



Medicin med Industriel

Specialisering, Translationel Medicin, Torben Petersen



AALBORG UNIVERSITET

SCHOOL OF MEDICINE AND
HEALTH

Frederik Bajers Vej 7
DK - 9220 Aalborg Øst

Tlf. 99 40 87 52
www.smh.aau.dk

Titel: Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

Projekttype: Semesterprojekt, 4. semester, kandidat

Studieretning: Translationel Medicin

Projektperiode: 1. februar 2017 – 29. maj 2017

Forfattere: Torben Petersen

Institut: Institut for Medicin og Sundhedsteknologi, Aalborg Universitet

Vejleder: Jørgen Aagaard

Sider: 52

Studiet er færdiggjort den: 29. maj 2017

Indhold

Abstract	5
1. Introduktion.....	7
1.1 Metabolisk syndrom	7
1.2 Skizofreni	8
1.3 Metaboliske ændringer grundet farmakologisk behandling.....	9
1.4 Utilstrækkelig behandling, samt sundhedsvæsnets ansvar	12
1.5 Interventioner.....	13
1.6 Review	14
1.6.1. Problemstilling.....	14
1.6.2. Litteratursøgningen	15
1.6.3. Kvalitetsvurdering af litteraturen	15
1.6.4. Resultater og diskussion af data.....	15
2. Formål.....	15
3. Metode	16
3.1 Litteraturstrategi	16
Inklusions-Kriterier	16
3.2 Dataudtræk.....	16
3.3 Valg af artikler.....	17
3.4 Udkast.....	18
4. Resultater	18
4.1 Opsummering af litteratursøgning	18
4.2 Resultater for livsstilsændringer	18
4.3 Resultater for medicinregulering	18
4.4 Resultater for rygning.....	18
5. Diskussion	18
5.1 Livsstilsændringer	18
5.2 Medicinregulering	19
5.3 Rygning	21
5.4 Perspektivering.....	21
5.5.1 Bedre behandling i sundhedssektoren.....	22
5.5.2 Regulering af medicin.....	24
5.5.3 Diabetes kost og monosakkarider	25

Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

5.5.4 Effekten af fællesskabet og motivation.....	26
6. Konklusion	28
7. Anerkendelse og conflict of interest	28
7. Referenceliste	29
8.1 Bilag - Joanna Briggs Institute checklister	39
8.2 Tabel over livsstils interventioner	44
8.3 Tabel over farmakologiske interventioner	48
8.4 Tabel over interventioner med rygestop.....	51

Abstract

Background:

Metabolic syndrome represents a dire condition with several clinical complications, including abdominal adiposity, dyslipidemia, elevated blood pressure and inhibited insulin resistance. The presence of metabolic syndrome has declined in the latest decades, due to a considerable health effort. This is not the case for patients with schizophrenia, where cases continue to accumulate, while mortality remains high because of this. The following review will conduct an extensive literature search on possible interventions against metabolic syndrome in patients with schizophrenia, to discuss which interventions are the most effective.

Methods:

An extensive literature search has been conducted in the database of Pubmed, as well as in similar reviews covering the subject. The search gave a total of 815 articles. These articles were then ordered and analyzed through predetermined including- and excluding factors, as well as by tools to identify articles with a high level of evidence.

Results:

A total of 63 articles were included in the following review. The available literature held many different interventions, showing that lifestyle changes concerning the KRAM factors had an effect on the parameters of metabolic syndrome. Most studies only had a temporary effect however, as most participants would recede to old habits once the study ended, due to their short duration. The design and methods of many studies were also noted to be insufficient, when aimed at a vulnerable group such as patients with schizophrenia.

Conclusion:

Having examined the current literature, the current and ongoing interventions has an effect, although rather poor sometimes, and often only temporary. A great deal of studies made it clear how important it is to consider the needs and limitations of patients with schizophrenia, and to take these into considerations when designing and considering new interventions, to achieve a long lasting and solid effect.

Based on these findings, we have formulated a number of approaches, which might combat the high occurrence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia. These approaches should all be tested in studies, to document their effect.

Baggrund:

Metabolisk syndrom er en tilstand med op til flere kliniske komplikationer, herunder abdominal overvægt, dyslipidæmi, forhøjet blodtryk og nedsat insulintolerance. Forekomsten af Metabolisk syndrom er faldet i de seneste årtier, grundet en betydelig indsats indenfor sundhedsområdet. Dette er dog ikke tilfældet for patienter med skizofreni, hvor forekomsten fortsat er stigende, samt årsag til en høj dødelighed. Følgende review har derfor til opgave at foretage en omfattende gennemgang af den tilgængelige litteratur om interventioner mod metabolisk syndrom i patienter med skizofreni, for at diskutere hvilke tiltag der bedst vil kunne hjælpe denne sårbare gruppe.

Metoder:

Der er foretaget en systematisk søgning i databasen Pubmed, samt litteraturgennemgang i andre reviews om samme emne. Søgningen gav i alt 815 artikler. Efterfølgende blev disse artikler systematiseret og gennemgået ud fra opsatte inklusions- og eksklusionskriterier, samt ud fra værktøjer til at identificere artikler af høj evidens.

Resultater:

Der blev i alt inkluderet 63 artikler i følgende systematiske review. Den tilgængelige litteratur rummede mange forskellige interventioner, som alle viste at livsstilsændringer i KRAM faktorerne havde en effekt på aspekterne af metabolisk. Litteraturen viste samtidig at effekten oftest kun var midlertidig, hvortil mange artikler pegede på en lav tidshorisont, samt en utilstrækkelig forsøgsopbygning, som ikke var designet en så krævende og sårbar gruppe som skizofrene.

Konklusion:

Ud fra den systematiske gennemgang af litteraturen, står det klart at de mange nuværende interventioner har en effekt, men at denne enten er meget ringe, eller kun er midlertidig. Mange af studierne pointerer hvor vigtigt det er at være opmærksom på de skizofrenes behov, og opsætte interventionerne efter deres ønsker og begrænsninger, for herved at opnå en bedre og mere vedvarende effekt.

På baggrund af dette, har vi formuleret en række tiltag, som vi mener kan komme den høje forekomst af metabolisk syndrom i skizofrene patienter til livs. Disse tiltag kan og bør efterprøves i studier, for derved at dokumentere deres reelle effekt.

1. Introduktion

1.1 Metabolisk syndrom

Ordet metabolisk syndrom (Mets, også kendt under andre navne såsom syndrom x, Reaven's syndrom, og syndrome of chronic cardiovascular disease) dækker over en sammensætning af forskellige kliniske tilstande, herunder abdominal overvægt, insulin resistans, dyslipidæmi og forhøjet blodtryk (Alberti et al. 2009). Den nedsatte evne i kroppen til at absorbere glukose, samt ubalancen i fedtsyrer, forbundet med en stillesiddende hverdag, udgør en betydelig predictor for hjerte-kar sygdomme, herunder åreforkalkning, samt type 2 diabetes (Aagaard et al. 2016). I sær overvægt menes at spille en afgørende rolle i udviklingen af tilstanden, men alle komponenterne anses for at være uafhængige risiko faktorer for hjerte-kar sygdomme (Mottillo et al. 2010; Vancampfort et al. 2013). Forekomsten af Mets er derfor forbundet med andre komorbiditeter, såsom vedvarende inflammation, ikke-alkoholisk fedt lever, dårlig cirkulation i ekstremiteterne, nyresvigt, og forstyrrelser i forplantningssystemet. Årsagen til Mets vides ikke med sikkerhed, men det er bekræftet at viscerale fedtdepoter og insulin følsomhed spiller en central rolle. (Cornier et al. 2008).

Forekomsten af metabolisk syndrom er fortsat stigende i patienter med skizofreni. Tilstanden har ligeledes en høj forekomst i den generelle befolkning i industrilande, men takket være kampagner og større opmærksomhed omkring emnet, er der sket forbedringer i antallet af forekomster. Dette er dog ikke tilfældet for patienter med skizofreni, som fortsat har en næsten dobbelt så høj forekomst af Mets, og ligeledes en meget højere dødelighed, end den generelle befolkning. (De Hert et al. 2009)

Forekomsten af Mets i patienter med skizofreni, er blevet undersøgt nøje siden begyndelsen af det nye århundrede. Et review fra 2013, estimerede at forekomsten blandt skizofreni, er omtrent 32.5%, ud fra en analyse af adskillige studier. I det samme studie forsøgte man at sammenligne forekomsten med en kontrol gruppe uden skizofreni, hvor man så at forekomsten af Mets var 2 til 3 gange så høj for patienter med skizofreni (De Hert et al. 2009).

Det antages at det står værst til i USA, hvor op til 60% af patienter med skizofreni, opfylder kriterierne for Mets, i modsætning til 30% af den gængse befolkning. Adskillige studier har vist at overvægt og diabetes har en meget højere forekomst i patienter med skizofreni, med en to til fire gange så høj forekomst af diabetes, sammenlignet med den generelle befolkning. (Mendelson, 2008)

Patienternes risiko for at dø før tid er stor, da de har begrænset adgang til almen fysisk sundhedspleje, samt en meget usund livsstil, med meget ringe kost og en stillesiddende hverdag (Casey 2004; Enez Darcin et al. 2014; Moreira et al. 2014). I de senere år det dog kommet frem at genetiske faktorer også har en betydning, samt at psykofarmaka, især 2. generations psykofarmaka, kan have en negativ indvirkning på metabolismen (Lancet 2013).

I de sidste årtier har flere foreninger fremstillet hver deres diagnostiske kriterier for Mets, bla.af "The National Heart, Lung, and Blood Institute", "The American Heart Association", "The International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention", "The International Atherosclerosis Society", "The World Heart Federation", og "The International Association for the Study of Obesity"(Alberti et al. 2009). Foreningerne har mødtes op til flere gange, i håb om finde en fælles definition over kriterierne for Mets, der vil gøre sammenligning og diagnose meget lettere. Indtil videre er de ikke nået til en fælles enighed, på trods af meget små forskelle(Alberti et al. 2009).

Definitioner på metabolisk syndrom			
	IDF	DHA	NCEP
	Taljemål plus 2 krævet	Taljemål plus 2 krævet	3 ud af 5 krævet
HDL(mmol/L)	F ≤ 1.29 M ≤ 1.03	F ≤ 1.2 M ≤ 1.0	F ≤ 1.29 M ≤ 1.03
Glucose(mmol/L)	≥5.6 eller antidiabetisk behandling	≥5.6 eller antidiabetisk behandling	≥5.6 eller antidiabetisk behandling
Taljemål(cm)	F ≥ 80 M ≥ 94	F ≥ 80 M ≥ 94	F ≥ 88 M ≥ 102
Triglycerider(mmol/L)	≥1.7	≥1.7	≥1.7
Blodtryk(mmHg)	≥130/85 eller antihypersensitiv behandling	≥135/85 eller antihypersensitiv behandling	≥130/85 eller antihypersensitiv behandling

Table 1.1: MS definitioner taget fra the International Diabetes Federation (IDF), the Danish Health Authority (DHA) og the National Cholesterol Education Program (NCEP). Kilder: (Alberti et al. 2006; Pasternak 2003; Grundy et al. 2005).

1.2 Skizofreni

Skizofreni er en yderst arvelig tilstand som er forbundet med en betydelig nedsættelse i levetid. Pludselig hjertedød, oftest grundet uregelmæssig hjertebanken, er en vigtig årsag til dødeligheden. Skizofreni er i lang tid blevet forbundet med en øget risiko for diabetes, helt tilbage til det nittende århundrede(Maudsley, 1979). Psykiateren Henry Maudsley var en af de første til at bemærke forbindelsen mellem de to sygdomme, hvilket forekom inden udviklingen af farmakologiske behandlingsmuligheder. I dag ses en række studier, som har bekræftet at patienter på psykofarmaka har en hæmmet glukose tolerance, en øget insulin modstand og en øget fordeling af visceralt fedt sammenlignet med en rask kontrol-gruppe(Thakore *et al.* 2002;

Fernandez-Egea *et al.* 2009). Desuden er det vist igennem andre studier, at søskende til patienter med skizofreni har en øget glukose intolerance, såvel som en øget forekomst af type-2 diabetes hos forældrene. Et dansk studie har for nyligt fundet at skizofreni er forbundet med et allel for type-2 diabetes, fundet i TCF7L2 genet (Fernandez-Egea *et al.* 2008). Disse fund antyder at diabetes og skizofreni er forbundet, og deler en familiære risikofaktorer, eller gængse genetiske determinanter. (Hansen *et al.* 2011)

Incidensraten for skizofreni varierer minimalt mellem de geografiske regioner i Danmark (Laursen *et al.* 2014). I et studie af Thorup og hans kolleger, blev incidensen af skizofreni for personer født i Danmark fra 1934 til 1990 undersøgt, hvortil de fandt at den kumulative incidens indtil den 72ende fødselsdag, var 1.59 % for mænd, og 1.17 for kvinder (Thorup *et al.* 2007). Desuden angav de at incidensen for begge køn peaker i starten af tyverne, samt at incidensen for mænd i årrækken 17-40 år betydeligt overgår den for kvinder i samme årrække, hvorimod at kvindernes incidens i årrækken 50-68 år betydeligt overgår den for mænd.

Der forekommer en betydeligt kløft i forventet levetid mellem patienter med skizofreni, og den generelle befolkning. Det antages at mænd har op til 20 års kortere levetid i forhold til normalbefolkningen, hvorimod kvinder har op til 15 års kortere levetid (Wahlbeck *et al.* 2011.). Kløften symboliserer en betydelig problemstilling og udfordring, og en som ønskes reduceret. Omkring 60% af den præmature mortalitet hos skizofrene er grundet fysiske sygdomme, hvor hjerte-kar sygdomme er årsag til hovedparten. (Grigoletti *et al.* 1995; Saha *et al.* 2006; Wahlbeck *et al.* 2011; Nielsen *et al.* 2013; Laursen *et al.* 2014)

Adskillige faktorer bidrager til den tidligere og hyppige udvikling af hjerte-kar sygdomme i denne befolkningsgruppe. Dette omfatter deriblandt genetisk sårbarhed, metaboliske bivirkninger af psykofarmaka, utilstrækkelig behandling af somatisk komorbiditet samt en usund livsstil med meget lidt motion og ringe kostvaner (Andreassen *et al.* 2013). Af alle risikofaktorerne, kan medicinen anses som udskiftelig, eftersom en reduktion af dosis eller ændring af præparater kun bidrager til en begrænset forbedring af metaboliske risiko faktorer. Utilstrækkelig behandling af somatisk komorbiditet og usund livsstil er aspekter som kan reguleres, og gøres dette effektivt, kan levetiden for patienter med skizofreni muligvis øges (Correll *et al.* 2015).

1.3 Metaboliske ændringer grundet farmakologisk behandling

Bivirkninger som følge af farmakologisk behandling af skizofreni, har vist at øge risikoen for udviklingen af hjerte-kar sygdomme, samt ved visse medikamenter at være skyld i en øget vægt og dermed fedme, hvilket er en af de store risiko faktorer for hjerte-kar sygdomme (Correll *et al.* 2014). Limosin og hans kolleger undersøgte i alt 5962 patienter med skizofreni, og fandt en gennemsnitlig BMI på 23.8 kg/m² for dem behandlet som ikke behandles med psykofarmaka, en BMI på 25.5 kg/m² for dem behandlet med konventionelle psykofarmaka, og en BMI på hele 26.2

kg/m for dem behandlet med atypisk psykofarmaka. I op til 25% af alle tilfælde med Mets i behandling af psykofarmaka, var der ikke nogle fund af hverken øget vægt eller fedt depoter i abdominal regionen, hvilket antyder en direkte sammenhæng mellem psykofarmakaet og udviklingen af problemer med metabolismen(Limosin et al. 2008).

Psykofarmaka inddeles i første- og anden-generations medikamenter, også kendt som typisk og atypisk behandling. Behandling med første-generations medikamenter, forbindes med øgede ekstrapyramidale(eksempelvis akatysi, parkinsonisme, dystoni, dyskinesi) bivirkninger og en knap så betydelig øgning af vægten. Indførelsen af anden-generations medikamenter lagde en dæmper på antallet af tilfælde med ekstrapyramidale bivirkninger, hvilket har gjort dem til den foretrukne behandlingsmulighed af skizofreni. Anden-generations psykofarmaka er dog ikke uden bivirkninger, hvilket er bekræftet med andelen af signifikant vægt øgning som bivirkning, hvilket kun sås i ringe grad ved brug af første-generations psykofarmaka(Musil et al. 2014).

Blandt anden-generations psykofarmaka, har studier vist at stofferne Clozapine og Olanzapine har den mest signifikante effekt på vægt øgning, hvilket har gjort disse stoffer til den foretrukne behandlingsmetode(Musil et al. 2014; De Hert et al. 2009), efterfulgt af Quetapine og Risperidone (De Hert et al. 2011). Et studie fra 1999 udført af Allison og kolleger, viste at den gennemsnitlige øgning i vægt over 10 uger for Clozapine, Olanzapine og Risperidone var henholdsvis 4.45 kg, 4,15 kg og 2.10 kg(Allison et al. 1999). Asmal og kolleger har efterfølgende bevist at Quetapine har samme metaboliske effekt som Risperidone(Asmal et al. 2010).

Vægtøgelse forårsaget af psykofarmaka, syntes at forekomme grundet en øget appetit og dertilhørende indtag af mad grundet påvirkning af det dopaminerge belønnings-system, sammen med en forsinket signalering af mæthedsfornemmelsen(Mangurian et al. 2016). Et tidligere review af Chao Deng fokuserede på den øgede appetit af psykofarmaka, samt undersøgelser af hvordan madvaner ændres. De rapporterede at patienter behandlet med Clozapine og Olanzapine oplevede en øget lyst til mad, overdreven indtag af mad, en mindre grad af selvbeherskelse og tanke om kostens indhold, samt en øget tilbøjelighed til at være sulten. Denne øgede lyst til mad og indtag resulterer uden nogen overraskelse i en større øgning af vægt, hvilket udvikles hurtigt i de første uger a behandling, inden det peaker og når et plateau indenfor det første år af behandlingen(Deng 2013). Voksende evidens antyder desuden at børn og unge som er i behandling med psykofarmaka, har en højere tendens og risiko for vægt øgning og metabolisk påvirkning, i forhold til samme behandling af voksne(Correll 2008).

Foruden dette, antages psykofarmaka for at være forbundet med en øget risiko for hyperglykæmi og insulin følsomhed, hvilket er lige så alvorligt som øgningen af vægt. Især behandling med Clozapine og Olanzapine er blevet forbundet med en ukorrekt regulation af glukose, insulin følsomhed og en reduktion i insulin følsomhed. Der ses også en fremtrædende litteratur for at

Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

uregelmæssigheder i behandlingen af glukose kan forekomme meget kort tid efter begyndelsen af behandling, samt at disse kan være reversible, efter at den farmakologiske behandling ophører, hvilket antyder at der er en direkte påvirkning på funktionen af bugspytkirtlen (Suvisaari et al. 2016).

Generisk navn	Vejledende oralt dosisniveau for psykoser mg/døgn	Plasma-halveringstid timer	Bivirkninger			
			EPS	Sedation	Autonome	Vægtøgning
Lavdosis						
Flupentixol	2-20	35	++	+	+	+
Haloperidol	1-15	24	+++	+	+	+
Pimozid	1-20	54	++	+	+	+
Middeldosis						
Periciazin	20-100	-	++	++	+(+)	+
Perfenazin	6-42	9	++	++	++	+
Prochlorperazin	30-200	-	++	++	+(+)	+
Zuclophentixol	2-50	20	++	++	++	+
Højddosis						
Chlorprothixen	100-600	9	+	+++	+++	++
Levomepromazin	100-600	21	+	+++	+++	++
Melperon	100-600	6-8	+	++(+)	+	+
Pipamperon	100-400	-	+	++(+)	++	-
Sulpirid	300-1800	7	+(+)	+	+	+

Tabel 1.2. Tabel over tilgængelig 1. generations psykofarmaka. Generelt inddeles psykofarmaka i 1. og 2. generation, ud fra graden af ekstrapyramidale bivirkninger (EPS). Lavdosis har ringe sedativ og autonom effekt, men kan fremkalde betydelige EPS. Højddosis kan give sedation, højere risiko for metaboliske forstyrrelser og øget vægt, autonome bivirkninger, men få EPS. Midt imellem ses middeldosis. Kilde: Leucht et al. 2013

Generisk navn	Vejledende oralt dosisniveau mg/døgn for psykoser	Plasma-halveringstid (timer)	Bivirkninger			
			EPS	Sedation	Autonome og kardiovaskulære	Vægtøgning
Risperidon	1-10	20-30	+(+)	+	+(+)	+(+)
Paliperidon	3-12	23	+(+)	+	+	+(+)
Olanzapin	5-20	30	+	++	+(+)	+++
Asenapin	10-20	24	(+)	++	+	+
Sertindol	12-24	72	(+)	(+)	++	+
Aripiprazol	15-30	75	(+)	+	+	+
Lurasidon	37-148	18-37	+	+	+	+
Ziprasidon	80-160	7	+	+	+(+)	-
Quetiapin	300-750	7	(+)	++	+	+(+)
Clozapin	100-900	12	-	+++	+++	+++
Amisulprid	100-800	12	+(+)	+	+	+

Tabel 1.3. Tabel over tilgængelig 2. generations psykofarmaka. Generelt set fremkalder 2. generations psykofarmaka færre EPS end ved brug af 1. generations. Desuden ses en mere effektiv virkning på negative symptomer, og i mindre grad på kognitive forstyrrelser. Kilde: Leucht et al. 2013

1.4 Utilstrækkelig behandling, samt sundhedsvæsnets ansvar

Nasrallah og kolleger undersøgte behandlingen af henholdsvis hypertension, dyslipidemi og diabetes i patienter med skizofreni ved at benytte baseline data fra the "Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness"(CATIE) studie, hvilket påviste at en betydelig andel af patienter med skizofreni er underbehandlede for alle tre hoved risiko faktorer for hjerte-kar sygdomme. I en gruppe af 481 patienter med skizofreni og som alle var diagnosticeret med hypertension, fandt de at kun 37.6 % var i behandling for deres hypertension. Ligeledes blev 915 deltagere undersøgt, og bekræftet for at have lipid afvigelser i deres HDL eller triglycerid prøver, hvortil kun 12% af disse var i lipid regulerende behandling. I en anden gruppe med 149 skizofreni patienter hvor alle havde diabetes, var der kun 69.8 % af disse som var i behandling for deres symptomer(Nasrallah et al. 2006).

Et studie udført af Breese og kolleger, undersøgte benyttelsen af sundheds-institutioner blandt personer med skizofreni, og fandt at disse patienter oftere besøger en psykiater end personer uden skizofreni(Breese et al. 2012). Derudover påviste de at andelen af patienter med skizofreni

som fik adgang til en almen læge fire gange eller oftere på et år var 76%, hvorimod det for personer uden skizofreni var 46%. På trods af den højere frekvens af besøg ved psykiatrien og den almene læge, viste studiet at sandsynligheden for at patienter med skizofreni ville møde en kardiolog var betydelig mindre (Bresee et al. 2012). Det er også antaget at patienter med skizofreni underdiagnosticeres af somatiske sygdomme, grundet deres kognitive forstyrrelse, og manglende evne til at forklare og beskrive de relevante symptomer. Dette resulterer i en reduceret behandlingsindsats efter diagnosen er stillet. (Laursen and Nordentoft 2011)

Andre studier har undersøgt hvorvidt en mangel på viden omkring udtrykket Mets blandt psykiatere kunne forklare denne potentielt utilstrækkelige overvågning af kardiometaboliske komplikationer som ses i patienter med skizofreni (Bauer et al. 2007). En europæisk undersøgelse af europæiske psykiatere og deres bevidsthed om Mets, fandt at hele 22% af de adspurgte ikke var bekendte med udtrykket. En lignende undersøgelse i Amerika blandt 500 psykiatere fandt at det her kun var 3% af de adspurgte som ikke havde viden om emnet (Suppes et al. 2007).

Ansvar for psykiatriske patienter er ofte inddelt af den primære behandling, og institutioner for mentalt helbred. En undersøgelse blandt medarbejder i begge, viste at helt op til 69% havde oplevet tvivl og forvirring vedrørende fordelingen af ansvaret (Organ et al. 2010b).

1.5 Interventioner

Eftersom forekomsten af Mets er forbundet med en øget risiko for hjerte-kar sygdomme og dødsfald som følge, og i det at patienter med skizofreni har en højere og øgende tendens til at udvikle det, er det af højeste relevans at formulere, udvikle og ikke mindst implementere metoder hvortil problemet kan kommes til livs i netop denne befolkningsgruppe.

Der er mange ideer til mulige interventioner, alt fra regulering af medicin, til ændring og forbedring af KRAM faktorerne, motivations- og terapistudier, samt studier som prøver at gå en helt tredje vej. Alle disse interventioner og flere til, er forsøgt overført og benyttet til patienter med skizofreni, men med varierende effekt. Tidligere reviews har sammenfattet effektiviteten af mange af disse livsstils interventioner, og fundet at effekten er alt for lav, til ikke eksisterende. Desuden ser de at effekten ophører i mange studier efter lidt tid, samt at interventionerne har for kort varighed for at kunne bedømme en langvarig effekt (Aagaard and Andersen 2005; Casey 2005; Saha, Chant, and McGrath 2007; Hjorth et al. 2014).

Et nyligt studie af Speyer og kolleger, undersøgte problematikken ved brug af deres opstillede change trial. I alt deltog 428 patienter med skizofreni samt abdominal overvægt, for derefter at blive randomiseret i tre grupper. Den første gruppe (N=148) modtog normal behandling i 12 måneder og kun det. Den anden gruppe (N=142) modtog behandling og fik tildelt en støtte koordinator i 12 måneder. Den tredje og sidste gruppe (N=138) modtog både behandling og fik tildelt en støtte koordinator, samt livsstils coaching i 12 måneder. Resultatet var desværre

skuffende, da hverken livsstil coachingen eller brugen af en støtte koordinator gav bedre resultater når de kom til at reducere de kardiovaskulære risiko faktorer i patienterne. Forskerne sætter her tvivl ved de traditionelle livsstils interventioner, samt deres kompatibilitet og effekt for en sårbar gruppe som skizofrene engang er. De foreslår i stedet mere forskning og fokus på ændringer i de skizofrenes miljø, struktur og hverdag, i stedet for livsstils interventioner som ellers ville skulle skræddersyes til den enkelte patients behov og begrænsninger(Speyer et al. 2016).

På baggrund af dette, har vi fundet det nødvendigt at gennemgå den tilgængelige litteratur, og undersøge hvilke nye veje man bør gå. Vi vil gennemgå den tilgængelige litteratur, for at redegøre for hvilke typer af interventioner der findes i litteraturen og bedømme deres metode og effekt. Efterfølgende vil vi på baggrund af vores litteratursøgning diskutere og formulere det som vi umiddelbart mener, er de mest effektive og sikre interventioner.

1.6 Review

Det følgende studie er opbygget som et systematisk review. Et systematisk review indebærer en systematisk oversigt over den tilgængelige litteratur vedrørende en specifik problemstilling. Formålet herved, er at give forskere kan danne sig et overskueligt overblik over det valgte forskningsemne. Der findes mange forskellige typer af reviews, som differentierer i fokus, indhold og opbygning, alt efter hvad man ønsker at opnå med reviewet, og hvad det undersøger(Grant et al. 2009). Et eksempel er et narrative review, som er næsten identisk med et systematisk review i dens opbygning og struktur, men adskiller sig ved udelukkende at undersøge mere simple problemstillinger, samt ved at være subjektiv, i det der eventuelt kun vælges artikler som udelukkende bekræfter den opstillede hypotese. Det systematiske review ligger højt i relevans hierarkiet(Wright et al. 2007)t indenfor de forskellige typer af studier, og kan udføres af alle forskere, i det der er opstillet adskillige guidelines af hvorledes et systematisk review skal opstilles og udarbejdes skridt for skridt. Der undersøges problemstillinger på et detaljeret niveau, og hvor alt funden litteratur vurderes objektivt, for i fremtiden at muliggøre at den opnåede viden kan anvendes i det kliniske arbejde(Kysh 2013).

1.6.1. Problemstilling

Det første trin i et systematisk review, er planlægningen af det. Hertil kommer problemformuleringen, hvor det klargøres hvad studiet vil beskæftiges med, og hvilke spørgsmål der ønskes svar på. Spørgsmålene i et systematisk review har oftest fokus på et specifikt emne, herunder: Prognose, risikofaktorer samt ætiologi for valgt sygdom, effekt af intervention for en given sygdom. Ved besvarelse af disse spørgsmål kan et større emne diskuteres, eksempelvis om der mangler fremtidige kliniske studier indenfor det valgte emne. Det er vigtigt hvorledes spørgsmålene formuleres. Vælges spørgsmålene at være brede, kan det være at nå frem til en entydig konklusion(Khan et al. 2003). Hvis spørgsmålene derimod er for specifikke, vil det være vanskeligt at sammenligne ens resultater med dem fra andre populationer. I dette review er spørgsmålet hvilke interventioner der er benyttet for at reducere omfanget og graden af MS i patienter med skizofreni, samt hvilken af disse der har vist sig mest effektiv.

1.6.2. Litteratursøgningen

Inklusions- og eksklusionskriterier er nødvendige i forbindelse med litteratursøgningen. Kriterierne er med til at sikre, at der kun fokuseres på artikler, som kan besvare problemstillingen (Wright et al. 2007). Der er adskillige medicinske databaser som kan benyttes til søgning af artikler. Eksempler herpå er Pubmed, Medline og Embase, der hver har flere millioner artikler publiceret i hhv. USA og Europa, hvilket er med til at de ikke overlapper hinanden i en alt for betydelig grad (Wright et al. 2007).

For at nå frem til de ønskede artikler, som har relevans for ens valgte emne og fokus, benyttes der søgeord. Det er desuden muligt at bruge fritekstsøgning af valgte ord til at søge efter artikler, samt kombinere op til flere af disse fritekstsøgninger. Et eksempel kunne være metabolic syndrome som én fritekstsøgning, som kombineres med en anden søgning, eksempelvis intervention study, som tilsammen finder frem til nye studier, som ikke kunne opnås hvis fritekstsøgningen stod alene (Uman 2011).

1.6.3. Kvalitetsvurdering af litteraturen

Kvalitetsvurdering af de studier som ønskes inkluderet i reviewet, er yderst vigtigt for at sikre relevans og kvalitet. Hertil er der gennem årene udviklet op til flere forskellige lister af kvalitetskriterier. For at kunne kvalitetsvurdere studierne, skal der vælges to reviewere som minimum, og gerne flere, da vurderingen er subjektivt og eftersom der ikke forefindes en fælles definition på kvalitet (Wright et al. 2007). Eksempler på sådanne kriterier, er fremført af forskningsorganisationerne, Cochrane Collaboration, samt The Joanna Briggs Institute (JBI). Kriterierne er overført til håndterlige checklister, som nemt og praktisk kan benyttes til at bedømme ens fundne studier, alt efter hvilken type studie (Munn et al. 2014). Der er eksempelvis en tjekliste som specifikt er rettet mod case reports, og en anden tjekliste som er rettet mod kohorte undersøgelser. I dette review benyttes tjeklister fra JBI til at vurdere kvaliteten af de fundne studier, og som kan findes i bilaget.

1.6.4. Resultater og diskussion af data

Grundet de mange artikler og fund, vil resultaterne fra de fundne studier blive fremstillet i en overskuelig tabel som gør det nemt at danne sig et overblik over samtlige artikler. I tabellen angives artiklens forfatter, land, design, størrelse på studiegruppe, størrelse på kontrolgruppe, diagnose, intervention, mål, varighed af interventionen samt effekt og virkning af det gældende studie.

2. Formål

Formålet med dette review-studie er at give en opdatering på, hvordan vi bedst kommer metabolisk syndrom til livs i patienter med skizofreni. Vi ønsker at undersøge interventionsstudier med fysisk helbred i fokus, og med en forbedring af kardiovaskulære risikofaktorer som mål. Følgende formål ønskes gennemgået i vores review:

1. Vi ønsker at opsummere de tilgængelige interventioner, beskrive deres effekt og forsøge at afgøre hvilke interventioner der har størst effekt.

2. Derudover vil vi diskutere og formulere vores eget forslag ud fra litteraturgennemgangen, til hvordan disse kan implementeres mest optimalt og have størst effekt for den gængse patient med skizofreni/MS.

	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
Tidsramme	Artikler fra 1990 og indtil nu	Artikler fra før 1990
Hovedfokus og resultater	Interventionsstudier, metabolisk syndrom, patienter med skizofreni	Fokus på andre emner som ikke er relevante
Studiedesign	Hvis muligt, studier af høj evidens	Studier af lav evidens
Sprog	Engelsk	Alle andre sprog end engelsk
Populationsalder	20+	20-

Table 2.1: Tabel over de valgte inklusions- og eksklusionskriterier.

3. Metode

3.1 Litteraturstrategi

Grundet omfanget af den tilgængelige litteratur og deres relevans, samt grundet projektets tidsbegrænsning og omfang, blev der kun søgt artikler i den medicinske database PubMed.

Følgende søgning blev anvendt ved litteratursøgningen: "Metabolic syndrome", "Intervention study" og "f20.1-9 og f-25.1-9".

Kombinationen gjorde at vi opnåede flest mulige fund i litteraturen indenfor det ønskede emne.

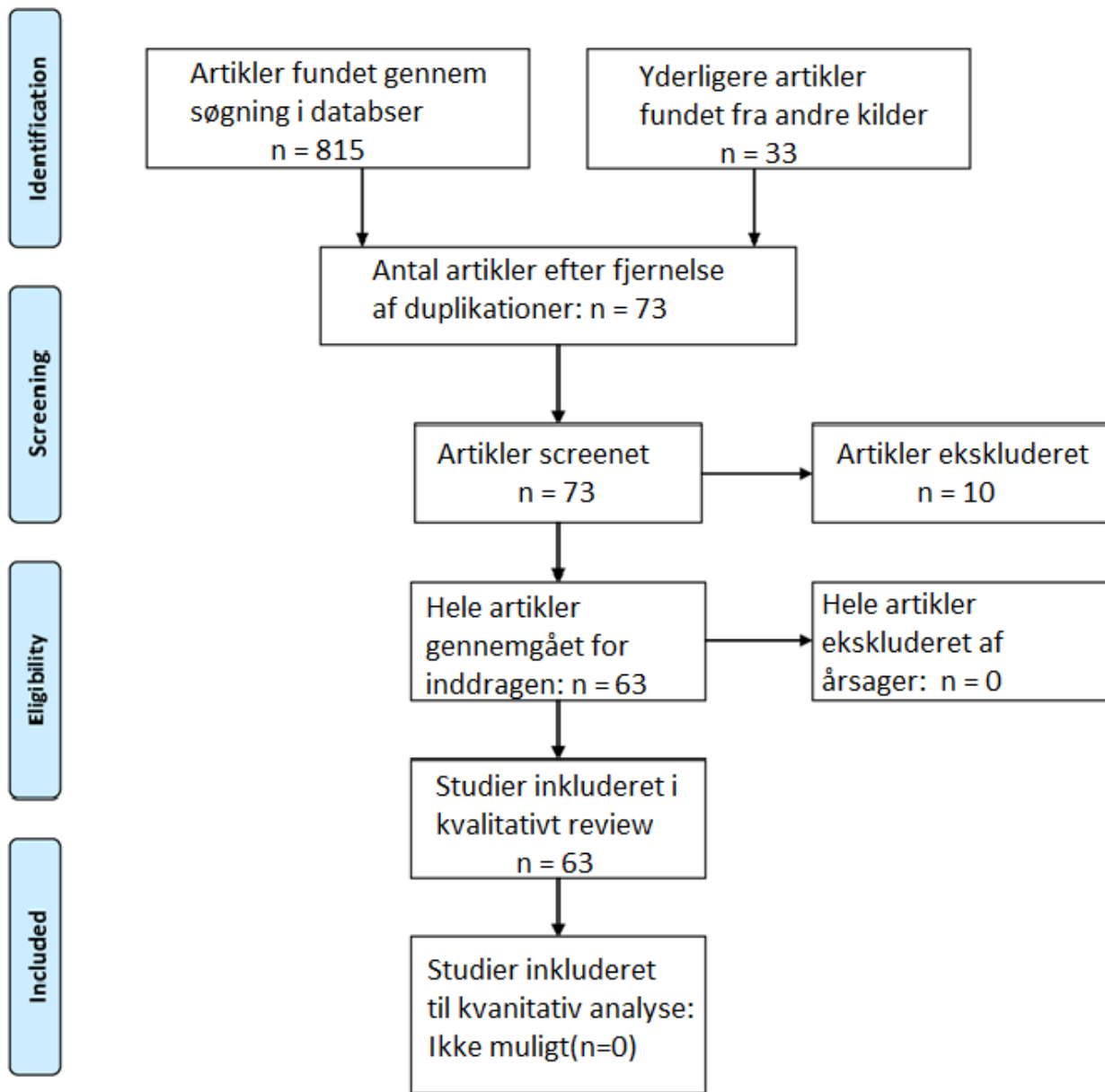
Inklusions-Kriterier

Vi inkluderede originale artikler publiceret på engelsk, udgivet mellem 1990 til 2017. Artiklerne skal have fokus på evidens for helbreds interventioner mod metabolisk syndrom i patienter med skizofreni. Artikler med ringe indhold eller lav informativ værdi vil ligeledes ekskluderes.

3.2 Dataudtræk

Litteratursøgning resulterede i 815 fundne artikler, hvoraf 63 blev inkluderet i dette review ud fra de opsatte inklusions- og eksklusionskriterierne (se tabel 2.1).

Duplikationer blev fjernet ved hjælp søgefunktionen i Microsoft Word 2010 (Microsoft Corp., Seattle, WA, USA). Der var 72 artikler efter screeningen, hvoraf 9 blev ekskluderet. De ekskluderede artikler havde blandt andet hovedfokus på andre problemstillinger, var ikke tilgængelige på engelsk, eller opfyldte ikke vores kriterier og var derfor ikke relevante i vores review. Samtlige artikler blev efterfølgende gennemgået ved brug af Joanna Briggs Institute checklisterne, for at se om kvaliteten af de fundne artikler var tilfredsstillende.



Figur 1: Flowchart for litteratursøgningen, hvor 63 artikler blev endelig inkluderet i dette review. Flowchartet er modificeret i henhold til "PRISMA Flow Diagram" (xx).

Kilde-<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>. Accessed 2/3/2017 2017.

3.3 Valg af artikler

Samtlige fundne artikler blev efterfølgende screenet ved gennemgang af deres titler og ved gennemgang af deres abstracts. Kun de artikler som opfyldte vores inklusionskriterier og var af relevans for studiet blev efterfølgende inkluderet, og komplette artikler blev herefter skaffet. Da der ikke er mangel på artikler, besluttede vi os for kun at inkludere artikler med høj evidens kvalitet. Dette inkluderede eksperimentelle studier, dvs. randomized controlled trials, reviews og

andre studier med høj kvalitet. Hvis dette ville skabe en kilde til bias, var målet at inkludere flere artikler af lavere kvalitet, hvilket dog ikke viste sig at være nødvendigt.

3.4 Udkast

Det noteres at adskillige forskere førhen har forsøgt at opsummere al tilgængelig evidens for Mets i patienter med skizofreni, i såvel systematiske og selektive reviews. Disse reviews havde fokus på varierende problemstillinger, hvor nogle af disse havde fokus på interventioner rettet mod metaboliske forstyrrelser i patienter med skizofreni og andre alvorlige sindslidelser, hvori interventionerne gik på alt fra adfærdsterapi til farmakologisk behandling. Visse af disse reviews viste sig at være relevante i forbindelse med vores artikels formål, og relevant litteratur brugt i disse reviews, blev overvejet og inkluderet i vores review.

4. Resultater

4.1 Opsummering af litteratursøgning

Af de 63 artikler, var 8 eksperimentelle, 12 var naturalistiske, 42 af dem var randomiserede control trials og ét enkelt studie var retrospectivt.

Ud fra de fundne artikler, har vi valgt at opdele interventionerne i tre separate grupper, alle relateret til metabolisk syndrom i patienter med skizofreni, for at gøre det mere overskueligt. Den første gruppe er livsstilsændringer, som omfatter studier hvor motion, kostændring, vægtprogrammer og adfærdsterapi, er i fokus. Dernæst kommer studier omhandlende medicinregulering, og til sidst studier som har fokus på rygestop. På baggrund af de inkluderede artikler, gennemgås og diskuteres hovedfundene for de forskellige interventionstyper i diskussionsafsnittene.

Grundet tabellernes omfang, er de placeret i bilaget(bilag 8.2-8.4).

4.2 Resultater for livsstilsændringer

Der blev i denne kategori fundet 27 artikler. Se bilag punkt 8.2.

4.3 Resultater for medicinregulering

Der blev i denne kategori fundet 28 artikler. Se bilag punkt 8.3.

4.4 Resultater for rygning

Der blev i denne kategori fundet 8 artikler. Se bilag punkt 8.4

5. Diskussion

5.1 Livsstilsændringer

Ved litteraturgennemgangen blev der fundet 27 interventionsstudier, som alle forsøgte at stimulere vægttab, sundere livsstil og bedre kondition. Måden hvorpå disse interventioner opnår dette, er gennem livsstilsændringer omfattende kostændringer, motionsprogrammer og lignende,

samt adfærdsændringer, som er lidt mere detaljerede. Disse spænder over alt fra kurser hvor deltagerne får fokus på deres helbred og KRAM faktorerne, til kognitiv adfærds behandling, som forsøger at påvirke negativ adfærd og tanker. Studierne er efterfølgende placeret i én gruppe, som for overskuelighedens skyld, kaldes livsstilsændringer.

En mindre andel af studierne i denne gruppe havde fokus på at forbedre deltagernes fysiske helbred, såvel som deres cirkulation. To nyere studier viste en svag fremgang i fysisk helbred, samt øget fysisk aktivitet, ved at udføre træningen i grupper og kombinere det med undervisning i kost og terapi(; Scheewe et al. 2013; Masa-Font et al. 2015). Et lignende studie fra nyere tid viste at en motiverende intervention formåede at øge antallet af deltagere i et motionsprogram, samt deres vilje til at deltage(Beebe et al. 2011). Andre studier har svag evidens for at støtte programmer og motion kan forbedre det fysiske helbred, samt skabe bedre cirkulation(Pelham et al. 1993; Fogarty and Happell, 2005).

Størstedelen af studierne i denne gruppe har haft vægttab som deres mål. De valgte interventionsformer spænder vidt i alt fra den valgte metode man har brugt, til varighed og population. Visse af studierne har en så lille population, at man kan overveje hvorvidt de er brugbare i denne sammenhæng.

De mest åbenlyse interventioner, er dem hvor træningsprogrammer, diet og motion er i fokus. Op til flere studier af længere varighed har vist at det har givet pote, i det der ses betydeligt vægttab(Kwon et al. 2006; Poulin et al. 2007; Amiaz et al. 2016). Et enkelt studie modsiger dog dette, nemlig studiet af Ohlsen et al. fra 2004, hvor et lignende program ledt af sygeplejersker, ikke formåede at opnå nogle nævneværdige resultater, på trods af at studiet forløb over et år(Ohlsen et al. 2004).

Kost og kalorie-restriktion er mere i fokus i følgende studier. Et studie fra 2005, der på trods af at have haft en varighed på 2 år, kunne ikke påvise noget vægttab ved udelukkende at tælle kalorier(Evans et al. 2005). Et lignende studie hvor man forsøgte at give deltagerne fri adgang til frugter og grøntsager viste i første omgang resultater, men som efterfølgende gik i sig selv(McCreadie et al. 2005). I studier hvor man kombinerer kost og kalorie-restriktion med adfærds ændringer eller motiverende terapi, har man set et betydeligt vægttab for de involverede(Aquila and Emanuel, 2000; Vreeland et al. 2003; Menza et al. 2007).

Netop interventioner hvor der forekommer adfærds-behandling og motiverende terapi, ses der mere betydelige resultater, samt bedre effekt på bivirkninger forårsaget af psykofarmaka(Littrell et. Al 2003; Brar et al. 2005; Khazaal et al. 2007). Især ét studie skiller sig ud, som opnåede stor succes med denne taktik. I studiet af Lindenmayer og kolleger fra 2009, så man hvordan man ville stimulere fysisk og mentalt helbred gennem sunde levevaner, samt kostråd og motiverende undervisning og resultatet blev en betydelig nedgang i deltagernes BMI(Lindenmayer et al. 2009).

5.2 Medicinregulering

Ved litteraturgennemgangen blev der fundet 28 interventionsstudier, som alle forsøgte at stimulere vægttab eller blot stabilisere vægten ved farmakologisk påvirkning. Man forsøgte her at

Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

stabilisere vægten, som følge af de bivirkninger forårsaget ved behandling af psykofarmaka. Hovedparten af disse studier var randomiserede control trials, med undtagelse af ét eksperimentelt og ét naturalistisk studie. Vi har valgt at inddele fundene alfabetisk, alt efter hvilket middel der blev testet i de gældende studier.

Benyttet medikament	Effekt af interventionen
Amantadine	Amantadine formåede at hæmme vægtøgning, som kom af behandling med olanzapine(Deberdt et al. 2005; Graham et al. 2005)
Atomoxetine	Præparatet viste ikke at være effektivt i at reducere vægtøgningen, som var resultatet af behandling med henholdsvis olanzapine og clozapine(Ball et al. 2011)
Fluvoxamine	To artikler modsiger hinanden, ud fra stoffets evne til at reducere vægtøgningen efter behandling med clozapine(Hinze-Selch et al. 2000; Lu et al. 2004)
Fluoxetine	Stoffet var ikke i stand til at hæmme vægtøgningen som følge af behandling med Olanzapine(Poyurovsky et al. 2002; Bustillo et al. 2003)
Metformin	Her ses også modvisende fund. Størsteparten af studierne viste at metformin effektivt hindrede vægtøgning i forbindelse med behandling af henholdsvis olanzapine, risperidon, clozapine og quetiapine(Klein et al. 2006; Arman et al. 2008; Wu et al. 2008, Carrizo et al. 2009). Et par studier af Baptista et al., modsiger dette fund, selv da metformin blev kombineret med stoffet sibutramine(Baptista et al. 2001, 2006, 2008)
Nizatidine	Tre studier viste modsigende fund, når det kom til at teste effekten af nizatidine på vægtøgning forårsaget af behandling med olanzapine(Atmaca et al. 2003; Cavazzoni et al. 2003; Atmaca et al. 2004)
Phenylpropanolamine	Medikamentet formåede ikke at hæmme vægtøgningen som følge af clozapine behandling, i dette studie af 12 ugers varighed(Borovicka et al. 2002)
Reboxetine	Medikamentet var i stand til at hæmme vægtøgningen i to studier, som følge af behandling med olanzapine

	(Poyurovsky et al. 2003, 2007)
Rosiglitazone	Følgende stof var ikke i stand til at svække vægtøgning forårsaget af olanzapine behandling(Baptista et al. 2009)
Sibutramine	Stoffet kunne ikke hæmme vægtøgningen ved behandling med clozapine, men kunne derimod ved behandling af olanzapine(Henderson et al. 2005, 2007)
Topiramate	Stoffet formåede at hæmme vægtøgning som følge af olanzapine behandling(Ko et al. 2005; Nickel et al. 2005)
Ændring i psykofarmaka	Et lidt anderledes studie, hvor man forsøget et skift fra henholdsvis risperidone/olanzapine, til ziprasidone, samt et skift fra første generations psykofarmaka til ziprasidone. Førstenævnte ledte til et vægttab, hvorimod skiftet fra første generations psykofarmaka, ikke viste sig effektivt(Weiden et al. 2003)

5.3 Rygning

Et begrænset antal af interventioner havde fokus på rygestop eller nedtrapning. Det unikke ved disse studier, er måden hvorpå de kombinerer henholdsvis adfærdsterapi med en farmakologisk tilgang, for at opnå et bedre resultat. Da der kun er 8 studier i denne gruppe, vil det være nemmere at beskrive samtlige studier og deres effekt.

De tidligste studier udført af henholdsvis Ziedonis and George fra 1997, samt Addington et al. fra 1998, er begge naturalistiske studier. Her påviste forskerne at adfærdsterapi kan bidrage til et rygestop, når dette kombineres med nikotin erstatning(Ziedonis and George, 1997; Addington et al. 1998). Ved brug af adfærdsterapi, var det muligt at reducere rygningen til samme niveau, som var muligt at opnå gennem programmer til den almene befolkning. Terapien omfattede alt fra gruppeterapi, kurser i motivation og positiv forstærkning, til reducere af angst. I et studie af George et al. fra 2000, så man at resultatet blev endnu bedre, i det nikotin erstatningen blev kombineret med brug af atypiske psykofarmaka(George et al. 2000). De fire resterende studier undersøgte effekten af bupropion, hvilket viste at være en effektiv intervention, i sær hvis det blev fulgt op af gruppe- eller kognitiv adfærdsterapi(Evins et al. 2001, 2005; Weiner et al. 2001, 2007). Det seneste studie af Weiner et al. fra 2011, hvor der dog kun var 9 patienter involveret, viste en øget afholdenhed fra rygning efter deltagerne i studiet modtog varenicline(Weiner et al. 2011).

5.4 Perspektivering

Som det ses er der mange typer af interventioner rettet mod Mets hos skizofrene i litteraturen, hvor de fleste har fokus på livsstilsændringer og brug af farmaka som den valgte metode. Metoden

med vægttab, kostændring og andre livsstilsændringer er ikke noget nyt eller banebrydende. Selv med en basal fysiologisk forståelse om diabetes og metabolisme, kan man hurtigt konkludere at KRAM faktorerne og ændringer i disse, vil betyde en stor rolle for behandling af Mets og hjerte-kar sygdomme. De skizofrene ved som regel godt at deres kost og levestil er usund, og at de gerne vil gøre noget ved det, men også at de behøver hjælp til det. Det at overføre og designe interventionen til en bestemt og anderledes målgruppe og opretholde den, det er den rigtige udfordring(Heald et al. 2017)

Mange af de fundne effekter viser en effekt, men som oftest kun er midlertidig, idet effekten forsvinder efter interventionens slutning. De fleste studier stopper efter meget kort tid, og har ikke noget vedvarende program eller followup. Det er ligesom en nytårskur, det er nemt at følge i de første par uger, men derefter falder man tilbage i ens gamle mønster, hvilket også kan ses for vores patientgruppe. I det der er tale om en sårbar og hæmmet gruppe af individer med kognitive forstyrrelser, skal en intervention designes så den passer til de problemer og begrænsninger en patient med skizofreni er underlagt (Forsbjerg et al. 2008). En betydelig bagside som ikke nævnes i de fleste interventioner, er deltageres manglende motivation og evne til at følge med i de interventioner de stilles overfor. Mange artikler oplever dropouts, hvor en betydelig andel af deltagerne hopper fra studiet, på forskellige tidspunkter i forløbet. Det er derfor yderst vigtigt at overveje hvorledes en intervention skal designes, og hvorledes den skal tilpasses den respektive målgruppe(Wärdig et al. 2015).

Andre lignende reviews over interventioner i litteraturen, kommer frem til samme konklusion. De hæftes ved den gavnlige effekt af interventionerne, endda selvom de gældende interventioner kun involverer en lav aktivitet eller små ændringer i kosten ((Marc De Hert et al. 2009; Evangelos Papanastasiou 2012; Hjort et al. 2014). Hvad de også bemærker, er studier hvor der slet ikke ses resultater, på trods af at lignende eller identiske interventioner har fundet en positiv effekt. Her findes fejlen igen i designet af studiet, hvor manglende deltagelse og vedholdenhed, naturlige barrierer forbundet med forsøgsgruppen samt brug af 2. generations psykofarmaka, oftest er årsag til manglende resultater. De påpeger ligeledes den ringe kvalitet i mange af interventionerne som et stort problem, samt det at de er for inkonsekvente og alt for hurtigt opgivet eller af kort varighed(Werneke et al. 2003; Kemp et al. 2009).

På baggrund af den omfattende litteraturgennemgang, har vi formuleret følgende interventioner, hvor problemet med den høje forekomst af Mets i patienter med skizofreni konfronteres, ud fra en antaget høj effekt og lave omkostninger. Håbet og ønsket er at kunne give patienter med skizofreni et ikke bare længere, men også betydeligt bedre liv.

5.5.1 Bedre behandling i sundhedssektoren

Det nemmeste vil være at starte bredt, nemlig med sundhedssystemet som helhed. Der er ingen tvivl om at der er mange punkter som ville kunne forbedres, især hvis vi levede i en utopi med

uendelige ressourcer. Desværre er virkeligheden en anden, og nye tiltag skal være velovervejede og begrundede for at kunne implementeres. Følgende tiltag i sundhedssystemet er dem som vi mener vil have den største effekt for de penge der skal gives ud.

Vi starter med et tiltag som er meget oppe i tiden, nemlig brugen af tid på registrering i sundhedssystemet. Det er ikke et nyt fænomen, og et som bliver mere og mere relevant, jo mere tids- og ressourcepresset sundhedsvæsenet bliver. Det vil være af stor gavn hvis personalet fik frataget byrden af at skulle notere hver eneste detalje, og i stedet bruge tiden på at foretage målinger på patienterne. Det hænger nøje sammen med en tendens til at underdiagnosticere somatiske sygdomme hos den skizofrene patient, eftersom han/hun oftest har svært ved at beskrive deres symptomer (Laursen and Nordentoft 2011). Herved ses en klar underrapportering af de relevante symptomer for Mets, hvilket samtidig giver en mindre effektiv behandling efter diagnosen er stillet. Havde personalet mere tid til at foretage målinger da ville flere patienter blive hørt, som ellers før ville slippe gennem fingrene på personalet, simpelthen fordi de ikke har nok tid til at se ordentligt på patienten.

En anden mulighed er et standardiseret screeningsprogram, som tilbydes alle skizofrenipatienter. Metabolisk overvågning og screening er sjælden, selv i klinisk praksis, på trods af at der findes guidelines for screening af metabolisk syndrom i skizofrene (Per Jørgensen og Claus Thomsen 2014). I et studie af Mitchell og kolleger, undersøgte man monitoreringen af patienter i behandling med psykofarmaka, før og efter implementeringen af et sæt guidelines. På trods af implementeringen af de nye guidelines, så man at størstedelen af patienterne stadigvæk ikke blev undersøgt tilfredsstillende (Mitchell *et al.* 2012). Der bør sættes krav for en screenings- og opfølgingsprocessen, som følger den individuelle patients behov og situation, eksempelvis alt efter om patienten er i behandling med psykofarmaka eller ej. Flere studier er kommet med bud på hvad der kan testes for, og hvor ofte disse bør testes, oftest ugentligt eller ved hvert kvartal, eller ved rutine-konsultationer. Der er tale om måling af grundværdierne for Mets, altså BMI, taljemål, blodtryk, fastende plasma glukose, fastende plasma lipider, såvel som blodprøver der måler for mængden af prolaktin, urea, elektrolytter. Derudover anbefales det ved baseline og hvert følgende år at foretage et elektrokardiogram, en undersøgelse af den medicinske og familiære baggrund, fokus på udvikling af legemlige følgesygdomme, samt opsummere og undersøge KRAM-faktorerne for den enkelte patient. Et sådanne program ville være krævende, men umådelig vigtigt, og samtidig tidssparende i det lange løb. Det vil være yderst vigtigt at gøre programmet til en rutine i psykiatrien, og sikre at målingerne foretages og håndhæves ved afsatte tider. Den somatiske behandling som tilbydes til patienter med skizofreni bør og skal være på niveau med den behandling som tilbydes normalbefolkningen (De Nayer *et al.* 2005; De Hert *et al.* 2009; Taylor *et al.* 2009).

Hvis Mets bekræftes eller mistænke, vil der være mulighed for at forhindre udvikling af, eller forværring af Mets. Et nævnt problem i denne sammenhæng, er at en del af personalet

simpelthen ikke er bekendt med Mets, eller kun kender det overfladisk. Som tidligere nævnt, da så man i en europæisk undersøgelse, at 22% af de adspurgte psykiatere ikke var bekendt med udtrykket (Suppes et al. 2007). 22% er et betydeligt tal, og det vides ikke i hvilken grad at de resterende 78% var bekendt med Mets. En ting er at have hørt navnet, men at kende til dets symptomer, risikofaktorer og behandlingsmuligheder, det er en helt anden ting. Uvidenhed om et så vigtigt emne, er ikke acceptabelt, og viden om problemet skal gøres tilgængeligt. Der bør tilbydes kurser tilrettelagt til henholdsvis personale, patienter og bekendte, hvor hvert kursus er tilrettelagt den enkelte gruppe. Noget så simpelt som posters om emnet på bosteder og i psykiatrien vil være med til at skabe fokus og opmærksomhed på emnet, både sådanne at alle parter ved hvilke symptomer de skal være opmærksomme på og hvad man selv kan gøre, men også så man ved at der er behandling og mulighed for at henvende sig for at modtage hjælp. Tiltaget vil gøre det nemmere for psykiatere at evaluere de kardiometaboliske risikofaktorer i patienten, og herudfra planlægge en passende farmakologisk behandling og ændring i livsstil.

5.5.2 Regulering af medicin

Et populært emne for mange interventionsstudier, er ændringer i behandling med psykofarmaka. Overdødelighed blandt skizofrenipatienter, tænkes at være tæt relateret til bivirkningerne af den psykofarmakologiske behandling (Correll et al. 2014). Talrige studier har undersøgt effekten af forskellige typer farmaka, effekten af udskiftning, ændring i dosering, tidspunkt og så meget andet (Leuch et al. 2013). Problemet forbliver manglende implementering af den viden man har opnået, i den kliniske praksis. Det vides med stor sikkerhed, hvilke typer af psykofarmaka som har de mest betydelige bivirkninger i form af metaboliske forstyrrelser, samt hvor ofte disse bruges i den kliniske behandling af indlagte patienter med skizofreni. Det er kun normalt, og anbefalet, at 2. generations psykofarmaka benyttes umiddelbart efter indlæggelse, og i den akutte fase herefter. Hvad der derefter hænder, er at man fortsat benytter medikamenter såsom Clozapine og Olanzapine, som har de største implikationer for vægtøgning, længe efter at den akutte fase er overstået (Musil et al. 2014; De Hert et al. 2009) (De Hert et al. 2011).

Det naturlige ville være at overveje et skift fra 2. generation, til 1. generations psykofarmaka, eller benytte 2. generations psykofarmaka med ringere metabolisk effekt, eksempelvis Risperidon, efter patienten er stabiliseret, og efter den akutte fase er håndteret (Musil et al. 2014). Hvis man samtidig gør mere ud af at monitorere patienten og se virkningen på henholdsvis psykosen og metabolismen, vil det være nemmere at begrunde og følge hvornår man bør overveje at skifte til en anden type psykofarmaka. Hvis plejepersonalet og behandlere oplyses herom, og har dette skift og monitorering af medicin i tankerne, vil effekten antages at være en betydelig nedsat vægtøgning, som vil forhindre udviklingen af metabolisk syndrom, eller stabilisere et allerede eksisterende tilfælde af Mets. Psykiatere skal være opmærksomme på de potentielle bivirkninger på metabolismen, som psykofarmaka udgør, samt inddrage disse i en helhedsvurdering når han/hun vælger at benytte en specifik psykofarmaka.

5.5.3 Diabetes kost og monosakkarider

Mange af de tilgængelige interventioner fokuserer på kosten, og hvordan regulering af denne kan påvirke Mets. Det giver god mening, eftersom mange af komponenterne af Mets kan påvirkes ved at ændre ens kostvaner. Men er det lige nemt at gøre for en person med skizofreni, og hvad vil være det bedste at gøre? En stor andel af de udførte kost-interventioner har hidtil vist en ubetydelig eller beskedent effekt af interventioner.

Ser vi på kosten som helhed for den gængse befolkning, har denne ikke ændret sig betydeligt i de år hvor forekomsten af Mets er steget. Der er kommet tiltag og trends som har haft mere fokus på sund kost samtidig med at der er kommet mere tilgængeligt fast food og hurtige men knap så sunde måltider, men uden at det har været altafgørende for kaloribalancen. Forskellen skal ses i samfundet, og hvordan det har ændret sig fra et landbrugssamfund med daglig fysisk krævende arbejde, til oftest stillesiddende og monotont arbejde. Med indførelsen af computere og robotter, samt bedre økonomi og tilgængelighed for biler og andet mekanisk udstyr, er der ikke behov for den enkelte at bevæge sig i samme grad som før. Hvor en landmand eller håndværker førhen bevægede sig fra tidlig morgen til tidlig aften og brugte op til 5-6000 kalorier dagligt, forbruger han/hun nu kun det halve da der nu bruges traktorer og hjælpemidler i stedet for muskler.

Problemet herved er, at kosten hos mange stadigvæk er indpasset efter et hårdtarbejdende job, hvilket ikke længere er nødvendigt. Dette gælder ligeledes for patienter med skizofreni, der grundet en monoton hverdag, ofte uden motion eller bevægelse, kun forbruger et omfang af 1000-1500 kalorier. Deres kost er derimod ikke tilpasset denne inaktivitet, og sammen med en øget appetit grundet behandling med psykofarmaka, ses en meget negativ kaloribalance (Kimber et al. 2016).

Vi har altså brug en kost der er tilgængelig for patienter med skizofreni, og er lavet til dem. Men hvad kan der gøres ved kosten, for bedre at komme denne energibalance til grunde? Problemet med vores kost i dag, er en høj kalorietæthed. Det nemmeste og sundeste at udskifte, er monosakkarider. Monosakkarider har været en fast bestanddel af vores kost siden det nittende århundrede, grundet dets tilgængelighed og høje energiniveau. Desværre er sakkardet kunstigt fremstillet, er meget vanedannende, har en høj kalorietæthed, og er medvirkende i udviklingen af insulin følsomhed og type to diabetes. Vores kroppe og fordøjelsessystem er simpelthen ikke skabt til at kunne indtage dette unødvendige stof i de mængder vi i dag indtager (Rodriguez et al. 2005).

Grundet til at tidligere generationer kunne konsumere større mængder sukker uden at udvikle diabetes i samme grad som i dag, skyldes igen deres høje aktivitet. Der er meget få varer i dag som ikke indeholder sukker, og mange varer indeholder det uden man skulle tro det, nærmest skjult. Vores forslag er diabetes kost. Al mad skal deklarerer hvor meget sukker der findes i produktet, samt synliggøre det for forbrugeren. Der bør samtidig komme flere alternative madvarer, som har et mindsket eller ikke eksisterende indhold af sukker, og som bør være tilgængelig på hospitaler hvor en sengeliggende patient ikke har brug for sukker.

Målet hermed er at gøre det nemt og overskueligt for alle, især patienter med skizofreni, at afgøre hvorvidt en madvare passer ind i deres kostplan, og hvorvidt de bør vælge et produkt som er sundere for dem. Særligt usunde madvarer med et højt indhold af sukker og fedt, vil være betydeligt nemmere at undgå, jo mere synlige de er, ligeledes vil sund mad være skildret og være mere opfordrende.

5.5.4 Effekten af fællesskabet og motivation

De fleste af de fundne interventioner mangler at følge interventionen over en længere periode. De varer oftest kun et par måneder indtil der ses resultater, hvorefter interventionen ophører, og de opnåede resultater forsvinder og patientens tilstand vil reversere til baseline værdierne. Der er altså behov for et længerevarende studie, med opfølgning efter eventuelt 1 til 2 år, samt followup efter debut.

Vi tænker at interventionen skal fokusere på to umiddelbare aspekter. Først og fremmest tænker vi at interventionen skal gå på kostændringer, da usunde kostvaner er udbredte blandt patienter med skizofreni, samt idet at skizofrene erkender deres usunde kost samt en lyst til at ændre den, og i det at interventioner har vist en positiv virkning ved regulering af kosten. Derudover tænker vi at patienten selv skal indgå i forløbet, og være medvirkende til at håndhæve tiltaget, med hjælp fra plejepersonale.

Inspirationen kan hentes fra de i tiden meget populære kurophold, hvor folk der har råd, lader sig indlogere på ophold, hvor deltagerne skal stimuleres til vægttab og sunde vaner. Grundet til at disse ophold virker, er at det ikke bliver noget man skal gennemgå alene, tværtimod, så skabes der et fællesskab på opholdet og en fælles motivation til at se forløbet gennemført. Målet vides på forhånd, nemlig en sundere livsstil. Desuden tilbydes der ekstern hjælp fra personalet, som sikrer at tingene gøres ordentligt og effektivt, hvilket skaber vedholdenhed blandt deltagerne, selv efter at deres ophold er slut. Det er ingen overraskelse at det har effekt, modsat hvis man skulle gøre det alene i eget hjem, og selv stå for al planlægningen, motivationen osv. Forskellen er bare, at dette tilbud gør sig gældende for personer uden skizofreni og Mets. Med andre ord, skal modellen om konstrueres, så den kan bruges for en gruppe af udsatte personer, som stiller nogle andre krav og behov. Her skal der tænkes realistisk, når det kommer til at designe et effektivt, men samtidigt overskueligt projekt (Roberts et al. 2011).

Tidligere interventioner er kommet med bud på, hvordan en intervention skal konstrueres, således at en deltager med skizofreni vil have størst ønske om at deltage kontinuerligt, og med størst effekt. I et engelsk studie gennemførte man en intervention, hvor plejepersonalet på den gældende institution ikke bare vejledte beboerne i løbet af interventionen, men også selv deltog i processen (Forsberg et al. 2008). Resultatet var at begge grupper opildnede og motiverede hinanden til vægttab, samt gjorde det nemmere og mere overskueligt at gennemføre og vedligeholde. I et andet studie undersøgte man de skizofrenes holdninger til interventioner, og hvad de selv mener er de vigtigste punkter. Her nævnte de moderation, således at de ikke kastes

ud i et overdrevent projekt efter at have haft deres faste vaner i flere år, men at de starter blidt ud. Derudover pointerer de hvor vigtigt det sociale aspekt er for lysten til at deltage, samt mulighed for ikke at være den eneste der skal gennemgå projektet. Til sidst nævner de muligheden for projicering til normalbefolkningen, hvor det at personalet også bidrager eller deltager i interventionen betyder meget, samt det at de gør, ikke er noget normalbefolkningen ikke ville udsættes for(ex. fodbold som motionsform, normal dansk mad som kost)(Wärdig et al. 2015).

Vi tænker at benytte os af samme princip, og tage disse ideer i mente. Den foreslåede intervention vil finde sted på en institution, i kendte og trygge rammer, hvor deltagerne vil have mulighed for at få hjælp fra personale, som vil være til stede og deltage når de mødes. Der vil være tale om en overskuelig orden, med et ugentligt møde på en fastsat dag, hvor arrangementet varer en aften eller eftermiddag, for at sikre vedholdenhed og rutine. På stedet vil der være fokus på socialt samvær, samt fokus på fælles madlavning og implementering af en sundere kost. Her stilles der andre krav til selve patienten, da det i modsætning til de tidligere foreslåede interventioner, vil være patienten selv der skal være med til at håndhæve projektet, og i fællesskab se det gennemført. Det giver dem mulighed for at være med i og påvirke processen, og selv bidrage med deres ideer og ændringer. Interventionen vil skulle have en hvis længde for at en vedvarende effekt kan opnås, hvortil det tænkes at projektet bør stå på i minimum 12 måneder, samt med en opfølgning hver 3. måned.

Følgende forslag er det som vi mener vil have den største mulighed for at blive implementeret og virke over en længere periode, samt være det forslag som stiller færrest økonomiske krav. Det er altafgørende at oprette en familiestruktur hvor patienterne har mulighed for at få hjælp fra personalet, samtidig med at de indgår i, og har motivation for at opretholde et fællesskab. Det kan ikke pointeres nok, hvor vigtigt dette fællesskab er for at projektet lykkes, da skizofrene i forvejen har et hæmmet socialt netværk, og har brug for støtte og stabilitet i deres hverdag. Det kan meget vel virke banalt og simpelt, men det er samtidig medgørligt, og gøres i moderation. Vi har med en gruppe mennesker at gøre, som er normalt begavede, men kognitivt forstyrrede, og derfor ikke kan håndtere de helt store ændringer, og har brug en overkommelig rutine i hverdagen(Andrade 2016).

Det vil her være muligt at starte ud med en meget simpel plan. Der vil være mulighed for løbende at evaluere interventionen, og revurdere hvorvidt der er effekt, og om det i det hele taget er muligt og overskueligt. Plejepersonalet vil være tilstede til at implementere forbedringer og teste forslag, eventuelt muligheden for at mødes flere gange ugentligt, til små sammentræf, eller måske blot gå fra ét større møde om ugen, til to. Muligheder er der nok af, men det er grundideen som i første omgang er vigtig at få i gang og gennemføre, således at det gøres efter deltagernes vilkår, med henblik på at opnå et længere og bedre liv.

Der er gennemført en lang række interventioner, hvor motion og bevægelse har vist en positiv effekt på Mets. Her vil der være flere krav, da skizofrene ofte har beskedent fysisk aktivitet og kondition, hvilket vil indskrænke mulighederne for aktiviteter. Kosten vil derfor være nemmere at regulere, i sær hvis plejepersonalet kan undervise og indgå i forløbet. Motion kan dog komme på tale som en opfølgning eller tilbygning til projektet, efter at der er oprettet et fællesskab og en fast rutine. Der tænkes at deltagerne skal gennemgå mindst 30 minutters moderat træning for at få pulsen op, gennem et skræddersyet program som er tilpasset efter deltagernes fysiske kunnen og evner.

6. Konklusion

Ud fra den systematiske gennemgang af litteraturen, står det klart at de mange nuværende interventioner har en effekt, men at denne enten er meget ringe, eller kun er midlertidig. Mange af studierne pointerer hvor vigtigt det er at være opmærksom på de skizofrenes behov, og opsætte interventionerne efter deres ønsker og begrænsninger, for herved at opnå en bedre og mere vedvarende effekt.

På baggrund af dette, har vi formuleret en række tiltag, som vi mener kan komme den høje forekomst af metabolisk syndrom i skizofrene patienter til livs. Disse tiltag kan og bør efterprøves i studier, for derved at dokumentere deres reelle effekt.

7. Anerkendelse og conflict of interest

Initiativet til projektet er taget af den projektansvarlige Jørgen Aagaard, professor, overlæge, dr.med. psykiatrien i Region Nord.

Ingen af forskerne bag forsøget har nogen konflikter at erklære.

7. Referenceliste

Aagaard, J. and C. Andersen. 23-5-2005. "(Overweight and Psychiatric Disease. Preliminary Experiences From a Psycho-Educative Weight Reduction Program)." *Ugeskr.Laeger* 167(21):2279-81.

Aagaard J, Kugathasan P, Jensen SE (2016) Coronary artery disease as a cause of morbidity and mortality in patients suffering from schizophrenia: protocol for a prospective cohort study with long-term follow-up. *Clin Transl Degener Dis* 1(4):141-148.

Addington J., El-Guebaly N., Campbell W., Hodgins D., Addington D. (1998) Smoking cessation treatment for patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155: 974–976

Alberti, K.G.M.M., Zimmet, P. & Shaw, J., 2006. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*, 23(5), pp.469– 480.

Alberti, K.G. et al., 2009. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International . *Circulation*, 120(16), pp.1640–1645.

Allison, D.B. et al., 1999. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60(4), pp.215–220.

Amiaz R, Rubinstein K, Czerniak E, Karni Y, Weiser M(2016) A Diet and Fitness Program Similarly Affects Weight Reduction in Schizophrenia Patients Treated with Typical or Atypical Medications. *Pharmacopsychiatry*. 2016 May;49(3):112-6.

Aquila R., Emanuel M. (2000) Interventions for weight gain in adults treated with novel antipsychotics. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2: 20–23

Arman S., Sadramely M., Nadi M., Koleini N. (2008) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment for weight gain associated with initiation of risperidone in children and adolescents. *Saudi Med J* 29: 1130–1134

Andrade C(2016) Cardiometabolic Risks in Schizophrenia and Directions for Intervention, 2: Nonpharmacological Interventions. *J Clin Psychiatry*. 2016 Aug;77(8):e964-7.

Andreassen OA, Djurovic S, Thompson WK et al. Improved detection of common variants associated with schizophrenia by leveraging pleiotropy with cardiovascular-disease risk factors. *Am J Hum Genet*2013;92:197-209

Asmal, L. et al., 2010. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia (Review). *The Cochrane Library*, (5)

Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E., Ustundag B. (2003) Nizatidine treatment and its relationship with leptin levels in patients with olanzapine induced weight gain. *Hum Psychopharmacol* 18: 457–461

Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E., Ustundag B., Kilic N. (2004) Nizatidine for the treatment of patients with quetiapine induced weight gain. *Hum Psychopharmacol* 19: 37–40

Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

- Ball M., Warren K., Feldman S., McMahon R., Kelly D., Buchanan R. (2011) Placebo-controlled trial of atomoxetine for weight reduction in people with schizophrenia treated with clozapine or olanzapine. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 5: 17–25
- Baptista T., Hernández L., Prieto L., Boyero E., De Mendoza S. (2001) Metformin in obesity associated with antipsychotic drug administration: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 62: 653–655
- Baptista T., Martinez J., Lacruz A., Rangel N., Beaulieu S., Serrano A., et al. (2006) Metformin for prevention of weight gain and insulin resistance with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial. *Can Journal Psychiatry* 51: 192–196
- Baptista T., Rangel N., El Fakih Y., Uzcátegui E., Galeazzi T., Beaulieu S., et al. (2009) Rosiglitazone in the assistance of metabolic control during olanzapine administration in schizophrenia: a pilot double-blind, placebo-controlled, 12-week trial. *Pharmacopsychiatry* 42: 14–19
- Baptista T., Rangel N., Fernández V., Carrizo E., El Fakih Y., Uzcátegui E., et al. (2007) Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: a multicentric, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 93: 99–108
- Baptista T., Uzcátegui E., Rangel N., El Fakih Y., Galeazzi T., Beaulieu S., et al. (2008) Metformin plus sibutramine for olanzapine-associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: a 12-week double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychiatry Res* 159: 250–253
- Bauer, M., Lecrubier, Y. & Suppes, T., 2007. Awareness of metabolic concerns in patients with bipolar disorder: A survey of European psychiatrists.
- Beebe L., Smith K., Burk R., McIntyre K., Dessieux O., Tavakoli A., et al. (2011) Effect of a motivational intervention on exercise behavior in persons with schizophrenia spectrum disorders. *Community Ment Health J* 47: 628–636
- Beebe L., Tian L., Morris N., Goodwin A., Allen S., Kuldau J. (2005) Effects of exercise on mental and physical health parameters of persons with schizophrenia. *Issues Ment Health Nurs* 26: 661–676
- Borovicka M., Fuller M., Konicki P., White J., Steele V., Jaskiw G. (2002) Phenylpropanolamine appears not to promote weight loss in patients with schizophrenia who have gained weight during clozapine treatment. *J Clin Psychiatry* 63: 345–348
- Brar J., Ganguli R., Pandina G., Turkoz I., Berry S., Mahmoud R. (2005) Effects of behavioral therapy on weight loss in overweight and obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 66: 205–212
- Bresee, L.C. et al., 2012. Utilization of general and specialized cardiac care by people with schizophrenia. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 63(3), pp.237–42.
- Bustillo J., Lauriello J., Parker K., Hammond R., Rowland L., Bogenschutz M., et al. (2003) Treatment of weight gain with fluoxetine in olanzapine-treated schizophrenic outpatients. *Neuropsychopharmacology* 28: 527–529

Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

- Carrizo E., Fernández V., Connell L., Sandia I., Prieto D., Mogollón J., et al. (2009) Extended release metformin for metabolic control assistance during prolonged clozapine administration: a 14 week, double-blind, parallel group, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 113: 19–26
- Cavazzoni P., Tanaka Y., Roychowdhury S., Breier A., Allison D. (2003) Nizatidine for prevention of weight gain with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology* 13: 81–85
- Casey, D.E., 2004. Dyslipidemia and atypical antipsychotic drugs. *The Journal of clinical psychiatry*, 65 Suppl 1(suppl 18), pp.27–35.
- Casey, D. E. 2005. "Metabolic Issues and Cardiovascular Disease in Patients With Psychiatric Disorders." *Am.J.Med.* 118 Suppl 2:15S-22S.
- Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH.(2008) The metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2008 Dec;29(7):777-822. doi: 10.1210/er.2008-0024. Epub 2008 Oct 29.
- Correll CU. Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents. *J Clin Psychiatry.* 2008;69
- Correll, C.U. et al., 2014. Cardiometabolic Risk in Patients With First-Episode Schizophrenia Spectrum Disorders. *JAMA Psychiatry*, 71(12), p.1350.
- Correll CU, Joffe BI, Rosen LM et al. Cardiovascular and cerebrovascular risk factors and events associated with second-generation antipsychotic compared to antidepressant use in a non-elderly adult sample: results from a claims-based inception cohort study. *World Psychiatry* 2015;14:56-63)
- Deberdt W., Winokur A., Cavazzoni P., Trzaskoma Q., Carlson C., Bymaster F., et al. (2005) Amantadine for weight gain associated with olanzapine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 15: 13–21
- De Hert M., Dekker J., Wood D., Kahl K., Holt R., Möller H. (2009) Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 24: 412–424
- DE Hert M., C. U. Correll, J. Bobes, M. Cetkovich-Bakmas, D. Cohen, I. Asai, J. Detraux, S. Gautam, H. J. Moller, D. M. Ndeti, J. W. Newcomer, R. Uwakwe, and S. Leucht. 2011. "Physical Illness in Patients With Severe Mental Disorders. I. Prevalence, Impact of Medications and Disparities in Health Care." *World Psychiatry* 10(1):52-77.
- De Nayer A., De Hert M., Scheen A., Van Gaal L., Peuskens J. (2005) Conference report: Belgian consensus on metabolic problems associated with second-generation antipsychotics. *Int J Psychiatry Clin Pract* 9: 130–137
- Deng, C., 2013. Effects of antipsychotic medications on appetite, weight, and insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013 Sep;42(3):545-63
- Enez Darcin, A. et al., 2014. Metabolic syndrome in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia and in their siblings. *Schizophrenia Research*, 166(1–3), pp.201–206.

Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

Evangelos Papanastasiou(2012) Interventions for the metabolic syndrome in schizophrenia: a review. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012 Oct; 3(5): 141–162.

Evans S., Newton R., Higgins S. (2005) Nutritional intervention to prevent weight gain in patients commenced on olanzapine: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry* 39: 479–486

Evins A., Cather C., Deckersbach T., Freudenreich O., Culhane M., Olm-Shipman C., et al. (2005) A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 25: 218–225

Evins A., Mays V., Cather C., Goff D., Rigotti N., Tisdale T. (2001) A pilot trial of bupropion added to cognitive behavioral therapy for smoking cessation in schizophrenia. *Nicotine Tobacco Res* 3: 397–403

Feeney L., Dempsey J., Moynihan F., Barry S. (2003) Changes in body mass indices of patients with schizophrenia 3 years following the introduction of a weight management programme. *Ir Med J* 96: 276–277

Fernandez-Egea E., Bernardo M., Parellada E., Justicia A., Garcia-Rizo C., Esmatjes E., et al. (2008a) Glucose abnormalities in the siblings of people with schizophrenia. *Schizophr Res* 103: 110–113

Fernandez-Egea E., Miller B., Bernardo M., Donner T., Kirkpatrick B. (2008b) Parental history of type 2 diabetes in patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Res* 98: 302–306

Fernandez-Egea E., Bernardo M., Donner T., Conget I., Parellada E., Justicia A., et al. (2009) Metabolic profile of antipsychotic-naïve individuals with non-affective psychosis. *Br J Psychiatry* 194: 434–438

Fogarty M., Happell B. (2005) Exploring the benefits of an exercise program for people with schizophrenia: a qualitative study. *Issues Ment Health Nurs* 26: 341–351

Forsberg KA, Björkman T, Sandman PO, Sandlund M(2008) Physical health--a cluster randomized controlled lifestyle intervention among persons with a psychiatric disability and their staff. *Nord J Psychiatry.* 2008;62(6):486-95.

George T., Ziedonis D., Feingold A., Pepper W., Satterburg C., Winkel J., et al. (2000) Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157: 1835–1842

Grant MJ, Booth A (2009) A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Info Libr J* 26:91-108

Grigoletti, L. et al., 1995. Mortality among patients with psychiatric illness - A ten-year case register study in an area with a community-based system of care. *Br J Psychiatry*, 166(2009), pp.783–788

Grundy, S.M. et al., 2005. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*, 112(17).

Hansen T., Ingason A., Djurovic S., Melle I., Fenger M., Gustafsson O., et al. (2011) At-risk variant in Tcf7l2 for type II diabetes increases risk of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 70: 59–63

Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

Heald A, Pendlebury J, Anderson S, Narayan V, Guy M, Gibson M, Haddad P, Livingston M (2017) Lifestyle factors and the metabolic syndrome in Schizophrenia: a cross-sectional study. *Ann Gen Psychiatry*. 2017 Feb 15;16:12. doi: 10.1186/s12991-017-0134-6. eCollection 2017.

Helene Speyer, Hans Christian Brix Nørgaard, Merete Birk, Mette Karlsen, Ane Storch Jakobsen, Kamilla Pedersen, Carsten Hjorthøj, Charlotta Pisinger, Christian Gluud, Ole Mors, Jesper Krogh, and Merete Nordentoft (2016) The CHANGE trial: no superiority of lifestyle coaching plus care coordination plus treatment as usual compared to treatment as usual alone in reducing risk of cardiovascular disease in adults with schizophrenia spectrum disorders and abdominal obesity. *World Psychiatry*. 2016 Jun; 15(2): 155–165.

Henderson D., Copeland P., Daley T., Borba C., Cather C., Nguyen D., et al. (2005) A double-blind, placebo-controlled trial of sibutramine for olanzapine-associated weight gain. *Am J Psychiatry* 162: 954–962

Henderson D., Fan X., Copeland P., Borba C., Daley T., Nguyen D., et al. (2007) A double blind, placebo controlled trial of sibutramine for clozapine associated weight gain. *Acta Psychiatr Scand* 115: 101–105

Henderson D., Fan X., Sharma B., Copeland P., Borba C., Boxill R., et al. (2009) A double blind, placebo controlled trial of rosiglitazone for clozapine induced glucose metabolism impairment in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 119: 457–465

Hinze-Selch D., Deuschle M., Weber B., Heuser I., Pollmächer T. (2000) Effect of coadministration of clozapine and fluvoxamine versus clozapine monotherapy on blood cell counts, plasma levels of cytokines and body weight. *Psychopharmacology* 149: 163–169

Hjorth, P., A. S. Davidsen, R. Kilian, and C. Skrubbeltrang. 17-1-2014. "A Systematic Review of Controlled Interventions to Reduce Overweight and Obesity in People With Schizophrenia." *Acta Psychiatrica Scandinavica*. Oct;130(4):279-89

Kalarchian M., Marcus M., Levine M., Haas G., Greeno C., Weissfeld L., et al. (2005) Behavioral treatment of obesity in patients taking antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 66: 1058–1063

Kemp V, Bates A, Isaac M. Behavioural interventions to reduce the risk of physical illness in persons living with mental illness. *Curr Opin Psychiatry*. 2009 Mar; 22(2):194-9.

Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G (2003) Five steps to conducting a systematic review. *J R Soc Med* 96:118-121

Khazaal Y., Fresard E., Rabia S., Chatton A., Rothen S., Pomini V., et al. (2007) Cognitive behavioural therapy for weight gain associated with antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 91: 169–177

Kimber L. Stanhope. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* Vol. 53 , Iss. 1, 2016

Klein D., Cottingham E., Sorter M., Barton B., Morrison J. (2006) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 163: 2072–2079

Ko Y., Joe S., Jung I., Kim S. (2005) Topiramate as an adjuvant treatment with atypical antipsychotics in schizophrenic patients experiencing weight gain. *Clin Neuropharmacol* 28: 169–175

Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

Kwon J., Choi J., Bahk W., Kim C., Kim C., Shin Y., et al. (2006) Weight management program for treatment-emergent weight gain in olanzapine-treated patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a 12-week randomized controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry* 67: 547–553

Kysh L (2013-08-08) Difference between a systematic review and a literature review

Laursen, T.M., Nordentoft, M. & Mortensen, P.B., 2014. Excess early mortality in schizophrenia. *Annual review of clinical psychology*, 10(November), pp.425–48.

Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM.(2013) Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):951-62.

Limosin, F. et al., 2008. Body mass index and prevalence of obesity in a French cohort of patients with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118(1), pp.19–25.

Lindenmayer J., Khan A., Wance D., Maccabee N., Kaushik S. (2009) Outcome evaluation of a structured educational wellness program in patients with severe mental illness. *J Clin Psychiatry* 70: 1385–1396

Littrell K., Hilligoss N., Kirshner C., Petty R., Johnson C. (2003) The effects of an educational intervention on antipsychotic induced weight gain. *J Nurs Scholarsh* 35: 237–241

Lu M., Lane H., Lin S., Chen K., Chang W. (2004) Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances. *J Clin Psychiatry* 65: 766–771

Mangurian, C. et al., 2016. Diabetes and Cardiovascular Care Among People with Severe Mental Illness: A Literature Review. *Journal of General Internal Medicine*, 31(9), pp.1083–1091.

Marc De Hert, Vincent Schreurs, Davy Vancampfort, and Ruud Van Winkel(2009), Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009 Feb; 8(1): 15–22.

Maudsley H. (1979) *The Pathology of Mind*. 3rd ed. London: Macmillan

Masa-Font R, Fernández-San-Martín MI, Martín López LM, Alba Muñoz AM, Oller Canet S, Martín Royo J, San Emeterio Echevarría L, Olona Tabueña N, Ibarra Jato M, Barroso García A, González Tejón S, Tajada Vitales C, Díaz Mújica B², Viñas Cabrera L, Sanchís Catalán R, Salvador Barbarroja T(2015) The effectiveness of a program of physical activity and diet to modify cardiovascular risk factors in patients with severe mental illness after 3-month follow-up: CAPiCOR randomized clinical trial. *Eur Psychiatry*. 2015 Nov;30(8):1028-36.

McCreadie R., Kelly C., Connolly M., Williams S., Baxter G., Lean M., et al. (2005) Dietary improvement in people with schizophrenia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 187: 346–351

McDougall S. (1992) The effect of nutritional education on the shopping and eating habits of a small group of chronic schizophrenic patients living in the community. *Br J Occupational Ther* 55: 62–68

McKibbin C., Patterson T., Norman G., Patrick K., Jin H., Roesch S., et al. (2006) A lifestyle intervention for older schizophrenia patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Schizophr Res* 86: 36–44

Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

Mendelson S. (2008) Metabolic syndrome and psychiatric illness. In: Mendelson S.D., editor. (ed), *Metabolic Syndrome and Psychiatric Illness: Interactions, Pathophysiology, Assessment and Treatment*. London: Academic Press, pp. 49–72

Menza M., Vreeland B., Minsky S., Gara M., Radler D., Sakowitz M. (2004) Managing atypical antipsychotic-associated weight gain: 12-month data on a multimodal weight control program. *J Clin Psychiatry* 65: 471–477

Mitchell A., Delaffon V., Vancampfort D., Correll C., De Hert M. (2012) Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. *Psychol Med* 42: 125–147

Moreira, G.C. et al., 2014. Prevalence of metabolic syndrome: Association with risk factors and cardiovascular complications in an urban population. *PLoS ONE*, 9(9).

Mottillo, S. et al., 2010. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk: A Systematic Review and MetaAnalysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(14), pp.1113–1132.

Munn Z, Moola S, Riitano D, Lisy K (2014) The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. *Int J Health Policy Manag* 3:123-128

Musil, R. et al., 2014. Weight gain and antipsychotics: a drug safety review. *Expert opinion on drug safety*, 14(1), pp.1–24.

Nasrallah, H.A. et al., 2006. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: Data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophrenia Research*, 86(1–3), pp.15–22.

Nielsen, R.E. et al., 2013. Increasing mortality gap for patients diagnosed with schizophrenia over the last three decades - A Danish nationwide study from 1980 to 2010. *Schizophrenia Research*, 146(1–3), pp.22–27.

Nickel M., Nickel C., Muehlbacher M., Leiberich P., Kaplan P., Lahmann C., et al. (2005) Influence of topiramate on olanzapine-related adiposity in women: a random, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 25: 211–217

Ohlsen R., Treasure J., Pilowsky L. (2004) A dedicated nurse-led service for antipsychotic-induced weight gain: an evaluation. *Psychiatr Bull* 28: 164

Organ, B., Nicholson, E. & Castle, D., (2010.) Implementing a physical health strategy in a mental health service. *Australas Psychiatry*. 2010 Oct;18(5):456-9.

Pasternak, R.C., 2003. Report of the Adult Treatment Panel III: the 2001 National Cholesterol Education Program guidelines on the detection, evaluation and treatment of elevated cholesterol in adults. *Cardiology clinics*, 21(3), pp.393–8.

Pelham T., Campagna P., Ritvo P., Birnie W. (1993) The effects of exercise therapy on clients in a psychiatric rehabilitation program. *Psychosoc Rehabil J* 16: 75–84

Per Jørgensen og Claus Thomsen. 2014. *Fysisk helbred blandt psykisk syge, forebyggelse, diagnostik og behandling*. FADL's forlag.

Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

- Poulin M., Chaput J., Simard V., Vincent P., Bernier J., Gauthier Y., et al. (2007) Management of anti psychotic-induced weight gain: a prospective naturalistic study of the effectiveness of a supervised exercise program. *Aust N Z J Psychiatry* 41: 980–989
- Poyurovsky M., Fuchs C., Pashinian A., Levi A., Faragian S., Maayan R., et al. (2007) Attenuating effect of reboxetine on appetite and weight gain in olanzapine-treated schizophrenia patients: a double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacology* 192: 441–448
- Poyurovsky M., Isaacs I., Fuchs C., Schneidman M., Faragian S., Weizman R., et al. (2003) Attenuation of olanzapine-induced weight gain with reboxetine in patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 160: 297–302
- Poyurovsky M., Pashinian A., Gil-Ad I., Maayan R., Schneidman M., Fuchs C., et al. (2002) Olanzapine-induced weight gain in patients with first-episode schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine addition. *Am J Psychiatry* 159: 1058–1060
- Poyurovsky M., Tal V., Maayan R., Gil-Ad I., Fuchs C., Weizman A. (2004) The effect of famotidine addition on olanzapine-induced weight gain in first-episode schizophrenia patients: a double-blind placebo-controlled pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 14: 332–336
- Roberts SH, Bailey. Incentives and barriers to lifestyle interventions for people with severe mental illness: a narrative synthesis of quantitative, qualitative and mixed methods studies. *JE J Adv Nurs*. 2011 Apr; 67(4):690-708
- Rodríguez LA, Madsen KA, Cotterman C, Lustig RH.(2016) Added sugar intake and metabolic syndrome in US adolescents: cross-sectional analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2012. *Public Health Nutr*. 2016 Sep;19(13):2424-34.
- Saha, S. et al., 2006. A systematic review of mortality in individuals with schizophrenia: preliminary results. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40(2), p.A134.
- Saha, S., D. Chant, and J. McGrath. 2007. "A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia: Is the Differential Mortality Gap Worsening Over Time?" *Arch.Gen.Psychiatry* 64(10):1123-31.
- Scheewe TW, Backx FJ, Takken T, Jörg F, van Strater AC, Kroes AG, Kahn RS, Cahn W(2012) Exercise therapy improves mental and physical health in schizophrenia: a randomised controlled trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2013 Jun;127(6):464-73.
- Scocco P., Longo R., Caon F. (2006) Weight change in treatment with olanzapine and a psychoeducational approach. *Eating Behav* 7: 115–124
- Suppes, T., McErroy, S. & Robert, H., 2007. Awareness of Metabolic Concerns and Perceived Impact of Pharmacotherapy in Patients with Bipolar Disorder: A Survey of 500 US Psychiatrists. *Psychopharmacology bulletin*, 40(2), pp.22–37.
- Suvisaari, J. et al., 2016. Diabetes and Schizophrenia. *Current diabetes reports*, 16(2), p.16
- Taylor D., Paton C., Kapur S. (2009) *The Maudsley Prescribing Guidelines*. London: Informa Healthcare
- Thakore J., Mann J., Vlahos I., Martin A., Reznik R. (2002) Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26: 137–141

Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

Thorup, A. et al., 2007. Young males have a higher risk of developing schizophrenia: a Danish register study. *Psychological medicine*, 37(4), pp.479–484

Uman LS (2011) Systematic reviews and meta-analyses. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 20:57-59

Umbricht D., Flury H., Bridler R. (2001) Cognitive behavior therapy for weight gain. *Am J Psychiatry* 158: 971.

Vancampfort, D. et al., 2013. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry*, 12(3), pp.240–250.

Vreeland B., Minsky S., Menza M., Radler D., Roemheld-Hamm B., Stern R. (2003) A program for managing weight gain association with atypical antipsychotics. *Psychiatr Serv* 54: 1155–1157

Wahlbeck, K, Westman J, Nordentoft M, Gissler M, Laursen TM, 2011. Outcomes of Nordic mental health systems: Life expectancy of patients with mental disorders. *British Journal of Psychiatry*, 199(6), pp.453–458.

Wärdig R, Bachrach-Lindström M, Hulstjög S, Lindström T, Foldemo A(2015) Persons with psychosis perceptions of participating in a lifestyle intervention. *J Clin Nurs*. 2015 Jul;24(13-14):1815-24.

Weber M., Wyne K. (2006) A cognitive/behavioral group intervention for weight loss in patients treated with atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 83: 95–101

Weiden P., Daniel D., Simpson G., Romano S. (2003) Improvement in indices of health status in outpatients with schizophrenia switched to ziprasidone. *J Clin Psychopharmacol* 23: 595–600

Weiner E., Ball M., Buchanan R., Gold J. (2007) A comparison of bupropion SR and placebo for smoking cessation. *Schizophr Bull* 33: 465

Weiner E., Ball M., Summerfelt A., Gold J., Buchanan R. (2001) Effects of sustained-release bupropion and supportive group therapy on cigarette consumption in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158: 635–637

Weiner E., Buchholz A., Coffay A., Liu F., McMahon R., Buchanan R., et al. (2011) Varenicline for smoking cessation in people with schizophrenia: a double blind randomized pilot study. *Schizophr Res* 129: 94–95

Werneke U, Taylor D, Sanders TA, Wessely S. Behavioural management of antipsychotic-induced weight gain: a review. *Acta Psychiatr Scand*. 2003 Oct; 108(4):252-9.

Wright RW, Brand RA, Dunn W, Spindler KP (2007) How to write a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* 455:23-29

Wu M., Wang C., Bai Y., Huang C., Lee S. (2007) Outcomes of obese, clozapine-treated inpatients with schizophrenia placed on a six-month diet and physical activity program. *Psychiatr Serv* 58: 544–550

Wu R., Zhao J., Jin H., Shao P., Fang M., Guo X., et al. (2008) Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain. *JAMA* 299: 185–193

Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

Ziedonis D., George T. (1997) Schizophrenia and nicotine use: report of a pilot smoking cessation program and review of neurobiological and clinical issues. *Schizophr Bull* 23: 247–254

8.1 Bilag - Joanna Briggs Institute checklister

JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies

Reviewer

Date

Author

Year

Record Number

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were cases and controls matched appropriately?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were the same criteria used for identification of cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was exposure measured in the same way for cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports

Reviewer

Date

Author

Year

Record Number

	Yes	No	Unclear	Not applicable
11. Were patient's demographic characteristics clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Was the post-intervention clinical condition clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Does the case report provide takeaway lessons?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Overall appraisal:	Include	<input type="checkbox"/>	Exclude	<input type="checkbox"/>
				Seek further info
				<input type="checkbox"/>

Comments (Including reason for exclusion)

JBI Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials

Reviewer

Date

Author

Year

Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

Record Number

	Yes	No	Unclear	NA
19. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Was allocation to treatment groups concealed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Were treatment groups similar at the baseline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Were participants blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Were treatments groups treated identically other than the intervention of interest?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Was follow-up complete, and if not, were strategies to address incomplete follow-up utilized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Were participants analysed in the groups to which they were randomized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Overall appraisal:	Include <input type="checkbox"/>	Exclude <input type="checkbox"/>	Seek further info <input type="checkbox"/>	

Comments (Including reason for exclusion)

JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series

Reviewer

Date

Author

Year

Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

Record Number

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Did the case series have consecutive inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Did the case series have complete inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Was there clear reporting of clinical information of the participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Was statistical analysis appropriate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Overall appraisal:	Include <input type="checkbox"/>	Exclude <input type="checkbox"/>		Seek further info <input type="checkbox"/>

Comments (Including reason for exclusion)

JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies

Reviewer

Date

Author

Year

Record Number

Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

	Yes	No	Unclear	Not applicable
11. Were the groups similar and recruited from the same population?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Was the follow up time reported and sufficient to belong enough for outcomes to occur?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Was follow-up complete, and if not, were the reasons to loss to follow-up described and explored?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Were strategies to address incomplete follow-up utilized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Overall appraisal:	Include <input type="checkbox"/>	Exclude <input type="checkbox"/>	Seek further info	
<input type="checkbox"/> Comments (Including reason for exclusion)				

8.2 Tabel over livsstils interventioner

Forfatter	Land	Design	Study group (N)	Kontrolgruppe(N)	Diagnose	Intervention	Mål	Varighed af intervention	Effekt og virkning
Mcdougall (1992)	England	Naturalistisk	11		SCZ	Undervisning i ernæring	Vægttab, kost adfærd	8 uger	Nej
Pelham et al. (1993)	Kanada	Naturalistisk	11		SCZ	Træning/motion	Fysisk helbred, motion med henblik på cirkulation	8 uger	Ja
Aquila and Emanuel (2000)	USA	Retrospektiv	32		SCZ, SCZD	Kost med lav fedt og kalorier, Undervisning i ernæring	Vægttab	18 måneder	Ja, delvist
Umbricht et al. (2001)	Schweiz	Naturalistisk	10		SCZ	kognitiv adfærdsterapi, gruppevis og individuelt	Vægttab	6 uger	Ja
Feeney et al. (2003)	Irland	Eksperimentel	9	42	SCZ	Program for vægtbalance	Vægttab	3 år	Ja
Littrell et al. (2003)	USA	RCT	35	35	SCZ, SCZD	Undervisning i velvære modsat almindelig behandling	Vægttab	6 måneder	Ja

Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

Vreeland et al. (2003)	USA	Eksperimentel	31	15	SCZ, SCZD	Undervisning i ernæring, Træning/motion, motiverende gruppeterapi	Vægttab	12 uger	Ja
Menza et al. (2004)	USA	Eksperimentel	31	20	SCZ, SCZD	Undervisning i ernæring, Træning/motion, adfærdsstrategier	Vægttab	52 uger	Ja
Ohlsen et al. (2004)	England	Naturalistisk	44		SCZ, SCZD	Program for vægtbalance	Vægttab	1 år	Ikke signifikant
Beebe et al. (2005)	USA	Eksperimentel	6	4	SCZ	Ganggruppe	Vægttab	16 uger	Ja
Brar et al. (2005)	USA	Eksperimentel	34	37	SCZ, SCZD	Gruppe adfærd behandling	Vægttab	14 uger	Ja
Evans et al. (2005)	Australien	RCT	29	22	SCZ, SCZD	Individual Undervisning i ernæring + olanzapine <i>modsat olanzapine</i>	Vægttab	3 måneder	Ja
Fogarty and Happell (2005)	Australien	Naturalistisk	6		SCZ	Struktureret træning/motion program	Fysisk helbred, motion med henblik på	3 måneder	Ja

Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

							cirkulation		
Kalarchian et al. (2005)	USA	Naturalistisk	35		SCZ	Adfærds vægt program	Vægttab	12 uger	Ja, vedligeholdt
McCreadie et al. (2005)	England	RCT	67	24	SCZ	Uddeling af frugter og grøntsager, undervisning i ernæring	Kost	6 måneder	Ja, men kunne ikke vedligeholdes
Kwon et al. (2006)	Syd korea	RCT	33	15	SCZ, SCZD	Vægt regulering + olanzapine modsat olanzapine + OLZ <i>versus</i> OLZ	Vægttab	12 uger	Ja
McKibbin et al. (2006)	USA	RCT	28	29	SCZ, SCZD	Undervisning i diabetes bevidsthed modsat normal behandling	Vægttab	24 uger	Ja
Scocco et al. (2006)	Italien	Naturalistisk	20		SCZ, SCZD	Undervisning ved tidligt og sent stadie af olanzapine	Vægttab	24 uger	Ja
Weber and Wyne (2006)	USA	RCT	8	9	SCZ, SCZD	Kognitiv adfærdsterap i modsat normal	Vægttab	16 uger	Ja

Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

						behandling			
Khazaal et al. (2007)	Schweiz	RCT	31	30	SCZ, SCZD	Kognitiv adfærdsterapi i modsat undervisning i ernæring	Vægttab	12 uger	Ja
Poulin et al. (2007)	Kanada	Naturalistisk	59	51	SCZ, SCZD	Program i vægtregulering	Vægttab	18 måneder	Ja
Wu et al. (2007)	Taiwan	Eksperimentel	28	25	SCZ	Lav kalorie kost, Træning/motion, clozapine modsat olanzapine	Vægttab	6 måneder	Ja
Lindenmayer et al. (2009)	USA	Naturalistisk	275		SCZ, SCZD	Struktureret program for velbefindende	Vægttab	36 uger	Ja
Beebe et al. (2011)	USA	RCT	48	49	SCZ, SCZD	Motivationsprogram	Træning/motions deltagelse	16 uger	Ja
Schwee et al.(2013)	Holland	RCT	63		SCZ	Træning og beskæftigelsesterapi	Fremgang for fysisk og mentalt helbred	6 måneder	Ja
Masa-font et al(2015)	Spanien	RCT	332	166	SCZ	Fysisk aktivitet i grupper samt undervisning i korrekt kost	Fysisk aktivitet, bmi, taljemål	3 måneder	Øget fysisk aktivitet

Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

Amiaz et al.(2016)	Israel	RCT	106		SCZ	Kostplan og motion	Vægttab	9 måneder	Ja
--------------------	--------	-----	-----	--	-----	--------------------	---------	-----------	----

SCZ – Skizofreni, SCZD - schizoaffective disorder

8.3 Tabel over farmakologiske interventioner

Forfatter	Land	Design	Stud y grou p(N)	Kontrolgr uppe(N)	Diag nose	Intervention	Mål	Varighe d af interve ntion	Effekt og virkning
Hinze-Selch et al. (2000)	Tyskland	RCT	11	12	SCZ	Fluvoxamine og clozapine modsat clozapine	Vægttab	6 uger	Nej
Baptista et al. (2001)	Venezuela	Eksp erimentel	5		SCZ	Metformin modsat placebo	Vægttab	12 uger	Nej
Poyurovsky et al. (2002)	Israel	RCT	15	15	SCZ	Fluoxetine og olanzapine modsat placebo og olanzapine	Vægttab	8 uger	Nej
Borovicka et al. (2002)	USA	RCT	8	8	SCZ	Phenylpropanejamine og clozapine modsat placebo og clozapine	Vægttab	12 uger	Nej
Weiden et al. (2003)	USA	Natural istisk	270		SCZ, SCZ D	Skifte fra første- generations psykofarmaka, risperidone,olanzapine til ziprasidone	Vægttab	6 uger	Ja for risperidone/olanz apine, nej fr første generations
Poyurovsky et al. (2003)	Israel	RCT	10	10	SCZ	Reboxetine og olanzapine modsat placebo og olanzapine	Vægttab	6 uger	Ja

Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

Cavazzoni et al. (2003)	USA	RCT	115	60	SCZ, SCZ D	Nizatidine og olanzapine modsat placebo og olanzapine	Vægttab	16 uger	Nej
Bustillo et al. (2003)	USA	RCT	15	15	SCZ, SCZ D	Fluoxetine og olanzapine modsat placebo og olanzapine	Vægttab	4 måneder	Nej
Atomoxetineaca et al. (2003)	Tyrkiet	RCT	18	17	SCZ	Nizatidine og olanzapine modsat placebo og olanzapine	Vægttab	3 måneder	Ja
Poyurovsky et al. (2004)	Israel	RCT	7	7	SCZ, SCZ D	Fmt og olanzapine modsat placebo og olanzapine	Vægttab	6 uger	Nej
Lu et al. (2004)	Taiwan	RCT	34	34	SCZ	Fluvoxamine og clozapine modsat clozapine	Vægttab	12 uger	Ja
Atomoxetineaca et al. (2004)	Tyrkiet	RCT	14	14	SCZ	Nizatidine og quetiapine modsat placebo og quetiapine	Vægttab	8 uger	Ja
Nickel et al. (2005)	Tyskland	RCT	25	18	SCZ	Topiramate og olanzapine modsat placebo og olanzapine	Vægttab	10 uger	Ja
Ko et al. (2005)	Sydkorea	RCT	33	20	SCZ	Topiramate modsat placebo	Vægttab	12 uger	Ja
Henderson et al. (2005)	USA	RCT	19	18	SCZ, SCZ D	Sibutramine og olanzapine modsat placebo og olanzapine	Vægttab	12 uger	Ja

Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

Graham et al. (2005)	USA	RCT	12	9	SCZ, SCZ D	Amantadine og olanzapine modsat placebo og olanzapine	Vægttab	12 uger	Ja
Deberdt et al. (2005)	USA	RCT	60	65	SCZ, SCZ D	Amantadine og olanzapine modsat placebo og olanzapine	Vægttab	16 måneder	Ja
Klein et al. (2006)	USA	RCT	18	20	SCZ, børn og unge	Metformin og olanzapine/risperidone/quetiapine modsat placebo og olanzapine/risperidone/quetiapine	Vægttab	16 uger	Ja, i den forstand at vægten blev stabiliseret
Baptista et al. (2006)	Venezuela	RCT	20	20	SCZ, SCZ D	Metformin og olanzapine modsat placebo og olanzapine	Vægttab	14 uger	Nej
Poyurovsky et al. (2007)	Israel	RCT	31	29	SCZ, SCZ D)	Reboxetine og olanzapine modsat placebo og olanzapine	Vægttab	6 uger	Ja
Henderson et al. (2007)	USA	RCT	11	10	SCZ, SCZ D	Sibutramine og clozapine modsat placebo og clozapine	Vægttab	12 uger	Nej
Baptista et al. (2007)	Venezuela	RCT	36	36	SCZ	Metformin og olanzapine modsat placebo og olanzapine	Vægttab	12 uger	Ja
Wu et al. (2008)	Kina	RCT	18	19	SCZ	Metformin og olanzapine modsat placebo og olanzapine	Vægttab	12 uger	Ja

Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

Baptista et al. (2008)	Venezuela	RCT	13	15	SCZ	Metformin og sibutramine og olanzapine modsat placebo og olanzapine	Vægttab	12 uger	Nej
Arman et al. (2008)	Iran	RCT	11	11	SCZ, børn og unge	Metformin og risperidone modsat placebo og risperidone	Vægttab	12 uger	Ja
Carrizo et al. (2009)	Venezuela	RCT	31	30	SCZ	Metformin og clozapine modsat placebo og clz	Vægttab	14 uger	Ja
Baptista et al. (2009)	Venezuela	RCT	14	15	SCZ	Rosiglitazone og olanzapine modsat placebo og olanzapine	Vægttab	12 uger	Nej
Ball et al. (2011)	USA	RCT	20	17	SCZ, SCZ D	Atomoxetine modsat placebo	Vægttab	24 uger	Nej

SCZ – Skizofreni, SCZD - schizoaffective disorder

8.4 Tabel over interventioner med ryggestop

Forfatter	Land	Design	Study group (N)	Kontrolgruppe(N)	Diagnose	Intervention	Mål	Varighed af intervention	Effekt og virkning
Ziedonis and George (1997)	USA	naturalistisk	24		SCZ	Nikoten erstatning, gruppe terapi i adfærd, individuel motivations styrkning	Rygestop eller nedtrapning	10 uger	Ja, delvist

Interventioner for forbedring af symptomer på metabolisk syndrom i patienter med skizofreni

Addington et al. (1998)	USA	naturalistisk	50		SCZ, SCZD	Nikoten erstatning, positiv forstærkning, terapi for reducere af angst	Rygestop eller nedtrapning	7 uger	Ja
George et al. (2000)	USA	RCT	28	17	SCZ, SCZD	Nikoten erstatning på hver arm, rygeterapi	Rygestop eller nedtrapning	12 uger	Ja delvis nedtrapning
Evins et al. (2001)	USA	RCT	9	9	SCZ	Bupropion og Kognitiv adfærds terapi modsat placebo og Kognitiv adfærds terapi	Rygestop eller nedtrapning, vægttab	3 måneder	Ja, nedtrapning
Weiner et al. (2001)	USA	Eksperimentelt	9		SCZ, SCZD	Bupropion og gruppe terapi	Rygestop eller nedtrapning	14 uger	Ja, nedtrapning
Evins et al. (2005)	USA	RCT	25	28	SCZ, SCZD	Bupropion og kognitiv adfærds terapi modsat placebo + kognitiv adfærds terapi	Rygestop eller nedtrapning	12 uger	Ja, men var ikke vedvarende
Weiner et al. (2007)	USA	RCT	16	16	SCZ	Bupropion og støtteterapi modsat placebo + støtte terapi i grupper	Rygestop eller nedtrapning	12 uger	Usikker, ikke noget klart resultat

SCZ – Skizofreni, SCZD - schizoaffektive disorder