

Malattie cardiovascolari e diabete in soggetti con malattia mentale grave: *Position Paper* della *European Psychiatric Association* (EPA), in collaborazione con la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) e la *European Society of Cardiology* (ESC)

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)

M. De Hert¹, J.M. Dekker², D. Wood³, K.G. Kahl⁴, R.I.G. Holt⁵, H.-J. Möller⁶

¹ University Psychiatric Centre Catholic University Leuven Campus Kortenberg, Kortenberg, Belgium; ² Department of Epidemiology and Biostatistics and the EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands; ³ National Heart and Lung Institute Cardiovascular Science, Imperial College, Charing Cross Campus, London, United Kingdom; ⁴ Department of Psychiatry, Social Psychiatry and Psychotherapy, Hannover Medical School, Hannover, Germany; ⁵ Endocrinology & Metabolism, Developmental Origins of Health and Disease, School of Medicine, University of Southampton, Southampton, United Kingdom; ⁶ Department of Psychiatry Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany

Summary

People with severe mental illnesses, such as schizophrenia, depression or bipolar disorder, have worse physical health and reduced life expectancy compared to the general population. The excess cardiovascular mortality associated with schizophrenia and bipolar disorder is attributed in part to an increased risk of the modifiable coronary heart disease risk factors; obesity, smoking, diabetes, hypertension, and dyslipidaemia (Table I). Antipsychotic medication and possibly other psychotropic medication like antidepressants can induce weight gain or worsen other metabolic cardiovascular risk factors (Table II). Patients may have limited access to general healthcare with less opportunity for cardiovascular risk screening and prevention than would be expected in a non-psychiatric popu-

lation. The European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC) published this statement with the aim of improving the care of patients suffering from severe mental illness. The intention is to initiate co-operation and shared care between the different healthcare professionals and to increase the awareness of psychiatrists and primary care physicians caring for patients with severe mental illness to screen and treat cardiovascular risk factors and diabetes.

Key words

Severe mental illness • Schizophrenia • Depression • Bipolar disorder • Physical health • Weight gain

Riassunto

I soggetti con gravi malattie mentali, quali schizofrenia, depressione o disturbo bipolare, hanno una peggior salute fisica ed un'aspettativa di vita ridotta rispetto alla popolazione generale. L'eccesso di mortalità cardiovascolare associato alla schizofrenia ed al disturbo bipolare è in parte attribuito ad un aumento di fattori di rischio modificabili per malattia cardiovascolare: obesità, fumo, diabete, ipertensione e dislipidemia (Tab. I). I farmaci antipsicotici ed eventualmente altri farmaci psicotropi, come gli antidepressivi, possono indurre aumento ponderale o peggiorare altri fattori di rischio cardiovascolare di ordine metabolico (Tab. II). I pazienti possono avere un limitato accesso ai servizi di assistenza sanitaria con minori opportunità di screening per rischio cardiovascolare e prevenzione rispetto a quanto ci si aspetterebbe in una popolazione non psichiatrica.

La *European Psychiatric Association* (EPA), in collaborazione con la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) e la *European Society of Cardiology* (ESC) hanno pubblicato questo documento con l'obiettivo di migliorare la cura dei pazienti effetti da gravi patologie psichiatriche. L'intenzione è quella di avviare una cooperazione ed un'assistenza condivisa tra i vari operatori sanitari coinvolti nell'assistenza; contestualmente si vuole aumentare la consapevolezza di psichiatri e Medici di Medicina Generale per la valutazione ed il trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare e diabete in pazienti con malattia mentale grave.

Parole chiave

Malattia mentale grave • Schizofrenia • Depressione • Disturbo bipolare • Salute fisica • Aumento ponderale

Corrispondenza

Marc De Hert, University Psychiatric Centre Catholic University Leuven campus Kortenberg, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, Belgium • Tel. +32 2 7580511 • E-mail: marc.de.hert@uc-kortenberg.be

Introduzione

Le persone con gravi malattie mentali (MMG), quali la schizofrenia, la depressione o il disturbo bipolare, hanno una peggior salute fisica ed un'aspettativa di vita ridotta rispetto alla popolazione generale¹⁻⁴. È dimostrato che questi soggetti presentano un tasso di mortalità 2-3 volte più elevato e che il divario di mortalità associato alla malattia mentale rispetto alla popolazione generale si è allargato negli ultimi decenni⁵. Questo eccesso di mortalità non è solo causato dall'aumento del numero di suicidi; i soggetti con MMG hanno un aumentato rischio di mortalità associata a patologie somatiche, con la malattia cardiovascolare (MCV) come principale causa di morte¹⁻¹⁵. L'eziologia della MCV è multifattoriale e include fattori genetici e stili di vita, nonché fattori specifici della malattia ed effetti del trattamento farmacologico. I pazienti con MMG hanno maggiori probabilità di essere sovrappeso, di fumare e di soffrire di diabete, ipertensione e dislipidemia¹⁶⁻²⁶; presentano con maggiore facilità una storia familiare di diabete e la malattia è spesso associata ad aumenti cronici degli ormoni dello stress. I farmaci antipsicotici possono indurre l'aumento di peso o peggiorare altri fattori di rischio metabolici per MCV²⁴⁻³⁷. Dati recenti dimostrano che i fattori di rischio cardiovascolare modificabili sono aumentati anche nei pazienti con disturbi bipolari e in quelli con storia di depressione o in terapia farmacologica per il trattamento della depressione^{6 7 9 18 38-49}. La letteratura scientifica sugli effetti dei farmaci utilizzati nel trattamento della depressione unipolare o bipolare, come ad esempio antidepressivi e stabilizzatori dell'umore, è attualmente meno completa rispetto a quella sugli antipsicotici^{6 7 38 45 46 50 51}.

Nonostante l'aumento del rischio di diabete e dei rischi per MCV, molti pazienti con MMG hanno un accesso limitato ai servizi di assistenza sanitaria con minori opportunità di *screening* per il rischio cardiovascolare e prevenzione rispetto a quanto ci si attenderebbe per una popolazione non psichiatrica^{1-3 52 53}. Bassi tassi di trattamento per ipertensione, dislipidemia e diabete sono stati riportati in pazienti schizofrenici⁵⁴. L'assenza di consenso su chi debba assumersi la responsabilità per l'assistenza sanitaria nei pazienti con MMG ha portato ad un continuo fallimento dei tentativi di fornire servizi appropriati. Psichiatri e medici di medicina generale dovrebbero svolgere un ruolo attivo nel garantire che i pazienti con malattia mentale non siano svantaggiati. I controlli dovrebbero includere la valutazione e la gestione dei fattori di rischio cardiovascolari e del diabete come parte della cura dei pazienti psichiatrici. Se necessario, dovrebbe essere istituita un'assistenza condivisa con cardiologi, diabetologi, infermieri specializzati ed altri operatori sanitari.

L'obiettivo di questa dichiarazione congiunta della European Psychiatric Association (EPA), della European Asso-

ciation for the Study of Diabetes (EASD) e della European Society of Cardiology (ESC) è di ridurre il rischio cardiovascolare e perfezionare la cura del diabete nei pazienti con MMG e migliorare lo stato di salute generale ed il benessere nei pazienti. Questo dovrebbe ridurre il carico della malattia fisica per i pazienti, le loro famiglie ed i servizi sanitari.

Sulla base di una *review* che dimostra come i pazienti con MMG siano maggiormente a rischio per MCV e diabete, è stato sviluppato questo *Position Paper* da EPA in collaborazione con EASD e ESC. Il documento si basa sulle Linee Guida (LG) della ESC e EASD⁵⁵.

Chi è a rischio e perché?

Malattie cardiovascolari

Studi epidemiologici hanno evidenziato un eccesso di mortalità per MCV nei pazienti con schizofrenia, disturbo bipolare e depressione^{2 4-7 10 14 15 56-60}. In una recente meta-analisi su 37 studi condotti in 25 paesi, con un totale stimato di quasi 23.000 decessi, i soggetti affetti da schizofrenia hanno evidenziato un tasso di mortalità medio standardizzato (TMS) per tutte le cause di 2,58 (90% quantili 1,18-5,76) (2,41 per ciascuna causa naturale [90% quantili 0,99-4,10], 7,5 per ciascuna causa non naturale [90% quantili 5,56-12,73])⁵. Il TMS medio per MCV era pari a 1,79 (90% quantili 1,11-3,60). Il TMS medio per tutte le cause di morte per pazienti schizofrenici negli anni '70, '80, e '90 era pari rispettivamente a 1,84, 2,98 e 3,20, dimostrando crescenti disuguaglianze nello stato generale di salute con un aumento del *gap* di mortalità nel tempo.

Risultati analoghi sono stati riportati in ampi studi su soggetti con disturbi affettivi con un TMS globale variabile da 1,23 a 2,50⁵⁶. In un sottogruppo di 400 pazienti con depressione unipolare o disturbo bipolare seguiti per 34-38 anni, l'TMS per malattia coronarica (MC) è stato pari a 1,61 [intervallo di confidenza (IC) 1,31-3,54]. Rispetto alle donne sane, le donne affette da depressione sono particolarmente a rischio di mortalità per MC (TMS 1,7; IC: 1,34-2,14), mentre gli uomini hanno mostrato un aumento della mortalità cerebrovascolare e vascolare (TMS 2,21; IC: 1,29-3,54). Il *Baltimore Maryland Epidemiological Catchment Area Study*, studio di follow-up a 13 anni su un campione rappresentativo di comunità negli Stati Uniti che ha valutato i più comuni disturbi psichiatrici, ha riportato *odds ratios* (OR) 4,5 volte maggiori per infarto miocardico in pazienti con depressione^{61 62}.

L'eziologia di questo eccesso di MCV è multifattoriale e include fattori genetici e stile di vita, nonché effetti specifici della malattia e del trattamento. L'eccesso di mortalità per MCV associato a schizofrenia, disturbo unipolare e bipolare è ampiamente attribuita al rischio relativo 1-5

TABELLA I.

Prevalenza stimata e rischio relativo dei fattori di rischio modificabili per malattie cardiovascolari nella schizofrenia e nel disturbo bipolare rispetto alla popolazione generale. *Estimated prevalence and relative risk of modifiable cardiovascular disease risk factors in schizophrenia and bipolar disorder compared to the general population* ^{18 21}.

| Prevalenza stimata e rischio relativo | | | | |
|---------------------------------------|--------------|-----------|-------------------|-----------|
| Fattori di rischio modificabili | Schizofrenia | | Disturbo bipolare | |
| Obesità | 45-55% | RR: 1,5-2 | 21-49% | RR: 1-2 |
| Fumo | 50-80% | RR: 2-3 | 54-68% | RR: 2-3 |
| Diabete | 10-15% | RR: 2 | 8-17% | RR: 1,5-2 |
| Iperensione | 19-58% | RR: 2-3 | 35-61% | RR: 2-3 |
| Dislipidemia | 25-69% | RR: ? 5 | 23-38% | RR: ? 3 |
| Sindrome metabolica | 37-63% | RR: 2-3 | 30-49% | RR: 1,5-2 |

RR: rischio relativo.

volte maggiore per i fattori di rischio cardiovascolari modificabili – obesità, fumo, diabete, ipertensione e dislipidemia – in questo gruppo di pazienti rispetto alla popolazione generale (Tab. I) ^{6 7 11 12 21 23-27 32-38 63-69}.

Negli Stati Uniti, il 68% di 689 pazienti con schizofrenia che hanno partecipato allo studio *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE) erano fumatori, rispetto al 35% dei controlli per età; il 13% aveva il diabete vs. il 3% dei controlli ed il 27% vs. 17% presentava ipertensione²². Pazienti affetti da schizofrenia presentavano anche livelli di colesterolo HDL (HDL-C) notevolmente inferiori. Circa un terzo dei pazienti nello studio CATIE evidenziavano un ampio spettro di fattori di rischio metabolici e cardiovascolari all'inizio dello studio²².

In una meta-analisi su 12 pubblicazioni sull'ipertensione e 11 sulla dislipidemia, c'è stato un rapporto di rischio aggregato di 1,11 (0,91 a 1,35) per ipertensione. Sebbene il colesterolo totale non fosse più elevato nei soggetti con MMG [differenza media standardizzata -0,10 (da -0,55 a 0,36)], alcuni, ma non tutti, gli studi hanno riportato livelli di HDL-C più bassi ed un incremento dei livelli di trigliceridi¹³.

Un aumentato rischio di sovrappeso, obesità e diabete mellito di tipo 2 è stato evidenziato anche in popolazioni cliniche con disturbi affettivi^{6 18 23 38 40 41 44 45 69}.

Nonostante l'elevata prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare, vi è evidenza di sotto-trattamento di tali fattori di rischio modificabili. Nello studio CATIE, l'88% dei pazienti con dislipidemia non era sottoposto ad alcun trattamento, così come il 62% di quelli con ipertensione ed il 38% di quelli con diabete⁵⁴. L'alta prevalenza di sotto-trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare è stata recentemente confermata in uno studio su 2463 soggetti affetti da schizofrenia in 12 Paesi Europei¹⁹. Nel complesso, il 10,9% dei pazienti era in trattamento

per ipertensione, il 7,1% per un disordine lipidico, ed il 3,5% per diabete di tipo 2. Evidenze biochimiche di iperglicemia e dislipidemia sono state tuttavia evidenziate, rispettivamente, nel 26% e nel 70% dei pazienti, e l'ipertensione non trattata è stata evidenziata nel 39% dei soggetti.

Uno stile di vita non salutare, incluse dieta inadeguata e comportamenti sedentari, verosimilmente contribuisce al profilo di rischio avverso dei soggetti con MMG. Dato che l'aumento di peso e di altre anomalie metaboliche è stato associato ad alcuni antipsicotici di seconda generazione (SGA), nell'aumento di rischio cardiovascolare è stato difficile distinguere il contributo delle condizioni psichiatriche dal trattamento di per sé^{24 25 27 32-35}.

Un ampio studio prospettico attualmente in corso ha confermato che molti pazienti schizofrenici al primo episodio presentavano importanti alterazioni metaboliche già al momento del loro primo episodio di malattia⁶⁷. Il 27% dei pazienti presentava al primo episodio elevati valori di colesterolo totale, percentuale che saliva al 61% in pazienti con una malattia di lunga durata. I pazienti con primo episodio di psicosi hanno, inoltre, mostrato un'alterata composizione corporea con un aumentato deposito di grasso intra-addominale rispetto al grasso sottocutaneo, che si è rivelato un consistente fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di MCV⁷⁰⁻⁷³. Questi ultimi risultati sottolineano l'importanza di possibili alterazioni metaboliche precedenti all'influenza del trattamento psicofarmacologico e sostengono l'ipotesi per cui le alterazioni metaboliche sono parte integrante della malattia schizofrenica, insieme con i fattori socio-economici e i possibili fattori genetici o biologici sottostanti^{24 32-35}.

La mancata regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi surrene (HPAA)^{6 39 74 75} ed alterazioni immunologiche, come ad esempio un'alterata espressione di citochine, sono state spesso osservate nella depressione e nella psicosi⁷⁶.

Questi risultati possono essere coinvolti nella patogenesi della MCV e forniscono informazioni sui meccanismi tramite i quali la malattia psichiatrica può contribuire alla patogenesi dell'aumento del rischio cardiovascolare. Sembra, inoltre, che vi sia un effetto diretto dei farmaci antipsicotici nel sviluppo di fattori di rischio cardiovascolare^{24 31-34 77}.

Diabete

Diversi studi hanno dimostrato che la prevalenza del diabete è 2-3 volte maggiore nei soggetti affetti da schizofrenia rispetto alla popolazione generale. Numerosi studi trasversali hanno stabilito che la prevalenza del diabete tra i soggetti affetti da schizofrenia è circa 10-15% ovvero 2-3 volte maggiore rispetto alla popolazione generale⁷⁸. I dati del *Baltimore Maryland Epidemiological Catchment Area Study* riportano un aumento degli OR per diabete di tipo 2 (OR = 2,2) e infarto miocardico (OR = 4,5) nei pazienti con depressione^{61 62 79}.

Un ampio studio prospettico condotto in Belgio, attualmente in corso, ha confermato che un numero significativo di pazienti con schizofrenia presentano diabete già al momento del primo episodio⁶⁷, con un aumento della prevalenza del diabete dal 3% nel primo episodio e nei pazienti con esordio recente (fino a 2 anni di trattamento) al 16,5% nei pazienti con una durata della malattia maggiore di 20 anni. In questo studio, la prevalenza del diabete nella fascia di età 15-25 anni era 5 volte più alta nei pazienti affetti da schizofrenia rispetto alla popolazione generale.

Sebbene siano disponibili pochi dati, la prevalenza del diabete risulta più alta anche tra i soggetti con disturbo bipolare. Una revisione sistematica condotta da McIntyre et al. su tutti gli articoli in lingua inglese pubblicati nel periodo 1966-2004 ha mostrato che la prevalenza di diabete nel disturbo bipolare era fino a tre volte maggiore rispetto alla popolazione generale⁴⁵.

Il motivo della maggiore incidenza e prevalenza del diabete nelle persone con schizofrenia e disturbo bipolare, come il rischio di MCV, è multifattoriale e include fattori genetici e stili di vita così come effetti specifici della malattia e del trattamento farmacologico⁸⁰. Un aumento dei tradizionali fattori di rischio per diabete come storia familiare di diabete, obesità e inattività fisica può verosimilmente spiegare l'aumento complessivo del rischio. Sembra probabile che questi fattori di rischio operino in modo analogo nella popolazione generale come illustrato da uno studio precedente il quale mostra che il diabete aumenta con l'età e che la presenza di una storia familiare di diabete provoca un aumento di 3 volte del tasso di diabete nelle persone affette da schizofrenia⁸¹. Nessuno studio, tuttavia, ha valutato il rischio attribuibile ai tradizionali fattori di rischio per diabete in soggetti trattati con

farmaci antipsicotici. Gli effetti dei farmaci antipsicotici saranno discussi nel prossimo paragrafo.

L'associazione tra depressione e diabete è complessa e ci sono prove che l'associazione è bidirezionale^{7 41 47}. Le persone con diabete hanno tassi di depressione più alti rispetto alla popolazione generale, mentre la depressione si è affermata come un fattore di rischio per il diabete. Ci sono diversi meccanismi che spiegano questa associazione dallo "stress psicologico" derivante dalla diagnosi e dal trattamento della malattia somatica, al disordine metabolico che conduce al disturbo dell'umore, fino ad alterazioni nelle citochine e negli ormoni dello stress.

Trattamento psicofarmacologico e rischio cardiovascolare

Il trattamento psicofarmacologico con antipsicotici, antidepressivi e stabilizzatori dell'umore è un componente efficace e necessario della gestione di disturbi mentali gravi, come i disturbi schizofrenici ed affettivi. È ben noto che le persone con MMG che non assumono i farmaci hanno un rischio maggiore di mortalità, suicidio e ricovero ospedaliero rispetto a coloro che seguono una terapia regolare⁸¹, ogni effetto avverso di tipo metabolico deve essere collocato all'interno del contesto. Sebbene la relazione tra antidepressivi e stabilizzatori dell'umore e aumento di peso è ben descritta, la letteratura in merito all'associazione tra antidepressivi e stabilizzatori dell'umore e rischio cardiovascolare è scarsa. Vi è, tuttavia, una corposa letteratura sugli effetti avversi degli antipsicotici.

Crescenti evidenze suggeriscono che bambini ed adolescenti che assumono farmaci antipsicotici sono a più alto rischio di aumento di peso e di effetti metabolici rispetto agli adulti che utilizzano gli stessi farmaci⁸²⁻⁸⁶.

Aumento di peso

L'aumento di peso durante il trattamento della fase acuta e la terapia di mantenimento della schizofrenia e dei disturbi affettivi è un effetto collaterale ben noto degli antipsicotici che interessa il 15-72% dei pazienti^{24-29 32 33 42 50 69 87 88}. Anche farmaci antidepressivi e stabilizzanti dell'umore, come litio e valproato, possono indurre un significativo aumento di peso.

C'è una notevole differenza tra i vari farmaci antipsicotici riguardo al rischio di aumento di peso. Una meta-analisi su studi clinici ha mostrato che dopo 10 settimane di trattamento, l'aumento ponderale è stato maggiore con clozapina (4,45 kg) e olanzapina (4,15 kg), mentre quetiapina e risperidone (2,1 kg) avevano un rischio intermedio; aripiprazolo, ziprasidone ed amisulpride avevano scarso effetto sul peso (< 1 kg). Nessun farmaco, però, dovrebbe essere considerato come veramente neutrale, poiché

la percentuale di individui che presentano un aumento ponderale maggiore del 7% è più alta con qualsiasi antipsicotico atipico rispetto al placebo⁸⁹. Va sottolineato che, nella meta-analisi di Allison et al.⁸⁷, anche alcuni antipsicotici di prima generazione (FGAs o neurolettici), come la clorpromazina, hanno mostrato un rischio relativamente elevato di indurre aumento ponderale. Questa gerarchia relativa al rischio di aumento di peso è stata confermata da studi più recenti come il CATIE, l'EUFEST ed una metanalisi^{66 90-93}.

Esiste una marcata variabilità inter-individuale nei cambiamenti di peso indotto dai vari farmaci, che può variare da un drammatico aumento fino alla perdita di peso. Anche se l'aumento ponderale è imprevedibile, ci sono diverse caratteristiche demografiche e cliniche che sono associate a una maggiore propensione per l'aumento di peso e dovrebbero aiutare il processo decisionale clinico (Tab. II).

In particolare, bambini ed adolescenti sono ad alto rischio di un significativo aumento di peso. Un precoce aumento di peso (> 7% del peso corporeo nelle prime sei settimane di trattamento con olanzapina) sembra essere un buon predittore di un successivo aumento ponderale significativo⁹⁴. Un'ampia revisione della letteratura, tuttavia, non ha fornito prove di una risposta dose-correlata, alle dosi generalmente impiegate nel trattamento delle malattie psicotiche, per la maggior parte degli antipsicotici, ad eccezione di clozapina e olanzapina⁹⁵.

Tra gli antidepressivi, gli agenti triciclici (amitriptilina e soprattutto doxepina), mirtazepina e paroxetina sembrano essere associati ad un più alto rischio di aumento di peso^{45 46 96}.

I meccanismi che portano ad un aumento di peso indotto da antipsicotici sono complessi e non pienamente compresi. Il meccanismo principale per l'aumento di peso sembra essere la stimolazione dell'appetito, ma possono essere coinvolti anche altri meccanismi meno specifici, come ad esempio un alterato dispendio energetico. Gli antipsicotici interagiscono con molti recettori cerebrali

coinvolti con la regolazione dell'appetito, i più importanti dei quali sono i recettori H1 dell'istamina, i recettori 5-HT_{2C} e β₃ e i recettori adrenergici α₁^{24 25 32 33 35 54}.

Dislipidemia

Studi prospettici mostrano che l'uso di antipsicotici è associato ad un aumento del colesterolo LDL e ad una riduzione del colesterolo HDL^{22 66 90 97}. Alcuni studi comparativi, inoltre, hanno dimostrato che l'effetto su colesterolo totale e LDL differisce tra i vari antipsicotici. Al momento non è chiaro se questi cambiamenti a breve termine si traducano in differenze clinicamente rilevanti nel lungo periodo^{22 36 66 90 91 98 99}.

L'effetto complessivo sui trigliceridi è più marcato ed in questo caso sussistono evidenti differenze tra i vari farmaci; quei farmaci associati ad un maggiore aumento ponderale, come clozapina ed olanzapina, sono altresì associati ad un aumento maggiormente significativo dei trigliceridi sierici^{22 36 66 90 91 98 99}. Le differenze più marcate tra i farmaci si evidenziano nella fase iniziale del trattamento quando l'aumento di peso è più rapido. In un recente studio sui diversi fattori di rischio cardiovascolare in pazienti con diagnosi di schizofrenia nel periodo 2000-2006 rispetto al 1984-1995, quelli trattati con SGA per tre anni mostravano un aumento di peso doppio e una maggiore alterazione dei trigliceridi rispetto a pazienti trattati con farmaci FGA per tre anni²⁰.

La maggior parte degli studi riporta valutazioni dei lipidi dopo un breve periodo di trattamento (2-3 mesi) ed è necessario valutare quali siano gli effetti a lungo termine sulle concentrazioni di trigliceridi una volta che il peso si sia stabilizzato.

Iperensione

La letteratura non mostra un'associazione costante tra MMG ed ipertensione. I farmaci antipsicotici possono peggiorare l'ipertensione attraverso l'aumento del peso ma questo può essere compensato da un effetto ipotensivo attraverso il blocco adrenergico.

TABELLA II.

Fattori di rischio predittivi per aumento di peso. *Risk factors that predict weight gain.*

| Clinici | Demografici |
|----------------------------|---|
| Scelta dell'antipsicotico | Giovane età |
| Primo episodio di psicosi | BMI iniziale più basso |
| Ciclicità non rapida | Storia personale di obesità |
| Caratteristiche psicotiche | Storia familiare di obesità |
| | Etnia non caucasica |
| | Tendenza ad alimentazione non regolare in periodi di stress |
| | Uso di cannabis |

Diabete

Una valutazione dei dati sui farmaci antipsicotici è impegnativa a causa del maggiore rischio di diabete nei soggetti con MMG. Essa è anche complicata dalle frequenti variazioni nella terapia antipsicotica effettuata dai soggetti con MMG a fronte di una lunga storia naturale di diabete. Le fonti di informazioni provengono da *case histories*, studi farmaco-epidemiologici e studi randomizzati controllati. Molti di questi studi presentano difetti significativi e quindi non è possibile trarre conclusioni definitive sul rischio di diabete correlato a farmaci antipsicotici¹⁰⁰.

Studi osservazionali suggeriscono che è presente un aumentato rischio di diabete nei soggetti in trattamento antipsicotico. Questi studi, tuttavia, possono risultare fuorvianti a causa dell'aumento del rischio di diabete nei soggetti con MMG. Una recente meta-analisi sul rischio di diabete in soggetti con schizofrenia in trattamento con antipsicotici ha evidenziato l'esistenza di un rischio di diabete di 1,32 volte maggiore (95% CI 1,15-1,51) in soggetti che assumono SGA rispetto ai farmaci antipsicotici convenzionali³⁴. In questo studio non sono state rilevate differenze riguardo al rischio di diabete tra i diversi SGA. In un'ulteriore revisione sistematica di studi di coorte osservazionali, il rischio attribuibile per i singoli SGA rispetto agli FGA variava tra i 53 ed i 46 nuovi casi di diabete per 1000 pazienti con differenze minori osservabili tra i singoli SGA vs gli FGA¹⁶. Inoltre, una revisione sistematica su 22 studi prospettici randomizzati e controllati non ha evidenziato alterazioni significative del glucosio tra gli antipsicotici confrontati o placebo¹⁰¹. Sebbene questi studi suggeriscono che il rischio di diabete associato con gli SGA è basso, sono necessarie ulteriori osservazioni. Ci sono evidentemente alcuni casi di diabete e chetoacidosi diabetica che si sono verificati dopo trattamento con farmaci antipsicotici, in alcuni casi in seguito a reintroduzione dell'antipsicotico. Il diabete può anche regredire in seguito alla sospensione del trattamento.

In numerosi studi randomizzati e controllati sono state, inoltre, osservate differenze nella glicemia. Ad esempio nello studio CATIE, c'è stato un aumento significativamente maggiore dell'HbA_{1c} con olanzapina (0,4%) rispetto a quetiapina (0,04%), risperidone (0,07%), perfenazina (0,09%) e ziprasidone (0,11%). Se questi cambiamenti dovessero persistere nel trattamento a lungo termine, potrebbero tradursi in differenze clinicamente significative nei tassi di diabete tra i singoli farmaci⁹³.

Il meccanismo con cui i farmaci antipsicotici inducono il diabete non è chiaro e ancora una volta rischia di coinvolgere diversi sistemi. Oltre un effetto indiretto sul rischio di diabete attraverso l'aumento ponderale, vari studi *in vitro* e su animali hanno dimostrato che gli an-

tipsicotici possono avere un effetto sulla secrezione di insulina e sulla resistenza all'insulina^{24 32 33 35 102}.

Nel complesso, è evidente che l'uso di antipsicotici è associato ad un aumentato rischio di diabete, ma questo rischio è minore rispetto ad altri fattori di rischio tradizionali per diabete. L'evidenza di un effetto differenziale tra i vari antipsicotici è meno concreto. Data la nostra conoscenza del rapporto tra obesità e diabete, è probabile che qualora vi sia un significativo aumento di peso indotto da antipsicotici che possa portare ad obesità per un periodo prolungato di trattamento, questo possa contribuire allo sviluppo del diabete. Come potrebbero esserci differenze tra gli antipsicotici nel rischio di sviluppare diabete.

Eventi cardiovascolari

Un ampio studio britannico che ha coinvolto 46.136 soggetti con MMG e 300.426 controlli sani ha dimostrato che gli *hazard ratios* (HR) per MCV in soggetti con MMG rispetto ai controlli erano 3,22 (95% IC, 1,99-5,21) per la fascia 18-49 anni, 1,86 (95% IC, 1,63-2,12) per la fascia 50-75 anni e 1,05 (95% IC, 0,92-1,19) per soggetti > 75 anni. Per i decessi da ictus, gli HR erano 2,53 (95% IC, 0,99-6,47) per i soggetti con età inferiore a 50 anni, 1,89 (95% IC, 1,50-2,38) per quelli tra 50-75 anni e 1,34 (95% IC, 1,17-1,54) per quelli con età superiore a 75 anni. Confrontati con i controlli sani, le persone con MMG a cui non erano stati prescritti antipsicotici erano maggiormente a rischio di MC ed ictus rispetto ai controlli, mentre coloro ai quali erano stati prescritti antipsicotici erano a rischio ancora maggiore. I soggetti cui erano state somministrate le dosi più alte sono stati a più alto rischio di morte per MC ed ictus. L'esposizione agli antipsicotici atipici, tuttavia, non era legata a mortalità per MC. Rispetto al gruppo di controllo non-MMG, gli HR corretti integralmente per mortalità a seguito di MC nei sottogruppi MMG sono stati i seguenti: 1,38 (95% CI, 1,08-1,76) per i soggetti cui non erano stati prescritti antipsicotici, 0,86 (95% IC, 0,52-1,41) per i soggetti cui erano stati prescritti antipsicotici atipici e 2,12 (95% IC, 1,82-2,47) per i soggetti in trattamento solo con antipsicotici convenzionali¹³.

Uno studio retrospettivo di coorte farmaco-epidemiologico ben condotto che ha coinvolto oltre 90.000 soggetti in trattamento con antipsicotici ha evidenziato un tasso di morte cardiaca improvvisa aumentato di 1,99-2,26 volte in soggetti in trattamento con antipsicotici tipici ed atipici¹⁰³. Il rischio aumentava con dosi più alte e non era stato evidenziato in precedenti utilizzatori di antipsicotici. Non c'era alcuna differenza tra antipsicotici tipici ed atipici. La spiegazione a sostegno di questa conclusione non è stata pienamente stabilita in questo studio.

Al momento, non ci sono dati su differenze sull'aumento di peso ed il rischio di diabete e dislipidemia per ciascu-

no degli SGA in termini di *hard endpoint*, come MCV non fatale e fatale e mortalità totale.

Linee guida per lo screening ed il monitoraggio dei fattori di rischio per malattie cardiovascolari e diabete

Negli ultimi anni, gruppi nazionali ed internazionali hanno sviluppato LG di *screening* e monitoraggio^{27 104-113}, ma queste non vengono routinariamente attuate nella pratica clinica^{31 53 114 115}, anche se mostrano un buon rapporto costo-efficacia¹¹⁶. Le più recenti LG NICE evidenziano la necessità del monitoraggio della salute fisica globale ed il coinvolgimento dei medici di medicina generale¹¹⁷. Alcune recenti LG per il diabete hanno definito una diagnosi di schizofrenia e l'uso di antipsicotici come fattori di rischio per il diabete^{118 119}.

Valutazione del rischio di MCV

Le LG europee sulla prevenzione delle MCV raccomandano un'automata gestione dei fattori di rischio nei soggetti con MCV, diabete di tipo 2 o diabete di tipo 1 con microalbuminuria o con livelli molto elevati di fattori di rischio individuali⁵⁵.

Per gli altri soggetti, le LG raccomandano che i fattori di rischio siano gestiti in base al rischio cardiovascolare totale, come valutato dai grafici di punteggio del rischio che calcolano il rischio a seconda di età, sesso, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica e colesterolo totale, ovvero rapporto tra colesterolo totale e colesterolo HDL⁵⁵. Questi grafici si concentrano principalmente sulla gestione del rischio su uomini al di sopra dei 50 anni e donne al di sopra dei 55 anni.

Prove recenti suggeriscono che i pazienti con MMG sono in genere più giovani, hanno pressione sanguigna più alta ed hanno maggiore probabilità di essere fumatori rispetto alle popolazioni utilizzate per definire i sistemi di valutazione del rischio cardiovascolare, come il *Framingham* e lo *Score* ed esiste la necessità di validare un punteggio di rischio per questa specifica popolazione di pazienti psichiatrici^{17 63 66 90 116 120}.

Per garantire il trattamento ai pazienti più giovani ad alto rischio cardiovascolare rispetto ad altri soggetti della stessa età, le LG europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari includono un grafico sul rischio relativo che basa il rischio relativo su fumo, pressione sistolica ed colesterolo totale (Fig. 1).

In assenza di un sistema di valutazione del rischio per i soggetti con MMG¹²⁰ e dato l'eccesso di mortalità cardiovascolare in persone con MMG sottolineato in precedenza, si raccomanda che la decisione sulla gestione dei fattori di rischio cardiovascolare in questo gruppo di pazienti sia basata sul rischio relativo, come mostrato in

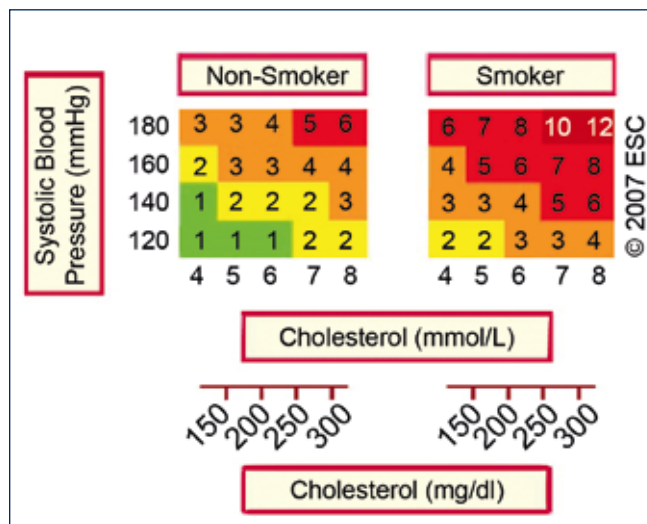


FIGURA 1. Rischio Relativo di malattia cardiovascolare fatale⁵⁵. *Relative risk of fatal cardiovascular disease.*

Figura 1. Nel caso in cui i fattori di rischio individuali siano notevolmente alti, ci può anche essere la necessità di gestirli su base individuale.

Poiché obesità ed anomalie metaboliche possono essere osservate anche in bambini ed adolescenti che assumono farmaci antipsicotici e che sono a rischio particolarmente elevato⁸²⁻⁸⁶, si raccomanda un attento monitoraggio dei fattori di rischio come peso e livelli di lipidi in questo gruppo di pazienti, con dieta, stile di vita e di intervento terapeutico adeguati, in linea con la recente guida pediatrica¹²¹.

Quali esami e quando?

La valutazione del rischio di MCV nella popolazione generale è solitamente effettuata nel contesto dell'assistenza primaria. Molti pazienti con gravi problemi di salute mentale, tuttavia, hanno spesso un limitato accesso ai servizi sanitari di base. Nei pazienti con MMG, tuttavia, può essere efficace uno *screening* annuale per MCV e disturbi metabolici per l'eventuale riduzione dei costi del trattamento delle complicanze del diabete^{55 116}.

Gli psichiatri sono spesso nella posizione migliore per coordinare la valutazione e la gestione del rischio cardiovascolare, idealmente come parte integrante del regime di cura condivisa con i servizi sanitari generali e specialistici. È particolarmente importante stabilire il rischio cardiovascolare basale, alla prima visita, in modo che durante il trattamento possa essere monitorata ogni successiva modifica.

L'anamnesi e la valutazione medica devono quindi comprendere:

- storia di precedenti MCV, diabete o altre patologie correlate;

TABELLA III.

Valori anomali per i principali fattori di rischio valutabili per MCV ^{55 134}. *Abnormal values for the main risk factors that may be evaluated for cardiovascular disease* ^{55 134}.

| | Valori anomali | |
|---------------------|--|---------------------------------------|
| Glicemia a digiuno | Glicemia a digiuno anomala: tra 6,1 e 7 mmol/l (110-125 mg/dl) | |
| | Diabete: \geq 7,0 mmol/l (126 mg/dl) | |
| Lipidi | Colesterolo totale | Senza diabete: > 5 mmol/l (190 mg/dl) |
| | | Con diabete: > 4,5 mmol/l (175 mg/dl) |
| | Colesterolo LDL | Senza diabete: > 3 mmol/l (115 mg/dl) |
| | | Con diabete: > 2,5 mmol/l (100 mg/dl) |
| Pressione arteriosa | Senza diabete: > 140/90 mmHg | |
| | Con diabete: > 130/80 mmHg | |

- storia familiare di precoci MCV, diabete o altre patologie correlate;
- abitudine al fumo;
- peso e altezza al fine di calcolare l'indice di massa corporea (BMI) e circonferenza vita;
- glicemia a digiuno;
- profilo lipidico a digiuno: colesterolo totale, trigliceridi, colesterolo LDL (da calcolare) e HDL;
- pressione arteriosa (misurata due volte e calcolando la media), frequenza cardiaca, auscultazione di cuore e polmone, polsi periferici;
- ECG.

I valori normali e anormali di glicemia a digiuno, profilo lipidico a digiuno e pressione arteriosa sono riportati nella Tabella III.

Si raccomanda che le misurazioni siano prese alla prima visita e comunque prima della prescrizione iniziale di farmaci antipsicotici (Fig. 2). La frequenza delle valutazioni dipenderà dalla storia clinica del paziente e dalla prevalenza dei fattori di rischio basale.

Per i pazienti con valutazione di base normale, si consiglia di ripetere gli esami biochimici a 6 e 12 settimane dall'inizio del trattamento, ed in seguito almeno una volta l'anno. La frequenza delle valutazioni dipenderà dalla presenza di fattori di rischio e dalle alterazioni rilevate. Durante la fase iniziale del trattamento, è importante misurare il peso ogni settimana, per individuare i soggetti che aumentano di peso rapidamente con il trattamento psicotropo.

Nei pazienti con diabete, dovrebbe essere effettuata regolarmente (ogni 3 mesi circa) una valutazione del controllo della glicemia con HbA_{1c} ¹²².

Gestione dei fattori di rischio cardiovascolare

Gli interventi raccomandati per la gestione dei fattori di rischio cardiovascolare sono riassunti nella Figura 2.

Abitudine al fumo

I fumatori dovrebbero essere incoraggiati a smettere di fumare. I soggetti che mostrano disponibilità a smettere possono essere indirizzati ad un servizio specifico in grado di offrire consulenza comportamentale, terapia sostitutiva alla nicotina o altri interventi farmacologici.

L'esperienza pratica ha dimostrato che lo scoraggiare dal fumare pazienti e personale sanitario nei reparti psichiatrici e nelle cliniche è un primo passo utile verso la completa interruzione del fumo ¹²³⁻¹²⁵.

Peso corporeo

Mantenere un peso corporeo adeguato ed una sana alimentazione ed un'attività fisica regolare sono le componenti chiave nella riduzione del rischio cardiovascolare e sono necessari rapidi interventi nei pazienti che, al momento della valutazione iniziale, siano in sovrappeso o mostrino segni di aumento di peso precoce con farmaci antipsicotici.

Ai pazienti dovrebbe essere consigliata una riduzione del peso corporeo se presentano:

- BMI > 25 kg/m² (soprattutto se il BMI > 30 kg/m²);
- circonferenza addominale > 88 cm nelle donne o > 102 cm negli uomini.

Una recente meta-analisi su 10 studi clinici randomizzati che hanno preso in esame un totale di 482 pazienti trattati ha valutato l'efficacia dei cambiamenti dello stile di vita. Gli studi, protratti per 2-6 mesi e hanno incluso studi sulla prevenzione dell'aumento di peso a seguito di un trattamento farmacologico così come il trattamento dell'obesità, hanno evidenziato una riduzione statisticamente significativa del peso corporeo di circa 2,5 kg grazie al solo cambiamento dello stile di vita rispetto al trattamento abituale ¹²⁶.

| Gestione del rischio CV in pazienti con MMG |
|---|
| Giorno 1 – Tutti i pazienti al momento della prima visita/inizio terapia (sia mai trattati che già in trattamento) |
| Che cosa fare? |
| Step 1 – Anamnesi: malattia pre-esistente; storia familiare; fumo; esercizio fisico; abitudini alimentari |
| Step 2 – Esame obiettivo: PA; peso; circonferenza addominale; BMI |
| Step 3 – Esami di laboratorio: glucosio e lipidi a digiuno; CT; LDL; HDL; trigliceridi |
| Step 4 – Consigli: smettere di fumare; attenzione al cibo; attività fisica |
| Tutti i valori normali |
| In pazienti in trattamento antipsicotico per > 12 mesi, nei quali tutti le valutazioni siano entro i limiti, ripetere annualmente gli Step 2, 3 e 4 |
| Se paziente mai trattato: nella scelta del farmaco considerare il profilo di rischio cardiometabolico del SGA |
| 6 ^a settimana – Ripetere gli Step 2, 3 e 4 e verificare l'abitudine al fumo. Porre particolare attenzione a pazienti con significativo aumento di peso nelle prime 6 settimane di trattamento (aumento di peso > 7%); in questo caso rivedere la scelta dell'antipsicotico |
| Tutti i valori normali |
| 12 ^a settimana – Ripetere Step 2, 3 e 4 e verificare l'abitudine al fumo |
| Tutti i valori normali |
| Annualmente – Ripetere Step 2, 3 e 4 e verificare l'abitudine al fumo |
| Se tutti i valori normali, ripetere annualmente |
| Almeno un fattore di rischio |
| Uno o più risultati dagli Step 2 e/o 3 fuori dai limiti |
| In pazienti in trattamento antipsicotico per > 12 mesi, nei quali tutte le valutazioni siano entro i limiti, ripetere annualmente gli Step 2, 3 e 4 |
| Se paziente mai trattato: nella scelta del farmaco considerare il profilo di rischio cardiometabolico del SGA |
| Scelta dell'antipsicotico: se in trattamento, rivalutare SGA sia dal punto di vista metabolico che psichiatrico |
| Potrebbe essere necessario un trattamento farmacologico per ridurre i rischi CV. Ove possibile, coinvolgere Medico di Medicina Generale o specialista |
| Peso: il BMI dovrebbe essere ≤ 25 kg/m ² ; circonferenza addominale: M < 102 cm; F < 88 cm |
| In pazienti non diabetici considerare: |
| • riduzione della PA ($\leq 140/90$ mmHg) |
| • statine per raggiungere un livello di CT ≤ 5 mmol/l (190 mg/dl) e LDL ≤ 3 mmol/l (115 mg/dl) |
| In pazienti diabetici, rinviare a Medico di Medicina Generale o allo specialista per raggiungere: |
| • HbA _{1c} < 7% |
| • PA $\leq 130/80$ mmHg |
| • Statine: CT $\leq 4,5$ mmol/l (175 mg/dl); LDL $\leq 2,5$ mmol/l (100 mg/dl) |
| Definire con Medico di Medicina Generale/diabetologo/specialista le modalità di follow-up |
| CV: cardiovascolare; PA: pressione arteriosa; pz.: pazienti; CT: colesterolo totale. |

FIGURA 2.

Gestione del rischio cardiovascolare in pazienti con disturbi mentali gravi. *Management of cardiovascular risk in patients with severe mental disorders.*

Dovrebbe essere preso in considerazione l'intervento di un nutrizionista/dietista/*personal trainer* o un programma di cambiamento dello stile di vita^{123 127-129}. La consulenza dovrebbe includere informazioni sull'importanza di un'alimentazione sana e di un regolare esercizio fisico⁵⁵.

Ai pazienti devono essere raccomandati 30 minuti al giorno di attività fisica moderatamente vigorosa – almeno una breve passeggiata – per buona parte della settimana. Occorre prendere in considerazione lo *switch* ad altro antipsicotico quando un individuo mostri un significativo

aumento di peso, soprattutto in casi in cui la risposta terapeutica è limitata.

Diversi agenti farmacologici sono stati testati per prevenire o minimizzare l'aumento di peso indotto da antipsicotici. Nessun farmaco si è dimostrato particolarmente efficace ma una revisione sistematica recente ha mostrato che ci sono risultati preliminari su come la metformina possa limitare l'aumento di peso in pazienti adulti ed adolescenti in trattamento con antipsicotici atipici^{130 131}. Anche se sono necessari studi più ampi e di più lunga durata, la metformina può essere presa in considerazione in pazienti con fattori di rischio aggiuntivi, come storia personale o familiare di disfunzione metabolica.

Diabete e glicemia a digiuno

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito il diabete come una glicemia a digiuno maggiore o uguale a 7 mmol/l (126 mg/dl)^{119 132-134}. In un individuo asintomatico, la diagnosi deve essere confermata con una seconda misurazione a digiuno in un'altra giornata. La valutazione dell'HbA_{1c} potrebbe essere utilizzato in futuro per la diagnosi di diabete¹³⁵.

In tutte le forme di diabete, l'inadeguato controllo della glicemia determina le complicazioni del diabete. Tali complicazioni includono neuropatia diabetica, retinopatia diabetica, nefropatia diabetica e un aumentato rischio di infezione. L'obiettivo del controllo metabolico dovrebbe essere quello di raggiungere livelli di HbA_{1c} al di sotto del 7% dell'emoglobina totale.

I pazienti con diabete di tipo 2 necessitano probabilmente di un'ulteriore gestione farmacologica, ma questa non dovrebbe differire rispetto alla popolazione generale, per la quale sono disponibili le LG dell'EASD e dell'American Diabetes Association (ADA)¹²².

I centri di assistenza psichiatrica dovrebbero cooperare con i centri diabetologici per stabilire una cura condivisa per i pazienti con malattia mentale e diabete. Per i pazienti che richiedono un trattamento insulinico un infermiere educatore di un centro diabetologico dovrebbe essere disponibile a richiesta per i pazienti nelle unità di psichiatria.

I pazienti con diabete diagnosticato dovrebbero essere visitati regolarmente da un diabetologo come richiesto a seconda della terapia utilizzata. Glicemia a digiuno e HbA_{1c} dovrebbero essere valutati periodicamente (circa ogni 3-6 mesi). Una valutazione annuale dovrebbe includere la valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare, l'escrezione urinaria di albumina e creatinina sierica, una visita oculistica con la fotografia del fondo oculare, ed esame del piede al fine di diagnosticare precocemente i primi segni di complicanze¹²².

Il trattamento insulinico dovrebbe essere iniziato e monitorato da professionisti sanitari con esperienza nella

gestione del diabete. Particolare attenzione dovrebbe essere data alla prevenzione dell'ipoglicemia in pazienti in trattamento insulinico. Per un'ottimale prevenzione dell'ipoglicemia è consigliabile il coinvolgimento di famiglia e curanti del paziente nel processo di educazione su rischi e conseguenze dell'ipoglicemia. L'educazione dei pazienti insulinici dovrebbe includere il monitoraggio del glucosio nel sangue e l'adattamento delle dosi di insulina in base ai valori registrati.

I pazienti con alterata glicemia a digiuno, definita dall'OMS come glucosio a digiuno tra 6,1 e 7 mmol/l (110-125 mg/dl), sono ad alto rischio di diabete e aumento del rischio di MCV ed è pertanto necessario assicurarsi che questi soggetti siano sottoposti a monitoraggio annuale dei livelli di glucosio e di rischio MCV^{122 133 134}. In presenza di diversi fattori di rischio cardiovascolare in soggetti con MMG, dovrebbe essere considerato un monitoraggio più stretto.

Diversi studi hanno dimostrato che l'intervento sugli stili di vita è efficace nella prevenzione del diabete di tipo 2^{136 137}.

Questi interventi incidono sulla dieta, con conseguente perdita di peso e sull'aumento dell'attività fisica. I principi di tali programmi sono simili a quelli utilizzati nei programmi di cambiamento dello stile di vita in soggetti con MMG sopra descritti. Pertanto, essi dovrebbero produrre benefici in termini di prevenzione del diabete sebbene non sia stato formalmente testato nei soggetti con MMG.

Il Diabetes Prevention Program ha anche dimostrato che la metformina è associata ad una riduzione nel diabete episodico. Per la prevenzione del diabete, una Consensus Development Panel raccomanda l'uso di metformina solo per i soggetti ad altissimo rischio (quelli con alterazione del glucosio a digiuno e tolleranza al glucosio compromessa combinate, obesi e di età inferiore ai 60 anni con almeno un altro fattore di rischio per il diabete). Inoltre, il gruppo ha evidenziato che, nel Diabetes Prevention Program, la metformina è stata più efficace rispetto al solo cambiamento dello stile di vita nei soggetti con BMI di almeno 35 kg/m² e di età inferiore ai 60 anni³⁸.

Ci sono evidenze preliminari circa il fatto che la metformina migliori la sensibilità all'insulina, i livelli di glucosio e di HbA_{1c} nei soggetti con MMG^{130 131}. In assenza di studi a lungo termine su una terapia combinata antipsicotici-metformina, l'uso di metformina in pazienti ad alto rischio potrà essere preso in considerazione.

Profilo lipidico a digiuno

La gestione di livelli elevati di lipidi a digiuno dovrebbe essere effettuata nel contesto della valutazione del rischio cardiovascolare totale (Fig. 1). I livelli *target* di colesterolo totale e colesterolo LDL sono, rispettivamente, inferiore a 5 mmol/l (190 mg/dl) e inferiore a 3 mmol/l (115 mg/dl). Per i pazienti con malattia cardiovascolare o diabete sono

raccomandati valori più rigidi: < 4,5 mmol/l (175 mg/dl) e < 2,5 mmol/l (100 mg/dl) (Tab. III). I pazienti dovrebbero essere incoraggiati a mangiare carne magra e pesce e a ridurre i prodotti lattiero-caseari grassi e a sostituire i grassi saturi con grassi monoinsaturi e polinsaturi di origine vegetale o marina⁵⁵. I soggetti con livelli di colesterolo moderatamente elevati possono raggiungere i livelli prefissati mediante la sola dieta, mentre altri potrebbero necessitare di terapie ipolipidizzanti, di solito con statine. Il trattamento con statine ha dimostrato di essere efficace nella gestione della dislipidemia nei pazienti con MMG^{139,140}. Gli psichiatri che si occupano della gestione dei lipidi dovrebbero essere consapevoli della necessità di testare per la funzionalità epatica e per la creatinina chinasi.

Se il rischio cardiovascolare totale è elevato (punteggio $\geq 5\%$ sui 10 anni per MCV fatale), allora il colesterolo totale deve essere ridotto a livelli inferiori di 5,0 mmol/l o inferiori di 4,5 mmol/l nei soggetti con malattia cardiovascolare o diabete conclamato.

Pressione arteriosa

Una pressione arteriosa elevata è spesso assente nei pazienti gravemente malati di mente. Sono raccomandati livelli di pressione arteriosa inferiori a 140/90 mmHg.

Per ridurre una pressione moderatamente elevata possono essere sufficienti cambiamenti nello stile di vita, come smettere di fumare, ridurre l'assunzione di sale, ridurre il peso ed un maggiore esercizio fisico; alcuni pazienti sembrano comunque richiedere una terapia farmacologica. LG Europee recentemente aggiornate sottolineano l'importanza della scelta del farmaco antipertensivo più adatto alle esigenze individuali del paziente^{55,141}.

Gestione degli effetti negativi legati alla terapia farmacologica sui fattori di rischio per malattie cardiovascolari

La scelta del trattamento psicotropo dovrebbe tenere conto dei potenziali effetti sui fattori di rischio per MCV, come il peso, i livelli di glucosio ed i profili lipidici, soprattutto in pazienti sovrappeso o diabetici o che siano ad alto rischio totale per MCV. Il processo decisionale clinico è sempre complesso e deve tener conto anche degli aspetti dell'efficacia. Un dilemma può sorgere con la clozapina, che è raccomandata da molte LG come antipsicotico di scelta per i soggetti con schizofrenia resistente, in quanto la clozapina è associata con il più alto rischio di aumento di peso e fattori di rischio correlati a MCV.

Sintesi e conclusione

L'EPA, in collaborazione con l'EASD e l'ESC, ha pubblicato questo documento con l'obiettivo di migliorare

la cura dei pazienti affetti da MMG. L'intenzione è di avviare una cooperazione ed un'assistenza condivisa tra i diversi operatori sanitari coinvolti nell'assistenza a pazienti con MMG ed accrescere la consapevolezza tra gli psichiatri ed i medici di cure primarie della necessità di monitorare ed eventualmente trattare un aumento dei fattori di rischio cardiovascolare e diabetico.

Inoltre, le istituzioni accademiche coinvolte in questo documento desiderano puntualizzare che sono necessari ulteriori studi in merito ai problemi cardiovascolari dei soggetti con MMG ed al loro trattamento.

Ringraziamenti

Gli Autori desiderano ringraziare tutti i membri e il personale della *European Psychiatric Association* (EPA), della *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) e della *European Society of Cardiology* (ESC) che hanno contribuito alla realizzazione del *Position Paper*.

Conflitto di interessi

Questo *Position Paper* è stato scritto senza il finanziamento di aziende farmaceutiche. M. De Hert è stato consulente, ha ricevuto *grants*, ed ha fatto parte degli *speakers/advisory boards* di Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck JA, Pfizer e Sanofi-Aventis. J.M. Dekker ha ricevuto borse di studio e *grants* da Astra Zeneca, Bayer, Merck & Co. Inc., Novartis, Novo Nordisk, e Pfizer. K.G. Kahl ha ricevuto *grants* da Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb, Wyeth e Otsuka. D. Wood ha ricevuto borse di studio, fa parte dell'*advisory board* ed ha tenuto *invited lectures* per conto di Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Sanofi-Aventis, Schering Plough, Servier Laboratoires e Sun Pharma, in India. R.I.G. Holt è stato consulente ed ha ricevuto finanziamenti per partecipare a conferenze o commissioni consultive per Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Novo Nordisk. H.-J. Möller ha ricevuto borse di studio ed è consulente di Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Lundbeck, Merck, Novartis, Organon, Pfizer, Sanofi-Aventis, Sepracor, Servier e Wyeth.

Bibliografia

- 1 Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, et al. *Cormorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy and research challenges*. *J Clin Psychiatry* 2008;69:514-9.
- 2 Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E, et al. *Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder*. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:713-20.

- 3 Leucht S, Burkard T, Henderson J, et al. *Physical illness and schizophrenia*. Acta Psychiatr Scand 2007;116:317-33.
- 4 Surtees PG, Wainwright NWJ, Luben RN, et al. *Depression and ischemic heart disease mortality: evidence from the EPIC-Norfolk United Kingdom Prospective Cohort Study*. Am J Psychiatry 2008;165:515-23.
- 5 Saha S, Chant D, McGrath J. *A systematic review of mortality in schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry 2007;64:1123-31.
- 6 Brown AD, Barton DA, Lambert GW. *Cardiovascular abnormalities in patients with major depressive disorder: autonomic mechanisms and implications for treatment*. CNS Drugs 2009;23:583-602.
- 7 Brown LC, Majumdar SR, Newman SC, et al. *History of depression increases risk of type 2 diabetes in younger adults*. Diabetes Care 2005;28:1063-7.
- 8 Brown S. *Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis*. Br J Psychiatry 1997;171:502-8.
- 9 Carnethon MR, Biggs ML, Barzilay JL, et al. *Longitudinal association between depressive symptoms and incident type 2 diabetes mellitus in older adults. The Cardiovascular Health Study*. Arch Intern Med 2007;167:801-8.
- 10 Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, et al. *Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia*. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl 7):4-18.
- 11 Cohen D, Stolk RP, Grobbee DE, et al. *Hyperglycemia and diabetes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders*. Diabetes Care 2006;29:786-91.
- 12 Hennekens CH. *Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease*. Am Heart J 2005;151:598-603.
- 13 Osborn DP, Levy G, Nazareth I, et al. *Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database*. Arch Gen Psychiatry 2007;64:242-9.
- 14 Ösby U, Correia N, Brandt L, et al. *Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden*. Schizophr Res 2000;45:21-8.
- 15 Ösby U, Correia N, Brandt L, et al. *Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm County, Sweden: cohort study*. BMJ 2000;321:483-4.
- 16 Citrome L, Yeomans D. *Do guidelines for severe mental illness promote physical health and well-being?* J Psychopharmacol 2005;19:102-9.
- 17 Correll CU. *Balancing efficacy and safety in the treatment with antipsychotics*. CNS Spectr 2007;12(Suppl 17):12-20.
- 18 Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, et al. *Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs*. J Clin Psychiatry 2006;67:575-83.
- 19 De Hert M, Falissard B, Mauri M, et al. *Epidemiological study for the evaluation of metabolic disorders in patients with schizophrenia: the METEOR Study*. Eur Neuropsychopharmacol 2008;18(Suppl 4):S444.
- 20 De Hert M, Schreurs V, Sweers K, et al. *Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review*. Schizophr Res 2008;101:295-303.
- 21 De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, et al. *Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review*. World Psychiatry 2009;8:15-22.
- 22 Meyer JM, Davis VG, Goff DC, et al. *Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1*. Schizophr Res 2008;101:273-86.
- 23 Meyer JM, Stahl SM. *The metabolic syndrome and schizophrenia*. Acta Psychiatr Scand 2009;119:4-14.
- 24 Newcomer JW. *Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects. A comprehensive literature review*. CNS Drugs 2005;19(Suppl 1):1-93.
- 25 Newcomer JW. *Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk*. J Clin Psychiatry 2007;68(Suppl 4):8-13.
- 26 Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. *Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk?* Acta Psychiatr Scand 2009;119:171-9.
- 27 American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes - 2009*. Diabetes Care 2009;32(Suppl 1):S13-61.
- 28 Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, et al. *Guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 1: Acute treatment of schizophrenia*. World J Biol Psychiatry 2005;6:132-91.
- 29 Haddad PM, Sharma SG. *Adverse effects of atypical antipsychotics; differential risk and clinical implications*. CNS Drugs 2007;21:911-36.
- 30 Henderson DC. *Schizophrenia and comorbid metabolic disorders*. J Clin Psychiatry 2005;66(Suppl 6):11-20.
- 31 Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. *The atypical antipsychotic therapy and metabolic issues national survey*. J Clin Psychopharmacol 2004;24:1-6.
- 32 Scheen AJ, De Hert MA. *Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics*. Diabetes Metab 2007;33:169-75.
- 33 Scheen A, van Winkel R, De Hert M. *Traitement neuroleptique et troubles metaboliques*. Med Mal Metabol 2008;2:593-9.
- 34 MMGth M, Hokins D, Peveler R, et al. *First versus second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis*. Br J Psychiatry 2008;192:406-11.
- 35 Tschoner A, Engl J, Laimer MS, et al. *Metabolic side effects of antipsychotic medication*. Int J Clin Pract 2007;61:1356-70.
- 36 vanWinkel R, De Hert M, Wampers M, et al. *Major changes in glucose metabolism including new-onset diabetes within 3 months after initiation or switch of atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder*. J Clin Psychiatry 2008;69:472-9.

- 37 van Winkel R, van Os J, Celic I, et al. *Psychiatric diagnosis as an independent risk factor for metabolic disturbance. Results from a comprehensive, naturalistic screening program.* J Clin Psychiatry 2008;69:1319-27.
- 38 Berken GH, Weinstein DO, Stern WC. *Weight gain: a side effect of tricyclic antidepressants.* J Affect Disord 1984;7:133-8.
- 39 Bjornorp P. *Stress and cardiovascular disease.* Acta Physiol Scand Suppl 1997;640:144-8.
- 40 Cassidy F, Ahearn E, Carroll BJ. *Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients.* Am J Psychiatry 1999;156:1417-20.
- 41 Hill Golden S, Lazo M, Carnethon M, et al. *Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes.* JAMA 2008;299:2751-9.
- 42 Holt R, Peveler R. *Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs.* Diabetes Obes Metab 2009;11:665-79.
- 43 Kahl KG, Bester M, Greggersen W, et al. *Visceral fat disposition and insulin sensitivity in depressed women with and without borderline personality disorder.* Psychosom Med 2005;67:407-12.
- 44 Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, et al. *Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.* Psychosom Med 2004;66:316-22.
- 45 McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, et al. *Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications.* Ann Clin Psychiatry 2005;17:83-93.
- 46 McIntyre RS, Sozycynska JK, Konarski JZ, et al. *The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms.* Expert Opin Drug Saf 2006;5:157-68.
- 47 Rubin RR, Ma Y, Marrero DG, Peyrot M, et al. *Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program.* Diabetes Care 2008;31:420-6.
- 48 Sahota DP, Knowler W, Looker H. *Depression, diabetes and glycemic control in an American Indian Community.* J Clin Psychiatry 2008;69:800-9.
- 49 van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D. *Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder.* Bipolar Disord 2008;10:342-8.
- 50 Bech P, Vendsborg PJ, Rafaelson OJ. *Lithium maintenance treatment of manic-melancholic patients: its role in the daily routine.* Acta Psychiatr Scand 1976;53:70-81.
- 51 Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, et al. *Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients.* J Psychiatr Res 2003;37:193-220.
- 52 Druss BG. *Improving medical care for persons with serious mental illness: challenges and solutions.* J Clin Psych 2007;68(Suppl 4):40-4.
- 53 Mackin P, Bishop D, Watkinson H. *A prospective study of monitoring practices for metabolic disease in antipsychotic-treated community psychiatric patients.* BMC Psychiatry 2007;25:7-28.
- 54 Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, et al. *Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline.* Schizophr Res 2006;86:15-22.
- 55 Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary.* Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil 2007;14(Suppl 2):E1-40.
- 56 Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, et al. *Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years.* J Affect Disord 2002;68:167-81.
- 57 Brown S, Inskip H, Barraclough B. *Causes of the excess mortality of schizophrenia.* Br J Psychiatry 2000;177:212-7.
- 58 Capasso RM, Lineberry TW, Bostwick JM, et al. *Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: An Olmsted County, Minnesota cohort: 1950-2005.* Schizophr Res 2008;98:287-94.
- 59 Colton CW, Manderscheid RW. *Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states.* Prev Chronic Dis 2006;3:A42.
- 60 Lawrence DM, Holman CD, Jablensky AV, et al. *Death rate from ischemic heart disease in Western Australian psychiatric patients 1980-1998.* Br J Psychiatry 2003;182:31-6.
- 61 Fenton WS, Stover ES. *Mood disorders: cardiovascular and diabetes comorbidity.* Curr Opin Psychiatry 2006;19:421-7.
- 62 Pratt L, Ford D, Crum R, et al. *Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction.* Circulation 1996;94:3123-9.
- 63 Arango C, Bobes J, Aranda P, et al. *A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: findings from the CLAMORS study.* Schizophr Res 2008;104:1-12.
- 64 Bobes J, Arango C, Aranda P, et al. *Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study.* Schizophr Res 2007;90:162-73.
- 65 Correll CU. *Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents.* J Clin Psychiatry 2008;69(Suppl 4):26-36.
- 66 Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, et al. *Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study.* Schizophr Res 2008;105:175-87.
- 67 De Hert M, vanWinkel R, Van Eyck D, et al. *Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study.* Clin Pract Epidemiol Ment Health 2006;2:14.
- 68 Katon WJ. *The comorbidity of diabetes and depression.* Am J Med 2008;121(11 Suppl 2):S8-15.
- 69 Maina G, Salvi V, Vitalucci A, et al. *Prevalence and corre-*

- lates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorders. *J Affect Disord* 2008;110:149-55.
- ⁷⁰ Kissebah AH. *Intra-abdominal fat: is it a major factor in developing diabetes and coronary artery disease?* *Diab Res Clin Pract* 1996;30:25-30.
- ⁷¹ Peiris AN, Sothmann MS, Hoffmana RG, et al. *Adiposity, fat distribution, and cardiovascular risk.* *Ann Int Med* 1989;110:867-72.
- ⁷² Thakore JH, Richards PJ, Reznick RH, et al. *Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computer tomography.* *Biol Psychiatry* 1997;41:1140-2.
- ⁷³ Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, et al. *Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia.* *Int J Obes* 2002;26:137-41.
- ⁷⁴ Chrousos GP. *The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuroendocrine and target tissue-related causes.* *Int J Obes* 2000;24:S50-5.
- ⁷⁵ Heuser I. *The hypothalamic-pituitary-adrenal system in depression.* *Pharmacopsychiatry* 1998;31:10-3.
- ⁷⁶ Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. *Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy.* *Circulation* 1999;99:2192-217.
- ⁷⁷ Nasrallah HA. *Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles.* *Mol Psychiatry* 2008;13:27-35.
- ⁷⁸ Holt RIG, Bushe C, Citrome L. *Diabetes and schizophrenia 2005: are we any closer to understanding the link?* *J Psychopharmacol* 2005;19:56-65.
- ⁷⁹ Eaton WW, Armenian H, Gallo J, et al. *Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study.* *Diabetes Care* 1996;19:1097-102.
- ⁸⁰ Lamberti JS, Crilly JF, Maharaj K, et al. *Prevalence of diabetes mellitus among outpatients with severe mental disorders receiving atypical antipsychotic drugs.* *J Clin Psychiatry* 2004;65:702-6.
- ⁸¹ Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, et al. *Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study.* *BMJ* 2006;333:224.
- ⁸² Cohen D, Huinink S. *Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus in child and adolescent psychiatry.* *CNS Drugs* 2007;21:1035-8.
- ⁸³ Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, et al. *Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics.* *Bipolar Disord* 2008;10:788-97.
- ⁸⁴ Kryzhanovskaya LA, Robertson-Plouch CK, Xu W, et al. *The safety of olanzapine in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder: a pooled analysis of 4 clinical trials.* *J Clin Psychiatry* 2009;70:247-58.
- ⁸⁵ Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, et al. *Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia.* *Schizophr Bull* 2008;34:60-71.
- ⁸⁶ Nicol G, Haupt D, Flavin K, et al. *Preliminary results of the MEAC study: metabolic effects of antipsychotics in children.* *Schizophr Bull* 2009;35(Suppl 1):32.
- ⁸⁷ Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. *Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis.* *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
- ⁸⁸ Allison DB, Newcomer JW, Dunn AL, et al. *Obesity among those with mental disorders: a National Institute of Mental Health meeting report.* *Am J Prev Med* 2009;36:341-50.
- ⁸⁹ Citrome L, Holt RIG, Zachry WM, et al. *Risk of treatment-emergent diabetes mellitus in patients receiving antipsychotics.* *Ann Pharmacother* 2007;41:1593-603.
- ⁹⁰ Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, et al. *A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls.* *Schizophr Res* 2005;80:45-53.
- ⁹¹ Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al. *Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial.* *Lancet* 2008;371:1085-97.
- ⁹² Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. *Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis.* *Lancet* 2009;373:31-41.
- ⁹³ Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia.* *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
- ⁹⁴ Kinon BJ, Kaiser CJ, Ahmed S, et al. *Association between early and rapid weight gain and change in weight over one year of olanzapine therapy in patients with schizophrenia and related disorders.* *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:255-8.
- ⁹⁵ Simon V, vanWinkel R, De Hert M. *Are weight gain and metabolic sideeffects of atypical antipsychotics dose-dependent? A literature review.* *J Clin Psychiatry* 2009;70:1041-50.
- ⁹⁶ Stunkard AJ, Myles MS, Allison KC. *Depression and obesity.* *Biol Psychiatry* 2003;54:330-7.
- ⁹⁷ Holt RIG. *Severe mental illness, antipsychotic drugs and the metabolic syndrome.* *Br J Diab Vasc Disease* 2006;6:199-204.
- ⁹⁸ Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, et al. *Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic.* *Am J Psychiatry* 2006;163:611-22.
- ⁹⁹ Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, et al. *Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia.* *Psychopharmacology* 2006;186:572-8.
- ¹⁰⁰ Holt RIG, Peveler RC. *Antipsychotic drugs and diabetes - an application of the Austin Bradford Hill criteria.* *Diabetologia* 2006;49:1467-76.

- ¹⁰¹ Bushe CJ, Leonard BE. *Blood glucose and schizophrenia: a systematic review of prospective randomized clinical trials.* J Clin Psychiatry 2007;68:1682-90.
- ¹⁰² Osborn DP, Wright CA, Levy G, et al. *Relative risk of diabetes, dyslipidaemia, hypertension and the metabolic syndrome in people with severe mental illnesses: systematic review and meta-analysis.* BMC Psychiatry 2008;8:84.
- ¹⁰³ Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. *Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death.* N Engl J Med 2009;360:225-35.
- ¹⁰⁴ Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, et al. *Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia.* J Psychopharmacol 2007;21:357-73.
- ¹⁰⁵ Canadian Diabetes Association. *Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada.* Can J Diabetes 2008;32(Suppl 1):S1-20.
- ¹⁰⁶ Citrome L. *Risk-benefit analysis of available treatments for schizophrenia.* Psychiatric Times 2007;1:27-30.
- ¹⁰⁷ Cohn TA, Sernyak MJ. *Metabolic monitoring for patients treated with antipsychotic medications.* Can J Psychiatry 2006;51:492-501.
- ¹⁰⁸ De Hert M, van Eyck D, De Nayer A. *Metabolic abnormalities associated with second generation antipsychotics: fact or fiction? Development of guidelines for screening and monitoring.* Int Clin Psychopharmacol 2006;21(Suppl 2):11-5.
- ¹⁰⁹ De Nayer A, De Hert M, Scheen A, et al. *Belgian consensus on metabolic problems associated with atypical antipsychotics.* Int J Clin Pract 2005;9:130-7.
- ¹¹⁰ Marder SR, Essock SM, Miller AL, et al. *Physical health monitoring of patients with schizophrenia.* Am J Psychiatry 2004;161:1334-49.
- ¹¹¹ Sáiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, et al. *Consensus on physical health of patients with schizophrenia from the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry.* Actas Esp Psiquiatr 2008;36:251-64.
- ¹¹² vanWinkel R, De Hert M, Van Eyck D, et al. *Screening for diabetes and other metabolic abnormalities in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: evaluation of incidence and screening methods.* J Clin Psychiatry 2006;67:1493-500.
- ¹¹³ Waterreus AJ, Laugharne JD. *Screening for the metabolic syndrome in patients receiving antipsychotic treatment: a proposed algorithm.* Med J Aust 2009;190:185-9.
- ¹¹⁴ Buckley PF, Miller DD, Singer B. *Clinicians' recognition of the metabolic adverse effects of antipsychotic medications.* Schizophr Res 2005;79:281-8.
- ¹¹⁵ Haupt DW, Rosenblatt LC, Kim E, et al. *Prevalence and predictors of lipid and glucose monitoring in commercially insured patients treated with second-generation antipsychotic agents.* Am J Psychiatry 2009;166:345-53.
- ¹¹⁶ Bruggeman R, Schorr S, Van der Elst K, et al. *Costeffectiveness of screening for diabetes in a cohort of patients with schizophrenia.* Schizophr Res 2008;102:161-2.
- ¹¹⁷ NICE. *Schizophrenia Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care.* 2008; online: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action = download& o = 42139> (site consulted on 1st July 2009).
- ¹¹⁸ American Association of Clinical Endocrinologists 2007. *Medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. AACE Diabetes Mellitus Guidelines.* Endocr Pract 2007;13(Suppl 1):3-68.
- ¹¹⁹ Cahn W, Ramlal D, Bruggeman R, et al. *Prevention and treatment of somatic complications arising from the use of antipsychotics.* Tijdschr Psychiatr 2008;50:579-91.
- ¹²⁰ Taxis K, Schorr S, Fouchier M, et al. *Is it appropriate to use cardiovascular risk scores in patients with psychotic disorders?* Schizophr Res 2008;102:169.
- ¹²¹ Daniels SR, Greer FR, the Committee on Nutrition. *Lipid screening and cardiovascular health in childhood.* Pediatrics 2008;122:198-208.
- ¹²² American Diabetes Association. *Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes.* Diabetes Care 2004;27:596-601.
- ¹²³ Faulkner G, Taylor A, Munro S, et al. *The acceptability of physical activity programming within a smoking cessation service for individuals with severe mental illness.* Patient Educ Couns 2007;66:123-6.
- ¹²⁴ MMGth RC, Lindenmayer JP, Davis JM, et al. *Cognitive and antismoking effects of varenicline in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder.* Schizophr Res 2009;110:149-55.
- ¹²⁵ Ussher MH, Taylor A, Faulkner G. *Exercise interventions for smoking cessation.* Cochrane Database Syst Rev 2008;4:CD002295.
- ¹²⁶ Álvarez-Jiménez M, Hetrick S, González-Blanch C, et al. *Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.* Br J Psychiatry 2008;193:101-7.
- ¹²⁷ Faulkner G, Soundy AA, Lloyd K. *Schizophrenia and weight management: a systematic review of interventions to control weight.* Acta Psychiatr Scand 2003;108:324-32.
- ¹²⁸ Faulkner G, Cohn TA. *Pharmacologic and nonpharmacologic strategies for weight gain and metabolic disturbance in patients treated with antipsychotic medications.* Can J Psychiatry 2006;51:502-11.
- ¹²⁹ Faulkner G, Cohn T, Remington G. *Interventions to reduce weight gain in schizophrenia.* Schizophr Bull 2007;33:654-6.
- ¹³⁰ Miller LJ. *Management of atypical antipsychotic drug-induced weight gain focus on metformin.* Pharmacotherapy 2009;29:725-35.
- ¹³¹ Wu RR, Zhao JP, Jin H, et al. *Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial.* JAMA 2008;299:185-93.
- ¹³² American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus.* Diabetes Care 2009;32(Suppl 1):S63-7.

- ¹³³ Farouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, et al. *The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group*. *Diabetologia* 2006;49:822-7.
- ¹³⁴ World Health Organisation. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia*. Report of a WHO/IDF Consultation 2006.
- ¹³⁵ The International Expert Committee. *International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes*. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
- ¹³⁶ Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- ¹³⁷ Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- ¹³⁸ Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. *Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care*. *Diabetes Care* 2007;30:753-9.
- ¹³⁹ De Hert M, Kalnicka D, van Winkel RM, et al. *Treatment with rosuvastatin for severe dyslipidemia in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder*. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1889-96.
- ¹⁴⁰ Hanssens L, De Hert M, Kalnicka D, et al. *Pharmacological treatment of severe dyslipidaemia in patients with schizophrenia*. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:43-9.
- ¹⁴¹ Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. *Guidelines for the management of arterial hypertension*. *Eur Heart J* 2007;28:1462-536.