence of diabetes mellitus among outpatients with severe mental disorders receiving atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65: 702–6.
 82. 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.
 83. Lawrence DM, Holman CD, Jablensky AV, Hobbs MS. Death rate from ischemic heart disease in Western Australian psychiatric patients 1980-1998. *Br J Psychiatry.* 2003; 182: 31–6.
 84. Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2007; 116(5): 317–33.
 85. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet.* 2009; 373(9657): 31–41.
 86. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005; 353(12): 1209–23.
 87. 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.
 88. 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.
 89. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germono G, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2007; 28: 1462–536.
 90. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004; 161: 1334–49.
 91. 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.
 92. McIntyre RS, Sozycynska 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.
 93. 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 I. *Schizophr Res.* 2008; 101(1-3): 273–86.
 94. Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2009; 119(1): 4–14.
 95. Miller LJ. Management of Atypical Antipsychotic Drug-Induced Weight Gain Focus on Metformin Pharmacotherapy. 2009; 29(6): 725–35.
 96. 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.
 97. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry.* 2008; 13: 27–35.
 98. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care.* 2007; 30: 753–9.
 99. Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. The atypical antipsychotic therapy and metabolic issues national survey. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24: 1–6.
 100. Newcomer JW. Second-Generation (Atypical) Antipsychotics and Metabolic Effects. A Comprehensive Literature Review. *CNS Drugs.* 2005; 19(Suppl. 1): 1–93.
 101. Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68(Suppl. 4): 8–13.
 102. NICE. Schizophrenia Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. 2008; online: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=42139> (site consulted on 1st July 2009).
 103. 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.
 104. 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 Research Database. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64(2): 242–9.
 105. Osborn DP, Wright CA, Levy G, King MB, Deo R, Nazareth I. Relative risk of diabetes, dyslipidaemia, hypertension and the metabolic syndrome in people with severe mental illnesses: systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2008; 8: 84. 25.
 106. Ösby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res.* 2000; 45(1-2): 21–8.
 107. Ösby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm County, Sweden: cohort study. *BMJ.* 2000; 321(7259): 483–4.
 108. Peiris AN, Sothmann MS, Hoffmana RG, Hennes MI, Wilson CR. Adiposity, fat distribution, and cardiovascular risk. *Ann Int Med.* 1989; 110: 867–72.
 109. 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.
 110. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med.* 2009; 360(3): 225–35.
 111. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation.* 1999; 99: 2192–217.
 112. Rubin RR, Ma Y, Marrero DG, Peyrot M, Barret-Conner EL, Kahn SE, et al. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program. *Diabetes Care.* 2008; 31: 420–6.
 113. Saha S, Chant D, McGrath J. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64: 1123–31.
 114. Sahota DP, Knowler W, Looker H. Depression, diabetes and glycemic control in an American Indian Community. *J Clin Psychiatry.* 2008; 69(5): 800–9.
 115. Sáiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, García-Portilla González MP. Consensus on physical health of patients with schizophrenia from the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry. *Actas Esp Psiquiatr.* 2008; 36(5): 251–64.
 116. Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab.* 2007; 33:

- 169–75.
117. Scheen A, van Winkel R, De Hert M. Traitement neuroleptique et troubles métaboliques. *Med Mal Metabol.* 2008; 2(6): 593–9.
118. Simon V, van Winkel R, De Hert M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose-dependent? A Literature review. *J Clin Psychiatry.* 2009; 70(7): 1041–50.
119. Smith M, Hokins D, Peveler R, Holt R, Woodward M, Ismail K. First-versus second generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2008; 192(6): 406–11.
120. Smith RC, Lindenmayer JP, Davis JM, Cornwell J, Noth K, Gupta S, et al. Cognitive and antismoking effects of varenicline in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res.* 2009; 110(1-3): 149–55.
121. Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand.* 2009; 119(3): 171–9.
122. 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.
123. Stunkard AJ, Myles MS, Allison KC. Depression and obesity. *Biol Psychiatry.* 2003; 54: 330–7.
124. Surtees PG, Wainwright NWJ, Luben RN, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw S. Depression and ischemic Heart Disease Mortality: Evidence from the EPIC-Norfolk United Kingdom Prospective Cohort Study. *Am J Psychiatry.* 2008; 165: 515–23.
125. Taxis K, Schorr S, Fouchier M, Slooff C, Bruggeman R. Is it appropriate to use cardiovascular risk scores in patients with psychotic disorders? *Schizophr Res.* 2008; 102(1-3): 169.
126. Thakore JH, Richards PJ, Reznik RH, Martin A, Dinan TG. Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computer tomography. *Biol Psychiatry.* 1997; 41: 1140–2.
127. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznik RH. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes.* 2002; 26: 137–41.
128. 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].
129. The international expert committee. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1327-L1334. doi: 10.2337/dc09-9033.
130. 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.
131. 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.
132. Ussher MH, Taylor A, Faulkner G. Exercise interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 4: CD002295.
133. van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Screening for diabetes and other metabolic abnormalities in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: evaluation of incidence and screening methods. *J Clin Psychiatry.* 2006; 67(10): 1493–500.
134. 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.
135. van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2008; 10: 342–8.
136. 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.
137. Waterreus AJ, Laugharne JD. Screening for the metabolic syndrome in patients receiving antipsychotic treatment: a proposed algorithm. *Med J Aust.* 2009; 190(4): 185–9.
138. World Health Organisation: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia – Report of a WHO/IDF Consultation, 2006.
139. 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.
140. Wu RR, Zhao JP, Jin H, Shao P, Fang MS, Guo XF, et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299(2): 185–93.
141. 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.