

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V05210439

Dyslipidæmi ved psykisk lidelse

Grimur Høgnason Mohr¹, Carlo Alberto Barcella², Klara Coello³, Lone Baandrup^{1, 4, 5}, Filip Krag Knop^{5, 6, 7} & Bjørn Hylsebeck Ebdrup^{1, 5}

1) Center for Neuropsykiatrisk Skizofreniforskning CNSR, Psykiatrisk Center Glostrup, Københavns Universitetshospital – Glostrup, 2) Afdeling for Hjertesygdomme, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 3) The Copenhagen Affective Disorder Research Center, Psykiatrisk Center København, Region Hovedstadens Psykiatri, 4) Psykiatrisk Center København, Region Hovedstadens Psykiatri, 5) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet, 6) Center for Klinisk Metabolisk Forskning, Københavns Universitetshospital – Gentofte Hospital, 7) Steno Diabetes Center Copenhagen, Herlev og Gentofte Hospital

Ugeskr Læger 2022;184:V05210439

HOVEDBUDSKABER

- Psykisk lidelse er associeret med øget forekomst af dyslipidæmi og kardiovaskulær sygdom.
- Ætiologien til dyslipidæmi omfatter arvelighed, usund livsstil og bivirkninger til psykofarmaka.
- Tidlig opsporing, tæt monitorering og lav tærskel for initiering af behandling anbefales.

Personer med psykisk lidelse lever kortere end personer uden psykisk lidelse [1]. I en nylig publiceret metaanalyse med tilsammen over 3 mio. personer med psykisk lidelse og 113 mio. raske kontrolpersoner blev det estimeret, at personer med psykisk lidelse havde 78% højere risiko for at udvikle kardiovaskulær sygdom og 85% højere risiko for at dø heraf end personer uden psykisk lidelse – og dette i en tidligere alder end kontrolpopulationen [2]. En væsentlig og modificerbar årsag til øget kardiovaskulær sygdom og mortalitet er dyslipidæmi, som omfatter forhøjet lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol, hypertriglyceridæmi og lavt niveau af højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol [3, 4]. Risikoen for aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom reduceres proportionalt med sænkningen af LDL-kolesterol [3, 4].

I denne artikel gennemgås forekomst, ætiologi, aktuelle behandlingsmuligheder samt udfordringer ved håndtering af dyslipidæmi hos personer med psykisk lidelse inden for diagnosegrupperne skizofreni og andre psykotiske lidelser samt de affektive lidelser unipolar depression og bipolar affektiv sindslidelse.

FOREKOMST OG ÆTIOLOGI

Selvom psykiske lidelser deler risikogener med dyslipidæmi [5, 6], har man i metaanalyser påvist, at forekomst af psykisk lidelse ikke er associeret med afvigelse i total- eller LDL-kolesterol på debuttidspunktet [7, 8]. Hos personer med debut af psykotisk lidelse eller depression har man dog fundet lavere niveauer af HDL-kolesterol samt højere niveauer af triglycerider end hos personer uden psykisk lidelse [7, 8]. Sammen med fedme, forhøjet blodtryk og hyperglykæmi definerer hypertriglyceridæmi og lavt HDL-kolesterol metabolisk syndrom, som er stærkt associeret med kardiovaskulær sygdom og øget mortalitet [1, 9]. En metaanalyse af data fra 6.610 patienter og 101.223 raske kontrolpersoner viste, at personer med kendt psykisk lidelse har øget sandsynlighed for hypertriglyceridæmi og lavt HDL-kolesterol med en relativ risiko på hhv. 1,49 (95% konfidens-interval (KI) 1,28-1,73) og 1,33 (KI 1,15-1,54) sammenholdt med kontrolpopulationen [9]. Metaanalysen viste ikke forskel på

forekomsten af metabolisk syndrom hos personer med hhv. skizofreni og affektive lidelser [9]. Det er desuden påvist, at personer med kronisk skizofreni har højere forekomst af dyslipidæmi end ved debuterende psykoselidelser og hos medicinnaive patienter [10]. Dette kan indikere, at dyslipidæmi hos personer med psykisk lidelse forværres senere i sygdomsforløbet og i høj grad afspejler miljø- og livsstilsfaktorer (Tabel 1).

TABEL 1 Ætiologi til dyslipidæmi.

Primær: ej modificerbar

Alder

Køn

Arvelighed^a

Sekundær: modificerbar

Diæt^a

Tobak^a

Alkohol^a

Motion^a

Overvægt^a

Medicinske sygdomme^{a, b}

Medicin^{a, c}

a) Hyppigere hos patienter med psykisk lidelse.

b) Herunder diabetes, kronisk lever- eller nyresygdom, hypothyroidisme og familiær hyperkolesterolemie.

c) Inkl. visse psykofarmaka.

Usund livsstil inklusive fejl- og overernæring, sparsom motion, rygning og overvægt er væsentlige modificerbare årsager til dyslipidæmi hos personer med psykisk lidelse [1]. Dyslipidæmi er desuden associeret med brug af visse psykofarmaka (Tabel 1). Antipsykotika kan inducere overvægt og metaboliske forstyrrelser, hvor sidstnævnte kan optræde uafhængigt af vægtøgning [11]. I en nyligt publiceret netværksmetaanalyse vedrørende sandsynligheden for dysmetabolisme hos patienter med skizofreni i behandling med antipsykotika med en medianbehandlingstid på seks uger fandtes udvikling af dyslipidæmi mest udtalt ved behandling med clozapin (total kolesterol og triglycerider), olanzapin (total kolesterol og LDL-kolesterol) samt quetiapin (LDL-kolesterol) [12]. Blandt de stemningsstabiliserende og antidepressive præparater synes en direkte forbindelse med dyslipidæmi ikke at være klart beskrevet, men valproat er associeret med en signifikant sænkning af total- og LDL-kolesterol på trods af øget risiko for vægtøgning, hypertriglyceridæmi og diabetes [13]. Selvom flere psykofarmaka kan lede til overvægt og dysmetabolisme, er eksempelvis antipsykotika paradoksalt nok blevet associeret med reduceret kardiovaskulær dødelighed [14].

BEHANDLINGSSTRATEGIER

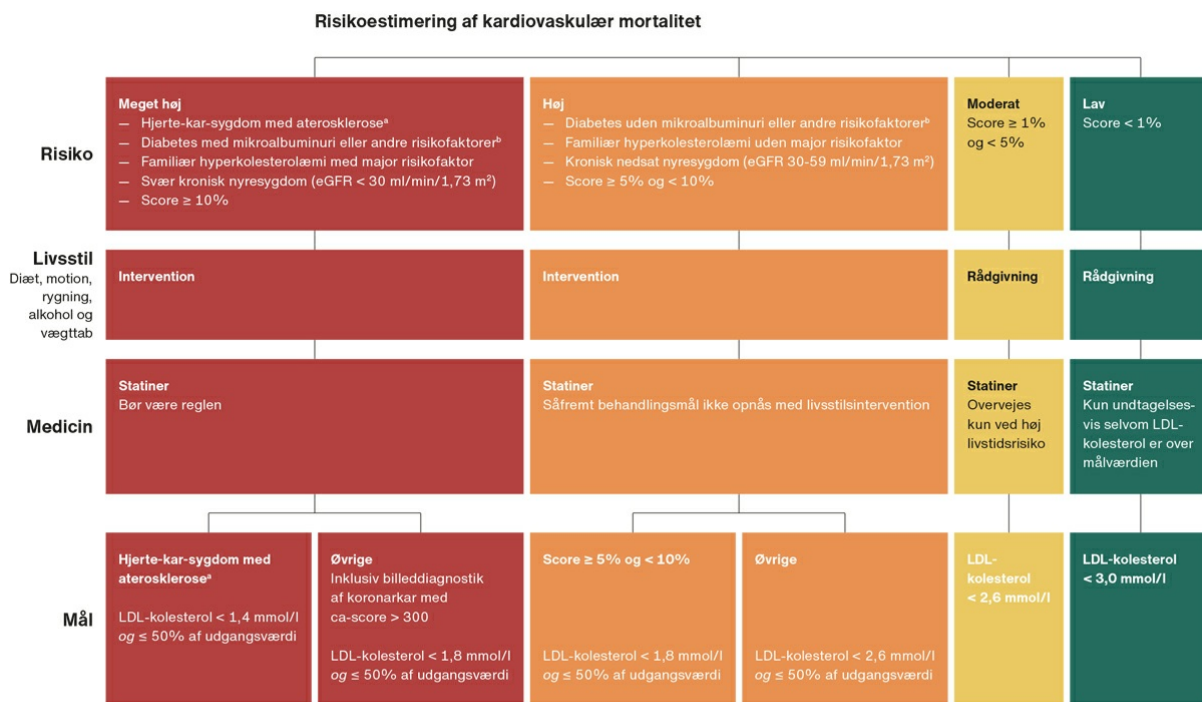
Opsporing af dyslipidæmi

Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) understreger, at risikovurderinger bør være individuelle, og at der ikke er evidens for systematisk screening i befolkningen [15]. Tilstedeværelse af erkendte risikofaktorer inklusive visse psykosociale faktorer bør dog medføre en individuel risikovurdering [15]. I danske vejledninger tilrådes tidlig opsporing af plasmalipidprofilen i forbindelse med debut af psykisk lidelse inklusive unipolar depression samt ved opstart med antipsykotika [16, 17]. Sundhedsstyrelsen anbefaler, at vægt, lipidprofil og blodsukker regelmæssigt monitoreres hos personer i antipsykotisk behandling – først med uger til måneders mellemrum og efterfølgende på årlig basis [17]. Herudover har Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram for skizofreni fokus på kliniske og parakliniske metaboliske risikofaktorer.

Indikation for behandling af dyslipidæmi

Indikationen for behandling af dyslipidæmi og behandlingsmålet for lipidniveauet baseres på sandsynligheden for kardiovaskulær mortalitet graderet fra lav risiko til meget høj risiko (**Figur 1**) [4, 15]. Hos danskere uden risikofaktorer for kardiovaskulær mortalitet anbefaler DCS risikoestimering via SCORE-skemaet for lavrisikolande i Europa [4, 15]. SCORE inkluderer alder, køn, rygestatus, systolisk blodtryk samt plasmatalesterolniveaut målt i mmol/l og angiver den absolutte risiko for kardiovaskulær død inden for ti år [4, 15]. Ved SCORE < 5% er der sjældent indikation for medicinsk behandling, mens SCORE ~ 10% indikerer, at medicinsk behandling bør være reglen (**Figur 1**) [4, 15]. Med traditionelle tabeller som SCORE kan risikoen for kardiovaskulær sygdom og død hos personer med psykisk lidelse dog undervurderes. American Heart Association har vurderet affektive lidelser hos yngre som værende en moderat risikofaktor for udvikling af tidlig aterosklerose samt kardiovaskulær sygdom og tilråder bl.a. tæt metabolisk monitorering hos disse personer [18]. I den seneste internationale vejledning om håndtering af dyslipidæmi hos European Society of Cardiology (ESC) og European Atherosclerosis Society (EAS) fra 2019 anbefales det, at forekomst af psykisk lidelse bør medføre en modificering af den samlede risikovurdering for udvikling af aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom (**Figur 2**) [3]. Det er imidlertid ikke specificeret, hvor meget lavere tærsklen for påbegyndelse af lipidsænkende interventioner hos personer med psykisk lidelse bør være. PRIMROSE er et scoresystem til estimering af kardiovaskulær risiko samt indikation for statinbehandling og inkorporerer forekomst af psykiske lidelse/psykofarmaka, men denne model er endnu ikke valideret i Danmark [19].

FIGUR 1 Behandlingsmål for dyslipidæmi efter risikovurdering af mortalitet [4, 15]

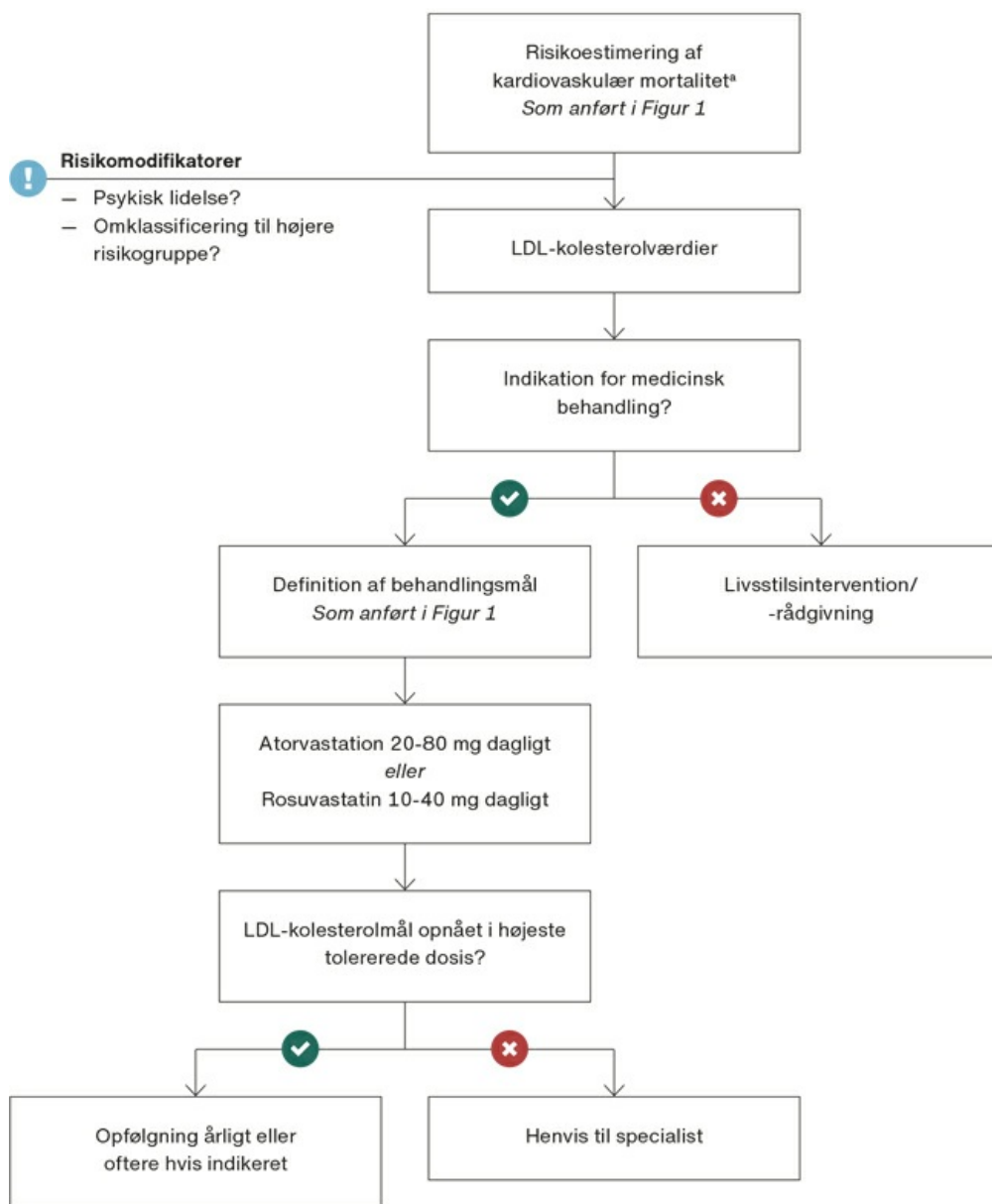


eGFR = estimeret glomerulær filtrationshastighed; HDL = højdensitetslipoprotein; LDL = lavdensitetslipoprotein.

a) Iskæmisk hjertesygdom, apopleksi/TCI, symptomatisk perifer arteriel sygdom eller signifikant plaque ved ultralydkarotider, hjerte-CT eller angiografi.

b) Hypertension, rygning eller disposition til aterosklerotisk hjertesygdom.

FIGUR 2 Behandling af dyslipidæmi jf. vejledning fra European Society of Cardiology og European Atherosclerosis Society, hvorfra figuren er modificeret [3]. Statinvalg jf. anførte præparater i vejledning fra Dansk Cardiologisk Selskab [4].



LDL = lavdensitetslipoprotein.

a) Bør foretages rutinemæssigt hos personer med psykisk lidelse [16, 17].

Behandling af dyslipidæmi

Det primære behandlingsmål er at sænke LDL-kolesterol, og øvrige lipidparametre betragtes som sekundære [3, 4]. Foruden lipidsænkende medicinsk behandling samt livsstilsinterventioner såsom diætoptimering, motion, vægttab ved overvægt, tobaksafholdelse og reduktion af alkoholforbrug er optimal håndtering af sekundære medicinske årsager til dyslipidæmi essentiel (Tabel 1) [3, 4]. I Medicinrådets retningslinjer fra 2020 anbefales det, at manglende effekt af livsstilsændringer ved antipsykotikarelateret vægtøgning og/eller metaboliske forstyrrelser efter 3-6 måneder bør lede til præparatskift [20]. Undtagelsen er clozapin, hvor der tilrådes primær medicinsk behandling af samtidig metabolisk forstyrrelse, da seponering af clozapin indebærer høj risiko for

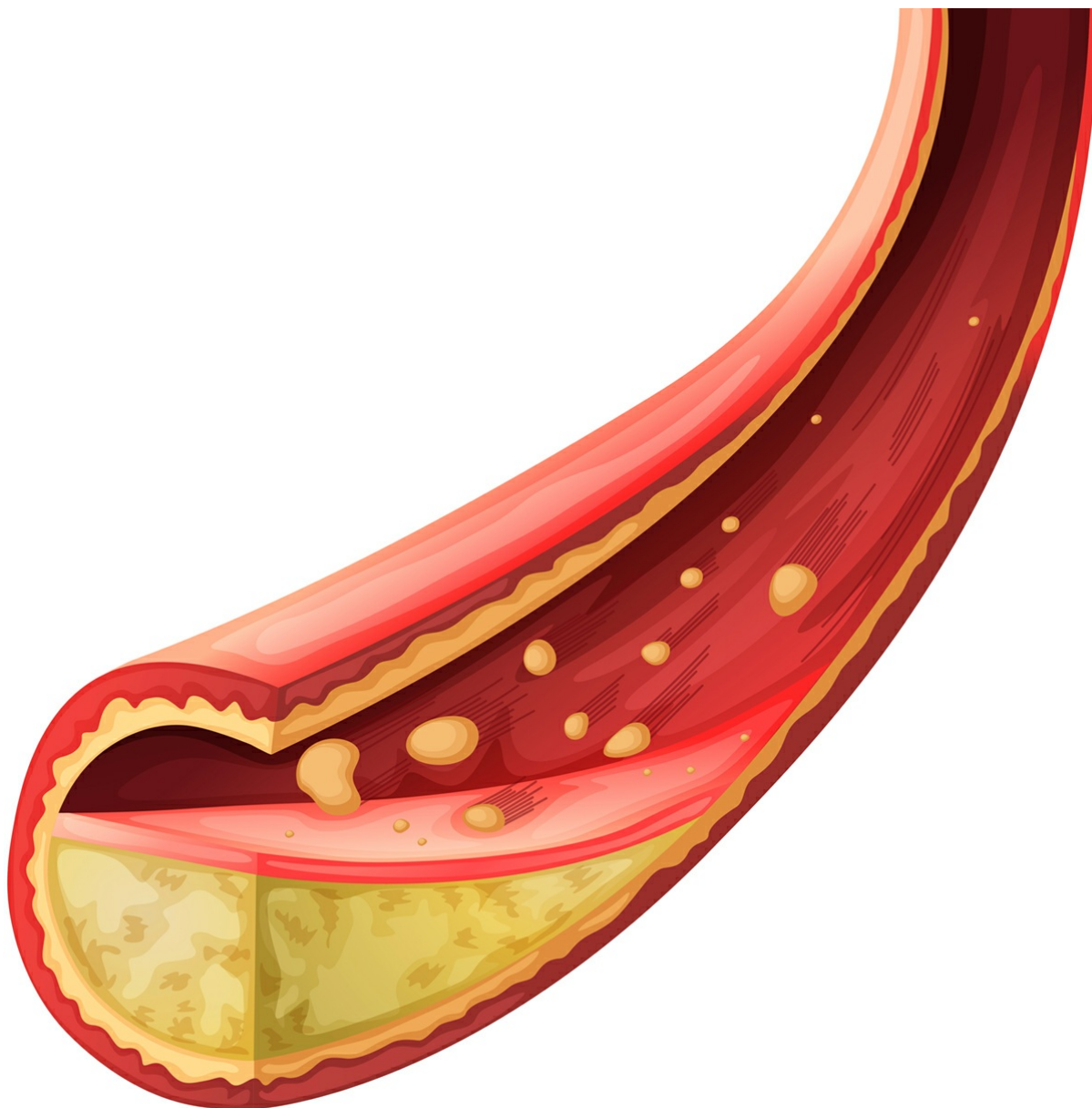
forværring af psykotiske symptomer [20].

Livsstilsintervention

I en metaanalyse fra 2019 har man påvist signifikant øget sandsynlighed for rygestop efter seks måneders behandling med vareniclin hos personer med skizofreni eller bipolar affektiv sindslidelse [21]. Et nyligt metareview vedrørende effekten af ikkefarmakologiske interventioner hos personer med lidelse inden for skizofrenispektret viste, at livsstilsintervention ikke har en signifikant effekt på HDL-kolesterolniveauer, men resulterer i en signifikant om end lille sænkning af niveauet af total- og LDL-kolesterol samt triglycerider (standardized mean difference $-0,35$ – $-0,37$) [22]. Desuden synes der at være en væsentlig vægtreducerende effekt af særligt individualiserede livsstilsinterventioner og motionsinterventioner [22]. Imidlertid er effekten af sådanne interventioner på kardiovaskulære endepunkter hos personer med psykiske lidelser dog betvivlet i randomiserede kliniske studier [23].

Medicinsk lipidsænkende behandling

Statiner er førstevalg som medicinsk behandling af dyslipidæmi (Figur 1 og Figur 2) [3, 4]. I en større metaanalyse af 26 randomiserede kliniske forsøg viste man, at for hver 1 mmol/l sænkning af LDL-kolesterol med statinbehandling blev der opnået en 22% reduktion af risikoen for kardiovaskulære hændelser [24]. Ved utilstrækkelig sænkning af LDL-kolesterol kan der suppleres med ezetimib, og endelig kan PCSK9-hæmmere overvejes til højrisikopatienter. Dette er dog en specialistopgave [3, 4]. Behandlingen af hypertriglyceridæmi og/eller lavt HDL-kolesterolniveau er primært livsstilsinterventioner, men hos personer i høj kardiovaskulær risiko anbefales statinbehandling ved hypertriglyceridæmi (Figur 1) [4]. For at forebygge udvikling af hæmoragisk pankreatitis kan behandling med fibrater være nødvendig ved vedvarende triglyceridniveauer på > 8 - 10 mmol/l [4]. Før påbegyndelse samt efter 6-8 ugers statinbehandling måles lipidstatus ligesom alaninaminotransferaseniveauet kontrolleres for at vurdere leverpåvirkning [4]. Dette gentages i forbindelse med hver dosisændring, indtil der foreligger acceptable LDL-kolesterolværdier [4]. Herefter revurderes blodprøverne 1-2 gange årligt (Figur 2). I sjældne tilfælde kan statinbehandling muligvis give rhabdomyolyse, hvorfor kreatininkinase bør måles før påbegyndelse og ved nyopståede myalgier [3, 4]. En udtømmende søgning på www.interaktionsdatabasen.dk indikerer ingen kendte interaktioner imellem danske markedsførte statiner eller ezetimib og psykofarmaka (danske markedsførte antipsykotika, antidepressiva og stemningsstabiliserende præparater). Kasuistisk er dog beskrevet rhabdomyolyse ved samtidig behandling med simvastatin og risperidon [25]. Desuden har retrospektive studier rapporteret om stigning i blodglukoseværdier samt international normalized ratio og et fald i glomerulær filtrationshastighed ved samtidig behandling med pravastatin og paroxetin [26].



Dyslipidæmi giver øget risiko for aterosklerose.

UDFORDRINGER OG PERSPEKTIVER TIL HÅNDBLING AF DYSLIPIDÆMI

Adhærens til primær forebyggende behandling er et generelt problem i den medicinske verden, men for personer med psykisk lidelse er denne udfordring endnu mere udtalt. På denne baggrund anbefaler EAS og ESC et øget fokus på kompliance til lipidsænkende behandling og adhærens til livsstilsinterventioner hos disse personer [3]. Hertil kommer, at komorbid psykisk lidelse er associeret med reduceret kvalitet af behandling for somatiske tilstande inklusive diabetes og andre metaboliske tilstande [27]. Antipsykotika benyttes i tiltagende grad som off label-behandling af bl.a. angstlidelser, insomni og misbrug [28]. De metaboliske risici ved off label-behandling burde derfor indgå i den samlede vurdering af risk-benefit-ratioen ved ordination og genordination. Håndteringen af dyslipidæmi hos personer med psykisk lidelse falder i øjeblikket organisatorisk mellem flere stole i Danmark. Formelt ligger opgaven hos den alment praktiserende læge eller i somatiske ambulatorier, men der mangler et formaliseret samarbejde, der sikrer behandlingen på tværs af sektorer. Tilførsel af ressourcer vil

give det psykiatriske behandlingssystem muligheder for at gå langt mere aktivt ind i denne del af behandlingen. Endvidere er sandsynligheden for symptomlindring i relation til psykiatrisk grundmorbus såvel som bedring af dyslipidæmi fundet øget ved fusionsbehandling af depression og diabetes eller kardiovaskulær sygdom [29]. Effekten af lignende interventioner afprøves i nyoprettede fusionsklinikker i Danmark [30]. Der er behov for yderligere pragmatiske undersøgelser af effekten af sådanne fusionsklinikker.

KONKLUSION

Personer med psykisk lidelse har en øget forekomst af dyslipidæmi, hvilket kan tilskrives genetisk disposition, uhensigtsmæssig livsstil og visse psykofarmaka. Behandling af dyslipidæmi omfatter optimal håndtering af sekundære årsager, livsstilsintervention og medicinsk behandling. Tidlig opsporing af dyslipidæmi, nedsat tærskel for opstart af lipidsænkende behandling og tæt monitorering er indikeret hos personer med psykisk lidelse for at forebygge kardiovaskulær sygdom og tidlig død.

Korrespondance *Grimur Høgnason Mohr*. E-mail: Grimur.hoegnason.mohr.02@regionh.dk

Antaget 6. december 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 7. marts 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Taksigelser *Mikkel Erlang Sørensen*, Center for Neuropsykiatrisk Skizofreniforskning CNSR, takkes for udarbejdelse af figurer.

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V05210439

SUMMARY

Dyslipidaemia in patients with mental illness

Grimur Høgnason Mohr, Carlo Alberto Barcella, Klara Coello, Lone Baandrup, Filip Krag Knop & Bjørn Hylsebeck Ebdrup

Ugeskr Læger 2022;184:V05210439

Dyslipidaemia is a modifiable cause of increased mortality in patients with mental illness. We described prevalence, aetiology and treatment of dyslipidaemia in patients with mental illness. Patients with mental illness have a higher prevalence of dyslipidaemia than the general population due to genetic predisposition, unhealthy lifestyle and/or psychotropic medications. Attention towards early identification of dyslipidaemia, close monitoring, and a low threshold for initiating treatment with lifestyle interventions and lipid-lowering agents are warranted in patients with mental illness.

REFERENCER

1. De Hert M, Correll CU, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. 2011;10(1):52-77.
2. Correll CU, Solmi M, Veronese N et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017;16(2):163-80.
3. European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of

- dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41: 111-188.
4. Dansk Cardiologisk Selskab. Dyslipidæmi. <https://nbv.cardio.dk/dyslipidaemi> (20. maj 2021).
 5. Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, Cohen-Woods S et al. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry.* 2017;7(1):e1007.
 6. 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(2):197-209.
 7. Wei Y-G, Cai D-B, Liu J et al. Cholesterol and triglyceride levels in first-episode patients with major depressive disorder: A meta-analysis of case-control studies. *J Affect Disord.* 2020;266:465-72.
 8. Misiak B, Stańczykiewicz B, &aczm&ski &; Frydecka D. Lipid profile disturbances in antipsychotic-naïve patients with first-episode non-affective psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2017;190:18-27.
 9. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry.* 2015;14(3):339-47.
 10. Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ, Correll CU et al. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry.* 2013 Oct;12:240–50.
 11. Grajales D, Ferreira V, Valverde ÁM. Second-Generation Antipsychotics and Dysregulation of Glucose Metabolism: Beyond Weight Gain. *Cells.* 2019;8(11):1336.
 12. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(1):64-77.
 13. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry.* 2015;14(2):119-36.
 14. Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J, Vattulainen P et al. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry.* 2020;19(1):61-68.
 15. Dansk Cardiologisk Selskab. Forebyggelse af hjertesygdom. <https://nbv.cardio.dk/forebyggelse> (20. maj 2021).
 16. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Baggrundsnotat - Medicinsk behandling af unipolar depression hos voksne. <https://rads.dk/media/1909/unipolar-depression-april-2015.pdf> (20. maj 2021).
 17. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til personer over 18 år med psykotiske lidelser. <https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2014/9276> (20. maj 2021).
 18. American Heart Association. Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder Predispose Youth to Accelerated Atherosclerosis and Early Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132(10):965-86.
 19. Osborn DPJ, Hardoon S, Omar RZ, Holt RIG et al. Cardiovascular risk prediction models for people with severe mental illness: results from the prediction and management of cardiovascular risk in people with severe mental illnesses (PRIMROSE) research program. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(2):143-151.
 20. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande hos voksne. <https://medicinraadet.dk/media/41dd10ko/baggrund-for-medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-antipsykotika-til-voksne-vers-1-0-adlegacy.pdf> . (18. februar 2022).
 21. Pearsall R, Smith DJ, Geddes JR. Pharmacological and behavioural interventions to promote smoking cessation in adults with schizophrenia and bipolar disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open.* 2019;9(11): e027389.
 22. Vancampfort D, Firth J, Correll CU, Solmi M et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry.* 2019;18(1):53-66.
 23. Speyer H, Nørgaard HCB, Birk M, Karlsen M et al. 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;15(2):155-65.
24. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
 25. Webber MA, Mahmud W, Lightfoot JD, Shekhar A. Rhabdomyolysis and compartment syndrome with coadministration of risperidone and simvastatin. *J Psychopharmacol*. 2004;18(3):432-34.
 26. An L, Ravindran PP, Renukunta S, Denduluri S. Co-medication of pravastatin and paroxetine-a categorical study. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(11):1212-19.
 27. Kilbourne AM, Welsh D, McCarthy JF, Post EP et al. Quality of care for cardiovascular disease-related conditions in patients with and without mental disorders. *J Gen Intern Med*. 2008;23(10):1628-33.
 28. Stogios N, Smith E, Bowden S, Tran V et al. Metabolic adverse effects of off-label use of second-generation antipsychotics in the adult population: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2022 Feb;47(3):664–72.
 29. Katon WJ, Lin EHB, Von Korff M, Ciechanowski P et al. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2611-20.
 30. Buchholt Renstrøm CA, Lerch-Black EM. Klinik skal behandle både diabetes og psykisk sygdom. *Behandlerbladet*. 2019; December:42-44.