De impact van gewichtstoename op kwaliteit van leven en therapietrouw bij mensen met schizofrene psychose

Marc De Hert[1], Ruud van Winkel[1], Dominique Van Eyck[1], Dita Kalnicka[2], Maria Pelckmans[3]

SAMENVATTING

Overgewicht en obesitas zijn belangrijke aandachtspunten in de zorg en behandeling van mensen met schizofrene psychose. Patiënten met schizofrenie hebben vaak een ongezonde levensstijl, met ongezonde voeding, weinig beweging en veel roken. Sommige negatieve symptomen van de aandoening en verminderde zelf-monitoring van eetgedrag kunnen bijdragen tot het probleem. Ook is gewichtstoename door antipsychotica een belangrijk aandachtspunt geworden. Obesitas draagt bij tot een hoger risico van somatische morbiditeit en vervroegde mortaliteit en heeft bovendien een duidelijke impact op de subjectieve kwaliteit van leven in deze populatie. Anderzijds werd er juist een verbetering van kwaliteit van leven aangetoond wanneer patiënten erin lukken om gewicht te verliezen.
Daarnaast wordt ook therapietrouw in belangrijke mate bepaald door de bijwerkingen van de ingestelde farmacotherapeutische behandeling. Hoewel de specifieke impact van gewichtstoename en overgewicht op therapietrouw weinig systematisch is onderzocht, is de consensus in de literatuur dat gewichtstoename en vooral obesitas van invloed is op de therapietrouw.

Keywords: schizophrenia – treatment – antipsychotics – obesity – glucose metabolic disorders

De fysieke gezondheid van mensen met schizofrenie moet daarom opnieuw een aandachtspunt worden en het is mee de verantwoordelijkheid van de psychiater om hierover te waken. Verschillende organisaties wereldwijd hebben de laatste jaren richtlijnen ontwikkeld voor de screening en opvolging van metabole en andere somatische stoornissen.

Wat betreft de aanpak van deze problemen is de preventie van gewichtstoename uiteraard het belangrijkste. In tweede instantie zijn gedragsveranderende interventies belangrijke therapeutische middelen. Er is steeds meer evidentie dat ook bij mensen met schizofrenie educationele en gedragsveranderende levensstijlinterventies nuttig kunnen zijn in de preventie en aanpak van door antipsychotica geïnduceerde gewichtstoename. De voorlopige resultaten van het ENERGIE programma in België wijzen ook op een gunstige evolutie qua gewicht bij de deelnemende patiënten.

Inleiding

Overgewicht en obesitas zijn een belangrijk gezondheidsprobleem dat wereldwijd epidemische proporties aanneemt. Obesitas is een belangrijke risicofactor voor vervroegde mortaliteit die het risico van hypertensie, hyperglycaemie en diabetes, dyslipidemie, cardiovasculaire aandoeningen, galblaas aandoeningen, artritis en bepaalde maligne aandoeningen aanmerkelijk verhoogt.

Meer nog dan de aanwezigheid van obesitas, is de specifieke distributie van lichaamsvet van belang voor de mogelijke complicaties. Meer abdominaal vet is sterk gecorreleerd met insulineweerstand. Het is ook daarom dat de buikomtrek, en niet gewicht, als dusdanig opgenomen is als één van de criteria van het metaboolsyndroom. Het metaboolsyndroom is een cluster van de symptomen dyslipidemie, glucose-intolerantie en hypertensie (**Tabel 1**). Dit syndroom is in belangrijke

1.UPC KUL, campus Kortenberg, Leuven
2.Dienst Psychiatrie, Univerzita Karlova, Praag, Tsjechië
3.AZ Sint Maarten, Duffel

N0886N_2006

Tabel 1: Definities van met metaboolsyndroom (MetS).

	ATP III*	ATP III A*	IDF**
Criteria			
Buikomtrek (cm)	M > 102, V > 88	M > 102, V > 88	M ≥ 94, V ≥ 80 Verplicht criterium
BD***	≥ 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)****	≥110	≥100	≥100

* MetS als aan 3 van de 5 criteria voldaan is.
** MetS als buiten het verplichte buikomtrekcriterium nog aan 2 bijkomende criteria voldaan is.
*** Of zo behandeld met antihypertensieve medicatie
**** Of zo behandeld met insuline of glycaemieverlagende orale medicatie
M: man, V: vrouw, BD: bloeddruk, HDL: high density lipoproteïne, TG: triglyceriden

mate voorspellend voor de ontwikkeling van type 2 diabetes en cardiovasculaire aandoeningen (1, 2). Deze overtuigende data met betrekking tot het belang van het metaboolsyndroom maken dat de bepaling van de BMI moet worden aangevuld met het regelmatig meten en opvolgen van buikomtrek.

Gewicht en schizofrene psychose

Patiënten met schizofrene psychose hebben een 1,5 tot 2 maal hogere prevalentie van obesitas, metaboolsyndroom en diabetes dan de algemene bevolking (3-9). Ze hebben dan ook een hogere morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van hypertensie, diabetes en cardiovasculaire aandoeningen (10-12).

Verschillende verklaringen worden weerhouden voor het frequente voorkomen van gewichtsproblemen bij mensen met ernstige psychiatrische stoornissen. Patiënten met schizofrenie hebben vaak een ongezonde levensstijl, met ongezonde voeding, weinig beweging en veel roken (13). Een lagere socio-economische status kan zorgen voor een beperktere toegang tot gezonde voeding en algemene gezondheidsvoorzieningen. Sommige negatieve symptomen van de aandoening en verminderde zelf-monitoring van eetgedrag kunnen bijdragen tot het probleem (14). Bij patiënten met ondergewicht kan gewichtstoename samengaan met klinische verbetering en het herstel van een normaal voedingspatroon.

Patiënten met schizofrene psychose hebben een 1,5 tot 2 maal hogere prevalentie van obesitas, metaboolsyndroom en diabetes dan de algemene bevolking.

De voorbije jaren is de mogelijke gewichtstoename door antipsychotica een belangrijk aandachtspunt geworden. Een meta-analyse van 81 studies toont dat zowel eerste generatie als tweede generatie antipsychotica gewichtstoename kunnen veroorzaken (15). Het risico is echter het grootst voor clozapine en olanzapine (9, 16).

Het metaboolsyndroom en zijn componenten zijn meer prevalent bij mensen met schizofrenie in vergelijking met de algemene bevolking (3-8). Naast de invloed van antipsychotica er is ook evidentie dat een toename van intra-abdominaal vet al aanwezig is bij onbehandelde mensen met een eerste episode van schizofrenie (17).

De omvang van het probleem werd recent aangetoond in een grote internationale bevraging van patiënten georganiseerd door GAMIAN (18). Meer dan 70% van patiënten met schizofrenie rapporteren gewichtstoename. Gemiddeld waren de patiënten 18kg bijgekomen sinds het begin van de aandoening (67% had een toename van > 7% van het oorspronkelijke lichaamsgewicht).

Gewichtstoename en kwaliteit van leven

Behalve de lichamelijke gevolgen heeft gewichtstoename en obesitas ook een belangrijke impact op de kwaliteit van leven door onder andere functionele beperkingen, pijn, financiële gevolgen maar zeker ook door stigma en discriminatie (10). De recente internationale enquête van GAMIAN (18) toonde aan dat gewicht en gewichtstoename een bezorgdheid is voor grote groepen patiënten. Vijftig procent van de respondenten rapporteerden gezondheidsproblemen door gewichtstoename.

Strassning (19) evalueerde kwaliteit van leven in relatie tot lichaamsgewicht bij ambulante patiënten met schizofrenie. Lichaamsgewicht was geassocieerd met verminderd functioneren tengevolge van zowel fysieke als emotionele factoren, verminderde vitaliteit en een slechtere algemene gezondheid. De onderzochte groep patiënten vertoonde ook meer fysieke problemen, een slechtere algemene

gezondheid, een minder emotioneel welbevinden en sociaal functioneren in vergelijking met de algemene bevolking (19). Een andere grote studie (n = 286) bij patiënten die in de voorbije 6 maanden geconfronteerd werden met gewichtstoename toonde een lagere kwaliteit van leven en een slechtere algemene gezondheid en vitaliteit dan patiënten zonder gewichtstoename (20). Verder vonden Awad en Voruganti (21) een sterke associatie tussen BMI en zelfgerapporteerd psychosociaal functioneren. Deze bevindingen werden recent in België gerepliceerd bij een groep van 300 schizofrene patiënten. Dit onderzoek toonde ook een beperkter subjectief welbevinden bij patiënten die in de voorbije 2 maanden een belangrijke gewichtstoename meemaakten (22). Andere studies tonen een verbetering van kwaliteit van leven wanneer patiënten erin slagen om gewicht te verliezen (23-25). Anderzijds toonde een 9 maanden durend prospectief onderzoek een verbetering van de kwaliteit van leven bij patiënten die werden behandeld met olanzapine in vergelijking met patiënten met eerste generatie antipsychotica, en dit ondanks een significante gewichtstoename (26). Een mogelijke verklaring is de hogere algemene klinische verbetering in combinatie met minder extrapiramidale bijwerkingen.

Tabel 2: Aanbevolen evaluaties alvorens antipsychotica 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 als een nuchtere glycaemie, OGTT of HbA1c
- Familiale voorgeschiedenis van diabetes of overgewicht/obesitas
- Eetgewoonten, nutritionele status, gewichtsvoorgeschiedenis
- Voorgeschiedenis van lichamelijke activiteiten
- Andere medicaties die het glucosemetabolisme kunnen beïnvloeden (valproaat, lithium, etc.)
- 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*
- Grondig medisch onderzoek
- Bloeddruk

Bloedonderzoek

- Nuchtere glycaemie
- Nuchter lipideprofiel (totaal cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceriden)

Adviesgesprek

- Betreffende het risico van diabetes en metabole stoornissen geassocieerd met de onderliggende aandoening en gebruik van antipsychotica.
- Betreffende symptomen van ketoacidose en andere complicaties van diabetes
- Betreffende gezonde leefgewoontes (rookstop, gezonde voeding, gewichtscontrole

* Wordt gemeten halverwege de processus iliacus en het kraakbeen van de laatste rib

Gewichtstoename en therapietrouw

De klinische praktijk leert dat gewichtstoename kan leiden tot beperkte therapietrouw hoewel er weinig systematische studies zijn die dit hebben onderzocht. In overzichtsartikelen werd beperkte therapietrouw al geassocieerd met beperkt ziekte-inzicht, beperkte therapietrouw in het verleden, middelengebruik, een slechte therapeutische alliantie, cognitieve deficits en bijwerkingen van medicatie (27-28).

Weiden et al (29) onderzochten de impact van obesitas op therapietrouw. In vergelijking met mensen met een normale BMI hadden mensen met obesitas een 2,5 keer hoger risico om non-compliant te zijn. Subjectieve hinder door het gewicht was nog sterker geassocieerd met beperkte therapietrouw dan de actuele BMI op zichzelf. Een recente observationele studie in 3 Europese landen bevestigt dat beperkte therapietrouw in grote mate wordt bepaald door het optreden van bijwerkingen (30-31). Gewichtstoename was één van de meest belastende bijwerkingen voor patiënten.

In de enquête van GAMIAN (18) waren gewichtstoename (43%) en slaapstoornissen (44%) de meest gerapporteerde bijwerkingen van geneesmiddelen. Gevraagd naar de gewichtstoename waarbij patiënten zouden overwegen hun medicatie te stoppen, antwoordde men gemiddeld dit bij gewichtstoename van 14kg te overwegen (overigens had 37% van de respondenten een gewichtstoename van meer dan 14kg).

Aanpak van gewicht en gewichtgeassocieerde problemen bij mensen met schizofrenie

Indien mogelijk dient gewichtstoename te worden voorkomen. Daarnaast moeten gewichtstoename en geassocieerde metabole en cardiovasculaire problemen en

risicofactoren van nabij worden gescreend en opgevolgd. Patiënten moeten geïnformeerd worden over het risico van gewichtstoename. Naast informatie is het aanleren van een gezonde levensstijl belangrijk (**Tabel 2 en 3**) (32-33). Interventies voor overgewicht en obesitas kunnen worden onderverdeeld in 3 categorieën: niet farmacologische interventies, farmacologische interventies en chirurgie.

Gezien het onderlinge verschil tussen antipsychotica – zowel in de mate waarin ze effectief zijn om symptomen van de aandoening onder controle te krijgen als in de mate waarin ze gewichtstoename induceren – is de adequate keuze van een antipsychoticum bijzonder belangrijk. Het gaat om een afweging van de werkzaamheid *(efficacy)* ten opzichte van het potentieel risico van bijwerkingen. Eenzelfde overweging speelt als men van antipsychoticum verandert wegens metabole bijwerkingen. Bij een switch naar een ander, potentieel metabool veiliger antipsychoticum moet het mogelijke risico van terugval en recidief van psychotische symptomen in overweging worden genomen (34, 35). Ook concomitante medicatie zoals antidepressiva en stemmingsstabilisatoren kunnen gewichtstoename veroorzaken.

Er is enige, zij het beperkte, evidentie voor andere farmacologische behandelingen van obesitas bij patiënten met schizofrenie. Het veralgemeend gebruik van verschillende farmaca (o.a. amantadine, chlorfentermine, famotidine, fluoxetine, nizatidine, orlistat, fenmetrazine, sibutramine en topiramaat) wordt echter niet aanbevolen gezien het risico van bijwerkingen en hun potentieel negatieve invloed op de psychotische aandoening en/of interacties met antipsychotische medicatie (36, 37). Rimonabant toont beloftevolle effecten op het metaboolsyndroom maar is tot op heden niet onderzocht bij mensen met psychose. Ook voor chirurgische interventies zijn de indicaties beperkt.

Niet-farmacologische interventies worden daarom beschouwd als de eerste keuze. Hierbij gaat het over voedingsadvies, dieetmaatregelen, promoten van een gezonde levensstijl, meer fysieke activiteit en gedragsveranderende strategieën.

Een recente observationele studie in 3 Europese landen bevestigt dat beperkte therapietrouw in grote mate wordt bepaald door het optreden van bijwerkingen.

Hoewel mensen met schizofrenie in het verleden gezien werden als resistent aan gedragsverandering, onder andere door gebrek aan motivatie en problemen met compliance, is er groeiende evidentie dat deze strategieën toch een positief effect kunnen ressorteren (38). Een groeiend aantal prospectieve studies zijn recent gepubliceerd of voorgesteld op congressen. Onderzoeken verschillen in

Tabel 3: Richtlijnen voor screening en monitoren.

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

* Nuchter wordt gedefinieerd als geen calorische inname voor minstens 8 uur
** In geval de nuchtere glycaemie hoger of gelijk is aan 100 mg/dl wordt best ook een OGTT gedaan vanwege de lage sensitiviteit van de nuchtere glycaemiebepaling (<50%)(van Winkel e.a., 2006)
*** Ook wanneer risicofactoren als gewichtstoename en een gestoorde nuchtere glycaemie nieuw ontstaan

intensiteit en duur van interventies en hebben vaak nog belangrijke methodologische beperkingen (37). Een beperkt aantal gerandomiseerde studies bevestigen de beloftevolle resultaten van open studies (23, 25, 39-43). Vreeland et al (43) rapporteerden een gemiddeld gewichtsverlies van 2,7kg na een interventie van 12 weken bij patiënten behandeld met tweede generatie antipsychotica. Andere onderzoeken gaven vergelijkbare (25, 41) of zelfs betere resultaten met een meer langdurige interventie (42, 45). Voorlopige resultaten in België met het ENERGIE programma tonen een gemiddelde gewichtsvermindering van 0,8kg na 12 weken. Het meest recente overzicht van de gepubliceerde literatuur weerhoudt gewichtsverlies in 19 van de 23 gepubliceerde studies (46). **Figuur 1** toont een flowchart voor de aanpak van gewichtstoename en metabole opvolging (37).

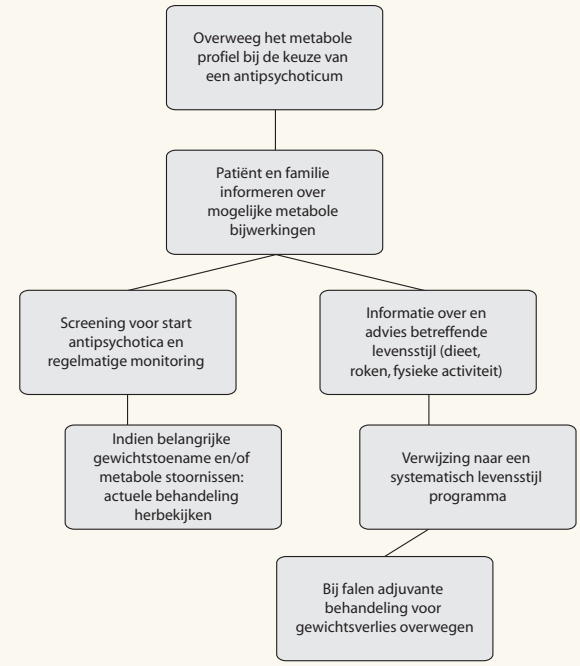
Conclusie

Schizofrene psychose is een langdurige aandoening met beperkingen op verschillende psychosociale domeinen. Gewichtstoename door antipsychotica, overgewicht en obesitas zijn een belangrijke klinische realiteit voor veel patiënten. Obesitas draagt bij tot een hoger risico van somatische morbiditeit en vervroegde mortaliteit.

De fysieke gezondheid van mensen met schizofrenie moet opnieuw een aandachtspunt worden en het is mee de verantwoordelijkheid van de psychiater om hierover te waken. Verschillende organisaties wereldwijd hebben over de laatste jaren richtlijnen ontwikkeld voor de screening en opvolging van metabole en andere somatische stoornissen (16, 32-33, 47-49). Recent onderzoek toont echter dat de richtlijnen hun weg naar de routine klinische praktijk nog niet hebben gevonden (50-51).

Voordat met een antipsychoticum gestart wordt, moeten bij de patiënt de aanwezige metabole en cardiovasculaire risicofactoren in kaart worden gebracht. Bij het maken van de keuze voor een antipsychoticum zullen de aanwezige metabole risicofactoren bij de patiënt plus het relatieve risico van (metabole) bijwerkingen moeten worden afgewogen tegen de verwachte relatieve doeltreffendheid. Bij een switch naar een ander, potentieel metabool veiliger, antipsychoticum moet het mogelijke risico van terugval en recidief van psychotische symptomen in overweging worden genomen (34, 35). Er is enige en groeiende evidentie dat ook bij mensen met schizofrenie educationele en gedragsveranderende levensstijlinterventies nuttig kunnen zijn in de preventie en aanpak van antipsychotica geïnduceerde gewichtstoename (23, 37, 40, 46).

Figuur 1: Flowchart voor de aanpak van gewichtstoename en metabole stoornissen.



Dankwoord: Tekst geschreven in het kader van NOTIS (Belgian Network for the Optimisation of Long term Treatment and Care In Schizophrenia, dat wordt ondersteund met een unrestricted educational grant van Eli Lilly).

Referenties

1. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. European Heart Journal 2005;7:3-5.
2. Byrne CD, Wild SH . The Metabolic Syndrome 2005.West Sussex: John Wiley & Sons
3. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health 2006a;2:14.
4. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssen L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. Schizophrenia Research 2006b;83(1);87-93.
5. Henderson DC. Schizophenia and comorbid metabolic disorders. Journal of Clinical Psychiatry 2005;66(suppl 6):11-20.
6. Jeste DV, Gladsjo JA, Lindamer LA, Larco P. Medical comorbidity in Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 1996;22:413-30.
7. Lean M, Pajonk F. Patients on Atypical Antipsychotic Drugs Another high-risk group for type 2 diabetes. Diabetes Care 2003;26:1597-605.
8. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L e.a. 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. Schizophrenia Research 2005;80:19-32.
9. Newcomer JW, 2005. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. CNS Drugs 19(Suppl 1):1-93.
10. Aronne LJ. Epidemiology, morbidity and treatment of overweight and obesity. Journal of Clinical Psychiatry 2001;62(suppl 23):13-22.
11. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M, Lindenmayer J-P, Manoukian SV, Banerji MA, Lebovitz HE, Hennekens ChH. Antipsychotic-Induced Weight Gain and Metabolic Abnormalities: Implications for Increased Mortality in Patients With Schizophrenia. Journal of Clinical Psychiatry 2004;65(suppl 7):4-18.
12. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekborn A, Sparen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county Sweden. Schizophrenia Research 2000;45:21-8.
13. Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. Psychological Medicine 1999;29:697-701.
14. Kurzthaler I, Fleischhacker WW. The clinical implications of weight gain in schizophrenia. Journal of Clinical Psychiatry 2001;62(suppl 7):32-7.
15. Allison DB, Mentore JL, Moonseong H, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. American Journal of Psychiatry 1999;156:1686-1696.
16. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. Diabetes Care 2004;27:596-601.
17. Thakore JH. Metabolic syndrome and schizophrenia. British Journal of Psychiatry 2005;186:455-456.
18. GAMIAN. The UNITE Global Survey: Understanding Patients' Needs, Interactions, Treatment & Expectations (in persons with Schizophrenia or Bipolar and carers of persons with Schizophrenia or Bipolar disorder). 2006; presented at ECNP Paris.
19. Strassnig M, Brar JS, Ganguli R. Body mass index and quality of life in community-dwelling patients with schizophrenia. Schizophrenia Research 2003;62:73-6.

20. Allison DB, Mackell JA, McDonnell DD. The impact of weight gain on quality of life among persons with schizophrenia. Psychiatric services 2003;54(4):565-7.
21. Awad AG, Voruganti L. Body weight, image and self-esteem evaluation questionnaire: development and validation of a new scale. Schizophrenia Research 2004;70:63-77.
22. De Hert M, Peuskens B, van Winkel R, Kalnicka D, Wampers M, Hanssens L, Van Eyck D, Wyckaert S, Peuskens J. Body weight and self-esteem in patients with schizophrenia evaluated with B-WISE®. Schizophrenia Research 2006c;88:222-6.
23. Evans S, Newton R, Higgins S. Nutritional intervention to prevent weight gain in patients commenced on olanzapine: a randomized controlled trial. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2005;39:479-86.
24. Foye N, Fripps K, Malone B, Moriarty M, Fox A, Callan G, Loughrey K. Positive impact of short-term wellness intervention on weight loss in Irish psychiatric clients. Poster. British Association of Psychopharmacology, July 2004.
25. Kalarchian MA, Marcus MD, Levine MD, Haas GL, Greeno CG, Weissfeld LA, Qin L. Behavioral treatment of obesity in patients taking antipsychotic medication. Journal of Clinical Psychiatry 2005;66:1058-63.
26. Lima MS, Mari JJ, Breier A, Costa AM, Sena EP, Hotopf M. Quality of life in schizophrenia: A multicenter, randomized, naturalistic, controlled trial comparing olanzapine to first-generation antipsychotics. Journal of Clinical Psychiatry 2005;66:831-8.
27. Awad AG. Antipsychotic medications: compliance and attitudes towards treatment. Current Opinion in Psychiatry 2004;17:75-80.
28. Perkins D. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. Journal of Clinical Psychiatry 2002, 63, 1121-8.
29. Weiden PJ, Mackell JA, McDonnel DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. Schizophrenia Research 2004;66:51-7.
30. Bebbington PE, Angermeyer M, Azorin JM, Brugha T, Kilian R, Johnson S, Toumi M, Kornfeld A. The European Schizophrenia Cohort (EuroSC). A naturalistic prognostic and economic study. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology 2005;40:707-17.
31. Bebbington PE, Le Lay A, Hansen K. Understanding and explaining adverse events in schizophrenia. Schizophrenia Research 2006;81(Suppl):25-6.
32. 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. International Clinical Psychopharmacology. 2006d;21(Suppl 2), 11-5.
33. 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. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice 2005;9:130-7.
34. Narasimhan M, Gupta S, Masand P. Management of antipsychotic-induced weight gain. Psychiatric Times 2005; 22(9): available online on http://www.psychiatrictimes.com/showArticle.jhtml?articleId=170100942
35. Nasrallah HA, Newcomer JW. Atypical Antipsychotics and Metabolic Dysregulation. Evaluating the Risk/Benefit Equation and Improving the Standard of Care. Journal of Clinical Psychopharmacology 2004;24:S7-S14.
36. Faulkner G, Soundy AA, Lloyd K. Schizophrenia and weight management: a systematic review of interventions to control weight. Acta Psychiatrica Scandinavica 2003;108:324-32.
37. Faulkner G, Cohn T. Pharmacological and nonpharmacological strategies for weight gain and metabolic disturbances in patients treated with antipsychotic medication. Canadian Journal of Psychiatry 2006;51(8):502-11.
38. Chue P. The assessment and management of antipsychotic-associated metabolic disturbances from a psychiatric perspective. Canadian Journal of Psychiatry 2004;49(3):200-7.
39. Brar JS, Ganguli R, Pandina G, Turkoz I, Berry S, Mahmoud R. Effects of behavioral therapy on weight loss in overweight and obese patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Journal of Clinical Psychiatry 2005;66:205-12.
40. Littrell KH, Hilligoss NM, Kirshner CD, Petty RG, Johnson CG. The effects of an educational intervention on antipsychotic-induced weight gain. Journal of Nursing Scholarship 2003;35(3):237-41.
41. Menza M, Vreeland B, Minsky S, Gara M, Radler DR, Sakowitz M. Managing atypical antipsychotic-associated weight gain: 12-month data on a multimodal weight control program. Journal of Clinical Psychiatry 2004;65:471-7.
42. Noone P. Long-term effects of the solutions for Wellness Program with Irish outpatients. Presented in annual APA meeting, 2004.
43. Vreeland B, Minsky S, Menza M, Radler DR, Roemheld-Hamm B, Stern R. A program for managing weight gain associated with atypical antipsychotics. Psychiatric Services 2003;54(8):1155-7.
44. Weber M,Wyne K. A cognitive/behavioral group intervention for weight loss in patients treated with atypical antipsychotics. Schizophrenia Research 2006;83:95-101.
45. Pendlebury J, Busche CJ, Wilgust HJ, Holt RIG. Long-trem maintenance of weight loss in patients with severe mental illness through a behavioural treatment programme in the UK. Acta Psychiatrica Scandinavica 2006;1-9.
46. Loh C, Meyer JM, Leckband SG. A comprehensive review of behavioural interventions for weight management in schizophrenia. Annals of Clinical Psychiatry 2003;18:23-31.
47. Expert Group. 'Schizophrenia and Diabetes 2003' Expert Consensus Meeting, Dublin, 3–4 October: consensus summary. British Journal of Psychiatry 2004;47(Suppl):112-4.
48. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, Kane JM, Lieberman JA, Schooler NR, Covell N, Stroup S, Weissman EM, Wirshing DA, Hall CS, Pogach L, Pi-Sunyer X, Bigger JT, Friedman A, Kleinberg D, Yevich SJ, Davis B Shon S. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. American Journal of Psychiatry 2004;161(8), 1334-49.
49. van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Screening for diabetes and other metabolic abnormalities in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: evaluation of incidence and screening methods. Journal of Clinical Psychiatry 2006; 67(10):1493-500.
50. Buckley PF, Miller DD, Singer B. Clinicians' recognition of the metabolic adverse effects of antipsychotic medications. Schizophrenia Research 2005;79:281-8.
51. Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. The atypical antipsychotic therapy and metabolic issues national survey. Journal of Clinical Psychopharmacology 2004;24(suppl):1-6.