

Antipsychotica en metabole afwijkingen bij kinderen en adolescenten; een literatuuroverzicht en aanbevelingen voor de praktijk

W.A. OVERBEEK, M.A.M. DE VROEDE, B.E. LAHUIS, M.H.J. HILLEGERS, E.R. DE GRAEFF-MEEDER

ACHTERGROND Volwassen patiënten met schizofrenie en bipolaire stoornissen hebben een verhoogd risico op het metabool syndroom, zowel door de ziekte als door antipsychoticagebruik. Kinderen en adolescenten gebruiken steeds meer antipsychotica voor diverse indicaties. De vraag is wat in deze leeftijdsgroep het risico is op metabole afwijkingen.

DOEL Onderzoeken van de relatie tussen psychiatrische stoornissen op de kinderleeftijd en metabole afwijkingen en de invloed van het gebruik van zowel atypische als klassieke antipsychotica daarop.

METHODE Literatuuronderzoek in PubMed naar artikelen uit de periode 2000-juni 2009.

RESULTATEN Bij kinderen en adolescenten is geen adequaat onderzoek gedaan naar de relatie tussen psychiatrische stoornissen en metabole afwijkingen. De normaalwaarden en de betekenis van de componenten van het metabool syndroom zijn onvoldoende onderzocht op de kinderleeftijd. Kinderen en adolescenten hebben een significant verhoogd risico op gewichtstoename bij gebruik van atypische antipsychotica, dat groter is naarmate het kind jonger is. Gegevens over het risico op het ontstaan van dyslipidemie en diabetes mellitus type 2 ontbreken. Klassieke antipsychotica zijn in dit verband niet onderzocht.

CONCLUSIE Het risico op gewichtstoename bij gebruik van atypische antipsychotica is groter naarmate kinderen jonger zijn. Het concept 'metabool syndroom' is niet bruikbaar bij kinderen en adolescenten. Risico's op lange termijn zijn nog onbekend. Dit dwingt tot kritisch voorschrift en nader onderzoek.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)5, 311-320]

TREFWOORDEN adolescenten, antipsychotica, diabetes mellitus type 2, kinderen, metabool syndroom

Bij volwassenen met schizofrenie en bipolaire stoornissen is een verhoogd risico op het metabool syndroom (zie verder voor definities en begrippen) vastgesteld bij gebruik van atypische antipsychotica (Scheepers-Hoeks e.a. 2008). Atypische antipsy-

chotica blijken bij volwassenen de sterkste invloed te hebben op het ontstaan van gewichtstoename en dyslipidemie, terwijl klassieke antipsychotica hier minder effect op hebben. Beide groepen antipsychotica verhogen op volwassen

leeftijd de kans op diabetes mellitus type 2 (DM2).

Het aantal voorschriften van antipsychotica bij kinderen en adolescenten van 0 tot 20 jaar is tussen 2000 en 2007 verdubbeld (bron: Stichting Farmaceutische Kengetallen 2008; www.sfk.nl). Indicaties hiervoor zijn: gedragsproblemen bij autisme en disruptieve stoornissen, ticstoornissen, bipolaire stoornis en kinderschizofrenie (Jensen e.a. 2007).

Wij deden literatuuronderzoek om de huidige inzichten te beschrijven betreffende kinderen en adolescenten over:

- de relatie tussen psychiatrische ziekten en metabole afwijkingen;
- de invloed van het gebruik van antipsychotica op het ontstaan van metabole afwijkingen;
- de mogelijke verschillen hierbij tussen klassieke (typische) en atypische antipsychotica.

Eerst geven we een overzicht van de gebruikte definities en begrippen.

DEFINITIES EN BEGRIPPEN

Overgewicht en obesitas Obesitas is een chronische ziekte waarbij een zodanige overma-

tige vetstapeling in het lichaam bestaat dat deze leidt tot gezondheidsrisico's (CBO 2008). Bij het beoordelen van de literatuur is van belang dat waar men in de Amerikaanse literatuur van 'tendency to be overweight' spreekt, dit in de Europese literatuur 'overgewicht' aanduidt; met het Amerikaanse 'overweight' bedoelt men in Europa 'obesitas'.

Body-mass index De body-mass index (BMI; gewicht/lengte²) is in de algemene populatie de meest gebruikte maat voor overgewicht en obesitas. Het is een wat grove maat voor lichaamsvet, omdat de BMI niet bij elk individu in dezelfde mate correspondeert met de hoeveelheid lichaamsvet (www.overgewicht.org). Bij volwassenen wordt overgewicht gedefinieerd als een BMI > 25 kg/m² en obesitas als een BMI > 30 kg/m². Omdat bij kinderen de BMI varieert met de leeftijd moeten afkappunten per leeftijdsgroep gedefinieerd worden. In een aantal landen, waaronder de Verenigde Staten, definieert men overgewicht en obesitas als respectievelijk een BMI > P₈₅ of P₉₅ van hun eigen BMI-curve (www.cdc.gov/growthcharts).

TABEL 1 Internationale criteria voor afkappunten van body-mass index (BMI) voor overgewicht en obesitas per leeftijdsgroep van 2-18 jaar (aangepast en vertaald uit Cole e.a. 2000)

Leeftijd in jaren	Overgewicht BMI >		Obesitas BMI >	
	jongens	meisjes	jongens	meisjes
2	18,4	18,0	20,1	19,8
3	17,9	17,6	19,6	19,4
4	17,6	17,3	19,3	19,2
5	17,4	17,2	19,3	19,2
6	17,6	17,3	19,8	19,7
7	17,9	17,8	20,6	20,5
8	18,4	18,4	21,6	21,6
9	19,1	19,1	22,8	22,8
10	19,8	19,9	24,0	24,1
11	20,6	20,7	25,1	25,4
12	21,2	21,7	26,0	26,7
13	21,9	22,6	26,8	27,8
14	22,6	23,3	27,6	28,6
15	23,3	23,9	28,3	29,1
16	23,9	24,4	28,9	29,4
17	24,5	24,7	29,4	29,7
18	25	25	30	30

Cole e.a. (2000) ontwikkelden BMI-afkappunten voor overgewicht en obesitas per leeftijdsgroep op grond van gegevens van verschillende landen voor de overgewichtepidemie, waarbij zij ook de Nederlandse data uit 1980 hebben verwerkt (zie tabel 1).

Tailleomtrek Het meten van de tailleomtrek is een manier om abdominaal vet te meten. De tailleomtrek blijkt een betere predictor van gezondheidsrisico's te zijn dan de BMI (McCarthy 2006). De techniek om de tailleomtrek nauwkeurig te meten is beschreven en de normaalwaarden voor kinderen in Nederland zijn beschikbaar (Fredriks e.a. 2005).

Verhouding van tailleomtrek tot lengte Ashwell e.a. (1996) toonden aan dat bij volwassenen de verhouding tailleomtrek tot lengte de beste predictor is van het abdominale vet. Voor kinderen werd dit bevestigd door Savva e.a. (2000). Bij een ratio boven de 0,5 is er sprake van een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen (Maffeis e.a. 2008).

Metabool syndroom Om volwassen patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire ziekten (CVZ) en DM2 beter te kunnen opsporen, is het metabool syndroom gedefinieerd (Scheepers-Hoeks e.a. 2008). Dit syndroom is een clustering van cardiovasculaire en metabole risicofactoren. Door deze clustering neemt het risico op het krijgen van CVZ meer toe dan door de invloed van de factoren afzonderlijk. De definitie van het metabool syndroom is afhankelijk van welke criteria en normaalwaarden worden gehanteerd. De definities van de Wereldgezondheidsorganisatie en het Adult Treatment Panel III (ATP III) worden het meest gebruikt (Expert Panel 2001).

Ook bij kinderen zijn op dezelfde manier als bij volwassenen pogingen gedaan om het metabool syndroom te definiëren (Reinehr e.a. 2007; Steinberger e.a. 2009). Echter, door het gebruik van verschillende definities voor het metabool syndroom varieert de gerapporteerde prevalentie van het syndroom op de kinderleeftijd tussen 8 en 39%. Het definiëren van het metabool syndroom bij

kinderen wordt vooral gecompliceerd door de variatie van normaalwaarden gedurende de ontwikkeling, de effecten van puberteitsontwikkeling en door het ontbreken van data waaruit blijkt dat metabole afwijkingen op de kinderleeftijd voorspellend zouden zijn voor hart- en vaatziekten en diabetes op volwassen leeftijd (Steinberger e.a. 2009).

METHODE

Voor dit overzichtsartikel zochten wij op PubMed naar literatuur uit de periode 2000-juni 2009 met als zoektermen: 'children', 'adolescents', 'antipsychotics', 'metabolic syndrome', 'diabetes', 'dyslipidaemia', 'hyperglycaemia', 'hypertension', 'overweight', 'obesity' en 'cardiovascular (risk)'. Referenties van de gevonden artikelen werden tevens gescreend op relevante artikelen.

RESULTATEN

Obesitas

Invloed van psychiatrische ziekten Bij volwassenen met een psychiatrische aandoening is het risico op overgewicht door weinig bewegen en slechtere eetgewoonten beschreven (Brown e.a. 1999). Bij kinderen zijn hier geen gegevens over bekend. De omvangrijke literatuur over het onderwerp beschrijft bij kinderen vooral de relatie tussen obesitas en psychische symptomen (zoals geanalyseerd via vragenlijsten). Er zijn maar enkele studies waarbij daadwerkelijk psychiatrische diagnostiek is verricht. Deze studies hadden tegenstrijdige resultaten of er werd niet gecorrigeerd voor het gebruik van psychofarmaca (Curtin e.a. 2005; Lumeng 2008; Patel e.a. 2007; Vieweg e.a. 2005). Lage sociaaleconomische status, leefstijl met weinig beweging en slechte eetgewoonten, etniciteit en urbanisatie komen als versturende factoren naar voren.

Invloed van antipsychotica Er is overtuigend bewijs dat gebruik van atypische antipsychotica

leidt tot een significante gewichtstoename bij kinderen en adolescenten, net als bij volwassenen (Correll 2008; Jensen e.a. 2007; Research Units on Pediatric Psychopharmacology 2005; Troost e.a. 2005). De gewichtstoename op de kinderleeftijd is groter dan bij volwassenen (Correll 2008; Safer 2004). De gewichtstoename treedt vooral aan het begin van de behandeling op en lijkt op basis van een retrospectieve studie groter bij kinderen dan bij adolescenten (Woods e.a. 2002). Er is nog geen longitudinaal onderzoek bekend. In studies van jongvolwassenen die voor het eerst antipsychotica krijgen, is de gewichtstoename 3 tot 4 maal zo groot als in studies bij volwassenen met chronische psychiatrische aandoeningen (Alvarez-Jiménez e.a. 2008). In afnemende ernst is bij de volgende antipsychotica een significante gewichtstoename gerapporteerd: clozapine = olanzapine > risperidon \geq quetiapine > ziprasidon \geq aripiprazol (Correll & Carlson 2006). Of de gewichtstoename omkeerbaar is na stoppen van antipsychotica is onvoldoende onderzocht. Het effect van klassieke antipsychotica op gewicht en de overige metabole parameters is niet onderzocht.

Mechanisme Naar het mechanisme van gewichtstoename door antipsychoticagebruik is bij volwassenen farmacokinetisch en farmacodynamisch onderzoek gedaan bij gebruik van diverse antipsychotica (Risselada & Mulder 2008). Polymorfismen van enzymen in het cytochroom P450-enzymcomplex kunnen bijvoorbeeld leiden tot gewichtstoename door een veranderde farmacokinetiek met een vertraagd metabolisme. Aangezien het cytochroom P450-systeem vanaf 6 jaar functioneert op volwassen niveau, kunnen deze resultaten waarschijnlijk geëxtrapoleerd worden naar kinderen en adolescenten, maar hiernaar is nog geen onderzoek gedaan. Wat betreft farmacodynamische factoren is er een aantal receptoren, o.a. de 2-HT_2 -receptor, die samenhangen met gewichtstoename ten gevolge van antipsychoticagebruik. Bij kinderen zijn er te weinig gegevens om hier uitspraken over te kunnen doen.

Diabetes mellitus type 2

Invloed van psychiatrische ziekten Bij volwassenen met schizofrenie is de prevalentie van DM2 1,5 tot 4 keer zo groot als in de algemene populatie, waarbij zowel de ziekte als het gebruik van antipsychotica een rol speelt (Scheepers-Hoeks e.a. 2008). In tegenstelling tot die bij volwassenen is bij kinderen de prevalentie van DM2 onbekend, mede omdat tot enkele jaren terug zelden of nooit een diagnose DM2 bij kinderen werd gesteld. Op grond van registratie in 2003 en 2004 van nieuwe gevallen van diabetes mellitus in Nederland berekenden Rotteveel e.a. (2007) dat bij kinderen met nieuw gediagnosticeerde diabetes 2,5% type 2 had. Er zijn geen gegevens bekend over kinderen en adolescenten met een psychiatrische aandoening en het voorkomen van DM2.

Invloed van antipsychotica Klassieke en atypische antipsychotica kunnen op verschillende manieren de kans op DM2 verhogen. Een belangrijk mechanisme in het ontstaan van DM2 is het optreden van insulineresistentie. Deze kan ontstaan via abdominale obesitas of door een direct effect op de insulinegevoelige weefsels bij gebruik van antipsychotica (American Diabetes Association e.a. 2004; Scheepers-Hoeks e.a. 2008). Daarnaast is de gewichtstoename die door antipsychotica veroorzaakt wordt een risicofactor voor het ontstaan van DM2. Bij volwassen patiënten met schizofrenie stijgt de prevalentie hierdoor met een factor 2 tot 3 (Lambert & Chapman 2004).

De literatuur over door antipsychotica geïnduceerde DM2 bij kinderen en adolescenten bestaat uit enkele tientallen Amerikaanse gevalbeschrijvingen, waarbij DM2 ontstond na gebruik van olanzapine, clozapine, risperidon en quetiapine (Cohen & Huinink 2007; Masi e.a. 2006). Op basis van deze gevalbeschrijvingen kunnen echter geen conclusies getrokken worden voor kinderen in Nederland, aangezien in de vs de prevalentie van overgewicht en obesitas veel hoger is dan in Nederland en daarmee ook a priori de kans op het ontstaan van DM2 (Cohen & Huinink 2007).

Dyslipidemie

Invloed van psychiatrische ziekten Scheepers-Hoeks e.a. (2008) beschrijven in hun overzichtsartikel dat volwassen patiënten met schizofrenie in de acute fase vaker dyslipidemie hebben dan personen uit de algemene populatie, waaruit blijkt dat dit effect deels onafhankelijk is van het geneesmiddelgebruik. Over de prevalentie en het voorkomen van dyslipidemie bij kinderen en adolescenten werden geen gegevens gevonden.

Invloed van antipsychotica Wat betreft dyslipidemie en gebruik van antipsychotica bij kinderen en adolescenten is de literatuur nog schaarser dan voor diabetes mellitus. Er is een aantal effectstudies naar antipsychotica waarbij geen afwijkingen werden gevonden in het lipidspectrum (Fedorowicz & Fombonne 2005).

DISCUSSIE

De relatie tussen psychiatrische ziekten en het gebruik van antipsychotica enerzijds en het optreden van metabole afwijkingen anderzijds is anders bij kinderen en adolescenten dan bij volwassenen. Er is gebrek aan adequaat uitgevoerd onderzoek op de kinderleeftijd over de relatie tussen psychiatrische ziekte en obesitas en de kans op het ontstaan van DM2 en dyslipidemie. Daarnaast blijkt dat de normaalwaarden en de betekenis van de componenten van het metabool syndroom bij kinderen en adolescenten onvoldoende bekend en onderzocht zijn. Ook is er te weinig adequaat onderzoek om voor kinderen en adolescenten in Nederland conclusies te trekken over de invloed van antipsychotica op het zich ontwikkelen van DM2 en dyslipidemie.

Daarentegen is overtuigend aangetoond dat er bij gebruik van atypische antipsychotica op de kinderleeftijd, net als bij volwassenen, een significante gewichtstoename ontstaat. De mate van gewichtstoename is groter dan bij volwassenen en het meest uitgesproken bij jongere kinderen. Het risico op gewichtstoename per antipsychoticum is

overigens vergelijkbaar met dat bij volwassenen (Correll & Carlson 2006). Overgewicht en obesitas hangen samen met slechter psychosociaal functioneren en emotionele gevolgen in de vorm van negatief lichaamsbeeld, laag zelfbeeld en verminderd emotioneel welbevinden (Van Wijnen e.a. 2009). Het is daarom belangrijk om bij zo jong optreden van overgewicht ook aandacht te besteden aan de psychosociale gevolgen hiervan.

Hoe nu verder?

Het is duidelijk dat de prevalentie van overgewicht en obesitas in Nederland in de algemene bevolking toeneemt, zij het in mindere mate dan in de Verenigde Staten. Bij 15% van de Nederlandse kinderen is er sprake van overgewicht en bij 3% van obesitas (Van den Hurk e.a. 2006). Daarnaast neemt het aantal voorschriften van antipsychotica bij kinderen en adolescenten toe, terwijl de gewichtstoename bij kinderen ernstiger is dan bij volwassenen en goed onderzoek naar de aard, omvang en langetermijnrisico's van metabole afwijkingen ontbreekt. Dit dwingt ons tot meer onderzoek naar de risicofactoren voor metabole afwijkingen bij kinderen. Hierbij gaat het om risico's die inherent zijn aan de psychiatrische ziekte en risico's die geïnduceerd worden door gebruik van antipsychotica. Onderzoek naar polymorfismen in het cytochroom P450 kan mogelijk een aangrijpingspunt zijn om gewichtstoename beter te kunnen voorspellen, waardoor gerichte aanpassing van de keuze van het antipsychoticum mogelijk is.

Aanbevelingen

Telkens zal de psychiater kritisch moeten beoordelen hoe hard de indicatie voor een antipsychoticum is in relatie tot de risico's op metabole bijwerkingen. Alleen bij psychotische stoornissen bestaat er, hoewel veel minder uitgebreid dan bij volwassenen, wetenschappelijk bewijs voor het effect op de psychose door langdurige behandeling met antipsychotica (Masi e.a. 2006). Dit betekent

TABEL 2 Referentiewaarden voor bloeddruk bij jongens en meisjes van 1-17 jaar met gemiddelde lengte (50e percentiel) gemeten in mmHg; gebaseerd op referentiewaarden uit het National High Blood Pressure Education Program (2004)*

Leeftijd in jaren	Systolische bloeddruk		Diastolische bloeddruk	
	90e percentiel	95e percentiel	90e percentiel	95e percentiel
Jongens				
1	99	103	52	56
2	102	106	57	61
3	105	109	61	65
4	107	111	65	69
5	108	112	68	72
6	110	114	70	74
7	111	115	72	76
8	112	116	73	78
9	114	118	75	79
10	115	119	75	80
11	117	121	76	80
12	120	123	76	81
13	122	126	77	81
14	125	128	78	82
15	127	131	79	83
16	130	134	80	84
17	132	136	82	87
Meisjes				
1	100	104	54	58
2	101	105	59	63
3	103	107	63	67
4	104	108	66	70
5	106	110	68	72
6	108	111	70	74
7	109	113	71	75
8	111	115	72	76
9	113	117	73	77
10	115	119	74	78
11	117	121	75	79
12	119	123	76	80
13	121	124	77	81
14	122	126	78	82
15	123	127	79	83
16	124	128	80	84
17	125	129	80	84

*Bij kleine of juist lange kinderen zijn referentiewaarden niet opgenomen, zie hiervoor genoemde referentie. In het algemeen zijn bij langere kinderen hogere referentiewaarden van toepassing. Een normale bloeddruk is gedefinieerd als een systolische en diastolische bloeddruk < 90e percentiel voor leeftijd en geslacht. Hypertensie is gedefinieerd als een systolische óf diastolische bloeddruk \geq 95e percentiel voor leeftijd en geslacht, ten minste op 3 verschillende momenten gemeten.

voor de overige indicaties dat men altijd moet inzetten op kortdurende behandeling en stoppen met het gebruik van het antipsychoticum na enkele maanden tot een halfjaar.

Voor de start van behandeling met een antipsychoticum dient men het eet- en bewegingspa-

troon met kind/adolescent en/of ouders te analyseren. Ook moet men een inschatting maken van het (familiaire) cardiovasculaire risico. Indien er al sprake is van overgewicht of obesitas, dient dit probleem behandeld te worden naast behandeling met een antipsychoticum. Bij de keuze van een

antipsychoticum zal men moeten beoordelen of het metabole risico van het voorschrijven van een atypisch middel opweegt tegen het risico op extrapiramidale bijwerkingen bij klassieke antipsychotica. Bij patiënten in crisissituaties kan men volstaan met het bepalen van bloeddruk, BMI en tailleomtrek-lengteverhouding, waarbij bloedonderzoek achterwege gelaten wordt. In tabel 2 staan referentiewaarden voor de bloeddruk bij kinderen.

Als er geen alternatief is en er een indicatie bestaat om langer dan een halfjaar een antipsychoticum voor te schrijven, kan men voorlopig het schema voor systematische monitoring van Cahn

e.a. (2008) volgen, zoals wij dat voor kinderen en adolescenten aangepast hebben (tabel 3). Hierin hebben wij de referentiewaarden specifiek voor kinderen en adolescenten wat betreft BMI, tailleomtrek, glucose en bloeddruk aangepast. Voor het lipidspectrum en prolactine zijn nog geen referentiewaarden per leeftijdsgroep bekend en gebruiken we de waarden voor volwassenen.

Een kinder- en jeugdpsychiater dient periodiek de indicatie te evalueren totdat meer bekend is over aard en omvang van metabole afwijkingen, om zo onnodig lang gebruik te voorkomen.

TABEL 3 Aangepast schema voor kinderen en adolescenten, op basis van het schema voor systematische monitoring van somatische complicaties bij antipsychoticagebruik, opgesteld door de Werkgroep Somatische Complicaties bij Antipsychoticagebruik (Cahn e.a. 2008)

	Nulmeting	1 mnd	2 mnd	3 mnd	6 mnd	Jaarlijks	Op indicatie	Grens/actiewaarden (overleg met kinderarts)
Somatische anamnese	x	x	x	x	x	x	x	
Familieanamnese	x					x	x	
BMI	x	x	x	x	x	x	x	Zie tabel 1 voor criteria overgewicht of obesitas
Tailleomtrek en lengte	x	x	x	x	x	x	x	Tailleomtrek-lengteverhouding > 0,5 betekent verhoogd cardiovasculair risico
Bloeddruk*	x			x	x	x	x	Zie tabel 2
Bewegingsstoornissen	x	x	x	x	x	x	x	
Nuchtere glucose- of HbA _{1c} -waarde**	x	i	i	x	x	x	x	Referentiewaarden: Nuchtere glucose < 5,6 mmol/l OGTT: 2 uur na belasting: glucose < 7,8 mmol/l; HbA _{1c} : 4-6%
Nuchtere cholesterol-, hdl-cholesterol- en triglyceridenwaarde***	x			x		x	x	Referentiewaarden: cholesterol < 5 mmol/l ldl < 3,5 mmol/l hdl mannen: 0,9-1,7 mmol/l hdl vrouwen: 1,1-2 mmol/l Triglyceriden (nuchter): < 2 mmol/l
Prolactinewaarde***	i	i		i			x	Normaal: 0,10-0,65 IU/l
Ecg	i	i					x	
Eeg	i						x	
Bloedbeeld/leverfuncties	i						x	
Blaasscan	i	i					x	

BMI = body-mass index; OGTT = orale glucosetolerantietest; i = op indicatie (bijv. eeg bij patiënt met epilepsie en bij clozapinegebruik; leukocytenaantallen en -differentiatie bij clozapinegebruik).

* Op indicatie orthostase meten (liggend en staand).

** HbA_{1c} (in combinatie met niet-nuchtere glucosewaarde) als nuchtere glucosewaarde niet kan worden bepaald.

*** Hier worden volwassen referentiewaarden genoemd; referentiewaarden zijn afhankelijk van het laboratorium waar de bepalingen verricht worden.

✍ Dr. A.M. Fredriks, kinder- en jeugdpsychiater bij Academisch Centrum voor Kinder- en Jeugdpsychiatrie Curium-LUMC in Leiden en de afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie van het VUmc in Amsterdam, gaf commentaar op de tekst van dit artikel.

LITERATUUR

- Alvarez-Jiménez, M., González-Blanch, C., Crespo-Facorro, B., e.a. (2008). Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: a systematic critical reappraisal. *CNS Drugs*, 22, 547-562.
- American Diabetes Association, American Psychiatry Association, American Association of Clinical Endocrinologists, e.a. (2004). Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 267-272.
- Ashwell, M., Cole, T.J., & Dixon, A.K. (1996). Ratio of waist circumference to height is strong predictor of intra-abdominal fat. *BMJ*, 313, 559-560.
- Bloch, Y., Vardi, O., Mendlovic, S., e.a. (2003). Hyperglycemia from olanzapine treatment in adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 13, 97-102.
- Brown, S., Birtwistle, J., Roe, L., e.a. (1999). The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychological Medicine*, 29, 697-701.
- Cahn, W., Ramlal, D., Bruggeman, R., e.a. (2008). Preventie en behandeling van somatische complicaties bij antipsychoticagebruik. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 50, 579-591.
- CBO Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (2008). Richtlijn diagnostiek en behandeling van obesitas bij volwassenen en kinderen. <http://www.cbo.nl/Downloads/307/rf—obesitas—08.pdf>
- Cohen, D., & Huinink, S. (2007). Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus in child and adolescent psychiatry. *CNS Drugs*, 21, 1035-1038.
- Cole, T.J., Bellizzi, M.C., Flegal, K.M., e.a. (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*, 320, 1-6.
- Correll, C.U., & Carlson, H.E. (2006). Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45, 771-791.
- Correll, C.U. (2008). Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47, 9-20.
- Curtin, C., Bandini, L.G., Perrin, E.C., e.a. (2005). Prevalence of overweight in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders: a chart review. *BMC Pediatrics*, 5, 48.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001). Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285, 2486-2497.
- Fedorowicz, V., & Fombonne, E. (2005). Metabolic side effects of atypical antipsychotics in children: a literature review. *Journal of Psychopharmacology*, 19, 533-550.
- Frazier, J. A., Biederman J., Tohen, M., e.a. (2001). A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 11, 239-250.
- Fredriks, A.M., van Buuren, S., Fekkes, M., e.a. (2005). Are age references for waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio in Dutch children useful in clinical practice? *European Journal of Pediatrics*, 164, 216-222.
- Hurk, K. van den, van Dommelen, P., de Wilde, J.A., e.a. (2006). Prevalentie van overgewicht en obesitas bij jeugdigen 4-15 jaar in de periode 2002-2004. Leiden: TNO.
- Jensen, P.S., Buitelaar, J., Pandina, G.J., e.a. (2007). Management of psychiatric disorders in children en adolescents with atypical antipsychotics. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 16, 104-120.
- Lambert, T.J., & Chapman, L.H. (2004). Diabetes, psychotic disorders and antipsychotic therapy: a consensus statement. *The Medical Journal of Australia*, 181, 544-548.
- Lumeng, J.C. (2008). Overweight and psychiatric illness in children. *Southern Medicine*, 101, 367-372.
- Maffeis, C., Banzato, C., & Talamni, G. (2008). Waist-to-height ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children. *Journal of Pediatrics*, 152, 207-213.
- McCarthy, H.D. (2006). Body fat measurements in children as predictors for the metabolic syndrome: focus on waist circumference. *Proceedings of the Nutrition Society*, 65, 385-392.
- Masi, G., Mucci, M., & Pari, C. (2006). Children with schizophrenia; clinical picture and pharmacological treatment. *CNS Drugs*, 20, 841-866.
- Patel, N.C., Hariparsad, M., Matias-Akthar, M., e.a. (2007). Body mass indexes and lipid profiles in hospitalized children and adolescents exposed to atypical antipsychotics. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 17, 303-311.
- Reinehr, T., de Sousa, G., Toschke, A.M., e.a. (2007). Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions:

- a critical approach. *Archives of Disease in Childhood*, 92, 1067-1072.
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology, Autism Network (RUPP) (2005). Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 1361-1369.
- Risselada, A.J., & Mulder, H. (2008). Genetische beïnvloeding van antipsychotica-geïnduceerde gewichtstoename. *Psyfar*, 15-21.
- Rotteveel, J., Belkma, E.J., Renders, C.M., e.a. (2007). Type 2 diabetes in children in the Netherlands: the need for diagnostic protocols. *European Journal of Endocrinology*, 157, 175-180.
- Safer, D.J. (2004). A comparison of risperidone-induced weight gain across the age span. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24, 429-436.
- Savva, S.C., Tornaritis, M., & Savva, M.E. (2000). Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 24, 1453-1458.
- Scheepers-Hoeks, A.M., Wessels-Basten, S.J., Scherders, M.J., e.a. (2008). Schizofrenie en antipsychotica: samenhang met het metabool syndroom. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 50, 645-654.
- Steinberger, J., Daniels, S.R., Eckel, R.H., e.a. (2009). Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 119, 628-647.
- Troost, P.W., Lahuis, B.E., Steenhuis, M.S., e.a. (2005). Long-term effects of risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo discontinuation study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 1137-1144.
- Vieweg, W.V., Kuhnley, L.J., Kuhnley, E.J., e.a., (2005). Body mass index (BMI) in newly admitted child and adolescent psychiatric inpatients. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29, 511-515.
- Wijnen, L.G.C. van, van Wendel-Vos, G.C.W., Wammes, B.M., e.a. (2009). The impact of school-based prevention of overweight on psychosocial well-being of children. *Obesity reviews*, 10, 298-312.
- Woods, S.W., Martin, A., Spector, S.G., e.a. (2002). Effects of development on olanzapine-associated adverse events. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41, 1439-1446.
- Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: A Working Group Report from the National High Blood Pressure Education Program National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. (1996). *Pediatrics*, 98, 649-658.

AUTEURS

W.A. OVERBEEK is als kinder- en jeugdpsychiater verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU), afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie, zorglijn Autismespectrumstoornissen en Psychose, Utrecht.

M.A.M. DE VROEDE is als kinder-endocrinoloog verbonden aan UMCU, Wilhelmina Kinderziekenhuis, afdeling Kinder-endocrinologie, Utrecht.

B.E. LAHUIS is als kinder- en jeugdpsychiater en voorzitter van de raad van bestuur verbonden aan Karakter, Kinder- en Jeugdpsychiatrie te Ede.

M.H.J. HILLEGERS is als kinder- en jeugdpsychiater verbonden aan het UMCU, afdeling Volwassenenpsychiatrie, zorglijn Psychotische Stoornissen, Utrecht.

E.R. DE GRAEFF-MEEDER is als kinder- en jeugdpsychiater verbonden aan het UMCU, afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie, zorglijn Acute en Algemene Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Utrecht.

Correspondentieadres: W.A. Overbeek, UMCU, afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Huispostnummer B01.201, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht.

E-mail: W.A.Overbeek@umcutrecht.nl.

Geen strijdige belangen meegegeed.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 20-10-2009.

SUMMARY

Antipsychotics and metabolic abnormalities in children and adolescents: a review of the literature and some recommendations – W.A. Overbeek, M.A.M. de Vroede, B.E. Lahuis, M.H.J. Hillegers, E.R. de Graeff-Meeder –

BACKGROUND Adult patients with schizophrenia and bipolar disorder have an increased risk of developing the metabolic syndrome. This is due to their psychiatric illness and to the use of antipsychotic drugs. Children and adolescents are being treated more and more with antipsychotics. The risk of metabolic abnormalities in this age group remains unclear.

AIM To investigate the relationship between psychotic disorders in childhood and metabolic abnormalities and to study the influence of the use of both typical and atypical antipsychotics on this relationship.

METHOD The PubMed database was searched for relevant articles published between 2000 and June 2009.

RESULTS So far, research into the relationship between psychiatric disorders and metabolic abnormalities in children and adolescents has been inadequate. The normal values and meaning of the components of the metabolic syndrome in children and adolescents have not yet been firmly established. Children and adolescents who use antipsychotics run a significantly higher risk of weight gain. The younger the child, the greater the risk. There are no data about the risk of developing diabetes mellitus type 2. The influence of typical antipsychotics on these conditions has not been investigated.

CONCLUSION The risk of significant weight gain due to the use of atypical antipsychotics is greater in younger children. The ‘metabolic syndrome’ concept is not applicable to children and adolescents. Very little is known about metabolic risks in the long term. Caution is called for in the prescription of antipsychotics for children and adolescents and further research is needed.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)5, 311-320]

KEY WORDS adolescents, antipsychotics, children, diabetes mellitus type 2, metabolic syndrome