

# Сравнение характеристик кардиометаболических расстройств у фармакологически интактных больных шизофренией, больных с первым и повторными психотическими эпизодами и здоровых лиц: метаанализ

Davy Vancampfort<sup>1,2</sup>, Martien Wampers<sup>1</sup>, Alex J. Mitchell<sup>3,4</sup>, Christoph U. Correll<sup>5,6</sup>, Amber De Herdt<sup>2</sup>, Michel Probst<sup>1,2</sup>, Marc De Hert<sup>1</sup>

<sup>1</sup> University Psychiatric Centre KU Leuven, Campus Kortenberg, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, Belgium (Бельгия);

<sup>2</sup> KU Leuven Department of Rehabilitation Sciences, Leuven, Belgium (Бельгия);

<sup>3</sup> Department of Psycho-oncology, Leicestershire Partnership NHS Trust, Leicester, UK (Великобритания);

<sup>4</sup> Department of Cancer and Molecular Medicine, University of Leicester, UK (Великобритания);

<sup>5</sup> Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY, USA (США);

<sup>6</sup> Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA (США)

Перевод: Алфимов П.В.

*Данный метаанализ был проведен для оценки риска кардиометаболических расстройств у фармакологически интактных больных шизофренией, больных с первым и повторными психотическими эпизодами в сравнении со здоровыми лицами из общей популяцией, сопоставленными по полу/возрасту или когорте. При поиске литературы было обнаружено 203 подходящих исследования, из которых в анализ было включено 136. В окончательный набор данных вошли 185 606 пациентов с шизофренией. Данные по общей популяции (сопоставленные по полу/возрасту или когорте) взяты из 28 исследований (n=3 898 739). Обнаружено, что больные шизофренией с повторными психотическими эпизодами имеют повышенный риск абдоминального ожирения (OR=4,43; ДИ=2,52-7,82; p<0,001), артериальной гипертензии (OR=1,36; ДИ=1,21-1,53; p<0,001), низкого содержания холестерина липопротеинов высокой плотности (OR=2,35; ДИ=1,78-3,10; p<0,001), гипертриглицеридемии (OR=2,73; ДИ=1,95-3,83; p<0,001), метаболического синдрома (OR=2,35; ДИ=1,68-3,29; p<0,001) и сахарного диабета (OR=1,99; ДИ=1,55-2,54; p<0,001) в сравнении с контрольной группой. Больные шизофренией с повторными психотическими эпизодами также имеют повышенный риск развития указанных выше аномалий (за исключением артериальной гипертензии и сахарного диабета) по сравнению с больными с единственным эпизодом (p<0,001) и фармакологически интактными больными (p<0,001). Полученные авторами данные дополнительно подтверждают правильность рекомендаций ВПА в отношении скрининга, катамнестического наблюдения, психообразования и изменения образа жизни у больных шизофренией.*

**Ключевые слова:** шизофрения, кардиометаболические нарушения, метаболический синдром, ожирение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, скрининг, психообразование, изменение образа жизни

(World Psychiatry 2013;12:240–250)

В ряде исследований показано, что смертность среди больных шизофренией в два-три раза превышает таковую в общей популяции (стандартизированный коэффициент смертности) [1-11]. Это приводит к укорочению средней продолжительности жизни больных шизофренией на 13–20 лет, причем этот разрыв в последние десятилетия постоянно растет (11-13). Хорошо известно, что такой высокий показатель смертности отчасти объясняется суицидом. Тем не менее, большая часть смертей все же связывается с естественными причинами, такими как рак, болезни органов дыхания и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [13-15].

Преждевременная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, как правило, объясняется низким социально-экономическим статусом (бедностью, плохим образованием и т. д.) [8], поведенческими факторами (например, злоупотреблением алкоголем и психоактивными веществами, отсутствием физической активности,

нездоровым питанием) [16-23], а также ятрогенными факторами (например, побочными эффектами антипсихотических и сопутствующих препаратов, «фрагментированностью» соматического и психиатрического звеньев здравоохранения, низким качеством оказания медицинской помощи и др.) [24-28].

Для лучшего выявления пациентов, имеющих высокий риск ССЗ, разработана концепция метаболического синдрома (МС). МС — это сочетание абдоминального ожирения, высокого артериального давления, низкого содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышенного содержания триглицеридов, а также гипергликемии [29-33].

В общей популяции эти «кластерные» факторы риска связываются с развитием сердечно-сосудистых заболеваний [29-33]. Было предложено несколько определений МС. Наиболее часто используются определение Национальной образовательной программы о холестерине (NCEP) — критерии Экспертного совета по лече-

нию взрослых лиц (АТР-III) и адаптированные критерии АТР-III-A [34,35], а также определения Международной диабетической федерацией (IDF) [36] и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [37]. В этих определениях используются схожие диагностические пороговые параметры. В определении IDF важнейшим является наличие абдоминального ожирения (с поправкой на специфические этнические различия в окружности талии) [38]. В определении NCEP/АТР абдоминальное ожирение не является обязательным критерием.

Метаболический синдром имеет высокую распространенность и служит достоверным предиктором ССЗ безотносительно расовой принадлежности и половозрастных характеристик. Своевременная диагностика метаболического синдрома позволяет выделять популяции высокого риска и проводить направленную профилактику состояний, связанных с высокой заболеваемостью и смертностью [29-33].

В предыдущем метаанализе [39] авторами показано, что почти у каждого третьего случайно отобранного больного шизофренией выполняются критерии МС. Кроме того, у каждого второго больного регистрируется избыточный вес, у каждого пятого имеет место существенная гипергликемия (достаточная для диагностики преддиабетического состояния) и, по крайней мере, у двух из пяти больных обнаруживается нарушение обмена липидов. Также показано, что больные с недавно начавшейся шизофренией имеет значительно меньший риск кардиометаболических проблем по сравнению с хроническими больными. Сахарный диабет и преддиабетические состояния не так часто встречаются на ранних этапах заболевания, особенно среди фармакологически интактных пациентов [40].

Насколько нам известно, по настоящее время еще не опубликовано ни одного метаанализа, в котором бы проводилось сравнение кардиометаболического риска у больных шизофренией с разными клиническими сценариями (фармакологически интактные больные, первый эпизод, повторные эпизоды) и соответствующих параметров в общей популяции. Подобные метааналитические данные можно было бы использовать для повышения общественной осведомленности о важных проблемах, вносящих значительный вклад в общую заболеваемость и смертность, а также для дополнительной мотивации клиницистов и всех заинтересованных лиц в отношении профилактики ССЗ.

Основной целью настоящего метаанализа было сравнение риска метаболического синдрома, абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, гиперлипидемии и сахарного диабета среди фармакологически интактных больных шизофренией, больных с первым и повторными эпизодами, а также здоровых лиц, сопоставленных по полу/возрасту или когорте. Кроме того, проведено дополнительное сравнение риска МС, абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, гиперлипидемии и сахарного диабета в трех группах больных шизофренией: фармакологически интактных, с первым эпизодом и повторными эпизодами.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематический обзор проведен в соответствии с «Рекомендациями по наиболее предпочтительных параметрах отчетности в систематических обзорах и метаанализах» (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Guidelines, PRISMA) [41]. Акцент был сделан на больных шизофренией, независимо от возраста и клинических условий (стационарная/амбулаторная или смешанная модели оказания помощи).

Использованы следующие критерии включения: диагноз шизофрении в соответствии с критериями DSM-IV-TR [42] или МКБ-10 [43] (с психотическими

симптомами или без таковых), диагноз метаболического синдрома в соответствии с немодифицированными критериями АТР-III [34], АТР-III-A [35], IDF [34] или ВОЗ [37]. В анализ вошли исследования «случай-контроль», проспективные когортные исследования, кросс-секционные исследования и сравнительные исследования популяций со стандартизацией по возрасту. Для сравнения с здоровыми лицами из общей популяции включались только исследования, сопоставленные по возрасту/полу или когорте. В случае наличия нескольких публикаций по одному и тому же исследованию включались только самые недавние публикации с наибольшими размерами выборок.

Из анализа исключены исследования, в которых использовался нестандартизированные диагнозы шизофрении и (или) метаболического синдрома, исследования на популяции больных с известными ССЗ, а также исследования, проведенные только на детской и подростковой популяциях.

Два независимых рецензента (DV и ADH) провели поиск по базам данных Medline, PsycINFO, Embase и CINAHL (дата «отрезки» — 1 марта 2013 г.). Проведен перекрестный поиск по ключевому слову «шизофрения» (schizophrenia) и следующим поисковым терминам: «метаболический синдром» (metabolic syndrome) ИЛИ «ожирение» (obesity) ИЛИ «липиды» (lipids) ИЛИ «холестерин» (cholesterol) ИЛИ «гипертензия» (hypertension) ИЛИ «сахарный диабет» (diabetes). Кроме того, проведен поиск вручную по спискам литературы в отобранных публикациях. Данные по распространенности МС, абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, гиперлипидемии и сахарного диабета среди больных шизофренией и здоровых лиц были извлечены теми же независимыми рецензентами. Кроме того, авторы метаанализа связывались с авторами отобранных публикаций для получения уточняющих сведений (получены сведения от 21 исследовательской группы, см. раздел «Благодарности»).

Для исследования однородности распределения размера эффекта использовалась Q-статистика [44]. Если Q-статистика не применяется, распределение размера эффекта не является однородным. Это указывает на то, что варибельность распространенности кардиометаболических нарушений в различных исследованиях выше, чем это ожидается в связи с выборочной погрешностью.

Размер эффекта, используемый для оценки распространенности всех кардиометаболических нарушений, является отношением (пропорцией). При проведении всех анализов пропорции преобразовывались в логиты (показатели вероятности с логическим распределением). Логиты использовались в связи с тем, что использование средней пропорции (составленной по данным разных исследований) приводит к недооценке размера доверительного интервала, охватывающего эту пропорцию (в связи со компрессией стандартной ошибки при приближении р-значения к 0 или 1). Этот феномен также приводит к недооценке степени неоднородности размера эффекта. В частности, это происходит, когда наблюдаемые пропорции меньше 0,2 или больше 0,8 [45]. Тем не менее, для удобства интерпретации все окончательные результаты были обратно преобразованы из логитов в пропорции. В случае неоднородности, а также в случае доступности информации о модулирующих переменных использовалась модель смешанных эффектов. В эти анализы были включены некоторые характеристики исследований, в том числе средний возраст, модель медицинской помощи (амбулаторная/стационарная), наличие/отсутствие медикаментозного лечения, первый/повторный эпизод заболевания. Модель случайных эффектов использовалась, если данные Q-статистики указывали на наличие неоднородности и не было информации о модулирующих переменных.

Авторы метаанализа взвесили данные отдельных исследований, чтобы рассчитать отношение рисков (OR), а затем использовали критерий Вальда, чтобы статистически сравнить распространенность кардио-метаболических нарушений среди больных шизофренией (фармакологически интактных, с первым и повторными эпизодами) и здоровых лиц, сопоставленных по возрасту.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При поиске литературы было обнаружено 203 подходящих источника, из которых в анализ было включено 136 [46-181]. Причины исключения из анализа представлены на Рис. 1.

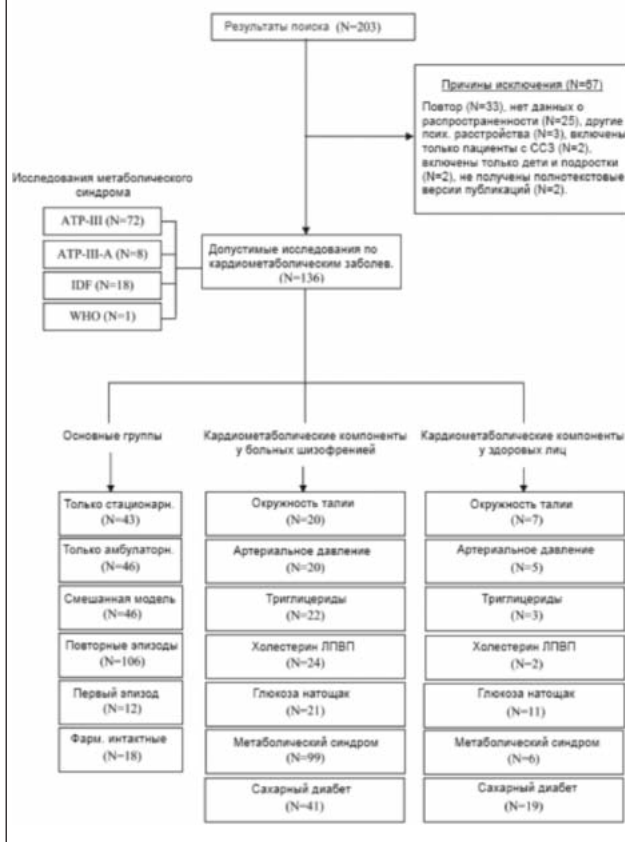
Окончательный набор данных включал 185 606 уникальных больных шизофренией. 43 исследования проведены на стационарных больных (n=12 499; 59,7 % мужчин; средний возраст = 38,9), 46 исследований проведены на амбулаторных больных (n=12 469; 61,0 % мужчин; средний возраст = 38,6), 46 исследований проведены на смешанной модели (n = 160 638; 62,0 % мужчин; средний возраст = 38,7). В 12 исследований вошли больные с первым эпизодом (n = 2 192; 62,0 % мужчин; средний возраст = 28,7); в 18 исследований вошли фармакологически интактные больные (n = 1 104; 61,0 % мужчин; средний возраст = 30,7).

Данные по общей популяции получены из 28 исследований, сопоставленных по полу и возрасту (с прямым [head-to-head] сопоставлением или сопоставлением по когорте) (n = 3 898 739) [47, 51, 55, 57, 60, 61, 63, 74, 78, 89, 93, 94, 103, 117, 119, 122, 134, 135, 138, 148, 150, 152, 156, 158, 165, 171, 176]. Получено недостаточно данных для сравнения распространенности кардио-метаболических нарушений у больных с первым эпизодом и (или) фармакологически интактных больных и лиц из общей популяции, сопоставленных по полу и возрасту (напрямую или когортно).

Q-статистика показала неоднородность распределения распространенности абдоминального ожирения между отдельными исследованиями (Q(51)=994,4; p<0,001). По сравнению с больными с повторными эпизодами (N=46; n=19 043; средний возраст=38,6), у фармакологически интактных больных (N=5; n=444; средний возраст=28,0) обнаружен значительно меньший риск абдоминального ожирения: 50,0 % (95 % ДИ = 46,9-53,1 %) в сравнении с 16,6 % (95 % ДИ=11,2-24,0 %) (p<0,001). При объединении (взвешивании) данных отдельных исследований (N=5) у больных с повторными эпизодами (n=6 632) обнаружен значительно более высокий риск абдоминального ожирения по сравнению с сопоставленными лицами из общей популяции (n=868) (OR=4,43; ДИ=2,52 -7,82, p<0,001). Для сравнения этого показателя у больных с первым эпизодом, фармакологически интактных больных и лиц из общей популяцией было недостаточно данных.

Q-статистика показала неоднородность распределения распространенности артериальной гипертензии между отдельными исследованиями (Q(56)=12262,5; p<0,001). Проанализировано 57 исследований с данными по артериальной гипертензии (n=113 286; 61,9 % мужчин; средний возраст=38,8). Распространенность артериальной гипертензии составила 36,3 % (95 % ДИ=30,9-42,1 %). По этому показателю больные с повторными эпизодами (37,3 %, 95 % ДИ=32,5-42,3 %; N=47; n=112 167; 62,0 % мужчин; средний возраст=41,7) не отличались (p=0,64) от больных с первым эпизодом (41,1 %, 95 % ДИ=20,7-65,1 %; N=1; n=488; 60,0 % мужчин; средний возраст=26,6) и фармакологически интактных больных (31,6 %, 95 % ДИ=21,3-44,0 %; N=8; n=631; 63,0 % мужчин; средний возраст=28,3). При объединении (взвешивании) данных отдельных исследований (N=4) у больных с повторными эпизодами (n=2 410) обнаружен значительно более высокий риск артериальной гипертензии по сравнению с сопоставленными лица-

**Рисунок 1.** Качество представления результатов, публикаций по результатам мета-анализа (QUOROM). АТР-III – критерии Экспертного совета по лечению взрослых лиц III; АТР-III-A – адаптированные критерии Экспертного совета по лечению взрослых лиц III; IDF – Международная диабетическая федерация; WHO – Всемирная организация здравоохранения; ЛПВП – липопротеины высокой плотности

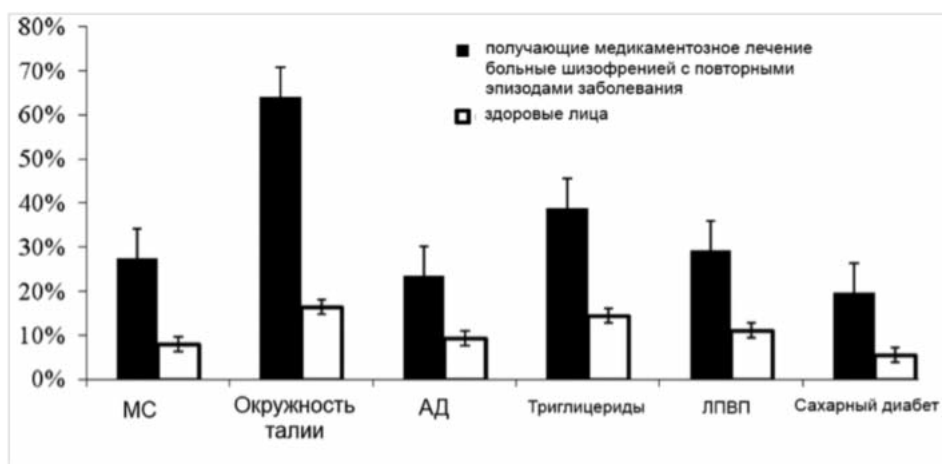


ми из общей популяции (n=732 965) (OR=1,36; ДИ=1,21-1,53, p<0,001).

Q-статистика показала неоднородность распределения распространенности гипертриглицеридемии между отдельными исследованиями (Q(57)=1641,2; p<0,001). Проанализировано 58 исследований с данными по гипертриглицеридемии (n=20 996; 61,0 % мужчин; средний возраст=38,5). Распространенность гипертриглицеридемии составила 34,5 % (95 % ДИ=30,7-38,5 %). Не обнаружено значимых различий между фармакологически интактными больными (N=7; n=538; 60,8 % мужчин; средний возраст=27,6) и больными с первым эпизодом (N=5; n=1 150; 58,0 % мужчин; средний возраст=30,4). Распространенность: 23,3 % (95 % ДИ=15,4-33,6 %) и 10,5 % (95 % ДИ=5,8-18,2 %), соответственно. У больных с повторными эпизодами (N=46; n=19 152; 61,2 % мужчин; средний возраст=41,1), напротив, показана значительно более высокая распространенность (39,0 %, 95 % ДИ=9,9-44,0 %) в сравнении с фармакологически интактными больными и больными с первым эпизодом (p<0,001). При объединении (взвешивании) данных отдельных исследований (N=2) у больных с повторными эпизодами (n=647) обнаружен значительно более высокий риск гипертриглицеридемии по сравнению с сопоставленными лицами из общей популяции (n=6 016) (OR=2,73; ДИ=1,95-3,83, p<0,001).

Q-статистика показала неоднородность распределения распространенности аномально низкого холестерина ЛПВП между отдельными исследованиями (Q(57)=1118,4; p<0,001). Проанализировано 58 исследований с данными по холестерину ЛПВП (n=20 907; 61,2 % мужчин; средний возраст=38,6). Распространенность: 37,5 % (95 % ДИ=34,3-40,8 %). Не обнаружено значимых различий между фармакологически интактными больными (N=7; n=538; 61,7 % мужчин; средний

**Рисунок 2.** Обзор распространенности кардиометаболических нарушений у больных шизофренией с повторными эпизодами в сравнении с общей популяцией (сопоставленной напрямую по полу и возрасту или по когорте). МС – метаболический синдром; ЛПВП – липопротеины высокой плотности, АД – артериальное давление.



возраст=27,5) и больными с первым эпизодом (N=5; n=1 306; 57,2 % мужчин; средний возраст=28,5). Распространенность: 24,2 % (95 % ДИ=17,4-32,5 %) и 16 % (95 % ДИ=10,4-23,9 %), соответственно. У больных с повторными эпизодами (N=46; n=19 063; 61,5 % мужчин; средний возраст=41,2), напротив, показана значительно более высокая распространенность (41,7 %, 95 % ДИ=38,3-45,2 %) в сравнении с фармакологически интактными больными и больными с первым эпизодом ( $p<0,001$ ). У больных с повторными эпизодами (n=647) обнаружен значительно более высокий риск низкого содержания холестерина ЛПВП по сравнению с сопоставленными лицами из общей популяции (n=6 016) (OR=2,35; ДИ=1,78-3,10,  $p<0,001$ ) (N=2).

Q-статистика показала неоднородность распределения распространенности метаболического синдрома между отдельными исследованиями ( $Q(106)=1 470,4$ ;  $p<0,001$ ). Проанализировано 107 исследований с данными по метаболическому синдрому (n=28 729; 60,6 % мужчин; средний возраст=38,8). Распространенность составила 31,1 % (95 % ДИ=28,9-33,4 %). Не обнаружено значимых различий между фармакологически интактными больными (N=11; n=733; 60,0 % мужчин; средний возраст=29,2) и больными с первым эпизодом (N=6; n=1 039; 60,1 % мужчин; средний возраст=30,1). Распространенность: 10,0 % (95 % ДИ=7,0-14,2 %) и 15,9 % (95 % ДИ=10,5-23,3 %), соответственно. У больных с повторными эпизодами (N=46; n=26 957; 60,6 % мужчин; средний возраст=38,8), напротив, показана значительно более высокая распространенность (34,2 %, 95 % ДИ=31,9-36,6 %) в сравнении с фармакологически интактными больными и больными с первым эпизодом ( $p=0,007$ ). У больных с повторными эпизодами (n=868) обнаружен значительно более высокий риск метаболического синдрома по сравнению с сопоставленными по полу/возрасту или когорте больными из общей популяции (n=6 632) (OR=2,35; ДИ=1,68-3,29,  $p<0,001$ ) (N=4).

Q-статистика показала неоднородность распределения распространенности сахарного диабета между отдельными исследованиями ( $Q(42)=3718,8$ ;  $p<0,001$ ). Проанализировано 41 исследование с данными по сахарному диабету (n=161 886; 61,3 % мужчин; средний возраст=40,1). Распространенность составила 9,0 % (95 % ДИ=7,3-11,1 %). По этому показателю больные с повторными эпизодами (9,5 %, 95 % ДИ=7,3-12,2 %; N=29; n=116 751; 60,0 % мужчин; средний возраст=43,8) не отличались ( $p=0,56$ ) от больных с первым эпизодом (8,7 %, 95 % ДИ=5,6-13,3%; N=5; n=1033; 61,0 % мужчин; средний возраст=32,4) и фармакологически интактных больных (6,4 %, 95 % ДИ=3,2-12,5 %; N=5; n=346; 66,0 % мужчин; средний возраст=29,2). У больных с повторными

ми эпизодами (n=106 720) обнаружен значительно более высокий риск сахарного диабета по сравнению с сопоставленными лицами из общей популяции (n=3 891 899) (OR=1,99; ДИ=1,55-2,54,  $p<0,001$ ) (N=15).

На Рис. 2 представлен обзор средней распространенности всех исследуемых кардиометаболических параметров у получающих медикаменты больных шизофренией с повторными эпизодами в сравнении со здоровыми лицами из общей популяции.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Насколько нам известно, настоящий метаанализ является первой публикацией, в которой показано, что получающие медикаментозное лечение больные шизофренией с повторными эпизодами имеют риск абдоминального ожирения, более чем в четыре раза превышающий таковой у здоровых лиц из общей популяции, сопоставленных по полу/возрасту или когорте (OR=4,43). Риск низкого содержания холестерина ЛПВП (OR=2,35), метаболического синдрома (OR=2,35) и гипертриглицеридемии (OR=2,73) в этой популяции больных превышает таковой в общей популяции более чем в два раза. В сравнении с общей популяцией, в этой популяции больных также имеется вдвое более высокий риск сахарного диабета (OR=1,99). Риск артериальной гипертензии оказался относительно невысоким (OR=1,36). Наши данные также подтверждают предыдущие данные [40] о том, что хронические больные, получающие медикаментозное лечение, имеют значительно более высокий риск развития кардиометаболических нарушений по сравнению с больными с первым эпизодом и фармакологически интактными больными. Между этими тремя группами больных шизофренией не обнаружено значимых различий по распространенности артериальной гипертензии и сахарного диабета. Возможная причина этого феномена заключается в том, что в анализ не удалось включить факторы приема антигипертензивных и сахароснижающих средств.

Следует отметить некоторые ограничения основной базы данных, которые нужно учитывать при интерпретации результатов. Во-первых, имеет место значительная гетерогенность результатов, которую можно лишь отчасти скорректировать при стратификации по этапу заболевания. Во-вторых, найдено лишь ограниченное число исследований, в которых больные с первым эпизодом и фармакологически интактные больные сравнивались со здоровыми лицами (проведение соответствующего анализа было невозможным). В-третьих, отмечена значительная вариабельность размеров выборок во включенных в анализ исследованиях. В-четвертых, нам не удалось внести в анализ коррекцию по типу и продолжительности антипсихотиче-

ской терапии.

Наряду с социально-экономическим статусом [8], поведенческими факторами [16-23], побочными эффектами антипсихотических и сопутствующих соматотропных препаратов, а также фрагментарностью оказания медицинской помощи [24-28] за увеличение кардиометаболического риска у больных шизофренией могут также отвечать различные воспалительные процессы [182]. В недавнем обзоре Steiner et al [183] обсуждаются различные изменения в иммунной системе больных шизофренией. Увеличенные концентрации интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6 и трансформирующего фактора роста-бета могут являться неспецифическими маркерами аутоиммунного процесса, а увеличение концентраций ИЛ-12, интерферона-гамма, фактора некроза опухоли-альфа и растворимого рецептора ИЛ-2 могут являться специфическими маркерами. Система мононуклеарных фагоцитов и активация микроглии также могут играть важную роль на ранних этапах развития заболевания. Механизмы того, как медиаторы воспаления инициируют широкий спектр кардиометаболических нарушений, в настоящее время изучены достаточно хорошо. Тем не менее, причины уязвимости к хроническому неспецифическому воспалению остаются дискуссионными. В частности, есть данные о том, что увеличенный индекс массы тела (ИМТ) и ожирение могут быть связаны с усилением воспалительного процесса [182, 183].

В связи с тем, что больные шизофренией являются группой высокого риска развития кардиометаболических нарушения, они должны проходить рутинный скрининг на факторы риска ССЗ на всех ключевых этапах оказания медицинской помощи [184, 185]. Например, можно составить т. н. профиль риска, включив в него кардиометаболические факторы (абдоминальное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, гипергликемия), индивидуальный и семейный анамнез сахарного диабета, артериальной гипертензии и ССЗ (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения [включая возраст начала]), а также поведенческие факторы (например, ненадлежащее питание, курение, недостаток физической активности) [186-189]. В дальнейшем этот профиль риска может использоваться для обоснования мониторинга, выбора медикаментов и других медицинских мероприятий.

В соответствии с методическими рекомендациями ВПА [189], мониторинг нужно проводить на первом приеме у врача, а также перед первым назначением антипсихотика. У пациентов с нормальными исходными параметрами мониторинг должен быть повторен через 6 недель (анализ гликемии) и 12 недель (все параметры) после начала лечения. Все параметры должны проверяться, как минимум, ежегодно. Анализ на содержание глюкозы в крови, проводимый на 6-й неделе для выявления быстро развивающегося сахарного диабета, был рекомендован в Европе (но не в США) [189]. Ввиду высокой распространенности метаболических нарушений, наблюдаемых в любых условиях, мы предлагаем ввести в процедуру мониторинга измерение окружности талии. Оптимальный мониторинг должен также включать измерение концентрации глюкозы натощак, триглицеридов, холестерина ЛПВП и гликированного гемоглобина (HbA1c). Преимущество анализа на содержание HbA1c заключается в том, что его не нужно делать натощак (это может представлять проблему у пациентов, получающих антипсихотики). Недавно было показано, что этот параметр позволяет выявлять пациентов с преддиабетом и сахарным диабетом, у которых наблюдалось нормальное содержание глюкозы крови [190, 191]. В недавнем исследовании определен оптимальный протокол мониторинга сахарного диабета. Он включает анализ HbA1c (пороговое значение — 5,7 %) с последующими пероральным тестом толерантности к глюкозе (ПТТГ) и анализом глюкозы

крови натощак у пациентов с HbA1c выше порогового значения [192].

Независимо от назначаемой медикаментозной терапии, психиатры должны измерять окружность талии (и записывать соответствующие данные) у каждого пациента с шизофренией на каждом визите. Кроме того, необходимо просить пациентов регулярно измерять массу тела (и также записывать результаты измерения) [189]. По данным ВПА [189] эти простые и необременительные методы обследования следует включить в системы здравоохранения всех развивающихся и развитых стран. В недавнем исследовании [193] нами показано, что оптимальными клиническими предикторами сахарного диабета при тяжелых психических расстройствах являются ИМТ, соотношение окружностей талии и бедер, рост, возраст и длительность заболевания. Ни один клинический фактор не позволяет точно выявить сахарный диабет. Однако три переменные можно использовать в рамках процедуры начального скрининга: ИМТ, соотношение окружностей талии и бедер и рост. ИМТ < 30 кг/м<sup>2</sup> имеет отрицательное предиктивное значение в отношении сахарного диабета, равное 92 %. Среди пациентов без сахарного диабета у 20 % наблюдается ИМТ < 30 кг/м<sup>2</sup>. Таким образом, врачи могут использовать анализ на содержание HbA1c, анализ глюкозы крови натощак и ПТТГ для диагностики сахарного диабета у больных шизофренией, особенно в группе высокого риска, основываясь на приведенных выше клинических факторах.

В дополнение к оптимальным процедурам скрининга и катamnестического наблюдения ВПА [189] также рекомендует психиатрам, врачам общей практики, физиотерапевтам и другим участникам многопрофильной бригады способствовать образованию и мотивации больных шизофренией в отношении здорового образа жизни (физические упражнения, отказ от курения, соблюдение правильной диеты и т. д.). В двух недавних многоцентровых исследованиях [194, 195] показано, что у многих (но не у всех) больных шизофренией нет понимания необходимости менять образ жизни или достаточных навыков и знаний для принятия соответствующих мер. Таким образом, важно, чтобы члены семей и лица, оказывающие уход за больными, занимались образованием — рассказывали больным о высоком кардиометаболическом риске и необходимости мер по снижению этого риска.

### Благодарности

Авторы выражают признательность следующим исследователям, предоставившим дополнительные данные: Т. Heiskanen and H. Koponen, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland (Финляндия); R. Chengappa, University of Pittsburgh, School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA (США); Т. Cohn, University of Toronto, Canada (Канада); J. Meyer, University of California, San Diego, CA, USA (США); J. Crilly and J.S. Lambert, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, USA (США); P. Mackin, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK (Великобритания); S. Tirupati, James Fletcher Hospital, Newcastle, New South Wales, Australia (Австралия); Т. Sanchez-Arana Moreno, Psychiatry Hospital de la Merced, Osuna, Spain (Испания); P.J. Teixeira, Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil (Бразилия); G.J. L'Italien, Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute, Wallingford, CT, USA (США); V. Ellingrod, University of Michigan College of Pharmacy, Ann Arbor, MI, USA (США); Hung-Wen Chiu, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan (Тайвань); D. Cohen, Geestelijke Gezondheidszorg Noord-Holland Noord, Netherlands (Нидерланды); H. Mulder, Utrecht University and Wilhelmina Hospital Assen, Netherlands (Нидерланды); J.K. Patel, Department of Psychiatry, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA, USA (США); K. Taxis, University of Groningen, Netherlands (Нидерланды); В.

Vuksan, University Hospital Centre Zagreb, Croatia; R.K. Chadda, All India Institute of Medical Sciences, Ansari Nagar, New Delhi, India (Индия); L. Pina, Psychiatry, Gregorio Marañon General University Hospital, Madrid, Spain (Испания); J. Rabe-Jablonska и Т. Pawelczyk, Medical University of Lodz, Poland (Польша); D. Fraguas, University Hospital of Albacete, Albacete, Spain (Испания).

## Библиография

- Allebeck P. Schizophrenia: a life-shortening disease. *Schizophr Bull* 1989;15:81-9.
- Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry* 1991;36: 239-45.
- Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;171:502-8.
- Casadebaig F, Philippe A. Mortality in schizophrenia patients. 3 years follow-up of a cohort. *Encephale* 1999;25:329-37.
- Osby U, Correia N, Brandt L et al. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm county, Sweden: cohort study. *BMJ* 2000;321:483-4.
- Rosler W, Salize HJ, van Os J et al. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:399-409.
- Capasso RM, Lineberry TW, Bostwick JM et al. Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: an Olmsted County, Minnesota cohort: 1950–2005. *Schizophr Res* 2008;98:287-94.
- McGrath J, Saha S, Chant D et al. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67-76.
- Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7.
- Brown S, Kim M, Mitchell C et al. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2010; 196:116-21.
- Healy D, Le Noury J, Harris M et al. Mortality in schizophrenia and related psychoses: data from two cohorts, 1875–1924 and 1994–2010. *BMJ Open* 2012;2(5).
- Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123-31.
- 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.
- Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177:212-7.
- De Hert M, Correll CU, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
- Koola MM, McMahon RP, Wehring HJ et al. Alcohol and cannabis use and mortality in people with schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psychiatr Res* 2012;46:987-93.
- Vancampfort D, Knapen J, Probst M et al. Considering a frame of reference for physical activity research related to the cardiometabolic risk profile in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;177:271-9.
- Beary M, Wildgust HJ. A critical review of major mortality risk factors for all-cause mortality in first-episode schizophrenia: clinical and research implications. *J Psychopharmacol* 2012; 26(Suppl. 5):52-61.
- Wildgust HJ, Beary M. Are there modifiable risk factors which will reduce the excess mortality in schizophrenia? *J Psychopharmacol* 2010;24(Suppl. 4):37-50.
- Vancampfort D, De Hert M, Maurissen K et al. Physical activity participation, functional exercise capacity and self-esteem in patients with schizophrenia. *Int J Ther Rehabil* 2011;18:222-30.
- Vancampfort D, Probst M, Sweers K et al. Relationships between obesity, functional exercise capacity, physical activity participation and physical self perception in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:423-30.
- Vancampfort D, Probst M, Scheewe T et al. Relationships between physical fitness, physical activity, smoking and metabolic and mental health parameters in people with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2013;207:25-32.
- Vancampfort D, Probst M, Knapen J et al. Associations between sedentary behaviour and metabolic parameters in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2012;200:73-8.
- Mitchell AJ, Lord O. Do deficits in cardiac care influence high mortality rates in schizophrenia? A systematic review and pooled analysis. *J Psychopharmacol* 2010;24(Suppl. 4):69-80.
- Tenback D, Pijl B, Smeets H et al. All-cause mortality and medication risk factors in schizophrenia: a prospective cohort study. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:31-5.
- De Hert M, Yu W, Detraux J et al. Body weight and metabolic adverse effects of aripiprazole, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *CNS Drugs* 2012;26:733-59.
- Manu P, Correll CU, van Winkel R et al. Prediabetes in patients treated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2012;73:460-6.
- De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:114-2.
- Kurdyak P, Vigod S, Calzavara A et al. High mortality and low access to care following incident acute myocardial infarction in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;142:52-7.
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-14.
- Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 812-9.
- Bayturan O, Tuzcu EM, Lavoie A et al. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2010;170:478-84.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32.
- Expert Panel on Detection and Evaluation of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels RS et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw P. The metabolic syndrome, a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.
- World Health Organization Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
- Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders – a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39:306-18.
- Mitchell AJ, Vancampfort D, De Hert M et al. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities

- increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull* 2013;39: 295-305.
41. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097.
  42. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, text revision – DSM-IV-TR. Washington: American Psychiatric Association, 2000.
  43. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders – Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization, 1993.
  44. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50:1088- 101.
  45. Egger M, Davey SG, Schneider M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
  46. Mukherjee S, Decina P, Bocola V et al. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996;37:68-73.
  47. Dixon L, Weiden P, Delahanty J et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 2000;26:903-12.
  48. Addington J, Mansley C, Addington D. Weight gain in first episode psychosis. *Can J Psychiatry* 2003;48:272-6.
  49. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R et al. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:575-9.
  50. Littrell KH, Petty R, Ortega TR et al. Insulin resistance and syndrome X among patients with schizophrenia. Presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, San Francisco, May 2003.
  51. Ryan MCM, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:284-9.
  52. Subramaniam M, Chong SA, Pek E. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2003;48:345-7.
  53. Almeras N, Deprées JP, Villeneuve J et al. Development of an atherogenic metabolic risk profile associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2004;65:557-64.
  54. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D et al. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004;49:753-60.
  55. Curkendall SM, Mo J, Glasser DB et al. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada. *J Clin Psychiatry* 2004;65:715-20.
  56. Kato MM, Currier MB, Gomez CM et al. Prevalence of metabolic syndrome in Hispanic and non-Hispanic patients with schizophrenia. *Prim Care Comp J Clin Psychiatry* 2004;6:74-7.
  57. Hung CF, Wu CK, Lin PY. Diabetes mellitus in patients with schizophrenia in Taiwan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:523-7.
  58. Mackin P, Watkinson H, Young AH. Prevalence of obesity, glucose homeostasis disorders and metabolic syndrome in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs: a cross-sectional study. *Diabetologia* 2005;48:215-21.
  59. Pandina G, Greenspan A, Bossie C et al. The metabolic syndrome in patients with schizophrenia. Presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, New York City, May 2004.
  60. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005;80: 19-32.
  61. Saari KM, Lindeman SM, Viilo KM et al. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the northern Finland 1966 birth cohort study. *J Clin Psychiatry* 2005;66: 559-63.
  62. Bermudes RA, Keck PE, Welge JA. The prevalence of the metabolic syndrome in psychiatric inpatients with primary psychotic and mood disorders. *Psychosomatics* 2006; 47: 491-7.
  63. Carney CP, Jones L, Woolson RF. Medical comorbidity in women and men with schizophrenia: a population-based controlled study. *J Gen Intern Med* 2006;21:1133-7.
  64. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM et al. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2006;67:575-83.
  65. Hagg S, Lindblom Y, Mjorndal T et al. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:93-8.
  66. Lamberti JS, Olson D, Crilly JF et al. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry* 2006;7:1273-6.
  67. Wu RR, Zhao JP, Liu ZN et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology* 2006; 186:572-8.
  68. Attux C, Quintana MI, Chavez AC. Weight gain, dyslipidemia and altered parameters for metabolic syndrome on first episode psychotic patients after six-month follow-up. *Rev Bras Psiquiatr* 2007;29:346-9.
  69. Birkenaes AB, Opjordsmoen S, Brunborg C et al. The level of cardiovascular risk factors in bipolar disorder equals that of schizophrenia: a comparative study. *J Clin Psychiatry* 2007;68: 917-23.
  70. Bobes J, Arango C, Aranda P et al. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res* 2007; 90:162-73.
  71. De Hert M, Hanssens L, Wampers M et al. Prevalence and incidence rates of metabolic abnormalities and diabetes in a prospective study of patients treated with second-generation antipsychotics. *Schizophr Bull* 2007;33:560.
  72. Kurt E, Altinbas K, Alatas G et al. Metabolic syndrome prevalence among schizophrenic patients treated in chronic inpatient clinics. *Psychiatry in Turkey* 2007;9:141-5.
  73. L'Italiani GJ, Casey DE, Kan HJ. Comparison of metabolic syndrome incidence among schizophrenia patients treated with aripiprazole versus olanzapine or placebo. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1510-6.
  74. Mackin P, Bishop D, Watkinson. A prospective study of monitoring practices for metabolic disease in antipsychotic-treated community psychiatric patients. *BMC Psychiatry* 2007; 7: 28.
  75. Mulder H, Franke B, van der Aart-van der Beek A et al. The association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:338-43.
  76. Saddichha S, Ameen S, Akhtar S. Incidence of new onset metabolic syndrome with atypical antipsychotics in first episode schizophrenia: a six-week prospective study in Indian female patients. *Schizophr Res* 2007;95:247.
  77. Sanchez-Arana T, Tourino R, Hernandez JL et al. Prevalence of the metabolic syndrome among schizophrenic patients hospitalized in the Canary Islands. *Actas Esp Psiquiatr* 2007;35:359-67.
  78. Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N et al. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med* 2007;24:481-5.
  79. Srisurapanont M, Likhitsathian S, Boonyanaruthee V et al. Metabolic syndrome in Thai schizophrenic patients: a naturalistic one-year follow-up study. *BMC Psychiatry* 2007;23:7-14.
  80. Suvisaari JM, Saarni SI, Perala J et al. Metabolic syndrome among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *J Clin Psychiatry* 2007;68: 1045-55.
  81. Teixeira PJR, Rocha FL. The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29:330-6.
  82. Tirupati S, Chua LE. Body mass index as a screening test for metabolic syndrome in schizophrenia and schizoaffective disorders. *Australas Psychiatry* 2007;15:470-3.

83. Boke O, Aker S, Sarisoy G et al. Prevalence of metabolic syndrome among inpatients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med* 2008;38:103-12.
84. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second generation antipsychotics. *Bipolar Disord* 2008;10:788-98.
85. Cerit C, Ozten E, Yildiz M. The prevalence of metabolic syndrome and related factors in patients with schizophrenia. *Turk J Psychiatry* 2008;19:1-8.
86. De Hert M, Schreurs V, Sweers K 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: 295-303.
87. De Hert M, Falissard B, Mauri M et al. Epidemiological study for the evaluation of metabolic disorders in patients with schizophrenia: the METEOR study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18(Suppl. 4):S444.
88. Ellingrod VL, Miller DD, Taylor SF et al. Metabolic syndrome and insulin resistance in schizophrenia patients receiving antipsychotics genotyped for the methylenetetrahydrofolate reductase (MTH-FR) 677C/T and 1298A/C variants. *Schizophr Res* 2008;98:47-54
89. Graham KA, Cho H, Brownley KA et al. Early treatment-related changes in diabetes and cardiovascular disease risk markers in first episode psychosis subjects. *Schizophr Res* 2008;101:287-94.
90. Hanssens L, van Winkel R, Wampers M et al. A cross-sectional evaluation of adiponectin plasma levels in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2008;106: 308-14.
91. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085-97.
92. Rabe-Jabłońska J, Pawełczyk T. The metabolic syndrome and its components in participants of EUFEST. *Psychiatr Pol* 2008;42: 73-85.
93. Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S et al. Metabolic syndrome in first episode schizophrenia – a randomized doubleblind controlled, short-term prospective study. *Schizophr Res* 2008;101:266-72.
94. Sengupta S, Parrilla-Escobar MA, Klink R et al. Are metabolic indices different between drug-naive first-episode psychosis patients and healthy controls? *Schizophr Res* 2008;102:329-36.
95. Schorr SG, Lucas M, Slooff CJ et al. The prevalence of metabolic syndrome in schizophrenic patients in the Netherlands. *Schizophr Res* 2008;102(Suppl. 2):241.
96. Suvisaari J, Perala J, Saarni SI et al. Type 2 diabetes among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258: 129-36.
97. van Winkel R, van Os J, Celic I et al. Psychiatric diagnosis as an independent risk factor for metabolic disturbances: results from a comprehensive, naturalistic screening program. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1319-27.
98. Bai YM, Chen TT, Yang WS et al. Association of adiponectin and metabolic syndrome among patients taking atypical antipsychotics for schizophrenia: a cohort study. *Schizophr Res* 2009; 11:1-8.
99. Basu R, Thimmaiah TG, Chawla JM et al. Changes in metabolic syndrome parameters in patients with schizoaffective disorder who participated in a randomized, placebo-controlled trial of topiramate. *Asian J Psychiatry* 2009;2:106-11.
100. Bodén R, Haenni A, Lindstrom L et al. Biochemical risk factors for development of obesity in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;115:141-5.
101. Bernardo M, Canas F, Banegas JR et al. Prevalence and awareness of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia: a cross-sectional study in a low cardiovascular disease risk geographical area. *Eur Psychiatry* 2009;24:431-41.
102. Brunero S, Lamont S, Fairbrother G. Prevalence and predictors of metabolic syndrome among patients attending an outpatient clozapine clinic in Australia. *Arch Psychiatr Nurs* 2009;23:261-8.
103. Chien IC, Hsu JH, Lin CH et al. Prevalence of diabetes in patients with schizophrenia in Taiwan: a population-based National Health Insurance study. *Schizophr Res* 2009;111:17-22.
104. Gulzar M, Rafiq A, Ocuill M. Prevalence of metabolic syndrome in elderly schizophrenic patients in Ireland. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259(Suppl. 1):S85.
105. Hatata H, El-Gohary G, Abd-Elsalam M et al. Risk factors of metabolic syndrome among Egyptian patients with schizophrenia. *Curr Psychiatry* 2009;16:85-95.
106. Huang MC, Lu ML, Tsai CJ et al. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in Taiwan. *Acta Psychiatr Scand* 2009;120:274-80.
107. Lin CC, Bai YM, Wang YC et al. Improved body weight and metabolic outcomes in overweight or obese psychiatric patients switched to amisulpride from other atypical antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:529-36.
108. Medved V, Kuzman MR, Jovanovic N et al. Metabolic syndrome in female patients with schizophrenia treated with second generation antipsychotics: a 3-month follow-up. *J Psychopharmacol* 2009;23:915-22.
109. Meyer JM, Rosenblatt LC, Kim E. The moderating impact of ethnicity on metabolic outcomes during treatment with olanzapine and aripiprazole in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2009;70:318-25.
110. Mulder H, Cohen D, Scheffer H et al. HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a replication study. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29: 16-20.
111. Oyekcin DG. The frequency of metabolic syndrome in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Anatolian J Psychiatry* 2009;10:26-33.
112. Patel JK, Buckley PF, Woolson S et al. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study. *Schizophr Res* 2009;111:9-16.
113. Perez-Iglesias R, Mata I, Pelayo-Teran JM et al. Glucose and lipid disturbances after 1 year of antipsychotic treatment in a drug-naive population. *Schizophr Res* 2009;107:115-21.
114. Rezaei O, Khodaie-Ardakani MR, Mandegar MH. Prevalence of metabolic syndrome among an Iranian cohort of inpatients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med* 2009;39:451-62.
115. Shi L, Ascher-Svanum H, Chiang YJ et al. Predictors of metabolic monitoring among schizophrenia patients with a new episode of second-generation antipsychotic use in the Veterans Health Administration. *BMC Psychiatry* 2009;9:80.
116. Steylen PMJ, van der Heijden FFMA, Verhoeven WMA et al. Metabool syndroom bij de behandeling van clozapine. *PW Wetenschappelijk Platform* 2009;3:96-100.
117. Verma SK, Subramaniam M, Liew A et al. Metabolic risk factors in drug-naive patients with first-episode psychosis. *J Clin Psychiatry* 2009;70:997-1000.
118. Bisconer SW, Harte BMB. Patterns and prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients receiving antipsychotic medications: implications for the practicing psychologist. *Prof Psychol Res Pr* 2010;41:244-52.
119. Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: a population-based study. *Schizophr Res* 2010;117:75-82.
120. Chiu CC, Chen CH, Chen BY et al. The time-dependent change of insulin secretion in schizophrenic patients treated with olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:866-70.
121. Correll CU, Druss BG, Lombardo I et al. Findings of a U.S. national cardiometabolic screening program among 10,084 psychiatric outpatients. *Psychiatr Serv* 2010; 61: 892-8.



122. Fountoulakis KN, Siamouli M, Panagiotidis P et al. Obesity and smoking in patients with schizophrenia and normal controls: a case-control study. *Psychiatry Res* 2010;176:13-6.
123. De Hert M, Mittoux A, He Y et al. Metabolic parameters in the short- and long-term treatment of schizophrenia with sertindole or risperidone. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261:231-9.
124. Fan X, Liu EY, Freudenreich O. Higher white blood cell counts are associated with an increased risk for metabolic syndrome and more severe psychopathology in non-diabetic patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;118:211-7.
125. Ferreira L, Belo A, Abreu-Lima C. A case-control study of cardiovascular risk factors and cardiovascular risk among patients with schizophrenia in a country in the low cardiovascular risk region of Europe. *Rev Port Cardiol* 2010;29:1481-93.
126. Kim EY, Lee NY, Kim SH et al. Change in the rate of metabolic syndrome in patients with schizophrenia and bipolar disorder in the course of treatment. Presented at the 4th Biennial Conference of the International Society for Bipolar Disorders, Sao Paulo, March 2010.
127. Krane-Gartiser K, Breum L, Glumer C et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Danish psychiatric outpatients treated with antipsychotics. *Nordic J Psychiatry* 2011;65:345-52.
128. Kumar A, Tripathi A, Dalal P. Study of prevalence of metabolic syndrome in drug naive outdoor patients with schizophrenia and bipolar-I disorder. *Indian J Psychiatry* 2009;51:132.
129. Larsen JT, Fagerquist M, Holdrup M et al. Metabolic syndrome and psychiatrists' choice of follow-up interventions in patients treated with atypical antipsychotics in Denmark and Sweden. *Nordic J Psychiatry* 2011;65:40-6.
130. Lin CC, Bai YM, Chen JY et al. Easy and low-cost identification of metabolic syndrome in patients treated with second-generation antipsychotics: artificial neural network and logistic regression models. *J Clin Psychiatry* 2010;71:225-34.
131. Maslov B, Marcinko D, Milicevic R et al. Metabolic syndrome, anxiety, depression and suicidal tendencies in post-traumatic stress disorder and schizophrenic patients. *Coll Antropol* 2010; 33:7-10.
132. Maayan LA, Vakhrusheva J. Risperidone associated weight, leptin, and anthropometric changes in children and adolescents with psychotic disorders in early treatment. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:133-8.
133. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1997-2004.
134. Okumura Y, Ito H, Kobayashi M et al. Prevalence of diabetes and antipsychotic prescription patterns in patients with schizophrenia: a nationwide retrospective cohort study. *Schizophr Res* 2010;119:145-52.
135. Padmavati R, McCreadie RG, Tirupati S. Low prevalence of obesity and metabolic syndrome in never-treated chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;121:199-202.
136. Ramos-Ríos R, Arrojo-Romero M, Paz-Silva E. QTc interval in a sample of long-term schizophrenia inpatients. *Schizophr Res* 2010;116:35-43.
137. Risselada AJ, Vehof J, Bruggeman R et al. Association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients using antipsychotics: a replication study. *Pharmacogenomics J* 2012; 12:62-7.
138. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y et al. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Japan. *Schizophr Res* 2010;123:244-50.
139. Vuksan-Cusa B, Sagud M, Jakovljevic M. C-reactive protein and metabolic syndrome in patients with bipolar disorder compared to patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2010;22:275-7.
140. Baptista T, Serrano A, Uzcátegui E et al. The metabolic syndrome and its constituting variables in atypical antipsychotic-treated subjects: comparison with other drug treatments, drug-free psychiatric patients, first-degree relatives and the general population in Venezuela. *Schizophr Res* 2011;126:93-102.
141. Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB et al. Diabetes, cardiovascular disease, and health care use in people with and without schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2011;26:327-32.
142. Curtis J, Henry C, Watkins A et al. Metabolic abnormalities in an early psychosis service: a retrospective, naturalistic cross-sectional study. *Early Interv Psychiatry* 2011;5:108-14.
143. Grover S, Nebhinani N, Chakrabarti S et al. Prevalence of metabolic syndrome in subjects receiving clozapine: a preliminary estimate. *Indian J Pharmacol* 2011;43:591-5.
144. Guveli H, Cem Inem M, Yener F et al. The frequency of metabolic syndrome in schizophrenia patients using antipsychotic medication and related factors. *Yeni Symposium* 2011;49:67-76.
145. Kang SH, Kim KH, Kang GY et al. Cross-sectional prevalence of metabolic syndrome in Korean patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;128:179-81.
146. Khatana SA, Kane J, Taveira TH et al. Monitoring and prevalence rates of metabolic syndrome in military veterans with serious mental illness. *PLoS One* 2011;6:e19298.
147. Lee NY, Kim SH, Jung DC et al. The prevalence of metabolic syndrome in Korean patients with schizophrenia receiving a monotherapy with aripiprazole, olanzapine or risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1273-8.
148. Mai Q, Holman CD, Sanfilippo FM et al. Mental illness related disparities in diabetes prevalence, quality of care and outcomes: a population-based longitudinal study. *BMC Med* 2011;9:118.
149. Nuevo R, Chatterji S, Fraguas D et al. Increased risk of diabetes mellitus among persons with psychotic symptoms: results from the WHO World Health Survey. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1592-9.
150. Phutane VH, Tek C, Chwastiak L et al. Cardiovascular risk in a first-episode psychosis sample: a 'critical period' for prevention? *Schizophr Res* 2011;127:257-61.
151. Roshdy R. Prevalence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Middle East Curr Psychiatry* 2011;18:109-17.
152. Subashini R, Deepa M, Padmavati R et al. Prevalence of diabetes, obesity, and metabolic syndrome in subjects with and without schizophrenia (CURES-104). *J Postgrad Med* 2011;57:272-7.
153. Van Der Heijden F, Steylen P, Kok H et al. Low rates of treatment of cardiovascular risk factors in patients treated with antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2011;26(Suppl. 1):1522.
154. Vargas TS, Santos ZE. Prevalence of metabolic syndrome in schizophrenic patients. *Scientia Medica* 2011; 21:4-8.
155. Yaziki MK, Anil Yağcıoğlu AE, Ertuğrul A et al. The prevalence and clinical correlates of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: findings from a cohort in Turkey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261:69-78.
156. Zhang R, Hao W, Pan M et al. The prevalence and clinical-demographic correlates of diabetes mellitus in chronic schizophrenic patients receiving clozapine. *Hum Psychopharmacol* 2011;26:392-6.
157. Bensenor IM, Brunoni AR, Pílan LA et al. Cardiovascular risk factors in patients with first-episode psychosis in Sao Paulo, Brazil. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:268-75.
158. Beumer W, Drexhage RC, De Wit H et al. Increased level of serum cytokines, chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 1901-11.
159. Centorrino F, Masters GA, Talamo A et al. Metabolic syndrome in psychiatrically hospitalized patients treated with antipsychotics and other psychotropics. *Hum Psychopharmacol* 2012;27:521-6.
160. Cheng C, Chiu HJ, Loh el-W et al. Association of the ADRA1A gene and the severity of metabolic abnormalities

- in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;36:205-10.
161. Ellingrod VL, Taylor SF, Dalack G et al. Risk factors associated with metabolic syndrome in bipolar and schizophrenia subjects treated with antipsychotics: the role of folate pharmacogenetics. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:261-5.
  162. Fleischhacker WW, Siu CO, Bodéén R et al. Metabolic risk factors in first episode schizophrenia: baseline prevalence and course analyzed from the European first episode schizophrenia trial (EUFEST). *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:987-95.
  163. Grover S, Nebhinani N, Chakrabarti S et al. Metabolic syndrome in antipsychotic naïve patients diagnosed with schizophrenia. *Early Interv Psychiatry* 2012;6:326-31.
  164. Kagal UA, Torgal SS, Patil NM et al. Prevalence of the metabolic syndrome in schizophrenic patients receiving second-generation antipsychotic agents – a cross-sectional study. *J Pharm Pract* 2012;25:368-73.
  165. Kirkpatrick B, Miller BJ, Garcia-Rizo CG et al. Is abnormal glucose tolerance in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis confounded by poor health habits? *Schizophr Bull* 2012;38:280-4.
  166. Lancon C, Dassa D, Fernandez J et al. Are cardiovascular risk factors associated with verbal learning and memory impairment in patients with schizophrenia? A cross-sectional study. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2012; 2012: 204043.
  167. Lee J, Nurjono M, Wong A et al. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2012;41:457-62.
  168. Lindenmayer JP, Khan A, Kaushik S et al. Relationship between metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;142:171-6.
  169. Martín Otaño L, Barbadillo Izquierdo L, Galdeano Mondragón A et al. After six months of anti-psychotic treatment: is the improvement in mental health at the expense of physical health. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2013;6:26-32.
  170. Miller BJ, Mellor A, Buckley P. Total and differential white blood cell counts, high-sensitivity C-reactive protein, and the metabolic syndrome in non-affective psychoses. *Brain Behav Immun* 2013;31:82-9.
  171. Morden NE, Lai Z, Goodrich DE et al. Eight-year trends of cardiometabolic morbidity and mortality in patients with schizophrenia. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:368-79.
  172. Na KS, Kim WH, Jung HY et al. Relationship between inflammation and metabolic syndrome following treatment with paliperidone for schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;39:295-300.
  173. Nurjono M, Lee J. Predictive utility of blood pressure, waist circumference and body mass index for metabolic syndrome in patients with schizophrenia in Singapore. *Early Interv Psychiatry* 2012;41:457-62.
  174. Pallava A, Chadda R, Sood et al. Metabolic syndrome in schizophrenia: a comparative study of antipsychotic free/naïve and antipsychotic treated patients. *Nordic J Psychiatry* 2012;66:215-21.
  175. Said MA, Sulaiman AH, Habil MH et al. Metabolic syndrome and cardiovascular risk among patients with schizophrenia receiving antipsychotics in Malaysia. *Singapore Med J* 2012;53: 801-7.
  176. Subashini R, Deepa M, Padmavati R et al. Prevalence of diabetes, obesity, and metabolic syndrome in subjects with and without schizophrenia (CURES-104). *J Postgrad Med* 2011;57:272-7.
  177. Sweileh WM, Zyoud SE, Dalal SA et al. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Palestine. *BMC Psychiatry* 2012;12:235.
  178. Wampers M, Hanssens H, van Winkel R et al. Differential effects of olanzapine and risperidone on plasma adiponectin levels over time: results from a 3-month prospective open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:17-26.
  179. Grover S, Nebhinani N, Chakrabarti S et al. Comparative study of prevalence of metabolic syndrome in schizophrenia and bipolar disorder. *Nordic J Psychiatry* (in press).
  180. Vancampfort D, Probst M, Scheewe T et al. Relationships between physical fitness, physical activity, smoking and metabolic and mental health parameters in people with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2013;207:25-32.
  181. Scheewe TW, Backx FJ, Takken T et al. Exercise therapy improves mental and physical health in schizophrenia: a randomised controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:464-73.
  182. De Hert M, Wampers M, Mitchell AJ et al. Is schizophrenia an inflammatory multi-system disease? Submitted for publication.
  183. Steiner J, Bernstein HG, Schiltz K et al. Immune system and glucose metabolism interaction in schizophrenia: a chicken-egg dilemma. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (in press).
  184. De Hert M, Vancampfort D, Correll CU et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *Br J Psychiatry* 2011;199:99-105.
  185. Mitchell AJ, Delaffon V, Vancampfort D et al. Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. *Psychol Med* 2012;42:125-47.
  186. Vancampfort D, Knapen J, Probst M et al. Considering a frame of reference for physical activity research related to the cardiometabolic risk profile in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;177: 271-9.
  187. Vancampfort D, Knapen J, De Hert M et al. Cardiometabolic effects of physical activity interventions for people with schizophrenia. *Phys Ther Rev* 2009;14:388-98.
  188. Vancampfort D, De Hert M, Skjaerven L et al. International Organization of Physical Therapy in Mental Health consensus on physical activity within multidisciplinary rehabilitation programmes for minimising cardio-metabolic risk in patients with schizophrenia. *Disab Rehab* 2012;34:1-12.
  189. De Hert M, Cohen D, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, and recommendations at the system and individual levels. *World Psychiatry* 2011;10:138-51.
  190. Manu P, Correll CU, van Winkel R et al. Prediabetes in patients treated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2012;73:460-6.
  191. Manu P, Correll CU, Wampers M et al. Prediabetic increase in hemoglobin A1c compared with impaired fasting glucose in patients receiving antipsychotic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:205-11.
  192. Mitchell AJ, Vancampfort D, Manu P et al. How to use HbA1c and glucose tests to screen for diabetes in patients receiving antipsychotic medication: a large scale observational study. Submitted for publication.
  193. Mitchell AJ, Vancampfort D, Yu W et al. Can clinical features be used to screen for diabetes in patients with severe mental illness receiving antipsychotics? Submitted for publication.
  194. Vancampfort D, De Hert M, Vansteenkiste M et al. The importance of self-determined motivation towards physical activity in patients with schizophrenia. Submitted for publication.
  195. Vancampfort D, De Hert M, Vansteenkiste M et al. Self-determination and stage of readiness to change physical activity behaviour in schizophrenia: a multicentre study. Submitted for publication.

DOI 10.1002/wps.20069