

# Metabool syndroom bij de behandeling met clozapine

P.M.J. Steylen<sup>a</sup>, F.M.M.A. van der Heijden<sup>a</sup>, W.M.A. Verhoeven<sup>ab\*</sup>, J.D.H. Kok<sup>a</sup>, M. van Soest<sup>c</sup> en S. Tuinier†<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Vincent van Gogh Instituut voor Psychiatrie, Venray.

<sup>b</sup> Erasmus MC, afdeling psychiatrie, Rotterdam.

<sup>c</sup> ZiekenhuisApotheek en Laboratorium Venray, Venray.

\* Correspondentie: wverhoeven@vvgi.nl.

## Kernpunten

- Van de patiënten die langdurig clozapine gebruiken, voldoet 60% aan de criteria van het metabool syndroom.
- Het metabool syndroom komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen en bij patiënten die tevens een stemmingsstabilisator gebruiken.
- Potentiële somatische complicaties van antipsychotica dienen vroegtijdig onderkend en behandeld te worden.

**P**sychiatische ziekten, in het bijzonder schizofrenie, leiden tot een verhoogde mortaliteit en een verkorte levensverwachting ten gevolge van minder goede toegang tot preventieve en curatieve medische zorg, slechtere zelfzorg en ziektegebonden risico's op somatische aandoeningen [1, 2]. Hierbij zijn vooral relevant: diabetes mellitus type 2, cardiovasculaire ziektes en door antipsychotica veroorzaakte complicaties [3-5]. Al langere tijd is bekend dat ook bij onbehandelde patiënten met schizofrenie een hogere prevalentie bestaat van afwijkingen in het glucosemetabolisme [6, 7].

Van meerdere psychofarmaca is bekend dat behandeling met het middel gepaard kan gaan met gewichtstoename. De bekendste voorbeelden zijn tricyclische antidepressiva zoals amitriptyline, mirtazapine, SSRI's (met name paroxetine), stemmingsstabilisatoren en de antipsychotica (in het bijzonder een aantal fenothiazines, clozapine, olanzapine, risperidon en quetiapine) [8-11]. Verantwoordelijk voor deze gewichtstoename is waarschijnlijk de affiniteit van deze middelen voor de M<sub>1</sub>, de H<sub>1</sub>- en/of de 5HT<sub>2c</sub>-receptor, waardoor de eetlust wordt gestimuleerd [12]. Het gevolg van dit door psychofarmaca geïnduceerde overgewicht kan de ontwikkeling zijn van diabetes mellitus type 2. Onafhankelijk van de gewichtstoename kunnen atypische antipsychotica stoornissen in het glucosemetabolisme veroorzaken door beïnvloeding van de insulinesecretie door de pancreas en de ontwikkeling van insulineresistentie [13]. Uit onderzoek is gebleken dat dit met name optreedt bij clozapine en olanzapine en in mindere mate bij risperidon [14, 15]. Dit fenomeen kan zich al voordoen in de eerste maanden na de start van de behandeling [16]. Het glucosemetabolisme kan zelfs ontsporen in een diabetische ketoacidose, een potentieel ernstige complicatie die vaak aanleiding geeft tot ziekenhuisopname [17].

## Abstract

*Metabolic syndrome during clozapine treatment*

### Objective

To assess the prevalence of metabolic syndrome in inpatients with psychotic disorders treated with clozapine for at least one year.

### Design

Chronically admitted patients were screened on the use of clozapine and the presence of metabolic side effects.

### Methods

The Third Adult Treatment Panel was used to assess metabolic syndrome. In addition, patient variables, dosage and plasma concentration of clozapine were recorded.

### Results

Included were 62 patients with a most prevalent diagnosis of schizophrenia. Mean duration of treatment with clozapine was 9.2 years. Metabolic syndrome was present in 60% of the patients and more frequent in cases with comedication of mood stabilizers.

### Conclusion

Metabolic syndrome is highly prevalent among patients treated with clozapine for psychotic disorders. Additional factors in the emergence of metabolic syndrome are: unhealthy life style, inactivity and comedication.

*PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(5):96-100*

De belangstelling voor metabole complicaties van antipsychotica bestaat al vele decennia en vertoont een explosieve groei na de introductie van de nieuwe generatie atypische antipsychotica. Zowel over de conventionele antipsychotica [18] als over clozapine [19] zijn de mededelingen in de literatuur zeer beperkt, tot het moment van herintroductie van clozapine in de Verenigde Staten in 1990 [20]. Vrijwel parallel aan deze ontwikkeling ontstond grote aandacht voor het preciezer in kaart brengen van risicofactoren die betrokken zijn bij het ontstaan van cardiovasculaire aandoeningen in de algemene bevolking. Dit leidde eind jaren tachtig tot de introductie van het begrip 'metabool syndroom', dat oorspronkelijk werd gedefinieerd als insulineresistentie en een aantal cardiovasculaire risicofactoren zoals hypertensie, centrale obesitas en dyslipidemie [21]. In de loop der jaren zijn verschillende definities van het metabool syndroom opgesteld, waarvan die zoals vermeld in de Third Adult Treatment Panel (ATP-III) de meest gangbare is [22, 23]. De ATP-III-criteria zijn: abdominale obesitas, verhoogde triglyceridewaarde, verlaagde HDL-cholesterolwaarde, hypertensie en verhoogde nuchtere glucosewaarden (tabel 1).

**Tabel 1**  
Criteria voor het metabool syndroom

Risicofactor	Grenswaarde
Centrale obesitas	buikomvang
• mannen	>102 cm
• vrouwen	>88 cm
Triglyceridewaarde	≥1,7 mmol/l
HDL-cholesterolwaarde	
• mannen	<1,03 mmol/l
• vrouwen	<1,29 mmol/l
Bloeddruk	≥130/≥85 mmHg
Nuchtere glucosespiegel	≥6,1 mmol/l

Van metabool syndroom is sprake bij drie of meer criteria [23]

In het kader van de binnen dit opleidingsziekenhuis gebruikelijke *medical audit* is een inventarisatie verricht van het vóórkomen van het metabool syndroom bij chronisch opgenomen patiënten met psychotische stoornissen die behandeld worden met clozapine met als doel eventuele metabole complicaties adequaat te behandelen.

## Methoden

Alle binnen de chronische behandelafdelingen opgenomen patiën-

ten, ouder dan 18 jaar, met schizofrenie of andere psychotische stoornissen, die gedurende ten minste een jaar behandeld werden met clozapine, werden geïnventariseerd. De patiënten werden geclassificeerd volgens het *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)*.

Alle patiënten zijn gescreend op de aan- of afwezigheid van het metabool syndroom volgens de ATP-III-criteria. Hiervan is sprake indien is voldaan aan ten minste drie van deze criteria (tabel 1). Tevens zijn van elke patiënt gegevens verzameld over comedicaatie, dagelijkse dosering van clozapine en behandelduur in jaren, roken, alcoholgebruik en het familiair voorkomen van hart- en vaatziekten, diabetes mellitus en overgewicht.

Behalve de onderzoeken die zijn vereist binnen het ATP-III-systeem, zijn bepaald de waarden van totaal cholesterol en LDL-cholesterol en de serumconcentraties van clozapine en *N*-desmethyloclozapine. De chikwadaatstest en de t-toets zijn gebruikt voor de berekening van significante verschillen in demografische, klinische en metabole variabelen tussen de patiënten die wel en die niet voldeden aan de criteria van het metabool syndroom. Pearsons correlatietoets is toegepast voor de bepaling van significante correlaties tussen klinische en metabole variabelen. De waarden zijn weergegeven als aantallen of gemiddelden ± standaarddeviatie.

## Resultaten

In totaal zijn 62 patiënten onderzocht. De demografische gegevens en de DSM-classificatie staan vermeld in tabel 2. Tabel 3 vermeldt de gegevens over behandelduur, comedicaatie en plasmaconcentraties.

**Tabel 2**  
Algemene patiëntkarakteristieken

Variabele	Totaal aantal patiënten	Metabool syndroom	
		Ja	Nee
Aantal patiënten	62	38	24
Ratio man/vrouw	46/16	24/14 <sup>◇</sup>	22/2
Gemiddelde leeftijd (± SD)	49,0 (± 14,2)	50,6 (± 13,9)	46,5 (± 14,7)
Ras			
• kaukasische	55	35	20
• Noord-Afrikaanse	4	2	2
• negroïde	2	1	1
• overige	1	0	1
Diagnose			
• schizofrenie	50	29	21
• schizo-affectieve stoornis	7	5	2
• psychotische stoornis (niet anders omschreven)	5	4	1

<sup>◇</sup> p <0,05; t-toets.

**Tabel 3**  
Specifieke patiëntkenmerken

Variabele	Totaal aantal patiënten	Metabool syndroom	
		Ja	Nee
Aantal patiënten	62	38	24
Behandelduur (jaren)	9,2 (± 6,7)	8,5 (± 6,1)	10,3 (± 7,5)
Dosering (mg/dag)	330 (± 190)	320 (± 170)	350 (± 220)
Serumconcentratie clozapine (µg/l)	300 (± 180)	320 (± 190)	260 (± 160)
Serumconcentratie desmethylclozapine (µg/l)	140 (± 90)	150 (± 100)	130 (± 80)
Twee of meer antipsychotica	19	14	5
Stemmingsstabilisator(en) <sup>◇</sup>	18	15 <sup>□</sup>	3
Overige psychofarmaca	50	31	19
Antihypertensiva	12	11 <sup>□</sup>	1
Bloedglucoseverlagende medicatie	12	11 <sup>□</sup>	1
Antilipaemica	12	11 <sup>□</sup>	1
Rokers	45	30	15
Alcoholgebruikers	19	10	9
Familiaire hart- en vaatziekten	20	12	8
Familiaire diabetes mellitus	15	12	3
Familiair overgewicht	7	6	1

□ p < 0,05; chikwadraattoets.  
<sup>◇</sup> valproïnezuur (n = 10), lithium (n = 4), lithium en valproïnezuur (n = 4).

**Tabel 4**  
Metabole parameters

Parameters	Aantal	Metabool syndroom	
		Ja	Nee
Aantal patiënten	62	38	24
Relatieve ratio systolisch (mmHg)	125,2 (± 15,0)	131,0 (± 15,1) <sup>□</sup>	116,1 (± 9,6)
Relatieve ratio diastolisch (mmHg)	80,3 (± 8,2)	82,1 (± 8,9) <sup>◇</sup>	77,5 (± 6,2)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	29,1 (± 5,9)	31,8 (± 5,6) <sup>□</sup>	24,9 (± 3,4)
Buikomvang (cm)	106 (± 14)	113 (± 12) <sup>□</sup>	96 (± 10)
Nuchtere glucosewaarde (mmol/l)	6,2 (± 1,8)	6,9 (± 2,1) <sup>□</sup>	5,2 (± 0,5)
HDL-cholesterolwaarde (mmol/l)	1,0 (± 0,3)	0,9 (± 0,2) <sup>□</sup>	1,2 (± 0,3)
Triglyceridewaarde (mmol/l)	2,3 (± 1,4)	2,8 (± 1,4) <sup>□</sup>	1,6 (± 1,0)
LDL-cholesterolwaarde (mmol/l)	3,0 (± 0,9)	2,8 (± 0,8)	3,2 (± 1,1)
Totaalcholesterolwaarde (mmol/l)	5,0 (± 1,1)	5,0 (± 1,1)	5,1 (± 1,2)

□ p < 0,01; t-toets.  
<sup>◇</sup> p < 0,05; t-toets.

Zoals weergegeven in tabel 2, lijden de meeste patiënten aan een psychose van het schizofrene type en is hun gemiddelde leeftijd 50 jaar. Het metabool syndroom komt voor bij ongeveer 60% van de patiënten en significant vaker bij vrouwen dan bij mannen. Uit tabel 3 wordt duidelijk dat het metabool syndroom vaker voorkomt bij patiënten die tevens met stemmingstabilisatoren worden behan-

deld. 12 patiënten gebruiken medicatie voor dyslipidemie, diabetes mellitus en hypertensie. Van de groep patiënten rookt 73% en gebruikt 30% geregeld (te veel) alcohol. Ongeveer 30% heeft een belaste familieanamnese met hart- en vaatziekten terwijl bij 24% diabetes mellitus in de familie voorkomt. Zoals te verwachten, zijn bij de patiënten die voldoen aan de criteria voor een metabool

syndroom alle parameters significant te hoog (tabel 4). Dit geldt echter niet voor de eveneens bepaalde concentraties van totaal cholesterol en LDL-cholesterol. De gemiddelde plasmaconcentratie voor clozapine bedraagt 300 ( $\pm$  180)  $\mu$ g/l. De gemiddelde ratio desmethylclozapine:clozapine bedraagt 0,50 ( $\pm$  0,18).

Als aanvulling op de gegevens zoals die zijn weergegeven in tabel 4, is relevant te vermelden dat 12 patiënten antihypertensiva gebruiken en dat in de helft van de gevallen een adequate bloeddrukregulatie is verkregen. 9 patiënten met hypertensie blijken nog niet te worden behandeld. 12 van de 45 patiënten met een dyslipidemie worden behandeld, maar een genormaliseerd vetspectrum is bij hen nog niet bereikt. Bij 12 patiënten is sprake van diabetes mellitus type 2. De gemiddelde plasmaconcentratie van clozapine in de groep rokers (n = 45) is nagenoeg gelijk aan die in de totale groep, namelijk 290 ( $\pm$  200)  $\mu$ g/l. Deze waarde wordt echter bereikt bij een significant hogere dagelijkse dosering, 370 ( $\pm$  190) mg versus 240 ( $\pm$  130) mg. Ten slotte bestaat er een positieve correlatie tussen de dagelijkse dosering clozapine en de totaalcholesterolwaarden (figuur 1). Een identieke correlatie is gevonden tussen clozapinedosering en de LDL-cholesterolwaarde.

## Beschouwing

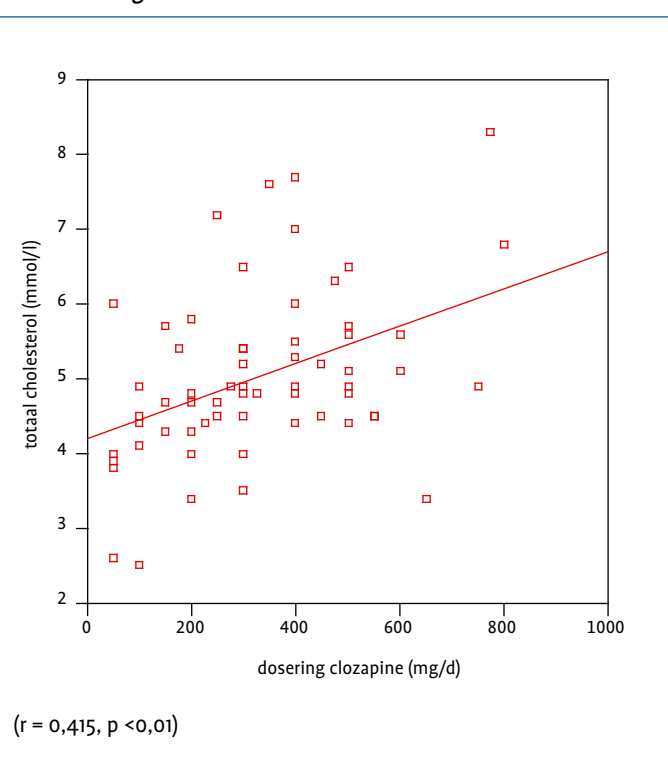
In dit naturalistische onderzoek is nagegaan hoe vaak het metabool syndroom voorkomt bij een chronische patiëntenpopulatie die ten minste een jaar is behandeld met clozapine vanwege psychotische stoornissen. Het voornaamste resultaat is dat ruim 60% van de patiënten voldoet aan de internationale criteria voor het metabool syndroom, hetgeen hoger is dan door anderen is gerapporteerd [24, 25] maar hetzelfde als recent gerapporteerd door Schorr en medewerkers in een studie met een vergelijkbare patiëntenpopulatie [26]. Daarnaast blijkt dat het metabool syndroom vaker voorkomt bij vrouwen dan bij mannen, zoals ook door anderen is gemeld [27]. Met antipsychotica in het algemeen is een gemiddeld percentage van 35% gevonden [28-30]. In de normale populatie komt het metabool syndroom voor in percentages tussen 10 en 25 [31-35].

Voorts is geen relatie gevonden met zowel de gebruikte clozapinedosering als de plasmaconcentratie van dit antipsychoticum. Ook anderen hebben een dergelijke relatie niet aangetoond [24]. Ten slotte is het metabool syndroom vaker gezien wanneer clozapine is voorgeschreven in combinatie met een stemmingsstabilisator. Het is bekend dat stemmingsstabilisatoren ook kunnen leiden tot gewichtstoename en een metabool syndroom, onder meer door een toegenomen dorstsensatie en polydipsie van calorierijke dranken, een direct eetlust stimulerend effect op de hypothalamus en een toegenomen glucoseabsorptie door de adipocyten [36, 37]. Logischerwijs is het risico op een dergelijke metabole complicatie groter bij combinatietherapie.

Opvallend in dit onderzoek is verder dat een aanzienlijk percentage van de patiënten met een metabool syndroom een belaste familie-

**Figuur 1**

Correlatie tussen dagdosering clozapine en totaal cholesterolgehalte



anamnese heeft met diabetes mellitus en cardiovasculaire aandoeningen. Dit laatste zou, samen met de lange ziekteduur en langdurige behandeling met clozapine in de onderzochte patiëntengroep, een verklaring kunnen vormen voor het relatief hoge percentage patiënten met een metabool syndroom.

Zoals recent voorgesteld door Cahn en medewerkers is er een dringende behoefte aan een officiële richtlijn voor het vroegtijdig onderkennen van somatische complicaties, waaronder het metabool syndroom bij patiënten die antipsychotica gebruiken [5]. Overwegen voor de behandeling ervan kunnen zijn: dieetmaatregelen, lichaamsbeweging, bloedglucoseverlagende middelen, antilipaemica en verandering van antipsychoticum [38]. Alle in de literatuur vermelde farmacologische interventies ter behandeling van obesitas, met uitzondering van eventueel topiramaat en orlistat, zijn gecontraïndiceerd vanwege potentiële psychiatrische bijwerkingen [39].

De resultaten van deze veldstudie geven aan dat clozapine een belangrijke etiologische factor is bij metabool syndroom, maar beslist niet de enige. Andere factoren zoals roken, weinig lichaamsbeweging, vetrijke voeding en polyfarmacie spelen eveneens een rol [40]. Behalve de behandelend arts kan ook de (ziekenhuis)apotheker via onder andere een medicatiereview een signalerende rol hebben bij de screening op metabole complicaties, aangezien deze op de hoogte is van zowel de psychiatrische als de somatische medicatie van individuele patiënten.

## LITERATUUR

- 1 Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177:212-7.
- 2 Leucht S, Burkard T, Henderson J, et al. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:317-33.
- 3 Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry* 2007;68 Suppl 1:20-7.
- 4 Sharif Z. Side effects as influencers of treatment outcome. *J Clin Psychiatry* 2008;69 Suppl 3:38-43.
- 5 Cahn W, Ramlal D, Bruggeman R, et al. Preventie en behandeling van somatische complicaties bij antipsychoticagebruik. *Tijdschr Psychiatr* 2008;50(9):579-91.
- 6 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.
- 7 Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, et al. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med* 2007;24(5):481-5.
- 8 Schwartz TL, Nihalani N, Jindal S, et al. Psychiatric medication-induced obesity: a review. *Obes Rev* 2004;5:115-21.
- 9 Ness-Abramof R, Apovian CM. Drug-induced weight gain. *Drugs Today* 2005;41(8):547-55.
- 10 Henderson DC. Weight gain with atypical antipsychotics: evidence and insights. *J Clin Psychiatry* 2007;68 Suppl 12:18-26.
- 11 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.
- 12 Henderson DC. Schizophrenia and comorbid metabolic disorders. *J Clin Psychiatry* 2005;66 Suppl 6:11-20.
- 13 Melkersson K, Jansson E. Effects of the atypical antipsychotic clozapine on insulin release in vitro. *Neuro Endocrinol Lett* 2007;28(6):854-60.
- 14 Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:337-45.
- 15 Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics. Literature review and clinical implications. *Drugs* 2004;64(7):701-23.
- 16 van Winkel R, de Hert M, Wampers M, et al. Major changes in glucose metabolism, including new-onset diabetes, within 3 months after initiation of or switch to atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69:472-9.
- 17 Henderson DC. Clinical experience with insulin resistance, diabetic ketoacidosis, and type 2 diabetes mellitus in patients treated with atypical antipsychotic agents. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 27:10-4.
- 18 Amdisen A. Diabetes mellitus as a side effect of treatment with tricyclic neuroleptics. *Acta Psychiatr Scand* 1964;40 Suppl 180:411-4.
- 19 Cohen S, Chiles J, MacNaughton A. Weight gain associated with clozapine. *Am J Psychiatry* 1990;147(4):503-4.
- 20 Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, et al. Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiatry* 1998;44(8):778-83.
- 21 Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- 22 Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
- 23 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- 24 Lamberti JS, Olson D, Crilly JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry* 2006;163:1273-6.
- 25 Ahmed M, Hussain I, O'Brein SM, et al. Prevalence and associations of the metabolic syndrome among patients prescribed clozapine. *Ir J Med Sci* 2008;177:205-10.
- 26 Schorr SG, Slooff CJ, Postema R, et al. A 12-month follow-up study of treating overweight schizophrenic patients with aripiprazole. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:246-50.
- 27 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.
- 28 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.
- 29 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.
- 30 Bobes J, Arango C, Aranda P, et al. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: result of the CLAMORS study. *Schizophr Res* 2007;90:162-73.
- 31 Vanhala MJ, Kumpusalo EA, Pitkajarvi TK, et al. Metabolic syndrome in a middle-aged Finnish population. *J Cardiovasc Risk* 1997;4(4):291-5.
- 32 Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-9.
- 33 Bo S, Ciccone G, Pearce N, et al. Prevalence of undiagnosed metabolic syndrome in a population of adult asymptomatic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75:362-2.
- 34 Buckland G, Salas-Salvado J, Roure E, et al. Sociodemographic risk factors associated with metabolic syndrome in a Mediterranean population. *Public Health Nutr* 2008;15:1-7.
- 35 Bos MB, de Vries JHM, Wolffenbuttel BHR, et al. De prevalentie van het metabool syndroom in Nederland: verhoogd risico op hart- en vaatziekten en diabetes mellitus type 2 bij een kwart van de personen jonger dan 60 jaar. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:2382-8.
- 36 Keck PE, McElroy SL. Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1426-35.
- 37 Yumru M, Savas HA, Kurt E, et al. Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. *J Affect Disord* 2007;98:247-52.
- 38 Weiden PJ. Switching antipsychotics as a treatment strategy for antipsychotic-induced weight gain and dyslipidemia. *J Clin Psychiatry* 2007;69 Suppl 4:34-9.
- 39 Tschoner A, Engl J, Laimer M, et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007;61(8):1356-70.
- 40 Brown S, Birtwistle J, Roe L, et al. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med* 1999;29:697-701.