doi: 10.2143/TVG.63.18.2000158

FARMACOTHERAPIE

Metabole stoornissen bij patiënten met schizofrenie behandeld met tweedegeneratieantipsychotica

G. HERMAN[1, 4], D. VAN EYCK[2], A. SCHEEN[3], M. DE HERT[2]

Samenvatting

Schizofrene patiënten, ook zonder behandeling met antipsychotica, lopen een verhoogd risico op metabole stoornissen, zoals diabetes, dyslipidemie en het metabool syndroom.
Sinds kort groeien de aandacht en bezorgdheid voor metabole effecten bij de behandeling met tweedegeneratieantipsychotica. Gewichtstoename wordt gemeld door de helft van de patiënten die langdurig met antipsychotica behandeld worden. De prevalentie van diabetes bij patiënten met schizofrenie is minstens tweemaal hoger in vergelijking met deze in de algemene bevolking. De prevalentie van het metabool syndroom bedraagt ongeveer 40%. In Vlaanderen heeft een derde van de patiënten met schizofrenie, die langdurig behandeld worden met een antipsychoticum, een totale cholesterol van ≥ 190 mg/d en/of een LDL-cholesterol van ≥ 115 mg/d geassocieerd met een „Systematic Coronary Risk Evaluation"(SCORE)-risico van ≥ 5% (met deze toets wordt het risico op een fataal cardiovasculair event in de eerstkomende 10 jaar bij asymptomatische, kennelijk in goede gezondheid verkerende individuen ingeschat) en 15% van hen voldoet hieraan 3 maanden na de start van een antipsychoticum.
Clozapine en olanzapine houden het hoogste metabole risico in, gevolgd door quetiapine en risperidon. Amisulpride, ziprasidon en aripiprazol hebben een laag metabool risico.
Screening van patiënten onder antipsychotische behandeling is dus van groot belang aangezien zij een hoger risico lopen op het ontwikkelen van metabole stoornissen, met een hogere morbiditeit en mortaliteit. Dit gebeurt echter niet routinematig, waardoor deze afwijkingen vaak onbehandeld blijven. Een vroege opsporing is belangrijk omdat er aanwijzingen voorkomen dat prediabetes en diabetes mogelijk omkeerbaar zijn in deze populatie behandeld met tweedegeneratieantipsychotica.

Inleiding

Behandeling met antipsychotica vormt de hoeksteen van de medicamenteuze behandeling van schizofrenie. De laatste jaren worden vooral tweedegeneratieantipsychotica (TGA) voorgeschreven. TGA zijn minstens even effectief voor de behandeling van positieve symptomen als conventionele antipsychotica (neuroleptica) en mogelijk doeltreffender voor het behandelen van negatieve symptomen, stemmingsstoornissen, cognitieve disfuncties, en voor het voorkómen van herval (1-4). Ze hebben een gunstiger bijwerkingsprofiel wat betreft extrapiramidale symptomen en tardieve dyskinesieën. Een en ander verbetert de psychiatrische prognose, en verhoogt de kans op een betere en aangehouden psychosociale reïntegratie en op een betere levenskwaliteit.

Sinds kort groeien de aandacht en bezorgdheid voor metabole effecten, zoals diabetes, dyslipidemie en het metabool syndroom, bij de behandeling met TGA, omdat ze de algemene gezondheid van patiënten lijdend aan schizofrenie in het gedrang brengen (5).

Voor schizofrene patiënten, ook zonder behandeling, lijkt een hoger risico op metabole afwijkingen te bestaan. Deze afwijkingen worden immers geobserveerd bij eerste-episodepatiënten (6-8) en alvorens antipsychotica veralgemeend gebruikt werden in de behandeling van psychose (9-10). Sinds de introductie van TGA is er eveneens groeiende evidentie voor een associatie van sommige van deze stoffen met metabole stoornissen (11-13).

In de onderzoeksliteratuur richt men zich voornamelijk op de effecten van TGA op het glucosemetabolisme, met name op het ontstaan van diabetes mellitus (5, 14-17). Minder onderzocht zijn de effecten van TGA op het lipidenmetabolisme en op obesitas die, samen met arteriële hypertensie, factoren zijn behorende tot

[1] CGG VGGZ, Hasselt.
[2] Universitair Psychiatrisch Centrum K.U.Leuven, Kortenberg.
[3] Department of Diabetes and Metabolic Disorders, CHU Sart Tilman, Luik.
[4] Correspondentieadres: dr. G. Herman, CGG VGGZ, Hasselt, Groenplein 5, 3500 Hasselt; e-mail: griet.herman@telenet.be

het metabool syndroom. Deze afwijkingen hebben ook een negatieve impact op de lichamelijke gezondheid van patiënten met schizofrenie. Niet alleen zijn al deze factoren geassocieerd met een verhoogd risico op cardiovasculaire verwikkelingen, ook zijn zij geassocieerd met een lager gepercipieerde fysieke gezondheid, een minder goed functioneren, een hoger risico op psychotische en depressieve symptomen en een gedaalde therapietrouw (18-26).

Het gaat dus om een belangrijk gezondheidsprobleem, met toegenomen morbiditeit en mortaliteit, dat steeds meer onderkend wordt. De ernst van het probleem blijkt uit de internationale onderzoeksliteratuur en wordt in dit artikel ondersteund door de gegevens uit het prospectief onderzoek in Vlaanderen met betrekking tot metabole neveneffecten opgezet in het Universitair Psychiatrisch Centrum van de K.U.Leuven, Campus Kortenberg.

In dit artikel worden ook de belangrijkste internationale literatuurgegevens omtrent deze problematiek toegelicht, en wordt nader ingegaan op de richtlijnen voor screening en opvolging van deze hoogrisicopopulatie. Het is belangrijk psychiaters, maar ook omnipractici naast andere medisch specialisten te sensibiliseren voor dit probleem en voor de nauwkeurige screening en opvolging van mensen die met TGA behandeld worden.

Diabetes mellitus is een veelvoorkomende metabole stoornis (tabel 1). De termen „impaired glucose tolerance" (IGT) (gestoorde glucosetolerantie) en „impaired fasting glucose" (IFG) (gestoorde nuchtere glykemie) betreffen stadia tussen een normaal glucosemetabolisme en diabetische hyperglykemie (27). Beide worden beschouwd als een risico voor het ontwikkelen van diabetes, cardiovasculaire aandoeningen en vroegtijdig overlijden.

Het metaboolsyndroom wordt gedefinieerd als een cluster van metabole stoornissen. Hiertoe behoren abdominale of viscerale obesitas, dyslipidemie (lage HDL-waarden en toegenomen nuchtere triglyceridenwaarden), arteriële hypertensie en een gestoorde nuchtere glykemie of diabetes mellitus. De meest gebruikte definities voor het metabool syndroom zijn het „Adult Treatment Protocol" (ATP-III) van het National Cholesterol Education Program (NCEP) (28) en de strengere "ATP-III adapted" (ATP-III A) zoals voorgesteld door de American Heart Association (AHA) (27, 29). De International Diabetes Federation (IDF) ontwikkelde een meer recente definitie waarin het belang van een toegenomen buikomtrek benadrukt wordt en waar strengere, etniciteitsspecifieke criteria gehanteerd worden (tabel 2) (30-31).

Een toename in totale cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden en een afname in HDL-cholesterol verhogen elk afzonderlijk het risico op cardiovasculaire aandoeningen (tabel 3). De behandeling van deze dyslipidemiën verlaagt het cardiovasculaire risico aanzienlijk (32).

Atypische antipsychotica en gewichtstoename

Overgewicht en (vooral abdominale) obesitas zijn gekende risicofactoren voor het ontstaan van insulineresistentie, hyperglykemie en dyslipidemie en alle vier vormen ze risicofactoren voor het ontstaan van cardiovasculaire aandoeningen (33).

Patiënten die lijden aan schizofrenie, en dan voornamelijk de vrouwelijke patiënten, hebben een verhoogd risico op obesitas (34).

Dit verhoogde risico is te wijten aan verschillende factoren, zoals een sedentaire levensstijl, slechte eetgewoonten en bijwerkingen van psychotrope medicaties (34). Gewichtstoename wordt gemeld door de helft van de patiënten die langdurig met antipsychotica behandeld worden (35).

Tussen de TGA onderling worden duidelijke verschillen vastgesteld met betrekking tot het risico op het ontstaan van gewichtstoename (5, 36). De meest uitgesproken gewichtstoename wordt vastgesteld bij de behandeling met clozapine en olanzapine, een matige

TABEL 1

Criteria van de American Diabetes Association voor de diagnose van diabetes mellitus.

	Nuchter	120 min OGTT
Normaal	< 100 mg/dl (5,5 mmol/l)	< 140 mg/dl (7,8 mmol/l)
Impaired fasting glucose (IFG[1]) (gestoorde nuchtere glykemie)	100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)	–
Impaired glucose tolerance (IGT[1]) (gestoorde glucosetolerantie)	–	140-199 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l)
Diabetes[2]	≥ 126 mg/dl[3] (7,0 mmol/l)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

OGTT: orale glucosetolerantietest.

[1] IGT en IFG kunnen samen voorkomen bij eenzelfde patiënt.

[2] Bij patiënten met klachten van hyperglykemie, zoals dorst, polyurie, vermageren, …, volstaat één enkele pathologische waarde voor de diagnose van diabetes. Bij klachtenvrije patiënten dienen twee metingen op twee verschillende dagen te gebeuren vooraleer de diagnose kan bevestigd worden.

[3] Als IFG ≥ 126 mg/dl, en bevestigd bij een tweede meting op een andere dag, kan men de diagnose van diabetes mellitus stellen (27).

TABEL 2

Definities van het metabool syndroom (MetS).

	ATP III[1]	ATP III A[1]	IDF[2, 3]
Criteria			
Buikomtrek (cm)	M > 102, V > 88	M > 102, V > 88	M ≥ 94, V ≥ 80 Verplicht criterium
BD[4]	≥ 130/85	≥ 130/85	≥ 130/85
HDL (mg/dl)	M < 40, V < 50	M < 40, V < 50	M < 40, V < 50
TG (≥ 150 mg/dl)	≥ 150	≥ 150	≥ 150
Glucose (mg/dl)[5]	≥ 110	≥ 100	≥ 100

[1] MetS als aan 3 van de 5 criteria voldaan is.
[2] MetS als buiten het verplichte buikomtrekcriterium nog aan 2 bijkomende criteria voldaan is.
[3] Voor mensen van Europees-Kaukasische oorsprong.
[4] Of zo behandeld met antihypertensieve medicatie.
[5] Of zo behandeld met insuline of glykemieverlagende orale medicatie.
(M: man; V: vrouw; BD: bloeddruk; HDL: „high density lipoproteïne"; TG: triglyceriden.)

TABEL 3

ATPIII-classificatie van LDL-, totale en HDL-cholesterol (mg/dl, aangepast).

LDL	< 100	optimaal
	100-129	suboptimaal
	130-159	borderline
	160-189	hoog
	≥ 190	zeer hoog
Totale cholesterol	< 190	streefwaarde
	< 175 bij diabetici en patiënten met verhoogd cardiovasculair risico	
	200-239	borderline hoog
	≥ 240	hoog
HDL	M: < 40 mg/dl	hoog risico
	V: < 50 mg/dl	
	> 60 mg/dl	optimaal
Triglyceriden	< 150 mg/dl	normaal
	150-199 mg/dl	borderline hoog
	200-499 mg/dl	hoog
	≥ 500 mg/dl	zeer hoog

LDL: „low density lipoprotein"; HDL: „high density lipoprotein"; M: man; V: vrouw
Bron: National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel (32).

gewichtstoename bij behandeling met amisulpride, risperidon en quetiapine, en er zijn slechts minimale effecten op het gewicht beschreven met ziprasidon (nog niet op de markt in België) en aripiprazol.

Het onderzoek in Vlaanderen toont aan dat eerste-episodepatiënten een vergelijkbare BMI-verdeling (body mass index, kg/m^2) (normaal: 68%, overgewicht: 23% en obesitas: 9%) hebben als de algemene populatie. Met toenemende ziekteduur (onder behandeling met antipsychotica) werd een significante gewichtstoename vastgesteld, en ook een significante toename in buikomtrek. Bij patienten met een ziekteduur van 20 jaar of meer bleek 41,8% overgewicht te hebben en 21,5% was zwaarlijvig (6).

Atypische antipsychotica en het risico op stoornissen in het glucosemetabolisme

De prevalentie van diabetes bij patiënten met schizofrenie is minstens tweemaal hoger in vergelijking met deze in de algemene bevolking. Bovendien zijn schizofrene patiënten met diabetes vaak jonger en hebben ze gemiddeld een lagere BMI dan diabetische patiënten in de algemene bevolking (6, 37-38).

Schizofrenie op zich lijkt geassocieerd te zijn met een hogere prevalentie van diabetes (39-40). Verder spelen een genetische voorbeschiktheid (familiale voorgeschiedenis van diabetes) en omgevingsfactoren (ongezond dieet, onvoldoende lichamelijke activiteit) een rol. Ook TGA lijken het risico op stoornissen in het glucosemetabolisme te verhogen. Zo werden zelfs gevallen van ketoacidose, coma en overlijden beschreven tijdens behandeling met TGA (41). Meestal treden deze verwikkelingen op gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling en ongeacht de ingenomen dosis. Bij stopzetting van het TGA wordt vaak een verbetering van het glucosemetabolisme waargenomen, en bij het herstarten ervan bij 8 op 10 van de patiënten opnieuw een verslechtering (42). Hoewel heel wat gegevens werden gepubliceerd over de associatie tussen sommige TGA en

TABEL 4

Tweedegeneratieantipsychotica en metabole stoornissen.

Stof	Gewichtstoename	Risico op diabetes	Risico op dyslipidemie
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Risperidon	++	?	?
Quetiapine	++	?	?
Aripiprazol	±	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd
Ziprasidon	±	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd
Amisulpride	±	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd

+: toegenomen risico; –: geen effect; ?: niet overeenstemmende resultaten; Niet gerapporteerd: geen gevallen gerapporteerd op het ogenblik van de publicatie.
Bron: (78) aangepast naar (14).

stoornissen in het glucosemetabolisme, is gecontroleerd, gerandomiseerd, prospectief onderzoek eerder beperkt.

Uit een aantal grootschalige studies, reviews en meta-analyses blijkt dat niet alle TGA deze bijwerking in dezelfde mate opwekken (43-50). Behandeling met clozapine en olanzapine houdt het hoogste risico in, gevolgd door behandeling met quetiapine en risperidon. Vermoedelijk is de behandeling met amisulpride, ziprasidon en aripiprazol geassocieerd met een laag risico(tabel 4) (12-14, 42, 51-53).

Het risico op afwijkingen in het glucosemetabolisme loopt parallel met het risico op gewichtstoename. Zo wordt gedacht dat TGA het risico op stoornissen in het glucosemetabolisme verhogen, voornamelijk door hun effecten op het lichaamsvet, met name het metabool actieve abdominale vet (5). Stoornissen in het glucosemetabolisme onder TGA lijken ook te kunnen ontstaan onafhankelijk van de effecten van TGA op het lichaamsvet. Nieuwe gevallen van diabetes bij het gebruik van TGA werden gerapporteerd in afwezigheid van obesitas of gewichtstoename (54-56). Ook werden onder behandeling met TGA veranderingen in het glucosemetabolisme waargenomen, onafhankelijk van een gewichtstoename (57-59). Dit suggereert dat sommige TGA de gevoeligheid voor insuline, evenals de secretie van insuline kunnen doen afnemen, onafhankelijk van gewichtstoename (60).

Het onderzoek in Vlaanderen bevestigt dat de prevalentie van glucoseafwijkingen en diabetes lineair toeneemt met de leeftijd en/of de duur van de aandoening en de behandeling met antipsychotica (fig. 1). De prevalentie van diabetes in vergelijking tot deze in een groep controlepersonen van dezelfde leeftijd uit de algemene bevolking is 4 tot 5 maal hoger (fig. 2).

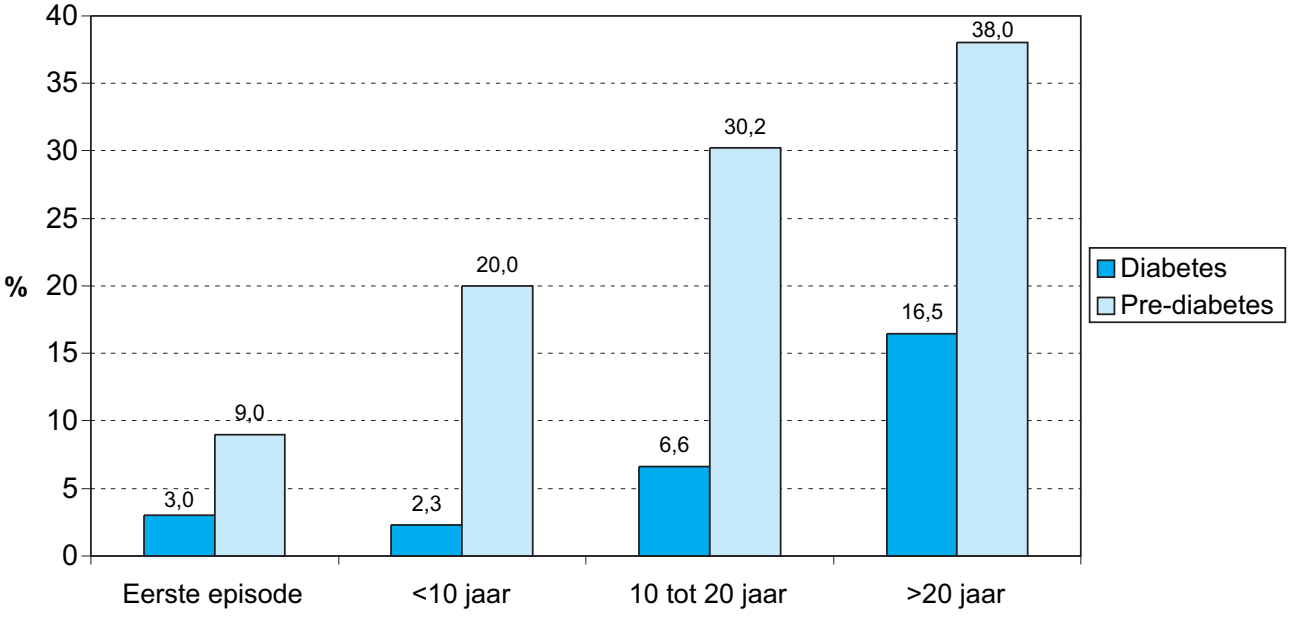


Fig. 1: Glucoseafwijkingen volgens ziekteduur bij patiënten met schizofrenie.

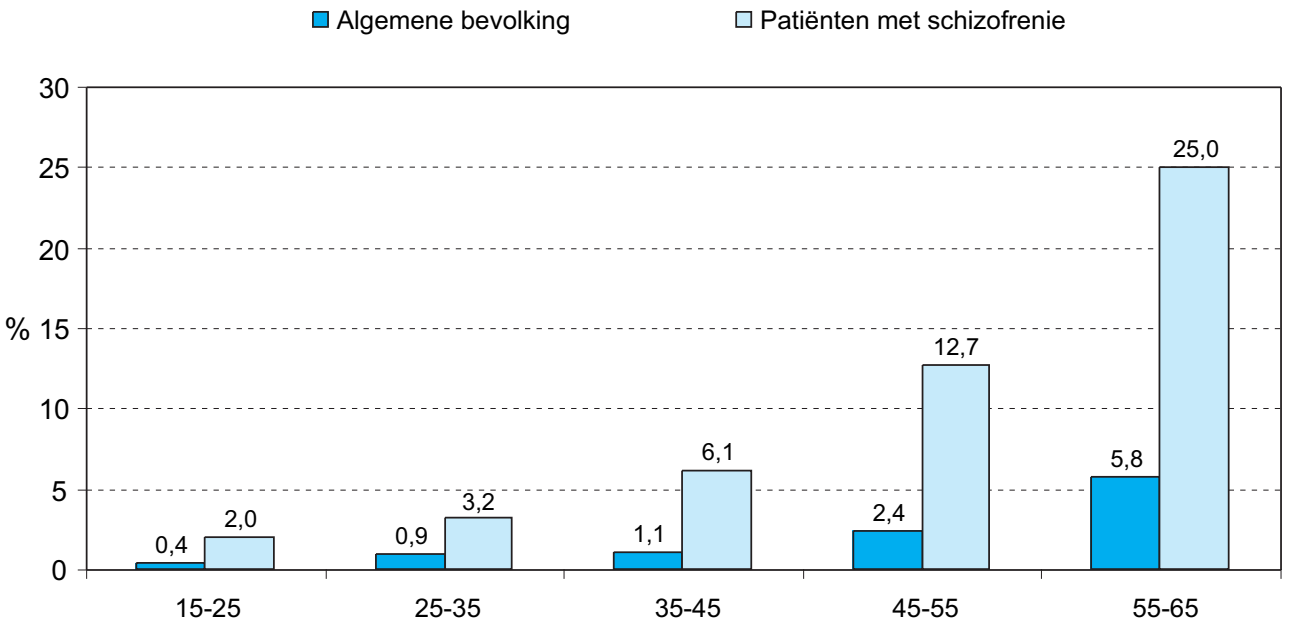


Fig. 2: Prevalentie van diabetes per leeftijdsgroep bij patiënten met schizofrenie in vergelijking met de algemene bevolking.

Atypische antipsychotica en het risico op het metabool syndroom

Het metabool syndroom houdt een beperkt risico in op cardiovasculaire aandoeningen en cardiovasculaire mortaliteit terwijl het risico op diabetes bij het metabool syndroom inderdaad wel duidelijk verhoogd is.

Er bestaan maar weinig studies, op eerder kleinere populaties, waarin de prevalentie van het metabool syndroom bij patiënten met schizofrenie onderzocht wordt. Uit deze studies blijkt de prevalentie van het metabool syndroom zich te situeren rond de 40% (63, 64). Drie grotere studies geven een nauwkeuriger beeld. Zo vond men in een Canadese studie met 240 patiënten een prevalentie van 42,6% voor mannen en 48,5% voor vrouwen (volgens de NCEP-criteria) (66). Vergelijkbare cijfers zijn terug te vinden in de Amerikaanse „Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness"(CATIE)-studie. Dit is een grootschalig onderzoek waarin de effecten van de behandeling van verschillende TGA en een eerstegeneratieantipsychoticum vergeleken worden. De in deze studie gevonden prevalentie van het metabool syndroom bedroeg 44,4% voor (blanke) mannen en 58,1% voor (blanke) vrouwen (66).

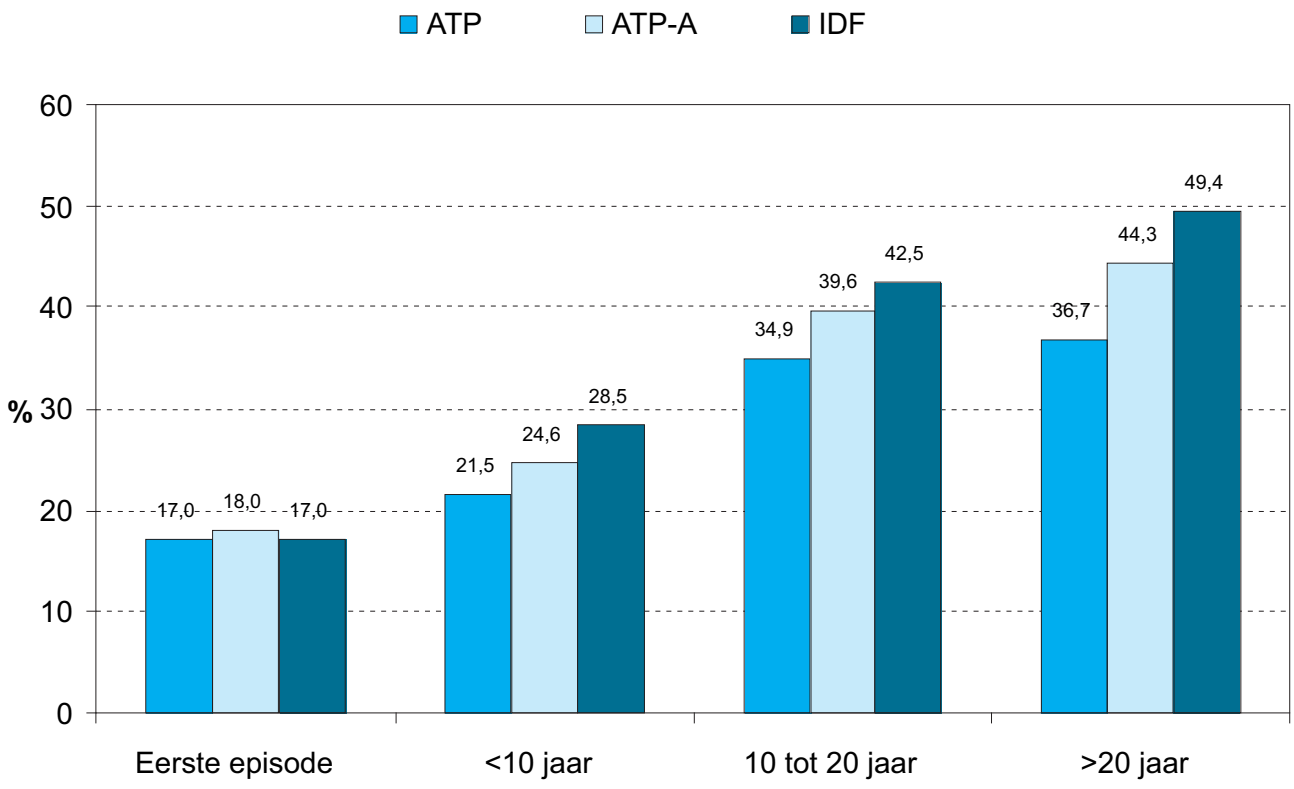
De derde grote studie betreft deze in Vlaanderen, waarin de prevalentie van het metabool syndroom onderzocht werden bij 430 Belgische patiënten (99% blank) (67). De volgende prevalentiecijfers werden gevonden: 28,4% (volgens de ATP-III-criteria), 32,3% (volgens de ATP-III A-criteria) en 36% (volgens de IDF-criteria) (fig. 3) (37). Dit is twee keer zo hoog als in de algemene Belgische populatie (68). De lagere prevalentie in de Europese versus de Amerikaanse populatie zou kunnen verklaard worden door een verschil in levensstijl, hoewel dit nooit specifiek onderzocht werd. De prevalentie in de groep van schizofrene patiënten neemt toe met toenemende leeftijd, en dit op vergelijkbare wijze als in de algemene populatie (6) (fig. 3).

Atypische antipsychotica en het risico op dyslipidemie

Stoornissen in het lipidenmetabolisme komen vaker voor bij patiënten met schizofrenie die met TGA behandeld worden (5, 13, 15).

Patiënten met schizofrenie hebben over het algemeen een ongezonde levensstijl met weinig lichaamsbeweging en een ongezond dieet. Dit verhoogt het risico op het ontstaan van dyslipidemie. TGA blijken ook een rol te spelen in het ontstaan van dyslipidemie bij schizofrene patiënten.

De mechanismen aan de basis van deze associatie tussen dyslipidemie en de behandeling met sommige TGA werden tot nu toe weinig bestudeerd; wel bestaan er een aantal hypothesen. Zoals hierboven beschreven, bestaan er verschillen tussen de TGA met betrekking tot hun risico op het ontstaan van gewichtstoename. Een gelijkaardige rangorde wordt teruggevonden wanneer men het risico op het ontstaan van dyslipidemie beschouwt (tabel 5) (53-54). Behandeling met clozapine en olanzapine gaat gepaard met een hoog risico op hypertriglyceridemie en verhoogde cholesterolwaarden, terwijl bij behandeling met haloperidol, risperidon, aripiprazol en ziprasidon geen verandering wordt vastgesteld of een verlaging optreedt in plasmatriglyceriden en cholesterol (15). Dit doet vermoeden dat de door TGA ontstane gewichtstoename het lipidenmetabolisme



(ATP: „Adult Treatment Protocol"; ATP-A: „Adult Treatment Protocol Adapted"; IDF: International Diabetes Federation).

Fig. 3: Prevalentie van metabool syndroom volgens ziekteduur bij patiënten met schizofrenie.

TABEL 5

Aanbevolen evaluaties alvorens tweedegeneratieantipsychotica (TGA) voor te schrijven.

Anamnese, met aandacht voor metabole problemen in de persoonlijke en familiale voorgeschiedenis:
- Zijn er symptomen, bloedonderzoeken en speciale onderzoeken gebeurd die kunnen wijzen op diabetes mellitus
- Zijn er gegevens beschikbaar zoals een nuchtere glykemie, OGTT of HbA_{1c}
- Familiale voorgeschiedenis van diabetes of overgewicht/obesitas
- Eetgewoonten, nutritionele status, gewichtsvoorgeschiedenis
- Voorgeschiedenis van lichamelijke activiteiten
- Andere medicaties die het glucosemetabolisme kunnen beïnvloeden (valproaat, lithium, enz.)
- Risicofactoren voor arteriosclerose: roken, hypertensie, obesitas, dyslipidemie, of een familiale voorgeschiedenis ervan
- Kennis en houding ten opzichte van gezonde voeding en gezondheid
- Tabak-, alcohol- en/of drugmisbruik

Lichamelijk onderzoek
- Gewicht en lengte, berekening van de body mass index
- Buikomtrek[1]
- Grondig medisch onderzoek
- Bloeddruk

Bloedonderzoek
- Nuchtere glykemie
- Nuchter lipidenprofiel (totale cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden)

Adviesgesprek
- Betreffende het risico op diabetes geassocieerd met de onderliggende aandoening en met TGA
- Betreffende symptomen van ketoacidose en andere verwikkelingen van diabetes
- Betreffende gezonde leefgewoonten (rookstop, gezonde voeding, gewichtscontrole)

[1] Wordt gemeten halverwege de processus iliacus en het kraakbeen van de laatste rib (ref. 14)

beïnvloedt, enerzijds door een direct effect op het lipidenmetabolisme, anderzijds indirect door het ontstaan van insulineresistentie. Insulineresistentie speelt een belangrijke rol in het ontstaan van lipidenstoornissen (13). In de literatuur worden echter ook gevallen van hypertriglyceridemie beschreven bij een beperkte gewichtstoename, zodat eveneens een direct effect van antipsychotica op het lipidenmetabolisme wordt vermoed (13).

In de naturalistische prospectieve studie in Vlaanderen heeft een derde van de patiënten met schizofrenie, die langdurig behandeld worden met een antipsychoticum, een totale cholesterol van ≥ 190 mg/d en/of een LDL-cholesterol van ≥ 115 mg/d geassocieerd met een „Systematic Coronary Risk Evaluation"(SCORE)-risico van ≥ 5% (met deze toets wordt het risico op een fataal cardiovasculair event in de eerstkomende 10 jaar bij kennelijk in goede gezondheid verkerende asymptomatische individuen) en 15% voldoet hieraan 3 maanden na de start van een antipsychoticum (69-71).

Screening van metabole stoornissen bij patiënten met schizofrenie behandeld met TGA

Uit het voorgaande komt duidelijk naar voren dat belangrijke metabole stoornissen kunnen verwacht worden bij de behandeling van schizofrene patiënten met antipsychotica en meer specifiek bij de behandeling met TGA, die mogelijk een al bestaand risico verhogen. Metabole screening van patiënten met schizofrenie onder antipsychotische behandeling is dus van groot belang. Deze opvolging gebeurt echter niet routinematig, waardoor deze afwijkingen vaak onbehandeld blijven (72-75). Preventie en vroege opsporing zijn niet alleen belangrijk wat betreft het verminderen van de (o.m. cardiovasculaire) morbiditeit en mortaliteit en het verbeteren van de psychosociale integratie en levenskwaliteit. Er zijn immers aanwijzingen dat prediabetes en diabetes mogelijk omkeerbaar zijn in deze specifieke populatie (76-78).

Verschillende instanties ontwikkelden richtlijnen voor screening (79-82). De ADA/APA-richtlijnen stellen voor bij alle patiënten de nuchtere glykemie te bepalen. Dit leidt echter tot een onderdiagnose van (pre)diabetes in deze hoogrisicogroep wanneer men vergelijkt met screening door middel van een orale glucosetolerantietest (OGTT) (50, 83-84). Uit de systematische Vlaamse studie worden slechts 46,2% van de gevallen van diabetes en 68% van de gevallen van prediabetes (IGT en/of IFG) gevonden bij gebruik van de ADA/APA-richtlijnen in vergelijking met screening door middel van een OGTT (38).

Een aantal auteurs stellen een systematisch gebruik van de OGTT voor, zeker bij het opvolgen van patiënten met meerdere risicofactoren voor diabetes en deze met een IFG (5, 38, 50, 85).

In wat hier volgt worden *de in België opgestelde richtlijnen* uiteengezet (14). *Alvorens een TGA voor te schrijven*, is het aan te raden alle voorafbestaande metabole en cardiovasculaire risicofactoren in kaart te brengen. Dit kan door middel van een grondige anamnese (persoonlijke en familiale), een lichamelijk onderzoek en een bloedonderzoek, zoals beschreven in tabel 5. In dit bloedonderzoek is het bepalen van een nuchtere glykemie ter opsporing van (pre)diabetes een minimum. Een OGTT blijft het standaardonderzoek, maar is als screening in de dagelijkse praktijk niet altijd haalbaar. Verder dient de behandelaar zich bewust te zijn van en de patiënten te informeren omtrent het risico op metabole stoornissen verbonden aan de ziekte en aan TGA. Hierbij moet aandacht besteed worden aan de symptomen van ketoacidose (hiervoor bestaan immers geen predictoren) en verwikkelingen van diabetes. Preventie van gewichtstoename is belangrijk door de patiënten te wijzen op het risico en hen te begeleiden in het onderhouden van gezonde leefgewoonten, zoals dieet en lichaamsbeweging.

Bij het voorschrijven van een TGA gaat de keuze bij voorkeur naar een effectief antipsychoticum dat een laag metabool risico inhoudt (tabel 4). Wanneer toch gekozen wordt voor een TGA met hoog risico is strikte opvolging nodig.

Tijdens het gebruik van TGA worden de patiënten best betrokken bij het opvolgen van hun gewicht en buikomtrek. Een blijvende motivering tot gezonde voeding, lichaamsbeweging en rookstop is noodzakelijk. Op geregelde tijdstippen worden de volgende parameters opgevolgd: nuchtere glykemie, nuchtere serumlipiden, gewicht, buikomtrek en bloeddruk. Het te volgen tijdsschema van de Belgische richtlijnen wordt weergegeven in tabel 6.

Over de eventuele metabole risico's van het gebruik van TGA bij andere indicaties (bv. bipolaire stoornissen, persoonlijkheidsstoornissen, …) werd tot op heden weinig gepubliceerd. Er is echter geen reden om te denken dat het in deze populaties niet zo is. Dezelfde methoden voor screening als hierboven beschreven worden aangeraden.

De Belgische richtlijnen stellen de psychiater verantwoordelijk voor het opstarten van de basale screening en follow-up. Indien belangrijke afwijkingen gevonden worden, zoals verhoogde nuchtere glykemie, glucose-intolerantie, diabetes, dyslipidemie of hypertensie, moeten de opvolging en de behandeling ervan door de huisarts en/of de internist gebeuren. Een goede samenwerking met overleg tussen alle betrokken artsen moet worden uitgebouwd.

Aanpak van metabole problemen onder antipsychoticagebruik

Obesitas

Gewichtstoename moet in de eerste plaats voorkomen worden door, zeker bij patiënten met overgewicht en/of obesitas, enerzijds te kiezen voor een TGA dat weinig gewichtstoename opwekt en anderzijds door gezonde eet- en leefgewoonten aan te raden en te ondersteunen.

TABEL 6

Aanbevolen schema voor de monitoring van patiënten onder tweedegeneratieantipsychotica (TGA).

Monitoring	Schema
Gewicht en buikomtrek	Wekelijks bij opgenomen patiënten
	Maandelijks bij ambulante patiënten
Nuchtere glykemie[1]	Afhankelijk van de risicofactoren en het type TGA[2]
	Maandelijks bij patiënten met een familiale voorgeschiedenis van diabetes/obesitas en/of met een manifest overgewicht of obesitas, en/of met een gestoorde nuchtere glykemie
	Na 6 en 12 weken, dan om de 4 maanden bij patiënten zonder risicofactoren
Nuchtere lipidenbepaling	Totale cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden
	Driemaandelijks tijdens het eerste jaar van behandeling, daarna jaarlijks
Bloeddruk	Driemaandelijks

[1] „Nuchter" wordt gedefinieerd als geen calorische inname minstens 8 uur voordien.
[2] Ook wanneer risicofactoren, zoals gewichtstoename en een gestoorde nuchtere glykemie, nieuw ontstaan.
(Bron: ref. 14 aangepast.)

Wanneer een gewichtstoename van ≥ 7% van het oorspronkelijke lichaamsgewicht ontstaat, is, indien mogelijk, een omschakeling naar een metabool veiliger TGA aangewezen (85).

Bij aanhoudende obesitas moet voorzichtig omgegaan worden met het voorschrijven van medicatie: orlistat verstoort de absorptie van antipsychotica en sibutramine kan psychotische symptomen opwekken. Het systematisch gebruik van deze producten is af te raden in deze populatie (14).

Prediabetes

Wanneer op twee verschillende dagen een nuchtere glykemie van ≥ 100 en < 126 mg/dl gemeten wordt, is er sprake van IFG. Een frequentere opvolging is aangewezen en de bepaling van insulineresistentie met een OGTT kan overwogen worden om de specificiteit van de screening te verhogen. Afhankelijk van de resultaten kan het gunstig zijn over te schakelen naar een TGA met een lager risicoprofiel (tabel 4) (86). Verder moeten dieet en een gezonde levensstijl benadrukt worden. Wanneer een verandering van TGA niet mogelijk is, kan de toediening van metformine overwogen worden om progressie naar diabetes te voorkomen (14).

Diabetes

Wanneer diabetes wordt vastgesteld (nuchtere glykemie van ≥ 126 mg/dl, bevestigd op een andere dag), is omschakeling naar een TGA met een gunstiger metabool profiel aangewezen gezien de mogelijkheid op verbetering of herstel hierdoor (tabel 4) (86). Zo dit niet haalbaar wordt geacht (bv. bij clozapine), behandelt men de ontstane diabetes lege artis (14, 87). Clozapine is immers een antipsychoticum dat gebruikt wordt bij therapieresistente schizofrenie en het stopzetten van deze behandeling verhoogt het risico op herval aanzienlijk (88).

Dyslipidemie

Na een tweede bevestigende test wordt een dieet ingesteld. Wanneer het beoogde resultaat niet bekomen wordt, wordt best omgeschakeld naar een TGA met een metabool gunstiger profiel (tabel 4) (86). Zo omschakeling niet mogelijk is, worden lipidenverlagende middelen aangeraden (14). Bij patiënten met schizofrenie, behandeld met antipsychotica, zijn statinen, net als in de algemene populatie, een doeltreffende behandeling voor dyslipidemie (70, 71).

Besluit

Schizofrenie op zich lijkt geassocieerd te zijn met een hoger risico op metabole afwijkingen. Sinds de introductie van TGA is er daarenboven groeiende evidentie voor een associatie van sommige van deze stoffen met metabole stoornissen. Obesitas, (pre)diabetes, dyslipidemie en het metabool syndroom vormen elk een verhoogd risico op het ontstaan van cardiovasculaire aandoeningen die in belangrijk mate verantwoordelijk zijn voor de verhoogde morbiditeit en mortaliteit bij schizofrene patiënten. Deze patiënten worden echter nog niet routinematig gescreend.

De recent gepubliceerde richtlijnen bieden een kader voor een doeltreffende en systematische somatische follow-up van patiënten die worden behandeld met antipsychotica.

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

Abstract

Metabolic disorders in schizophrenic patients treated with second generation antipsychotics

Schizophrenia itself is associated with an increased risk of metabolic disorders such as diabetes, dyslipidaemia and the metabolic syndrome.
Recently there is moreover a growing concern on the metabolic side effects of a treatment with the second generation antipsychotics. Fifty percent of patients under a long term treatment with antipsychotics gain weight. The prevalence of diabetes becomes at least twice that of the general population. Around 40 percent meets the criteria of the metabolic syndrome.
In Flanders 1/3 of patients with schizophrenia under long term treatment with antipsychotic medication meet the SCORE-risk criteria for statin-treatment and 15% complies with criteria in already the first 3 months after starting an antipsychotic. Treatment with clozapine and olanzapine presents the highest metabolic risk, followed by quetiapine and risperidone. Amisulpride, ziprasidone and aripiprazole appear to exert a low metabolic risk.
Thus screening of patients treated with antipsychotics is of the utmost importance due to the high risk of developing metabolic disorders and the increased morbidity and mortality.
Screening has not yet become a common practice; these metabolic disorders often stay undiagnosed and untreated. Early detection is important to reduce morbidity and mortality, taking moreover into account the possible reversibility or improvement of the metabolic disorder after switching to an antipsychotic with a safer metabolic profile.

Literatuur

1. Davis JM, Chen N, Glick ED. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry 2003; *60*: 553-564.
2. Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Psychiatry 2003; *160*: 1209-1222.
3. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controled trials. Schizophr Res 1999; *35*: 51-68.
4. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthoi B, Gattaz WF, Moller HJ. Word Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. World J Biol Psychiatry 2006; *7*: 5-40.
5. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. CNS Drugs 2005; *19 Suppl 1*: 1-93.
6. De Hert M, Van Winkel R, Van Eyck D, 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; *27*: 2-14.
7. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznek R. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. Int J Obes Relat Metab Disord 2002; *26*: 137-141.
8. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode drug-naive patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2003; *160*: 284-289.
9. Meduna L, Gerty FJ, Urse VG. Biochemical disturbances in mental disorders. Arch Neurol Psychiatry 1942; *47*: 38-52.
10. Raphael T, Parsons JP. Blood sugar studies in dementia praecox and manic depressive insanity. Arch Neurol Psychiatry 1921; *5*: 687-709.
11. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. J Clin Psychiatry 2001; *62 Suppl 7*: 22-31.
12. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. Schizophr Res 2004; *71*: 195-212.
13. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. Schizophr Res 2004; *70*: 1-17.
14. De Nayer A, De Hert M, Scheen A, Van Gaal L, Peuskens J. Conference report: Belgian consensus on metabolic problems associated with second-generation antipsychotics. Int J Psychiatry Clin Pract 2005; *9*: 130-137.
15. Haupt DW, Newcomer JW. Hyperglycemia and antipsychotic medications. J Clin Psychiatry 2001; *62 Suppl 27*: 15-26.
16. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. Ann Clin Psychiatry 2002; *14*: 59-64.
17. Scheen AJ, De Hert M. Drug-induced diabetes mellitus: the example of atypical antipsychotics. Rev Med Liege 2005; *60*: 455-460.
18. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. Br J Psychiatry 1997; *171*: 502-508.
19. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. Br J Psychiatry 2000; *177*: 212-217.
20. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekbom A, Sparen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. Schizophr Res 2000; *45*: 21-28.
21. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekbom A, Sparen P. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm county, Sweden: cohort study. BMJ 2000; *321*: 483-484.
22. Dixon L, Postrado L, Delahanty J, Fischer PJ, Lehman A. The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health. J Nerv Ment Dis 1999; *187*: 496-502.
23. Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, et al. The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. Schizophr Res 2005; *80*: 9-18.
24. Lyketsos CG, Dunn G, Kaminsky MJ, Breakey WR. Medical comorbidity in psychiatric inpatients: relation to clinical outcomes and hospital length of stay. Psychosomatics 2002; *43*: 24-30.
25. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Bilder RM, Hinrichsen GA, Lieberman JA. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. Schizophr Res 2002; *57*: 209-219.
26. Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic non-compliance. Schizophr Res 2004; *66*: 51-57.
27. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2006; *29*: s43-s48.
28. Scheen AJ. Current management of coexisting diabetes mellitus and obesity. Drugs 2003; *63*: 1165-1184.
29. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; *112*: 2735-2752.
30. Alberti KG. Introduction to the metabolic syndrome. Eur Heart J 2005; *7 Suppl*: 3-5.
31. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. Lancet 2005; *366*: 1059-1062.
32. ATPIII Final Report. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final report. Circulation 2002; *106*: 3143-3144.

33. de Vegt F, Dekker JM, Jager A, et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: the Hoorn study. JAMA 2001; *285*: 2109-2113.
34. Wirshing DA, Meyer JM. Obesity in patients with schizophrenia. In: Meyer JM, Nasrallah H, eds. Medical illness and schizophrenia. Washington DC: American Psychiatric Press Inc, 2003; 39-58.
35. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. Acta Psychiatr Scand 1999; *100*: 3-16.
36. Allison DB, Mentore LJ, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. Am J Psychiatry 1999; *156*: 1686-1696.
37. Dixon L, Weiden P, Delahanty J, et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. Schizophr Bull 2000; *26*: 903-912.
38. van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D, 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*: 1493-1500.
39. Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio PL. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. Compr Psychiatry 1996; *37:* 68-73.
40. Subramaniam M, Chong SA, Pek E. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. Can J Psychiatry 2003; *48:* 345-347.
41. Lean Me, Pajonk FG. Patients on atypical antipsychotic drugs. Another high-risk group for type 2 diabetes. Diabetes Care 2003; *26*: 1597-1605.
42. Scheen AJ, De Hert M. Risque de diabete sucre sous antipsychotiques atyptiques. Med Hyg 2004; *507:* 1591-1596.
43. Caro JJ, Ward A, Levinton C, Robinson K. The risk of diabetes during olanzapine use compared with risperidone use: a retrospective database analysis. J Clin Psychiatry 2002; *63*: 1135-1139.
44. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, Wang RH, Nasrallah HA. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. J Clin Psychiatry 2002; *63:* 920-930.
45. Henderson DC. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: how strong is the evidence? CNS Drugs 2002; *16:* 77-89.
46. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. BMJ 2002; *325:* 243.
47. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 2002; *159:* 561-566.
48. Citrome LL, Jaffe AB. Relationship of atypical antipsychotics with development of diabetes mellitus. Ann Pharmacother 2003; *37*: 1849-1857.
49. Clark C, Burge MR. Diabetes mellitus associated with atypical anti-psychotic medications. Diabetes Technol Ther 2003; *5*: 669-683.
50. De Hert M, Van Eyck D, Hanssens L, et al. Oral glucose tolerance tests in treated patients with schizophrenia. Data to support an adaptation of the proposed guidelines for monitoring of patients on second generation antipsychotics? Eur Psychiatry 2005, *24*: 224-226.
51. Hedenmalm K, Hagg S, Stahl M, Mortimer O, Spigset O. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. Drug Saf 2002; *25:* 1107-1116.
52. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry 2004; *65:* 4-18.
53. Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. Drugs 2004; *64:* 701-723.
54. Koller E, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G. Clozapine-associated diabetes. Am J Med 2001; *111*: 716-723.
55. Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated diabetes mellitus. Pharmacotherapy 2002; *22*: 841-52.
56. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Schneider BS. Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. Pharmacotherapy 2003; *23*: 735-744.
57. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2002; *59*: 337-345.
58. Henderson DC, Cagliero E, Copeland P, et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. Arch Gen Psychiatry 2005; *62*: 19-28.
59. Ebenbichler CF, Laimer M, Eder U, et al. Olanzapine induces insulin resistance: results from a prospective study. J Clin Psychiatry 2003; *64*: 1436-1439.
60. Ader M, Kim SP, Catalano KJ, et al. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease: a placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs. Diabetes 2005; *54*: 862-871.
61. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Third National Health Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). Diabetes 2003; *52*: 1210-1214.
62. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001; *24*: 683-689.
63. Basu R, Brar JS, Chengappa KN, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder-bipolar subtype. Bipol Disord 2004; *6*: 314-318.
64. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikainen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry 2003; *64*: 575-579.
65. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. Can J Psychiatry 2004; *49*: 753-760.
66. 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) schizofrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. Schizophr Res 2005; *80*: 19-32.
67. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. Schizophr Res 2006; *83*: 87-93.
68. Rietzschel E, De Buyzere M, De Bacquer D, et al. Metabolic syndrome, a map of the cardiovascular damage. Results from the Asklepios study in 2528 apparently healthy 35-55 year old subjects. Eur Heart J 2005; *26 (Suppl)*: 110.
69. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; *24*: 987-1003.
70. Hanssens L, De Hert M, Kalnicka D, et al. Pharmacological treatment of severe dyslipidaemia in patients with schizophrenia. Int J Clin Psychopharmacol 2007; *22*: 43-49.
71. De Hert M, Kalnicka D, van Winkel R, et al. Treatment with rosuvastatin for severe dyslipidaemia in patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry 2006; *67*: 1889-1896.
72. Hanssens L, De Hert M, Wampers M, Reginster JY, Peuskens J. Pharmacological treatment of ambulatory schizophrenic patients in Belgium. Clin Pract Epidemiol Ment Health 2006; *2*: 11.
73. Wampers M, De Hert M, Van Eyck D, Peuskens J. Somatic medication in hospitalised schizophrenic patients in Belgium. Schizophr Res 2004; *67(Abstracts Winter Workshop on Schizophrenia)*.
74. Buckley PF, Miller DD, Singer B, Arena J, Stirewalt EM. Clinicians' recognition of the metabolic adverse effects of antipsychotic medications. Schizophr Res 2005; *79*: 281-288.
75. Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. The Atypical Antipsychotic Therapy and Metabolic Issues National Survey: practice patterns and knowledge of psychiaters. J Clin Psychopharmacol 2004; *24 (Suppl)*: 1-6.
76. Ananth J, Venkatesh R, Burgoyne K, Gunatilake S. Atypical antipsychotic drug use and diabetes. Psychother Psychosom 2002; *71*: 244-254.
77. Rigalleau V, Gatta B, Bonnaud S, et al. Diabetes as a result of atypical antipsychotic drugs--a report of three cases. Diabet Med 2000; *17*: 484-486.

78. Peuskens H, De Hert M, Van Eyck D, Peuskens J. A case of reversible olanzapine-induced diabetes after switching to risperidone. Adv Schiz Clin Psych 2004; *1*: 31-33.
79. American Diabetes Association/American Psychiatric Association. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care 2004; *27*: 596-601.
80. Holt RI. „Schizophrenia and Diabetes 2003" Expert Consensus Meeting, Dublin, 3-4 October 2003: consensus summary. Br J Psychiatry 2004; *184 (Suppl 47)*: S112-S114.
81. World Health Organization. Report of a WHO consultation, part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva: Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999. Report no. WHO/NCD/NCS/99.2
82. 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*: S11-S15.
83. Adam JM, Tarigan NP. Comparison of The World Health Organization (WHO) two-step strategy and OGTT for diabetes mellitus screening. Acta Med Indones 2004; *36*: 3-7.
84. Botas P, Delgado E, Castano G, et al. Comparison of the diagnostic criteria for diabetes mellitus. WHO-1985, ADA-1997 and WHO-1999 in the adult population of Asturias (Spain). Diabet Med 2003; *20*: 904-908.
85. Thakore JH. Metabolic syndrome and schizophrenia. Br J Psychiatry 2005; *186*: 455-456.
86. De Hert M, Hanssens L, van Winkel R, et al. A case series: evaluation of the metabolic safety of aripiprazole. Schizophr Bull 2006; *29*: 2329-2330.
87. American Association of Clinical Endocrinologists. The American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for the Management of Diabetes Mellitus: the AACE system of intensive diabetes self-management 2002 update. Endocr Pract 2002; *8*: 440-456.
88. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. CATIE investigators. Am J Psychiatry 2006; *163*: 600-610.