

Benefici dell'aripiprazolo in associazione con basse dosi di clozapina in un caso di sindrome metabolica

Benefit of aripiprazole in association with a low dose of clozapine in a case of metabolic syndrome

S. De Vivo, A. Zuccaro, A. Ventimiglia

Casa di cura "Villa dei Gerani", Catania

Summary

Second generation antipsychotic drugs are associated with significant weight gain, hyperlipidemia and diabetes, according to several studies. We report the case of young woman 21 years old suffering of paranoid schizophrenia, who unsuccessfully treated during three years, reached a great improving in symptomatology with Clozapine. This treatment unfortunately led to

a full-blown metabolic syndrome, therefore aripiprazole (15 mg) was started on the basis of its known little effect on weight. At the same time, clozapine's dose was slowly reduced up to 50 mg/day. Described treatment allowed both stabilization of clinical symptoms and improvement in metabolic parameters.

Key words

Metabolic syndrome • Clozapine • Aripiprazole

Riassunto

Come evidenziato in diversi studi, gli antipsicotici di seconda generazione sono stati associati a significativi aumenti di peso, diabete, morte dovuta a chetoacidosi e alterazione del metabolismo lipidico. Riportiamo il caso di una giovane donna di anni 21 giunta alla nostra osservazione, affetta da "schizofrenia paranoide", trattata con scarso successo per circa tre anni, che ha raggiunto un miglioramento della sintomatologia con clozapina. Sfortunatamente tale terapia ha provocato una con-

clamata sindrome metabolica. Pertanto ha iniziato terapia con aripiprazolo (15 mg) sulla base dei noti suoi scarsi effetti sul peso. Nel contempo il dosaggio della clozapina è stato gradualmente ridotto fino a 50 mg/die. Tale modifica ha permesso una stabilizzazione del quadro clinico con riduzione della sintomatologia ed un miglioramento dei parametri metabolici.

Parole chiave

Sindrome metabolica • Clozapina • Aripiprazolo

Introduzione

Aumento di peso e alterazioni metaboliche rappresentano un problema clinico nei pazienti che assumono antipsicotici di seconda generazione. Sebbene studi clinici ed epidemiologici suggeriscono che le persone affette da schizofrenia hanno una probabilità maggiore di sviluppare aumento ponderale e diabete, anche gli antipsicotici di seconda generazione sono associati ad un elevato rischio di aumento ponderale, dislipidemia e diabete. Studi sugli effetti metabolici degli antipsicotici hanno rilevato che sia gli antipsicotici di prima generazione che quelli di seconda (in particolare clozapina e olanzapina) sono stati associati a significativi aumenti di peso, diabete, morte dovuta a chetoacidosi e alterazione del metabolismo lipidico. L'aumento di peso e l'adiposità addominale rappresentano il punto centrale dell'eziopatogenesi della sindrome metabolica indotta dagli antipsicotici di seconda

generazione. Il meccanismo attraverso cui gli antipsicotici inducono un aumento ponderale include stimolazione dell'appetito, riduzione dell'attività fisica e alterazioni della regolazione metabolica dovute ad alterazione della sensibilità all'insulina e/o della sua secrezione. Quest'ultimo punto può essere spiegato da un'alterazione della regolazione parasimpatica dell'attività delle cellule beta del pancreas dovuta all'affinità degli antipsicotici per i recettori muscarinici oppure da un'alterazione della funzionalità del trasportatore del glucosio nelle cellule. Tra gli antipsicotici di seconda generazione clozapina e olanzapina sono quelli associati al maggior incremento ponderale, quetiapina e risperidone ad un incremento intermedio, mentre ziprasidone e aripiprazolo al minor incremento. Riportiamo di seguito il caso di una giovane donna di anni 21 giunta alla nostra osservazione, affetta da "schizofrenia paranoide".

Correspondence

Casa di cura "Villa dei Gerani", VIII Strada - Zona Industriale Nord, 95121 Catania, Italia • E-mail: simonadevivo@yahoo.com

Caso Clinico

Fino a 6 anni ha vissuto in un istituto in Russia. Racconta il periodo trascorso lì come colmo di eventi traumatici e di aver subito violenze fisiche e psicologiche. Successivamente è stata adottata da genitori italiani. Vive difficoltà di adattamento sia per la lingua che per le relazioni con i coetanei (si sente derisa ed emarginata). All'età di 18 anni evento traumatico mai chiarito. Da quell'evento in poi allucinazioni uditive, delirio di riferimento e persecuzione, abulia, capacità di concentrazione e attenzione assai scadente, bizzarrie comportamentali, anaffettività. La pervasività delle allucinazioni uditive (voci che denigrano, commentano) e del delirio di persecuzione, l'assenza di flashback evidenti fanno escludere il PTSD. In anamnesi non vi è traccia di consumo di droghe, piuttosto è possibile rintracciare una personalità di tipo schizoide. Inizia trattamento farmacologico e psicoterapico. Nel corso di questi tre anni vengono effettuati diversi tentativi farmacologici: in particolare risperidone, olanzapina, aloperidolo, aripiprazolo in monoterapia e politerapia con valproato, antidepressivi e benzodiazepine. Non si nota alcun miglioramento né sulle dispercezioni né sul processo ideativo e sul comportamento. In ragione della resistenza ai farmaci antipsicotici tipici e atipici si inizia terapia con clozapina, nonostante che la precedente terapia avesse già determinato un aumento di peso di circa 12 chili (70 kg). La posologia della clozapina è di circa 300 mg/die. Nel corso di un anno si ottengono significativi risultati sia sulle dispercezioni che progressivamente sul processo ideativo non più focalizzato sugli eventi traumatici vissuti. Man mano si osserva un miglioramento del comportamento, non più caratterizzato dall'ossessiva ricerca di contatto con lo psicoterapeuta, dell'attenzione e della memoria tanto da riuscire a riprendere proficuamente gli studi universitari. Il miglioramento

del quadro psicopatologico non corrisponde purtroppo ad una stabilizzazione del quadro metabolico. Si assiste infatti ad ulteriore aumento di peso fino a raggiungere gli 80 chili, appalesando anche anomalie metaboliche (iperglicemia, iperinsulinemia, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia).

Metodo

Sulla base della conclamata sindrome metabolica e del miglioramento del quadro psicopatologico, si decide di ridurre progressivamente il dosaggio di clozapina, associando al trattamento farmacologico una dieta di 1300 calorie al giorno, con ridotto apporto di carboidrati, ed un aumento dell'attività fisica. La graduale riduzione della clozapina a 150 mg con conseguente riduzione del peso corporeo (da 80 kg a 76 kg), comporta però la comparsa nuovamente di disturbi del pensiero e della percezione. In questo frangente, in considerazione di quanto esposto precedentemente, si decide di non aumentare nuovamente la clozapina, ma di associare a questa aripiprazolo con la prospettiva di poterne ridurre di molto la dose giornaliera. La ragione di questa scelta è legata al minore impatto metabolico di questo antipsicotico rispetto agli altri disponibili nel nostro armamentario terapeutico.

Risultati

Questo intervento ha determinato la risoluzione dei disturbi ideativi e percettivi e un ritorno alle condizioni psicopatologiche precedenti, caratterizzate negativamente dalla difficoltà a relazionarsi con i coetanei. Il programma terapeutico di tipo farmacologico si è sviluppato nel corso di 4 mesi con una progressiva riduzione della clozapina, da un dose iniziale di 150 mg/die, a 50 mg/die,

TABELLA.

Tabella riassuntiva: evoluzione dei parametri metabolici e del peso corporeo nel corso dei 4 mesi di trattamento di clozapina in associazione con aripiprazolo. *Summary table: evolution of metabolic parameters and of body weights during the four months of treatment of clozapine in combination with aripiprazole.*

Tempo	1° mese	2° mese	3° mese	4° mese
	<i>Terapia</i>			
Clozapina (mg/die)	150	100	50	50
Aripiprazolo (mg/die)	10	15	15	15
	<i>Parametri metabolici</i>			
Glicemia (mg%)	132	115	98	92
Insulinemia a digiuno (μU/mol)	30	23	19	15
Trigliceridi (mg%)	243	203	140	110
Colesterolo tot. (mg%)	272	251	208	175
Peso (kg)	76	72	68	65

associandola inizialmente a 10 mg di aripiprazolo, poi aumentati a 15 mg/die. Si è osservato una riduzione del peso corporeo di circa 10 kg nell'arco di 4 mesi circa, un miglioramento dell'umore e dei processi cognitivi e una normalizzazione dei parametri di laboratorio (colesterolemia, trigliceridemia e insulinemia). Persiste invece la difficoltà relazionale.

Discussione e conclusioni

La sindrome metabolica è una patologia caratterizzata da obesità addominale, resistenza insulinica, ipertensione ed alterazioni del metabolismo lipidico associata ad un aumento del 25-30% del rischio di insorgenza di malattie cardiovascolari e della mortalità.

Nei pazienti affetti da schizofrenia il rischio di sviluppare la sindrome metabolica è 2-3 volte superiore rispetto alla popolazione generale. In molti casi, l'aumento di peso e l'adiposità addominale rappresentano il punto centrale dell'eziopatogenesi della sindrome metabolica indotta dagli antipsicotici di seconda generazione. L'aumento dell'adiposità viscerale è infatti direttamente correlato a resistenza insulinica, dislipidemia e rischio di diabete.

Il meccanismo attraverso cui gli antipsicotici inducono un aumento ponderale include stimolazione dell'appetito, riduzione dell'attività fisica e alterazioni della regolazione metabolica dovuta ad alterazione della sensibilità all'insulina e/o della sua secrezione.

L'eziopatogenesi della resistenza insulinica indotta da antipsicotici di seconda generazione non è ancora del tutto compresa, ma sembra che il rischio di insorgenza di sindrome metabolica e diabete sia strettamente correlato all'incremento ponderale. Poiché tali patologie comportano un aumento del rischio cardiovascolare occorre informare ed educare il paziente, nonché trattare la sindrome metabolica, se dovesse presentarsi, intervenendo sia sul controllo della dieta e sull'esercizio fisico, sia utilizzando farmaci antipsicotici atipici a basso rischio metabolico. Il caso clinico descritto suggerisce alcune considerazioni. La prima è che l'aumento di peso avviene soprattutto nei primi mesi-anni di terapia con antipsicotici e con alcuni più che con altri. La seconda che l'intervento sull'aumento di peso dovrebbe essere

il più precoce possibile o meglio dovrebbe essere prevenuto. La terza che la sindrome metabolica è strettamente collegata all'aumento di peso e che la clozapina determini aumento di peso in modo dose-dipendente, o meglio che una volta che il peso si è stabilizzato le dosi elevate rendono difficile il dimagrimento. La quarta che l'associazione di aripiprazolo con basse dosi di clozapina sia efficace nel mantenimento del compenso psicopatologico e nel ridurre la possibilità di ricadute psicotiche, consentendo tuttavia il dimagrimento.

Conflitto di interessi

Gli Autori di questo articolo non hanno ricevuto alcun grant.

Bibliografia

- 1 McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, et al. *Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III.* Schizophr Res 2005;80:19-32.
- 2 Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, et al. *Metabolic syndrome in patients with schizophrenia.* J Clin Psychiatry 2003;64:575-9.
- 3 De Nayer A, De Hert M, Scheen A, et al. *Conference report: Belgian consensus on metabolic problems associated with second-generation antipsychotics.* Int J Psychiatry Clin Pract 2005;9:130-7.
- 4 Wirshing DA. *Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications.* J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl 18):13-26.
- 5 Casey DE, Carson WH, Saha AR, et al. *Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study.* Psychopharmacology 2003;166:391-9.
- 6 S. Tighe, T. Dinan. *An overview of the central control of weight regulation and the effect of antipsychotic medication.* J Psychopharmacol 2005;19(Suppl 6):36-46.
- 7 Newcomer JW. *Abnormalities of glucose metabolism associated with atypical antipsychotic drugs.* J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl 18):36-46.
- 8 Citrome L. *Metabolic syndrome and cardiovascular disease.* J Psychopharmacol. 2005;19(Suppl 6):84-93.